



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

**COVID-19 İLİŞKİLİ ARDS GELİŞEN HASTALARDA APRV MODU PRONE  
POZİSYONUNA ALTERNATİF OLABİLİR Mİ?**

**Dr. Ezgi Güngördü**

**İSTANBUL / 2022**





**T.C. SAğLIK BAKANLIğI**

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİğİ**

**COVID-19 İLİŞKİLİ ARDS GELİŞEN HASTALARDA APRV MODU PRONE  
POZİSYONUNA ALTERNATİF OLABİLİR Mİ?**

**Dr. Ezgi Güngördü**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Zafer Çukurova**

**Yardımcı Tez Danışmanı: Doç. Dr. Süleyman Sabaz**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL / 2022**

## 1. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimleri, bilgi birikimi ve yol göstericilikleri ile en iyi şekilde yetişmemiz için çabalayan değerli hocalarım sayın Doç. Dr. Gülsüm Oya Hergünel, Doç. Dr. Zafer Çukurova ve Doç. Dr. Yasemin Tekdöş Şeker'e;

Kliniğe başlangıç ve alışma sürecimden zorlu tez sürecime kadar desteğini her zaman hissettiğim tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Süleyman Sabaz'a

Asistanlığım süresince mesleki deneyim ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, sabır gösteren, yetişmemiz için emek veren kliniğimizin tüm uzmanlarına;

Asistanlığım ve pandeminin zor zamanlarında beraber mücadele ettiğimiz, beraber çalışmaktan ve vakit geçirmekten keyif aldığım Dicle Birtane ve eşkıdemlerim başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Her koşulda desteklerini esirgemeyen annem Zeynep Güngördü'ye, babam Kemal Güngördü'ye, mükemmel kardeşlerim Çağan ve Nazlıcan Güngördü'ye ve şirinlikleri ile hayatımı güzelleştiren Gule ve Şino'ya teşekkür ederim.

Dr. Ezgi Güngördü

Ağustos, 2022

İstanbul

## 2. İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR .....	i
2. İÇİNDEKİLER .....	ii
3. KISALTMALAR .....	iii
4. TABLO LİSTESİ .....	vi
5. ŞEKİL LİSTESİ .....	vii
6. ÖZET .....	viii
7. ABSTRACT .....	ix
8. GİRİŞ .....	1
9. GENEL BİLGİLER.....	3
9.1 COVID-19.....	3
9.1.1 Viroloji .....	3
9.1.2 Patogenez.....	3
9.1.3 Klinik Bulgu ve Semptomlar.....	4
9.1.4 Risk Faktörleri.....	5
9.1.5 Tanı.....	6
9.1.6 Laboratuvar Bulguları.....	6
9.1.7 Radyolojik Bulgular.....	6
9.2 Akut Respiratuar Distress Sendrom (ARDS).....	7
9.2.1 Tanı.....	7
9.2.2 COVID-19 ilişkili ARDS (C-ARDS).....	8
9.3. Koruyucu invaziv mekanik ventilasyon stratejileri.....	10
9.4 PRVC modu.....	10

9.5 Prone Pozisyon.....	11
9.6 APRV modu.....	11
10. GEREÇ VE YÖNTEM .....	13
11. BULGULAR .....	17
12. TARTIŞMA .....	31
13. SONUÇLAR .....	35
14. KAYNAKLAR .....	36
15. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ .....	46
16. EKLER.....	49

### 3. KISALTMALAR

**AKG:** Arteriyel kan gazı

**APACHE II:** The acute physiology and chronic health evaluation score

**APRV:** Airway pressure release ventilation

**ARDS:** Akut respiratuar distres sendrom

**BMI:** Body mass index

**BT:** Bilgisayarlı tomografi

**C-ARDS:** COVID-19 ilişkili ARDS

**CCI:** Charlson comorbidity index

**CO<sub>2</sub>:** Karbondioksit

**CoV:** Koronavirüs

**COVID-19:** 2019 Coronavirus disease

**CRP:** C- reaktif protein

**Cs:** Statik kompliyans

**CXR-SS:** Chest x-ray severity score

**DP:** Driving pressure

**EEF:** End expiratory flow

**EF:** Ejeksiyon fraksiyonu

**EtCO<sub>2</sub>:** End-tidal CO<sub>2</sub>

**HFNO:** High flow nasal oxygen

**HFOV:** High flow oscillatory ventilation

**IMV:** İnvaziv mekanik ventilasyon

**İ:E :** İnspiryum ekspiryum oranı

**NIV:** Non-invaziv ventilasyon

**NMB:** Nöromusküler bloker

**O2:** Oksijen

**OTE:** Orotrakeal entübasyon

**P high:** APRV modunda inspiratuar basınç

**P low:** APRV modunda ekspiratuar basınç

**P/F:** PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> oranı

**PAAG:** Posteror anterior akciğer grafisi

**P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>:** Parsiyal arteriel oksijen basıncı

**PBW:** Predicted body weight

**PCR:** Polimerase chain reaction

**PCV:** Pressure controlled ventilation

**PEEP:** Positive end expiratory pressure

**PEF:** Peak expiratory flow

**PP:** Prone pozisyon

**Ppeak:** Tepe basıncı

**PP-PRVC:** Prone PRVC grubu

**PRVC:** Pressure regulated volume control

**P-SILI:** Patient-self inflicted lung injury

**Px:** Pnömotoraks

**RASS:** Richmond Agitation-Sedation Scale

**RNA:** Reoksiribo nükleik asit

**SARS-CoV-2:** COVID-19 etkeni koronavirüs

**sPO<sub>2</sub>:** Oksijen saturasyonu

**SS:** Solunum frekansı

**SVO:** Serebrovasküler olay

**T high:** Yüksek basınç zamanı

**T low:** Düşük basınç zamanı

**t0:** Başlangıç zamanı

**t1:** Başlangıçtan 4 saat sonra

**t2:** Başlangıçtan 10 saat sonra

**t3:** Başlangıçtan 16 saat sonra

**TV:** Tidal volüm

**V/Q:** Ventilasyon/perfüzyon

**VCV:** Volume controlled ventilation

**WBC:** White blood cell count

**WOB:** Work of breathing

**YBÜ:** Yoğun bakım ünitesi

## 4. TABLO LİSTESİ

**Tablo 1:** Hastaların demografik verilerinin, laboratuvar sonuçlarının ve skorlarının değerlendirilmesi

**Tablo 2:** Hastaların arter kan gazı sonuçlarının değerlendirilmesi

**Tablo 3:** Gruplara göre hastaların demografik verilerinin, laboratuvar sonuçlarının ve skorlarının değerlendirilmesi

**Tablo 4:** Gruplara göre pH değerlendirilmesi

**Tablo 5:** Gruplara göre PaO<sub>2</sub> değerlendirilmesi

**Tablo 6:** Gruplara göre FiO<sub>2</sub> değerlendirilmesi

**Tablo 7:** Gruplara göre P/F değerlendirilmesi

**Tablo 8:** Gruplara göre EtCO<sub>2</sub> değerlendirilmesi

**Tablo 9:** Gruplara göre kompliyans değerlendirilmesi

**Tablo 10:** Gruplara göre tepe basıncı değerlendirilmesi

**Tablo 11:** Gruplara göre TV değerlendirilmesi

**Tablo 12:** Gruplara göre DP değerlendirilmesi

**Tablo 13:** Gruplara göre RASS skoru değerlendirilmesi

## 5. ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1:** Virüsün elektron mikroskop görüntüsü ve Őematik gösterimi

**Şekil 2:** SARS-CoV-2 hücre invazyonu ve patogenezi

**Şekil 3:** BT görüntüleme bulguları

**Şekil 4:** C-ARDS L tipi ve H tipi BT görüntüleri

**Şekil-5:** APRV modu basınç ve akım grafiği

**Şekil-6:** Araştırmaya dahil edilen hastaların dağılımları

**Şekil-7:** Gruplara göre pH değerlendirilmesi

**Şekil-8:** Gruplara göre PaO<sub>2</sub> değerlendirilmesi

**Şekil-9:** Gruplara göre FiO<sub>2</sub> değerlendirilmesi

**Şekil-10:** Gruplara göre P/F değerlendirilmesi

**Şekil-11:** Gruplara göre EtCO<sub>2</sub> değerlendirilmesi

**Şekil-12:** Gruplara göre kompliyans değerlendirilmesi

**Şekil-13:** Gruplara göre tepe basıncı değerlendirilmesi

**Şekil-14:** Gruplara göre TV değerlendirilmesi

**Şekil-15:** Gruplara göre TV/PBW değerlendirilmesi

**Şekil-16:** Gruplara göre DP değerlendirilmesi

**Şekil-17:** Gruplara göre RASS skoru değerlendirilmesi

## 6. ÖZET

**Amaç:** C-ARDS yönetiminde akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri ile hipokseminin düzeltilmesi hedeflenmelidir. Prone pozisyonda derin sedasyon gerekliliği, pozisyonlama zorlukları gibi sorunlar APRV modunun kullanımını alternatif olarak düşündürmektedir. Bu araştırmada C-ARDS gelişen hastalarda refrakter hipoksemi yönetiminde APRV modu ile prone pozisyonda PRVC modunun PaO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>, P/F oranındaki değişim, EtCO<sub>2</sub>, vazopressör miktarı, sedasyon düzeyi ve NMB ihtiyacı üzerinden karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Prospektif olarak planlanan bu çalışmaya; COVID-19 rehberine göre orta-ağır ARDS tanısı almış, PRVC modu ile ventile edilen 40 hasta dahil edilmiştir. Hastalar randomize iki gruba ayrılmış, ilk grupta ventilasyon modu APRV olarak değiştirilirken ikinci grupta prone pozisyonunda PRVC(PP-PRVC) ile ventilasyona devam edilmiştir. Hastaların demografik ve biyokimyasal verileri, APACHE II ve CCI skorları elektronik kayıt sisteminden elde edilmiştir. APRV modu değişikliğini takiben 4, 10, ve 16. saatlerinde arteriyel kan gazı değerlerine göre hastaların mekanik ventilasyon parametreleri koruyucu ventilasyon stratejileri (Pplato<30cmH<sub>2</sub>O, TV:5-8ml/kg, DP:16-17mmHg) ve APRVnetwork önerileri doğrultusunda optimize edilmiştir. Hastaların solunum mekanikleri, sedasyon skorları, vazopressör ve nöromüsküler blokör kullanım miktarları kaydedilmiştir.

**Bulgular:** Demografik ve laboratuvar veriler, CCI, APACHE II, başlangıç P/F oranları, PAAG'deki tutulum açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Her iki grupta 4. saatten başlayarak PaO<sub>2</sub>'de artış, FiO<sub>2</sub>'de azalma, kompliyans ve P/F oranında artış (APRV %53, prone %66) gözlenirken (p<0.05) iki grup arasında bu değişimler açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Her iki grupta da 16 saat sonunda P<sub>tepe</sub>, TV, DP, EtCO<sub>2</sub> değişimi, dissenkronizasyon ve vazopressör miktarı açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Sedasyon gereksinimi PP-PRVC grubunda APRV grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0.05). PP-PRVC grubunda ortalama NMB kullanımı 210,7 mg iken APRV grubunda NMB kullanım ihtiyacı olmamıştır.

**Sonuç:** IMV gerektiren orta- ağır C-ARDS'de prone pozisyonlamanın mümkün olmadığı durumlarda APRV modu ile koruyucu IMV stratejileri kullanarak sedatif ve NMB ihtiyacı minimize edilerek yeterli oksijenizasyon sağlanabilmektedir. APRV'nin oksijenizasyon ve solunum mekaniklerine etkisini kapsamlı araştıran çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** APRV, P/F oranı, Prone, C-ARDS

## 7. ABSTRACT

**Purpose:** It is important to correction of hypoxemia with lung protective ventilation strategies in the management of C-ARDS. Problems such as the need of deep sedation in the prone position and difficulties in positioning suggest the use of the APRV mode as an alternative choice. In this study, it is aimed to compare APRV mode and prone position for improvement of refractory hypoxemia in patients with C-ARDS based on the change in PaO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>, P/F ratio, EtCO<sub>2</sub>, sedation level, vasopressor and NMB requirement.

**Material and Methods:** In this prospective study; 40 patients with moderate to severe ARDS related to COVID-19 ventilated with PRVC mode were included. The patients were randomly divided into two groups, the ventilator mode was changed to APRV in the first group, while the second group was placed in the prone position (PP-PRVC). Demographic data, laboratory results, APACHE II scores, CCI, PAAG severity of the patients were obtained through the electronic recording system. The mechanical ventilation parameters of the patients were optimized based on arterial blood gas analysis at the 4th, 10th, and 16th hours following the APRV mode change in accordance with protective ventilation strategies (P<sub>plato</sub><30cmH<sub>2</sub>O, TV:5-8ml/kg, DP:16-17mmHg) and APRVnetwork recommendations. Respiratory parameters, RASS scores, vasopressor and neuromuscular blocking agent amounts of the patients were recorded.

**Results:** There was no significant difference between the groups in terms of demographic data, CCI, APACHE II, laboratory parameters, initial P/F rates, and involvement in CXR. While an increase in PaO<sub>2</sub> and compliance, a decrease in FiO<sub>2</sub>, and an increase in P/F ratio (APRV 53%, prone 66%) were observed in both groups (p< 0.05), no significant difference was found between the two groups in terms of these changes. No significant difference was observed between the two groups in terms of P<sub>peak</sub>, TV, DP, EtCO<sub>2</sub> change and dyssynchrony at 16 hours. Sedation requirement was found to be significantly higher in the PP-PRVC group than in the APRV group (p<0.05). While the average total NMB use in the PP-PRVC group was 210,7 mg, there was no need for NMB use in the APRV group.

**Conclusion:** Improvement of oxygenation can be achieved with the APRV mode in accordance with protective MV strategies and by minimizing the need for sedatives and NMB agents for invasively ventilated moderate to severe C-ARDS patients who are not suitable for the prone position. Comprehensive studies investigating the effect of APRV on oxygenation and respiratory mechanics are needed.

**Keywords:** APRV, P/F ratio, prone position, C-ARDS

## 8. GİRİŞ

İnvaziv mekanik ventilasyon altındaki COVID-19 (Coronavirus disease-19) ilişkili ARDS (akut respiratuar distress sendrom) hastalarında düşük oksijenizasyon sıkça karşılaşılan bir problemdir. Oksijenizasyonun akciğer koruyucu stratejilere dikkat edilerek iyileştirilmesi bu hastaların yönetiminde büyük önem arz etmektedir (1). Oksijenizasyonun takibinde en önemli parametrelerden birisi “Horowitz indeksi” olarak adlandırılan parsiyel arteriyel oksijen ( $PaO_2$ ) basıncının, solunan havadaki fraksiyone  $O_2$ ’ye ( $FiO_2$ ) oranıdır (2).

Prone pozisyonunun solunum mekaniklerini değiştirerek alveolar ventilasyonu ve ventilasyon/ perfüzyon uyumunu iyileştirici etkileri birçok çalışmada gösterildiğinden,  $PaO_2/FiO_2$  (P/F) oranı düşük olan hastalarda bu pozisyon sıklıkla uygulanmaktadır (3). Fakat prone pozisyonu süresince dissenkronizasyonun engellenmesi amacıyla derin sedasyon düzeylerine ve nöromusküler blokaj ajanlarının kullanımına ihtiyaç duyulduğu; derin sedasyonun etkisi ile kan basıncının istenilen aralıkta tutabilmesi için vazopressör ajan ihtiyacının da arttığı da belirtilmiştir (4). Uzun süre derin sedasyon ve nöromusküler blokaj ajan kullanımına maruz kalan hastalarda weaning sürecinin olumsuz etkilendiği bilinmektedir (5).

APRV (airway pressure release ventilation) modu inspiryum ve ekspiryum oranının (İ:E) invers olarak ayarlandığı, tepe ekspiratuar akış oranı ile ekspiryumun sağlandığı bifazik bir ventilasyon modudur. İvers oran sayesinde solunum yollarındaki ortalama basınç korunarak recruitment sağlanması ve ekspiryum süresinin kısalığı sonucu gelişen oto PEEP ile derecruitment görülmesinin azalması ile daha homojen bir ventilasyon sağlandığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda orta-ağır ARDS hastalarında APRV modunun kullanımı ile rekrute edilen alanların da solunuma katılmasıyla P/F oranının arttığı gösterilmiştir (6). Ayrıca ventilatör dissenkronizasyon nadir gözlenmesi nedeni ile hastanın spontan solunumuna izin verilebilmesi ile derin sedasyona ve nöromusküler blokaj ajanları kullanımına daha az ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (7).

Bu çalışmada COVID-19 ilişkili ARDS gelişen invaziv mekanik ventilasyon altındaki hastalarda oksijenizasyonun iyileştirilmesi açısından APRV modunun etkisi ile PRVC modunda prone pozisyonunun (PP-PRVC) etkisinin  $PaO_2$ ,  $FiO_2$  ve P/F oranı üzerinden karşılaştırılmasını ve APRV modu kullanımının oksijenizasyonun

iyileştirilmesi açısından prone pozisyonuna alternatif olup olamayacağını araştırmayı primer olarak hedefledik.

Hastalarımızda APRV modu kullanımı ile prone pozisyonuna göre daha az sedasyon düzeyi, daha az nöromusküler blokaj ajan kullanımı ve daha az vazopressör ajan kullanımının mümkün olup olmadığını göstermeyi sekonder olarak hedefledik.

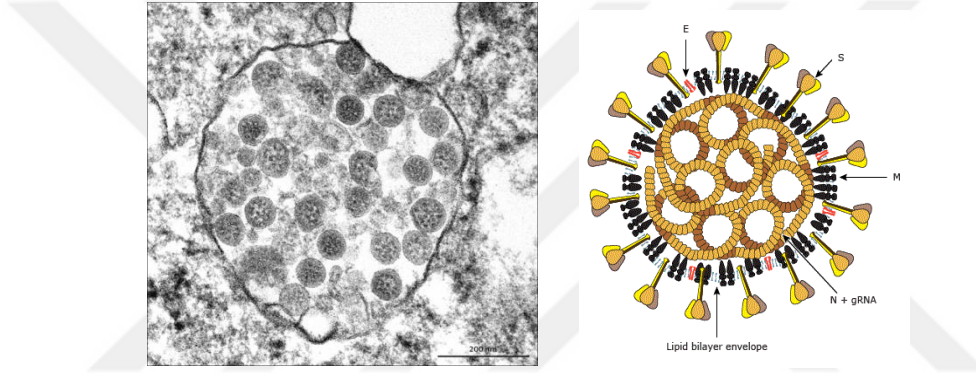


## 9. GENEL BİLGİLER

### 9.1 COVID-19

#### 9.1.1 Viroloji

Koronavirüsler, “Coronaviridae” ailesinden adını elektron mikroskopundaki karakteristik taç benzeri görünümünden alan orta büyüklükte, zarflı, pozitif tek iplikli RNA virüsleridir (8). Glikoprotein spike proteinleri ile sarılı olan ve konakçıdan türetilen membran, virüs partikülünde küresel bir şekil alan nükleokapsid içinde kapsanan genomu çevreler. (9) (Şekil-1)



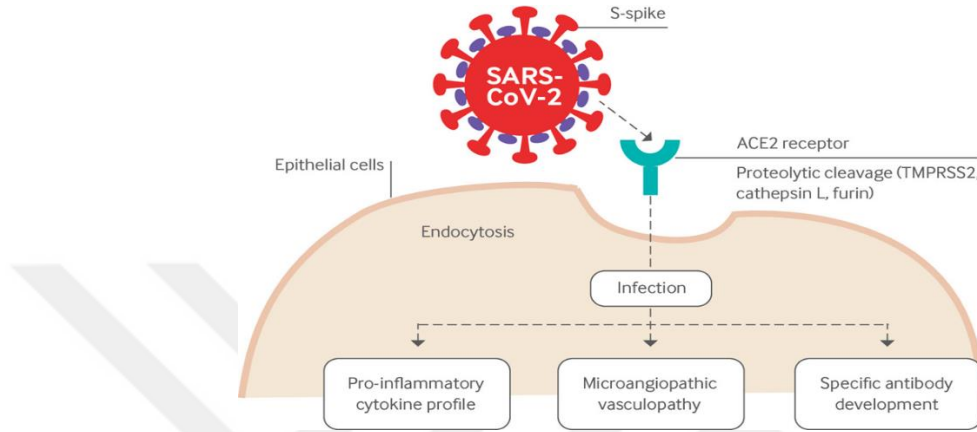
Şekil-1: SARS-CoV-2 mikroskobu görüntüsü ve ana yapısal proteinleri (9,10).

Koronavirüsler, çeşitli memeli konakçılarda klinik şiddeti subklinik ile ölümcül arasında değişen solunum, enterik veya sistemik hastalıklara neden olabilen önemli patojenlerdendir (11). Son 20 yılda, koronavirüsler (CoV'ler), Doğu Asya ve Orta Doğu'daki SARS ve MERS gibi önemli hastalık salgınlarıyla ilişkilendirilmiştir (12). 2019'un sonlarında, Çin'de bulunan Wuhan kentinden başlayıp hızlıca yayılan viral pnömoni vakaları dünya çapında artarak birçok ülkede görülmeye başlandı. Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü, şiddetli akut solunum sendromuna sebep olan bu virüsü SARS-CoV-2 olarak ve sebep olduğu koronavirüs hastalığını COVID-19 olarak tanımladı (13).

#### 9.1.2 Patogenez

S glikoproteininin S1 alt birimi, ACE2 reseptörüne bağlanmayı sağlarken, S2 alt birimi, konakçı hücre ile füzyonu sağlar (14,15). Tip 2 pnömositler ve bronş epitel hücreleri virüsün ana hedefleridir (16). Virüsün solunum epitel hücrelerinde sitopatik

etkilere neden olduğu ve hücrelerdeki silier aktiviteyi bozduğu tespit edilmiştir (17). Konakçı hücredeki transmembran serin proteaz tip 2, ACE2'yi parçalayarak ve SARS-CoV-2 S proteinini aktive ederek hücre içine girişi destekler. Enfekte hücreler ve alveolar makrofajlara ek olarak T lenfositler, monositler ve nötrofillere tarafından inflamatuvar sinyal molekülleri salınır. Bu durum, sitokinlerin hedefinin makrofaj, lenfosit ve pnömositler olduğu şiddetli inflamatuvar kaskadı ile sonuçlanabilir (18).



Şekil-2: SARS-CoV-2 patogenezi (19).

Masif akciğer tutulumunda pnömositlerin deskuamasyonu, hiyalin membran oluşumu, bilateral yaygın alveolar hasar ve hüresel fibromiksoid eksudaların varlığı gibi histopatolojik bulgularla da eşlik eder ve ARDS'ye yol açabilir (21).

Şiddetli COVID-19 hastalığında solunum yetmezliği ve gelişen diğer bulgular genellikle inflamatuvar süreç ile ilişkilendirilmiş ve hiperinflamasyonun nedeni olarak bir sitokin fırtınası sendromu düşünülmektedir (22). İnterlökin 6, interlökin 8, E-cadherin, MCP-1, VEGF gibi sitokinler trans sinyalleme yoluyla bu sitokin salınım sendromunda yer alır (23). Bu sebeple COVID-19 klinik seyirinde özellikle solunum sistemi tutulumu ile seyretse de vasküler yapılar, kalp, karaciğer, böbrek ve diğer organlar dahil olmak üzere çoklu organ etkileri de görülmektedir.

### 9.1.3. Klinik Bulgu ve Semptomlar

COVID-19 hastalığının klinik spektrumu incelendiğinde asemptomatik vakalardan ciddi solunum yetmezliğine uzanan geniş bir yelpaze görülmektedir. Yapılan bir incelemede hiçbir klinik belirti görülmeyen enfekte asemptomatik taşıyıcıların enfeksiyonlarının yaklaşık %40 ila %45'ini oluşturduğu gösterilmiştir (24).

SARS-CoV-2'nin vücuda girişinin esas olarak solunum yolu ile olduğu göz önüne alınırsa, klinik belirtiler genel olarak üst ve alt solunum yolu bulguları, sindirim sistemine ait belirtileri ve genel semptomları içerir (25). Semptomları ateş, boğaz ağrısı, kuru öksürük, yorgunluk, nefes darlığı, bulantı, baş ağrısı, kas ağrısı, kusma, ishal, anosmi ve ageusia olup en sık görüleni ateş ve öksürük olarak belirtilmiştir (26,27). Mayıs 2020'de Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine bildirilen 1,3 milyon vakanın bulunduğu bir raporda, vakaların yüzde 14'ünün hastanede, yüzde 2'sinin yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edildiği ve mortalite oranının yüzde 5 olduğu bildirildi (28).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile hastaneye kaldırılan hastaların yaklaşık üçte biri, ARDS kriterlerini karşılamaktadır (29). Yoğun bakım ünitesine kabul için en yaygın kriter, P/F oranına dayanarak hafif, orta ve ağır respiratuar yetmezliği sınıflandıran hipokseminin şiddetidir (30). Bu aşamada hastada artan solunum güçlüğü (BT'de infiltrasyonlarda artış), gaz alışverişinde bozulma, solunum sayısında artış ve artmış inspiratuar efor (nöral respiratuar etki ile) görülebilir. Bu artmış efor (respiratuar kas aktivitesi ile) dispne ya da hava açlığı (subjektif, hoş olmayan bir solunumda zorlanma hissi) oluşturur (31). Şiddetli covid-19 pnömonisinde, klasik ARDS bulgularının yanında intravasküler tromboz, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon kaybı ve atelektatik akciğer dokusuna aşırı kan akışı gibi COVID-19 ilişkili ARDS (C-ARDS) için birçok patofizyolojik sürecin de rol oynadığı varsayılmaktadır. (32,33)

COVID-19'un temel olarak solunum sistemini etkilediği bilirse de kardiyak, nörolojik, inflamatuvar, tromboembolik komplikasyonlar ve çoklu organ yetmezlikleri de tanımlanmıştır. (34) COVID-19 hastalarında; akut miyokard infarktüsü, miyokardit, kardiyomiyopati, ventriküler aritmiler ve hemodinamik instabilite gibi birçok kardiyak patolojinin yanısıra artmış akut serebrovasküler hastalık ve ensefalopati gibi nörolojik patolojiler gözlenmiştir (35, 36). COVID-19 hastalarında sıklıkla venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar da gözlenmektedir (37). Hastanede takip ve tedavi edilen hastalarda akut böbrek hasarı (%9), karaciğer fonksiyon bozukluğu (%19) da bildirilmiştir (38,39).

#### **9.1.4 Risk Faktörleri**

İleri yaş, erkek cinsiyet, yüksek BMI, eşlik eden komorbidite (diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, malignite, kronik obstrüktif

akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, malnütrisyon, immün yetmezlik, astım, otoimmün hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar ve kronik karaciğer hastalıkları), genetik faktörler ( A kan grubu) çevresel faktörler (kalabalık, düşük eğitim seviyesi, havalandırmanın yetersizliği, düşük hijyen, hapishane, bakım evi gibi merkezler), viral risk faktörleri ( bulaş etkinliği, viral yük, mutasyonlar), laboratuvar anomalileri (lenfopeni, trombositopeni, lökositoz, yüksek laktat dehidrojenaz, yüksek ateş, yüksek inflamatuvar belirteçler (örn., C-reaktif protein(CRP), ferritin) ve inflamatuvar sitokinler (örn. interlökin 6 ve tümör nekroz faktörü-alfa), yüksek D-dimer (>1 mcg/mL), yüksek protrombin zamanı, yüksek troponin), yüksek SOFA, APACHE II skoru başlıca risk faktörleri olarak tespit edilmiştir (40,41).

### **9.1.5 Tanı:**

COVID-19 teşhisi için solunum yolu örneklerinden polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile SARS-CoV-2 RNA tespiti, tanı için standarttır. Bununla birlikte, PCR testinin yanlış-negatif test sonuç oranları nedeniyle, olası bir tanı koymak için klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları kullanılabilir (42). Yanlış negatif test sonuçlarına katkıda bulunan faktörler arasında numune toplama tekniğinin yetersizliği, maruziyetten itibaren geçen süre ve numune kaynağı yer alır (43).

### **9.1.6 Laboratuvar Bulguları**

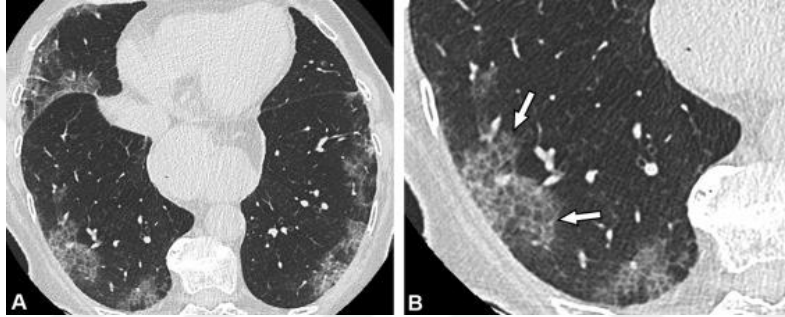
19 çalışmanın incelendiği, hastaların büyük çoğunluğunun (%88) hastanede takip edildiği sistematik bir incelemede, hastalarda yüksek serum C-reaktif protein (hastaların>%60'ında artmış), laktat dehidrojenaz (%50-60), alanin aminotransferaz (%25) ve aspartat aminotransferaz (%33) düzeyleri tespit edilmiştir. Hastaların yaklaşık %75'inde düşük albümin gözlenmiştir (44). En yaygın hematolojik anormallik, hastanede takip edilen hastaların %83'ünde mevcut olan lenfopenidir (mutlak lenfosit sayısı  $<1.0 \times 10^9/L$ ). Koagülopati ile birlikte, yüksek D-dimer değerleri yaygın (%43-60) olarak izlenmektedir. İleri derecede laboratuvar anormallikleri, daha şiddetli enfeksiyonla ilişkilendirilmiştir (45). Prognoz ile en çok ilişkili laboratuvar belirteçleri D-dimer ve lenfosit sayısıdır (46).

### **9.1.7 Görüntüleme**

COVID-19 pnömonisinin tipik radyolojik görünümü, bilgisayarlı tomografide bilateral yamalı bir biçimde öncelikle akciğerlerin posterior ve periferik bölgelerinde

gözlenen karakteristik buzlu cam infiltrasyonlarıdır (47). Buzlu cam opasitelerinin sınırları belirsizdir; hava bronkogramları, interlobüler ve septal kalınlaşmalar veya komşu plevranın kalınlaşması gözlenebilir. Buzlu cam alanları, fokal konsolidasyon alanları ile karışarak veya üst üste binen intralobüler ağlar ile hastalığa özgü kaldırım taşı manzarasına neden olabilir (48).

Toraks BT, özellikle salgından etkilenen bölgelerde PCR ile karşılaştırıldığında, COVID-19'u teşhis etmek ve değerlendirmek için daha güvenilir, pratik ve hızlı bir yöntem olabilir. 1014 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada standart referans olarak PCR sonuçları alındığında, COVID-19 için toraks BT'nin sensitivitesi %97 olarak saptanmıştır (49).



Şekil-3: BT'de periferik buzlu cam opasiteleri ve kaldırım taşı manzarası

## 9.2 ARDS:

### 9.2.1 Tanım:

ARDS yoğun bakım hastalarında hayatı tehdit eden yetersiz oksijenasyon, pulmoner infiltratlar ve keskin başlangıç ile karakterize akciğer hasarının akut, yaygın, inflamatuvar bir formudur. ARDS, tetikleyici olaydan sonraki 7 gün içinde başlayan ve herhangi bir kardiyojenik pulmoner ödem kanıtının yokluğunda bilateral akciğer infiltratları ve şiddetli ilerleyici hipoksemi ile karakterize akut bir bozukluk olarak tanımlanır. Mikroskopik düzeyde, hastalık yaygın alveolar hasar ve kapiller endotel hasarı ile ilişkilidir. Histolojik bulgularda alveoler kanama, pulmoner kapiller konjesyon, interstisyel ödem ve hiyalin membran oluşumunu da gözlenir (50).

ARDS tanısı için kriterler yıllar içerisinde geliştirilerek güncellenmiştir. 1988'deki orijinal tanım, nokardiyojenik pulmoner ödem sonrası hızla ilerleyen şiddetli arteriyel hipoksemi ve dispne nedeniyle mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliğini içermekteydi ve hipoksemimin derecesine, PEEP'e, statik

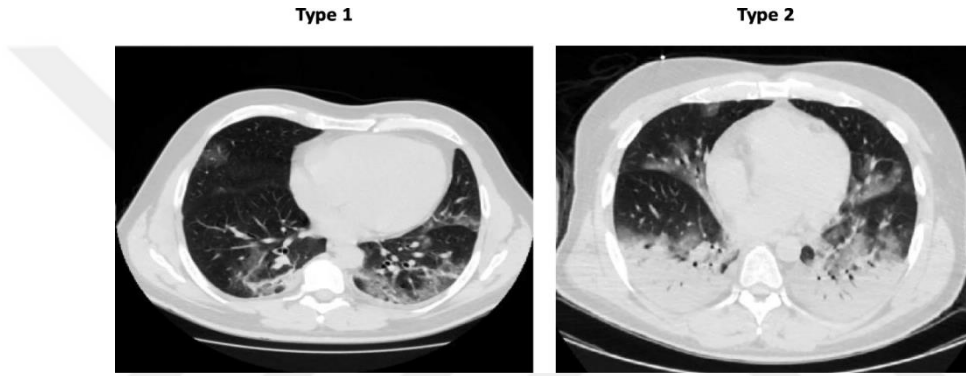
solunum kompliyansına ve radyografik infiltratların yaygınlığına dayalı olan 4 puanlık bir puanlama sistemi ile akciğer hasarı şiddetinin nicel bir değerlendirmesini sağlamaktaydı (51). 1994'te Amerika- Avrupa Konsensus Konferansında ARDS'yi tanımlamak için basitleştirilmiş kriterler olarak sol atriyal hipertansiyon kanıtı olmadan bilateral radyografik opasiteler gözlenen ve P/F oranı 300 mmHg'den düşük arteriyel hipoksemi gözlenmesini öne sürdü (52). Yıllar içerisinde bu tanımın güvenilirlik ve validitesi ile ilgili sorunlar belirmesi üzerine bir konsensus amacıyla 2011'de toplanan uzmanlar panelinde objektif değerlendirme, fizibilite, validiteye odaklanan Berlin kriterleri tanımlandı. Bu taslak tanımda hipoksemi derecesine göre hafif ( $200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ ), orta ( $100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ ) ve şiddetli ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ ) olmak üzere 3 kategori ve 4 yardımcı değişken olarak radyografideki şiddetli tutulum, solunum sistemi kompliyansı ( $\leq 40 \text{ mL/cm H}_2\text{O}$ ), PEEP ( $\geq 10 \text{ cm H}_2\text{O}$ ) ve düzeltilmiş ekspire edilen hacim/dakika ( $\geq 10 \text{ L/dak}$ ) belirlendi (53).

### **9.2.2 C-ARDS:**

ARDS Berlin tanımını karşılmasına rağmen, COVID-19 pnömonisi, kendine özgü fenotipleri olan spesifik bir hastalıktır. Başlıca özelliği, hipoksemiminin şiddeti ile nispeten iyi solunum mekaniklerinin sürdürülmesi arasındaki uyumsuzluktur. Klasik ARDS ile karşılaştırıldığında median solunum sistemi kompliyansı genellikle yüksektir. Ortalama değerden daha düşük veya daha yüksek solunum kompliyansı olan hastalarda da benzer şiddette hipoksemi gözlenmektedir. Bu sebeple farklı patofizyolojiye sahip iki tip hasta tanımlanmıştır (54).

C-ARDS Tip 1 hastalarında şiddetli hipoksemi ve yüksek solunum sistemi kompliyansı  $> 50 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$  mevcuttur. Hipoksemiminin hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon kaybından ve pulmoner kan akışının bozulmuş regülasyonunun sebep olduğu ventilasyon/perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir (55). Akciğerin gaz hacmi yüksek olması sebebi ile rekrüabilite minimum olduğundan yüksek PEEP ve prone pozisyon atelektatik alanların gaz değişimine katılması yoluyla oksijenasyonu iyileştirmez, ancak pulmoner perfüzyonu yeniden dağıtarak V/Q ilişkisini iyileştirir. Düşük elastans, düşük V/Q oranı, düşük akciğer ağırlığı, düşük rekrüabiliteye sahip bu tip tip L olarak tanımlanmıştır (56-58).

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen C-ARDS gelişen hastaların %20-30'u ciddi klasik ARDS kriterlerinden şiddetli hipoksemi, bilateral infiltratlar, solunum sistemi kompliyansında azalma, akciğer ağırlığının artması ve rekrüabilitede artışı sağlamaktadır. Yüksek elastans, yüksek sağdan sola şant, yüksek akciğer ağırlığı, yüksek rekrüabilite tanımlanan bu hastalar ise tip H olarak adlandırılmaktadır (56,57). Bu hipoksemik hastaların bir kısmında yoğun bakım ünitesine kabul edilmeden önce yüksek solunum dürtüleri, şiddetli inspiratuar çabalar ve oldukça negatif intratorasik basınçlar görülmektedir. Bu nedenle, viral pnömoniye ek olarak, bu hastalarda muhtemelen hastanın bu artan eforunun oluşturduğu P-SILI olarak adlandırılan akciğer hasarının da etkisi olabilir (58).



**Şekil 4:** L tipi ve H tipi C-ARDS toraks BT görüntüleme

COVID-19'dan kaynaklanan başlıca morbidite ve mortalite, büyük ölçüde akut solunum sıkıntısı sendromuna dönüşen akut viral pnömoniden kaynaklanmaktadır. Son dönemlerde akut hipoksik solunum yetmezliği ve ARDS' nin yönetimine yönelik birçok ülkede ulusal sağlık enstitüleri ve profesyonel topluluklar tarafından düzenli olarak güncellenen kanıta dayalı kılavuzlar oluşturulmuştur (61).

Hastanede yatan COVID-19 hastalarının yaklaşık %14-30'unda farklı derecelerde solunum yetmezliği gelişir ve yoğun bakıma ihtiyaç duyabilirken hastalarının %5'inden daha azında entübasyon ve invaziv ventilasyon gerekebilir (62). Gecikmiş entübasyonun spontan şiddetli inspiratuar çabayla ilişkili yüksek transpulmoner basınçların neden olduğu hasar (P-SILI) nedeni ile mortalitede artışa neden olabileceği bilinmektedir (63,64). HFNO veya NIV tedavisine rağmen vazopressör desteği ihtiyacı, yüksek solunum eforu, sürekli yüksek solunum hızı, kalıcı torakoabdominal dissenkronizasyon, düşük ROX indeksi, yüksek tidal volüm, hemodinamik instabilite, mental durum değişikliği veya şiddetli hipoksi gözlenen vakalarda erken invaziv mekanik ventilasyona geçiş düşünülmelidir (65).

### **9.3 Koruyucu invaziv mekanik ventilasyon stratejileri**

C-ARDS gelişen mekanik olarak ventilasyon altındaki hastalarda, düşük tidal hacimli ventilasyon ( $V_t$  4-8 mL/kg ), plato basınçlarının ( $P_{plat}$ )  $< 30$  cm H<sub>2</sub>O olması , düşük PEEP stratejisi yerine daha yüksek PEEP stratejisi kullanılması, liberal sıvı stratejisi yerine konservatif sıvı stratejisi kullanılması, orta ağır ARDS hastalarında 12-16 saat boyunca prone pozisyonu, HFOV kullanılmaması, 48 saate kadar sürekli NMB ajan infüzyonu (persistan ventilatör dissenkronisi, devam eden derin sedasyon ihtiyacı, prone pozisyon, sürekli yüksek plato basınçları ihtiyacı durumunda) kullanılması, ventilasyonun optimize edilmesine rağmen hipoksemisi devam eden hastalarda rekrutment uygulanması, rekrut manevrası kullanılacaksa stepwise inkremental manevra kullanılmaması, ventilasyon optimizasyonu, rescue tedavilerinin kullanımı ve prone pozisyonuna rağmen dirençli hipoksemisi olan hastalarda erişim varsa venovenöz (VV) ECMO kullanılması veya hastanın sevki önerilmektedir (66).

Gattinoni ve ark çalışmalarına göre L tipi C-ARDS hastalarında, geleneksel ARDS için önerilenlerden daha büyük tidal hacimlerin (7-8 mL/kg) uygulanması VILI riskini kötüleştirmez. Daha yüksek TV, daha düşük tidal hacimlerle hipoventilasyon sebepli yeniden absorpsiyon atelektazisi ve hiperkapniden kaçınmaya da yardımcı olabilir. Bu tipte yüksek PEEP değerleri ( $>10$  cm H<sub>2</sub>O) uygulanması etkisiz olabilir, ölü boşluk oluşumuna neden olabilir (68).

### **9.4 Pressure regulated volume control (PRVC) modu**

PRVC, ventilatörün mümkün olan en düşük hava yolu basınçları ile önceden ayarlanmış tidal hacme ulaşmaya çalıştığı bir ventilasyon modudur. Bu ventilasyon modu, birçok yoğun bakım ünitesinde başlangıç ventilasyon modu olarak yaygın kullanılmaktadır (69). Bu gibi adaptif basınç kontrollü modlarda ventilatör, minimum tidal hacim hedefine ulaşmak için her solukta kapalı döngü kontrol ile geri bildirim yöntemi kullanarak iletilen basıncı sürekli olarak ayarlar. Basınç kontrollü ventilasyon sırasında TV değişkendir ve hem hiperventilasyon hem de hipoventilasyon mümkündür. PRVC, basınç kontrol modunun yavaşlayan inspiratuar akış modelinin avantajlarını hacim kontrol modunun garantili tidal volüm kullanım kolaylığı ile birleştirir (70). PRVC yüksek ve değişken tepe inspiratuar akış hızı ile hastanın solunum işini (WOB) hacim kontrollü ventilasyonun sabit inspiratuar akış hızından daha fazla azaltabileceğinden akciğer koruyucu ventilasyon stratejisinde

kullanılabilmektedir. Yapılan çalışmalarda VCV ile kıyaslandığında daha düşük tepe inspiratuar basıncı ( $P_{tepe}$ ) ve daha iyi hasta senkronizasyonu sağladığı gösterilmiştir (71,72).

### **9.5 Prone Pozisyon (PP)**

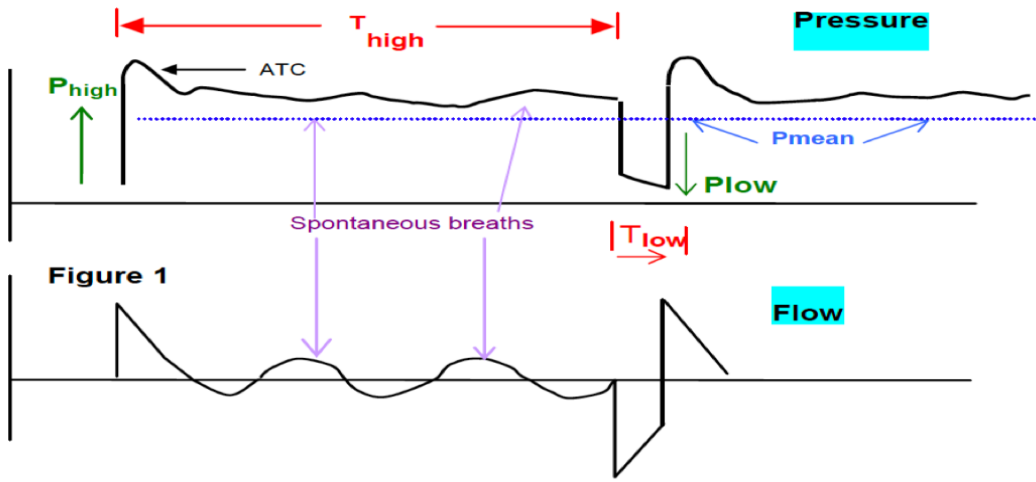
ARDS tedavisi için mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duyan hastalarda oksijenasyonu iyileştirmek için PP uzun yıllardır kullanılmaktadır. Yapılan birçok randomize, kontrollü çalışmalardan elde edilen meta-analizlerde hastaların PP iken oksijenasyonun supin pozisyonda olduklarından önemli ölçüde daha iyi olduğunu ve ventilatör ilişkili akciğer hasarını önleyebileceğini gösteren çeşitli kanıtlar elde edilmiştir (73). Fakat prone pozisyonunun uzun süreli sonuçları ve sağkalım üzerindeki etkisi konusunda yayınlanmış çalışmalar önemli ölçüde klinik heterojenlik sergilemektedir. Prone pozisyonun ARDS'den kaynaklanan mortalitede önemli bir azalma ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmaların yanında şiddetli ARDS gözlemlenen hastalarda, uzun süreli prone pozisyonun erken uygulanmasının mortaliteyi önemli ölçüde azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (73,74,75).

C-ARDS tedavisinde hem entübasyondan önce hem de invaziv ventilasyon sırasında PP yaygın olarak benimsenmiştir (76). Pandemi nedeniyle zaman, personel kısıtlamalarına ve bulaş riskine rağmen ilginç bir şekilde C-ARDS'li hastaların PP alınma oranı, diğer etiyolojilerden kaynaklanan ARDS'li hastalardan önemli ölçüde daha yüksektir (77, 78) ve PP, C-ARDS'nin klinik yönetimi için temel uygulamalardan biri haline gelmiştir (79). Yapılan gözlemsel çalışmalar, C-ARDS'li entübe hastalarda PP'nin hastane mortalitesini azaltabileceğini göstermiştir (80). Fizyolojik açıdan değerlendirilirse PP, C-ARDS'li hastalarda oksijenasyonu iyileştirirken, solunum mekaniklerini de etkilediği görülmektedir (81). C-ARDS'li hastalarda PP, entübasyon sonrası erken dönemde yapıldığında recruitmentta artış, azalan atelektazmi riski ve gelişmiş ventilasyon-perfüzyon uyumu indeksleri ile ilişkilidir ve bu mekanizmalar prone pozisyonun akciğer koruyucu stratejilerdeki yeri ve iyileştirilmiş klinik sonuçlar arasındaki nedensel bağlantıyı açıklayabilir (82).

### **9.6 APRV modu:**

Hava yolu basıncını PEEP'in üzerine çıkararak tidal hacim oluşturan geleneksel ventilasyonun aksine, APRV ekspirasyon için kısa bir serbest bırakma fazıyla iki seviyeli sürekli bir pozitif hava yolu basıncı sağlayan bir ventilasyon

modudur. APRV tipik olarak ters İ:E oranları kullanılarak uygulanır (83). APRV zaman tetiklemeli, basınç hedefli, zaman sikluslu bir mod olup bu modda ventilatör ayarlanan solunum sayısı ve siklus ayarları ile en alt ve en üst basınç limitleri arasında bifazik bir basınç sağlar ve aktif bir ekspiratuar valf sayesinde hasta ventilatör siklusundan bağımsız olarak zorunlu soluklar sırasında veya aralarında spontan soluyabilir. APRV modu ayarlarında zamanla tetiklenen zorunlu soluğun genliğine inspiratuar basınç yerine "P high" ve inspiratuar süre yerine süreye "T high" denir. Benzer şekilde, ekspiratuar basıncına "P low" ve ekspiratuar süresine (serbest bırakma süresi) "T low" denir (84).



Şekil-5: APRV modu basınç ve akış grafiği (85)

ARDS'li hastalarda APRV ile konvansiyonel mekanik ventilasyon modlarını karşılatıran birçok çalışma mevcuttur fakat bu çalışmaların çoğu az sayıda hasta içermeleri ve kısa süreli gözlemsel çalışmalar olmaları nedeniyle daha zayıf sonuçlar sunmaktadır. Son zamanlarda, düşük tidal hacimli ventilasyon ile karşılaştırıldığında, ARDS'li hastalarda APRV protokollerinin kullanılmasının refraktör hipoksemi gözlenen hastalarda solunum yolu ortalama basıncını arttırarak alveollerin rekrutmanını ve gaz değişimini iyileştirdiğini, homojenliği arttırdığını ve akciğer hasarını azalttığını, kompliyansı iyileştirdiğini, mekanik ventilasyon süresini ve YBÜ yatış süresini kısalttığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (86,87,88, 89).

Hastanın bu modda spontan solunumu sürdürebilmesi geleneksel ventilasyon modlarındaki ventilatör uyumsuzluğu nedeni ile gereksinim duyulan yüksek sedasyon ihtiyacını azaltır. Bu durum uzun süreli nörolojik disfonksiyon ve aspirasyon riskini azaltabilir, weaning sürecini kolaylaştırabilir (88).

## 10.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma; Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi COVID-19 Yoğun Bakım Ünitelerinde Haziran 2022 – Ağustos 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu kurum izni ve etik kurul onayı (Protokol kodu:2022/183 -Karar no: 2022-10-14) ile yapılmıştır. Çalışma, 1995 Helsinki Bildirgesi'nin (Brezilya'da revize edildiği şekliyle, 2013) hükümlerine uygundur.

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen her hastaya ayrıntılı anamnezi, komorbid hastalıkları ve ilk muayene bulguları kaydedildikten sonra standart monitorizasyon uygulandı. Yoğun bakımda kullanılan hastalık şiddet skorları valide edilerek düzenli aralıklarla hesaplandı ve kaydedildi. Hastanın FiO<sub>2</sub>, dakika solunum sayısı, PEEP, P Tepe, tidal volüm, kompliyans, P<sub>high</sub>, P<sub>low</sub>, T<sub>high</sub>, T<sub>low</sub> gibi mekanik ventilatör parametreleri, tüm hasta başı monitör bilgileri, laboratuvar tetkik sonuçları, prone PRVC (PP-PRVC) ve APRV süreleri, uygulanan tüm infüzyonların bilgileri hasta başı takip formunda kayıt altına alındı.

Çalışmamız prospektif, gözlemsel olarak tasarlanmıştır. YBÜ'de takip edilen 18 yaşından büyük, COVID-19 rehberine uygun olarak PCR ya da BT bulguları ile olası ya da kesin COVID-19 tanısı almış, invaziv mekanik ventilasyon altında, Berlin tanı kriterlerine göre orta-ağır ARDS tanılı, PRVC modunda ventile edilen, entübasyonunun ilk 10 gününde, konvansiyonel mekanik ventilasyon stratejilerine rağmen P/F oranı <200 olan ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. (Şekil 6) Hastalar bilgisayar destekli randomizasyon ile iki gruba ayrılmıştır.

Çalışma grubumuzdaki hastaların mekanik ventilasyonunda Volume Control+ (Covidien Puritan Bennett 980) ve BiLevel (Covidien Puritan Bennett 980) modu kullanılmıştır.

### **Çalışmaya dahil edilme kriterleri:**

- 18 yaşından büyük
- PCR ya da BT bulguları ile olası ya da kesin COVID-19 tanısı almış
- İnvaziv mekanik ventilasyon altında

- Berlin tanı kriterlerine göre orta ve ağır şiddette ARDS tanılı
- PRVC modunda ventile edilen
- Entübasyonunun ilk 10 gününde olan hastalar
- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmış hastalar dahil edilmiştir.

#### **Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:**

- 18 yaşından küçük hastalar
- Yüksek doz vazoaaktif ajan alan hemodinamisi stabil olmayan hastalar
- Pnömomediastinum, pnömotoraks gelişmiş hastalar
- ECMO desteğindeki hastalar
- Gebeler
- Kardiyojenik pulmoner ödem gözlenen hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

Hastaların demografik verilerinden yaş, cinsiyet, boy, kilo, BMI ve komorbiditeler medikal kayıt sistemi dosyasından elde edildi. Hastaların verilerine göre ilk kabulde Charlson komorbidite indeksi (CCI) ve APACHE II skoru hesaplandı. COVID-19 patogenezini değerlendirmeye yönelik CRP, ferritin, D-dimer, fibrinojen, lenfosit gibi laboratuvar değerleri hastane elektronik kayıt sisteminden elde edildi. PAAG görüntüleri modifiye Brixia grafi skoruna göre değerlendirilerek toraks grafi severity score (CXR-SS) olarak 4 derecede toplandı. Hasta başı takip formundan hastanın entübasyonun kaçınıcı gününde olduğu, steroid kullanımı ve profilaktik antikoagülan kullanımı not edildi.

PRVC modu ile ventile edilen (TV 5-8 ml/kg, İ:E oranı 1:2, PEEP:5-15 cmH<sub>2</sub>O, fiO<sub>2</sub> ve SS değerleri arter kan gazı değerlerine göre optimize edilmiş) hastanın, Ppeak, PEEP, TV, fiO<sub>2</sub>, SS, DP değerleri kaydedildi. Her iki grupta ventilasyon modu değiştirilmeden önce arter kan gazı gönderildi (t<sub>0</sub> başlangıç). AKG ve EtCO<sub>2</sub> değerleri kaydedildi. Hastanın statik kompliyansı “Inspiratory Pause Maneuver” kullanılarak (C<sub>s</sub>) ölçüldü.

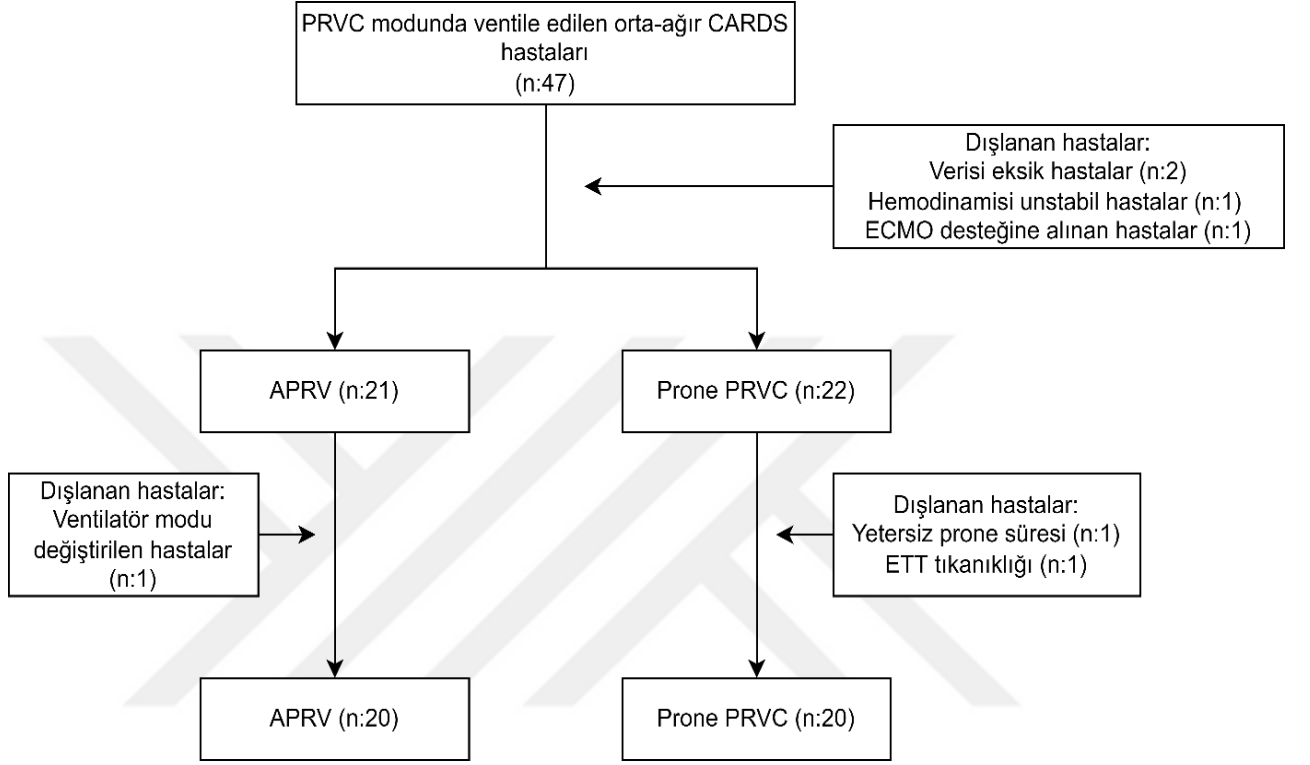
İlk grup hasta APRV moduna alındı. Başlangıç ayarı olarak Phigh değerini Ppeak, Plow 0 olarak ayarlandı. Tlow değeri 0.4-0,5 sn olarak seçildi. Thigh değeri 60/SS-Tlow sn hesaplanarak EEF/PEF: %75 olacak şekilde ayarlandı. Ventilatörde oluşan TV kaydedildi. Hastadan t<sub>2</sub>(4. saat) t<sub>3</sub>(10. saat) t<sub>4</sub>(16. saat) zamanlarında arter kan gazı değerleri görüldü. Bu saatlerde PaO<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub>, fiO<sub>2</sub>, TV, C<sub>s</sub>, Phigh- Plow, Thigh- Tlow,

DP, RASS skoru değerleri kaydedildi. Cs değeri kısa süreli sedasyon derinleştirmesi ve “Inspiratory Pause Maneuver” kullanılması ile elde edildi. Hastaların oto-PEEP değerleri “Expiratory Pause Maneuver” ile elde edilerek “DP: Phigh- oto-PEEP” olarak hesaplandı. Arter kan gazı sonucuna göre hastanın fiO2 değeri, Phigh değeri 20-30cmH20, Plow 0-5cm H20, Thigh 3-5 sn, Tlow 0.3-0.8 sn aralığında APRVnetwork önerileri doğrultusunda optimize edildi. Hasta başı dosyasına bu süreçte giden nöromuskuler bloker, sedasyon ve vazopressör ajan miktarı kaydedildi, 16 saat sonunda toplam miktar not edildi. Ventilatörle dissenkronizasyon gözlenen hastalar not edildi.

İkinci grup hastalar prone pozisyonunda PRVC modunda ventilasyona devam edildi. Hastadan t2(4. saat) t3(10. saat) t4(16. saat) zamanlarında arter kan gazı değerleri görüldü. Arter kan gazı değerlerine göre fiO2, SS, TV:5-8ml/kg aralığında Ppeak<30 olacak şekilde, PEEP 5-15 cmH20 aralığında olmak üzere optimize edildi. Bu saatlerde PaO2, EtCO2, fiO2, TV, Cs, DP, Ppeak, PEEP, SS, İ:E oranı, RASS skorları kaydedildi. 16 saat sonunda nöromuskuler bloker, sedatif ve vazopressör ajan miktarı kaydedildi. Ventilatörle dissenkronizasyon gözlenen hastalar not edildi.

### İstatistiksel İncelemeler

Bu çalışmanın birincil çıktısı (primer outcome) P/F artışı olarak belirlenmiştir. Çalışmanın etik kurul başvurusu sırasında literatürde APRV modu öncesi hastaların başlangıç P/F ortalama ve standart sapma (SD) 140±40 ve APRV sonrası 180±60 değerlerine göre yapılan power analizinde çalışmanın gücünün>%80 olması için her gruba alınması gereken hasta sayısı 42 olarak hesaplanmıştır (Gpower 3.1). Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde “ortalama, standart sapma, median en düşük, en yüksek, frekans ve oran” değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Simirnov testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t testi ve Mann-Whitney U test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde Wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare testi; ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer’s exact test kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.



**Şekil-6:** Araştırmaya dahil edilen hastaların dağılımları

## 11.BULGULAR

40 olguya ait demografik veriler, laboratuvar sonuçları, arter kan gazı sonuçları, skorlar ve ventilatör parametrelerinin min, max ve median ve ortalama değerleri Tablo-1 ve Tablo 2 de gösterilmiştir.

**Tablo-1**

		Min-Max	Median	Ort.±ss/n-%
Yaş		39.0 - 94.0	75.0	73.1 ± 13.1
Cinsiyet	Kadın			18 45.0%
	Erkek			22 55.0%
Boy (cm)		150 - 180	170	170 ± 10
Kilo (kg)		45.0 - 110.0	76.5	76.0 ± 15.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		18.7 - 44.4	27.2	27.9 ± 6.2
CCI		0.0 - 10.0	5.0	5.1 ± 2.2
Apache II skoru		20.0 - 36.0	28.5	28.2 ± 4.4
CXR-SS	2			10 25.0%
	3			17 42.5%
	4			13 32.5%
CRP (mg/l)		5.8 - 375.0	144.5	152.6 ± 103.1
WBC(x10 <sup>3</sup> /µl)		1.0 - 34.0	12.4	14.3 ± 8.2
Ferritin (ng/ml)		54.0 - 6637.0	706.0	1327.8 ± 1592.5
D-Dimer (ng/ml)		0.1 - 16.3	1.6	2.4 ± 2.9
IMV günü		1.0 - 8.0	2.0	3.0 ± 1.9
NMB (mg) (roküronyum)		0.0 - 288.0	75.0	105.3 ± 110.6
Vazopressör (mg) (norepinefrin)		0.0 - 68.6	13.0	15.9 ± 16.3
Steroid kullanımı	Var			40 100.0%
Antikoagülan Kullanımı	Var			40 100.0%
RASS Skoru		-5.0 - -1.0	-5.0	-4.2 ± 1.3
Dissenkronizasyon	Yok			39 97.5%
	Var			1 2.5%

**Tablo-2**

	Min-Max	Median	Ort.±ss
pH	7.10 - 7.56	7.41	7.39 ± 0.10
PO <sub>2</sub> (mmHg)	48.0 - 141.0	80.0	83.4 ± 21.5
FİO <sub>2</sub> (%)	50.0 - 100.0	65.0	68.1 ± 11.6
P/F	60 - 190	120	120 ± 30
EtCO <sub>2</sub> (mmHg)	31.0 - 80.0	45.5	47.3 ± 10.7
C <sub>s</sub> (ml/cmH <sub>2</sub> O)	11.0 - 50.0	23.5	24.5 ± 8.5
P Peak (cm H <sub>2</sub> O)	18.0 - 32.0	28.5	27.3 ± 3.5
TV (ml)	230.0 - 580.0	430.0	431.8 ± 78.4

**Tablo-3**

		PP-PRVC		APRV		p
		Ort.±ss/n-%	Median	Ort.±ss/n-%	Median	
Yaş		70.7 ± 13.8	71.5	75.6 ± 12.3	76.0	0.248 <sup>t</sup>
Cinsiyet	Kadın	9	45.0%	9	45.0%	1.000 <sup>x²</sup>
	Erkek	11	55.0%	11	55.0%	
Boy (m)		1.7 ± 0.1	1.7	1.6 ± 0.1	1.7	0.204 <sup>m</sup>
Kilo (kg)		77.0 ± 13.8	77.5	75.0 ± 16.6	76.5	0.744 <sup>m</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		27.8 ± 6.2	27.1	28.1 ± 6.4	27.2	0.839 <sup>m</sup>
<b>CXR-SS</b>						
2		5	25.0%	5	25.0%	0.934 <sup>x²</sup>
3		9	45.0%	8	40.0%	
4		6	30.0%	7	35.0%	
Dis-senkronizasyon	Yok	20	100%	19	95.0%	1.000 <sup>x²</sup>
	Var	0	0.0%	1	5.0%	
CCI		5.1 ± 2.2	5.0	5.1 ± 2.2	5.0	0.732 <sup>m</sup>
Apache II		27.9 ± 3.3	28.5	28.5 ± 5.3	28.0	0.669 <sup>t</sup>
CRP (mg/l)		169.1 ± 95.8	161.0	136.1 ± 109.9	113.0	0.319 <sup>t</sup>
WBC(x10 <sup>3</sup> /µl)		15.4 ± 8,8	13.7	13.2 ± 7.7	12.2	0.417 <sup>m</sup>
Ferritin (ng/ml)		1480 ± 1515	909	1176 ± 1692	466	0.279 <sup>m</sup>
D-Dimer (ng/ml)		2.4 ± 1.7	2.0	2.4 ± 3.8	0.9	0.083 <sup>m</sup>
OTE Günü		2.7 ± 1.9	2.0	3.3 ± 1.9	3.0	0.226 <sup>m</sup>
NMB (mg)		210.7 ± 42.1	240.0	0		
Vazopressör (mg)		19.4 ± 19.2	13.7	12.5 ± 12.3	10.3	0.363 <sup>m</sup>
DP (cm H <sub>2</sub> O)			10.0 - 24.0	18.0	17.9 ± 3.3	

<sup>t</sup> Bağımsız örneklem t test / <sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>x²</sup> Ki-kare test(Fischer test)

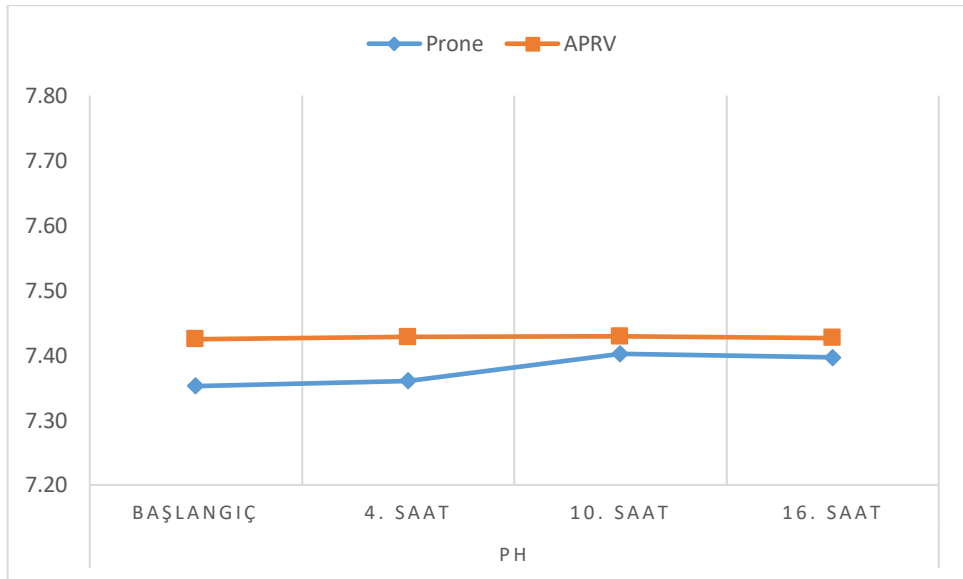
PP-PRVC ve APRV grupları arasında hastaların demografik verileri , CXR-SS, CCI ve Apache II skorları anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir. Her iki grup arasında dissenkronizasyon oranı anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir. Akut faz reaktanları (CRP, WBC, ferritin, d-dimer) gruplar arasında anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir. Prone ve APRV grupları arasında başlangıç zamanında ortalama IMV günü benzerdir. PP-PRVC ve APRV grupları arasında vazopressör ajan miktarı anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir. Prone grubunda ortalama kullanılan NMB ajan miktarı 210.7 mg iken APRV grubunda spontan solunum iyi tolere edilmiş olup nöromüsküler ajan kullanımına ihtiyaç duyulmamıştır. (Tablo 3)

PP-PRVC ve APRV grupları arasında  $t_0$ ,  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$  ve ortalama pH değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Prone grubunda  $t_2$  pH değeri başlangıca göre anlamlı ( $p < 0.05$ ) artış göstermiştir. APRV grubunda  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$  pH değeri başlangıca göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) değişim göstermemiştir. Prone ve APRV grupları arasında  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$  pH değişim miktarı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4)

**Tablo-4**

	PP-PRVC		APRV		p
	Ort.±ss	Median	Ort.±ss	Median	
<b>Ph</b>					
<b>t<sub>0</sub></b>	7.35 ± 0.12	7.39	7.42 ± 0.07	7.42	0.083 <sup>m</sup>
<b>t<sub>1</sub></b>	7.36 ± 0.12	7.39	7.43 ± 0.11	7.43	0.085 <sup>m</sup>
<b>t<sub>2</sub></b>	7.40 ± 0.10	7.41	7.43 ± 0.11	7.43	0.386 <sup>m</sup>
<b>t<sub>3</sub></b>	7.40 ± 0.10	7.39	7.43 ± 0.10	7.46	0.356 <sup>m</sup>
Ortalama	7.38 ± 0.09	7.38	7.43 ± 0.09	7.43	0.088 <sup>m</sup>
<b>Başlangıca Göre Değişim</b>					
t <sub>0</sub> .t <sub>1</sub>	0.01 ± 0.07	0.02	0.00 ± 0.09	0.02	0.978 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	0.371 <sup>w</sup>		0.545 <sup>w</sup>		
t <sub>0</sub> .t <sub>2</sub>	0.05 ± 0.09	0.05	0.00 ± 0.08	0.02	0.113 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	<b>0.023</b> <sup>w</sup>		0.227 <sup>w</sup>		
t <sub>0</sub> .t <sub>3</sub>	0.04 ± 0.11	0.04	0.00 ± 0.08	0.01	0.285 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	0.107 <sup>w</sup>		0.541 <sup>w</sup>		

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>w</sup> Wilcoxon test



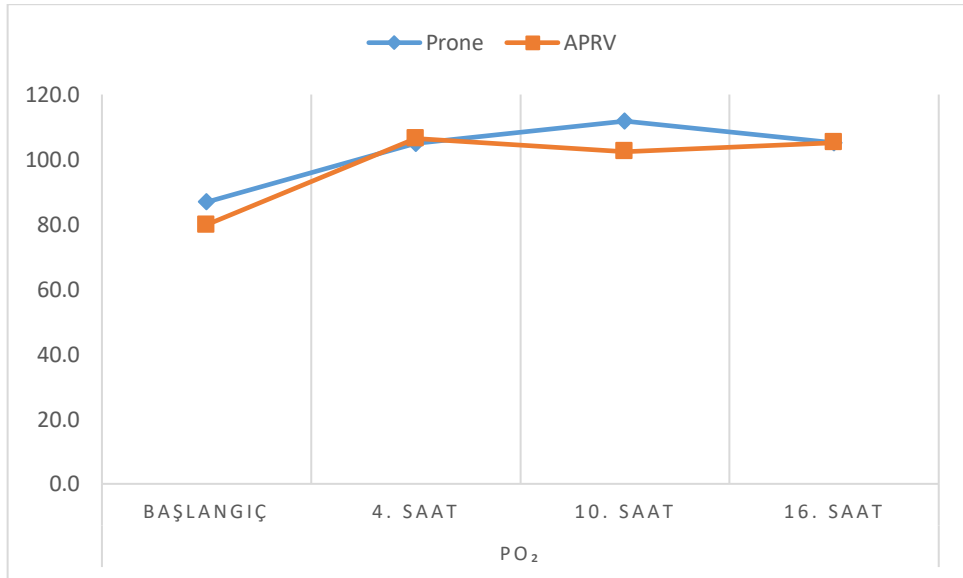
(Şekil-7)

Her iki grupta da  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$  PaO<sub>2</sub> değeri başlangıca göre anlamlı ( $p < 0.05$ ) artış göstermiştir. Prone ve APRV grupları arasında  $t_0$ ,  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$  PaO<sub>2</sub> değişimi ve ortalama PaO<sub>2</sub> değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 5)

**Tablo-5**

<i>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</i>	PP-PRVC		APRV		p
	Ort.±ss	Median	Ort.±ss	Median	
<b><math>t_0</math></b>	86.9 ± 24.6	82.5	79.9 ± 17.8	77.5	0.394 <sup>m</sup>
<b><math>t_1</math></b>	104.9 ± 25.4	104.5	106.5 ± 34.1	99.0	0.903 <sup>m</sup>
<b><math>t_2</math></b>	111.8 ± 29.6	112.5	102.5 ± 34.1	93.5	0.323 <sup>m</sup>
<b><math>t_3</math></b>	105.1 ± 34.9	94.5	105.2 ± 40.6	94.5	0.892 <sup>m</sup>
Ortalama	102.2 ± 20.7	99.5	98.5 ± 25.6	94.3	0.473 <sup>m</sup>
<b><i>Başlangıca Göre Değişim</i></b>					
$t_0.t_1$	18.0 ± 33.2	14.5	26.6 ± 29.4	20.0	0.337 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	<b>0.036</b> <sup>w</sup>		<b>0.000</b> <sup>w</sup>		
$t_0.t_2$	25.0 ± 29.1	27.5	22.6 ± 31.5	19.5	0.570 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	<b>0.002</b> <sup>w</sup>		<b>0.005</b> <sup>w</sup>		
$t_0.t_3$	18.3 ± 35.0	17.0	25.3 ± 39.3	15.0	0.914 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	<b>0.012</b> <sup>w</sup>		<b>0.004</b> <sup>w</sup>		

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>w</sup> Wilcoxon test



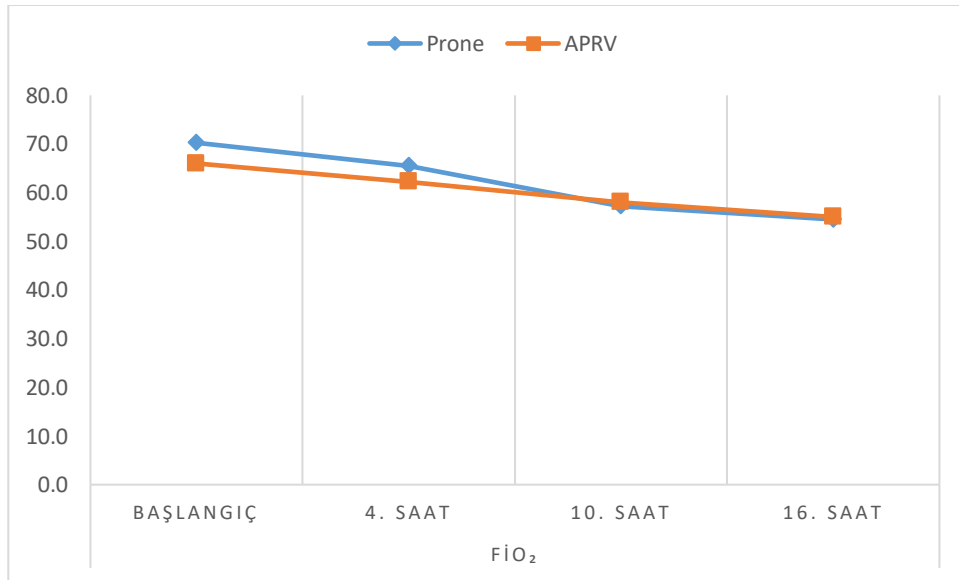
(Şekil-8)

Her iki grupta da  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$  FiO<sub>2</sub> değeri başlangıca göre anlamlı ( $p < 0.05$ ) düşüş göstermiştir. Prone ve APRV grupları arasında  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$  FiO<sub>2</sub> değişim miktarı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6)

**Tablo-6**

	PP-PRVC		APRV		p
	Ort.±ss	Median	Ort.±ss	Median	
<b>FiO<sub>2</sub> (%)</b>					
<b>t<sub>0</sub></b>	70.3 ± 12.9	67.5	66.0 ± 9.9	65.0	0.370 <sup>m</sup>
<b>t<sub>1</sub></b>	65.5 ± 14.7	60.0	62.3 ± 7.9	60.0	0.763 <sup>m</sup>
<b>t<sub>2</sub></b>	57.3 ± 12.6	57.5	58.0 ± 6.8	60.0	0.431 <sup>m</sup>
<b>t<sub>3</sub></b>	54.5 ± 13.5	50.0	55.0 ± 7.9	55.0	0.584 <sup>m</sup>
Ortalama	61.9 ± 12.1	58.8	60.3 ± 7.3	58.1	0.914 <sup>m</sup>
<b>Başlangıca Göre Değişim</b>					
t <sub>0</sub> .t <sub>1</sub>	-4.8 ± 6.2	-2.5	-3.8 ± 6.7	0.0	0.448 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	<b>0.006</b> <sup>w</sup>		<b>0.017</b> <sup>w</sup>		
t <sub>0</sub> .t <sub>2</sub>	-13.0 ± 9.7	-12.5	-8.0 ± 7.7	-5.0	0.101 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	<b>0.000</b> <sup>w</sup>		<b>0.000</b> <sup>w</sup>		
t <sub>0</sub> .t <sub>3</sub>	-15.8 ± 12.5	-12.5	-11.0 ± 8.4	-10.0	0.284 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	<b>0.000</b> <sup>w</sup>		<b>0.000</b> <sup>w</sup>		

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>w</sup> Wilcoxon test



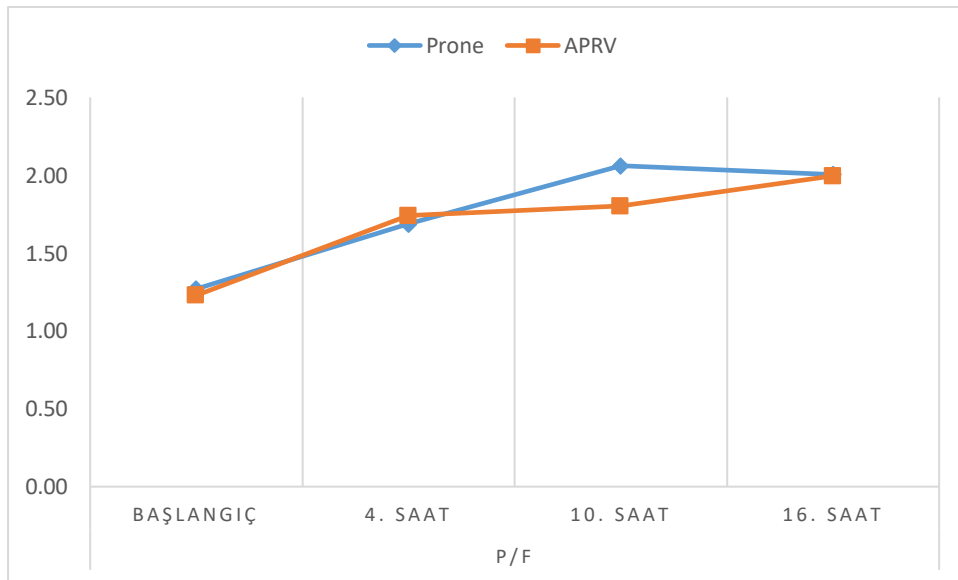
(Şekil- 9)

Her iki grupta  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$  P/F değeri başlangıca göre anlamlı ( $p < 0.05$ ) artış göstermiştir. Prone ve APRV grupları arasında  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$  P/F değişim miktarı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

**Tablo-7**

P/F	PP-PRVC		APRV		p
	Ort.±ss	Median	Ort.±ss	Median	
<b>t<sub>0</sub></b>	130 ± 40	1.2	120 ± 30	120	0.871 <sup>m</sup>
<b>t<sub>1</sub></b>	170 ± 60	1.7	170 ± 60	180	0.860 <sup>m</sup>
<b>t<sub>2</sub></b>	210 ± 70	1.9	180 ± 70	160	0.245 <sup>m</sup>
<b>t<sub>3</sub></b>	200 ± 70	1.9	200 ± 10	170	0.552 <sup>m</sup>
Ortalama	180 ± 50	1.7	170 ± 60	160	0.482 <sup>m</sup>
<b>Başlangıca Göre Değişim</b>					
t <sub>0</sub> .t <sub>1</sub>	40 ± 60	30	50 ± 50	40	0.449 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	<b>0.013</b> <sup>w</sup>		<b>0.000</b> <sup>w</sup>		
t <sub>0</sub> .t <sub>2</sub>	80 ± 80	80	60 ± 60	50	0.256 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	<b>0.001</b> <sup>w</sup>		<b>0.000</b> <sup>w</sup>		
t <sub>0</sub> .t <sub>3</sub>	70 ± 70	60	80 ± 10	50	0.570 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	<b>0.001</b> <sup>w</sup>		<b>0.000</b> <sup>w</sup>		

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>w</sup> Wilcoxon test



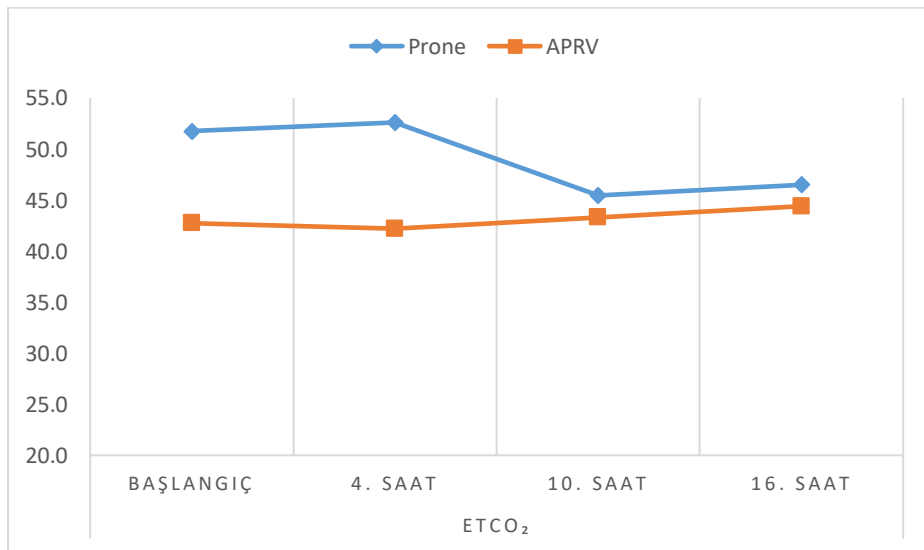
(Şekil 10)

PP-PRVC grubunda  $t_1$ ,  $t_3$  EtCO<sub>2</sub> değeri başlangıca göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) değişim göstermemiştir. Ortalama EtCO<sub>2</sub> değerleri prone grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). PP-PRVC grubunda  $t_2$  EtCO<sub>2</sub> değeri başlangıca göre anlamlı ( $p < 0.05$ ) azalma göstermiştir. APRV grubunda  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$  EtCO<sub>2</sub> değeri başlangıca göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) değişim göstermemiştir. PP-PRVC ve APRV grupları arasında  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$  EtCO<sub>2</sub> değişim miktarı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 8)

**Tablo-8**

EtCO <sub>2</sub> (mmHg)	Prone		APRV		p
	Ort.±ss	Median	Ort.±ss	Median	
<b>t<sub>0</sub></b>	51.8 ± 12.2	52.0	42.8 ± 6.8	42.0	<b>0.013</b> <sup>m</sup>
<b>t<sub>1</sub></b>	52.6 ± 17.6	47.0	42.2 ± 14.8	38.5	<b>0.009</b> <sup>m</sup>
<b>t<sub>2</sub></b>	45.5 ± 8.5	43.5	43.3 ± 12.5	42.0	0.297 <sup>m</sup>
<b>t<sub>3</sub></b>	46.5 ± 10.8	43.5	44.4 ± 12.3	43.0	0.551 <sup>m</sup>
Ortalama	49.1 ± 9.9	48.6	43.2 ± 10.7	42.4	<b>0.029</b> <sup>m</sup>
<b>Başlangıca Göre Değişim</b>					
t <sub>0</sub> .t <sub>1</sub>	0.9 ± 11.2	-1.0	-0.6 ± 11.3	-2.5	0.674 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	0.695 <sup>w</sup>		0.275 <sup>w</sup>		
t <sub>0</sub> .t <sub>2</sub>	-6.3 ± 9.9	-5.0	0.6 ± 9.0	-1.0	0.059 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	<b>0.003</b> <sup>w</sup>		0.920 <sup>w</sup>		
t <sub>0</sub> .t <sub>3</sub>	-5.3 ± 11.9	-2.5	1.7 ± 9.6	0.5	0.129 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	0.070 <sup>w</sup>		0.586 <sup>w</sup>		

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>w</sup> Wilcoxon test



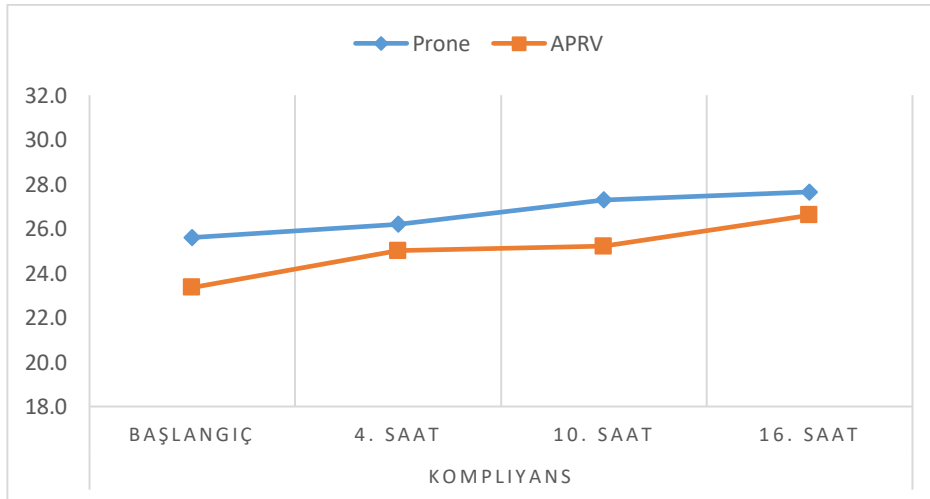
(Şekil 11)

Her iki grupta  $t_1$  statik kompliyans (Cs) değeri başlangıca göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) değişim göstermemiştir. Her iki grupta zamanla ( $t_2, t_3$ ) statik kompliyans değeri başlangıca göre anlamlı ( $p < 0.05$ ) artış göstermiştir. PP-PRVC ve APRV grupları arasında  $t_1, t_2, t_3$  statik kompliyans değişim miktarı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 9)

**Tablo-9**

	PP-PRVC		APRV		p
	Ort.±ss	Median	Ort.±ss	Median	
<b>Kompliyans (Cs)</b>					
$t_0$	25.6 ± 9.1	24.0	23.4 ± 8.0	23.0	0.489 <sup>m</sup>
$t_1$	26.2 ± 8.6	23.5	25.0 ± 8.8	25.5	0.914 <sup>m</sup>
$t_2$	27.3 ± 8.9	24.0	25.2 ± 9.2	24.5	0.578 <sup>m</sup>
$t_3$	27.7 ± 8.6	24.0	26.6 ± 9.1	26.5	0.839 <sup>m</sup>
Ortalama	26.7 ± 8.7	24.1	25.0 ± 8.6	25.5	0.892 <sup>m</sup>
<b>Başlangıca Göre Değişim</b>					
$t_0.t_1$	0.6 ± 2.7	0.0	1.7 ± 3.7	0.5	0.484 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	0.433 <sup>w</sup>		0.063 <sup>w</sup>		
$t_0.t_2$	1.7 ± 2.6	1.5	1.9 ± 3.0	1.0	0.989 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	<b>0.007</b> <sup>w</sup>		<b>0.014</b> <sup>w</sup>		
$t_0.t_3$	2.1 ± 2.6	2.0	3.3 ± 3.5	3.0	0.218 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	<b>0.002</b> <sup>w</sup>		<b>0.001</b> <sup>w</sup>		

<sup>m</sup>Mann-whitney u test / <sup>w</sup>Wilcoxon test



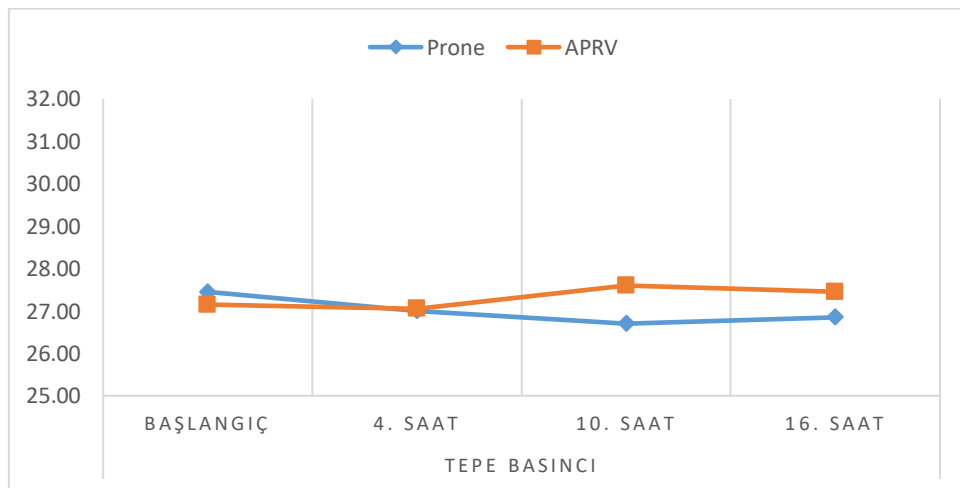
(Şekil 12)

PP-PRVC grubunda  $t_1$ ,  $t_3$  Tepe Basıncı başlangıca göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) değişim göstermemiştir. Prone grubunda  $t_2$  tepe Basıncı başlangıca göre anlamlı ( $p < 0.05$ ) düşüş göstermiştir. APRV grubunda  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$  Tepe Basıncı başlangıca göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) değişim göstermemiştir. PP-PRVC ve APRV grupları arasında  $t_1$ ,  $t_3$  Tepe Basıncı değişim miktarı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. PP-PRVC grubunda  $t_2$  Tepe Basıncı düşüş miktarı APRV grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. (Tablo 10)

**Tablo-10**

	Prone		APRV		p
	Ort.±ss	Median	Ort.±ss	Median	
<b>Tepe Basıncı</b>					
$t_0$	27.5 ± 3.5	28.5	27.2 ± 3.6	29.0	0.812 <sup>m</sup>
$t_1$	27.0 ± 3.5	28.0	27.1 ± 3.8	27.5	0.879 <sup>m</sup>
$t_2$	26.7 ± 4.0	28.0	27.6 ± 3.5	29.5	0.304 <sup>m</sup>
$t_3$	26.9 ± 4.1	28.0	27.5 ± 3.1	28.0	0.669 <sup>m</sup>
Ortalama	27.0 ± 3.7	28.3	27.3 ± 3.4	28.1	0.694 <sup>m</sup>
<b>Başlangıca Göre Değişim</b>					
$t_0.t_1$	-0.5 ± 1.6	0.0 <sup>w</sup>	-0.1 ± 1.7	0.0 <sup>w</sup>	0.390 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	0.157		0.832		
$t_0.t_2$	-0.8 ± 2.1	-1.0 <sup>w</sup>	0.5 ± 1.1	0.0 <sup>w</sup>	<b>0.002</b> <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	<b>0.037</b>		0.071		
$t_0.t_3$	-0.6 ± 2.3	-1.0 <sup>w</sup>	0.3 ± 1.5	0.0 <sup>w</sup>	0.070 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	0.204		0.285		

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>w</sup> Wilcoxon test



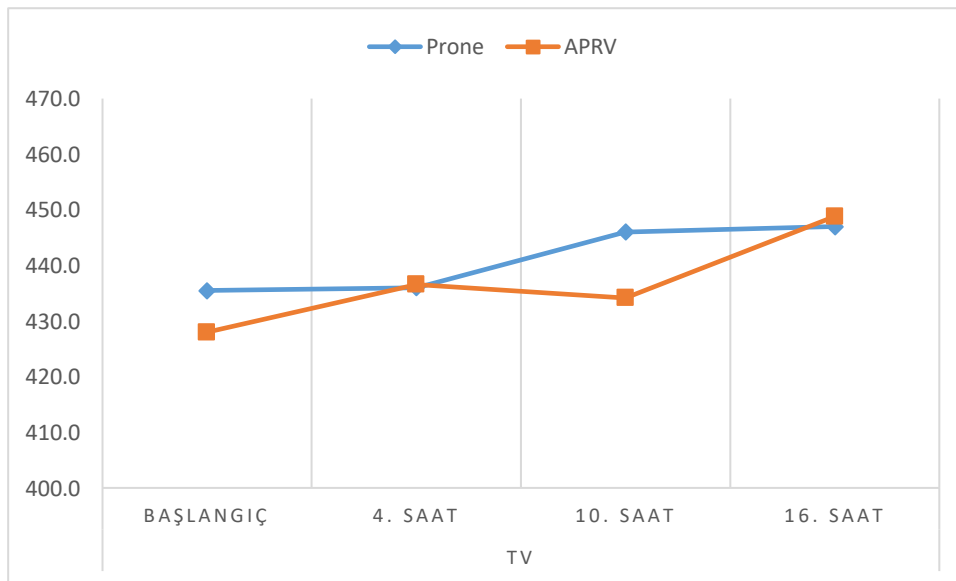
(Şekil-13)

PP-PRVC grubunda  $t_1$ ,  $t_3$ , TV değeri başlangıca göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) değişim göstermemiştir. APRV grubunda  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$  TV değeri başlangıca göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) değişim göstermemiştir. PP-PRVC ve APRV grupları arasında  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$  TV değişim miktarı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Her iki grupta tidal volümler benzer bulunmuştur. (Tablo 11)

**Tablo-11**

	PP-PRVC		APRV		p
	Ort.±ss	Median	Ort.±ss	Median	
<b>TV</b>					
$t_0$	435.5 ± 55.9	435.0	428.0 ± 97.3	415.0	0.385 <sup>m</sup>
$t_1$	436.0 ± 58.7	440.0	436.6 ± 91.0	420.0	0.704 <sup>m</sup>
$t_2$	446.0 ± 47.2	440.0	434.2 ± 97.4	435.0	0.755 <sup>m</sup>
$t_3$	447.0 ± 44.3	440.0	448.8 ± 107.0	430.0	0.797 <sup>m</sup>
Ortalama	441.1 ± 49.1	437.5	436.9 ± 93.4	415.0	0.645 <sup>m</sup>
<b><u>Başlangıca Göre Değişim</u></b>					
$t_0.t_1$	0.5 ± 6.9	0.0 <sup>w</sup>	8.6 ± 48.6	10.0 <sup>w</sup>	0.295 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	0.785		0.203		
$t_0.t_2$	10.5 ± 27.6	0.0 <sup>w</sup>	6.2 ± 61.6	6.5 <sup>w</sup>	0.845 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	0.090		0.476		
$t_0.t_3$	11.5 ± 35.4	0.0 <sup>w</sup>	20.8 ± 73.9	28.0 <sup>w</sup>	0.269 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	0.150		0.177		

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>w</sup> Wilcoxon test

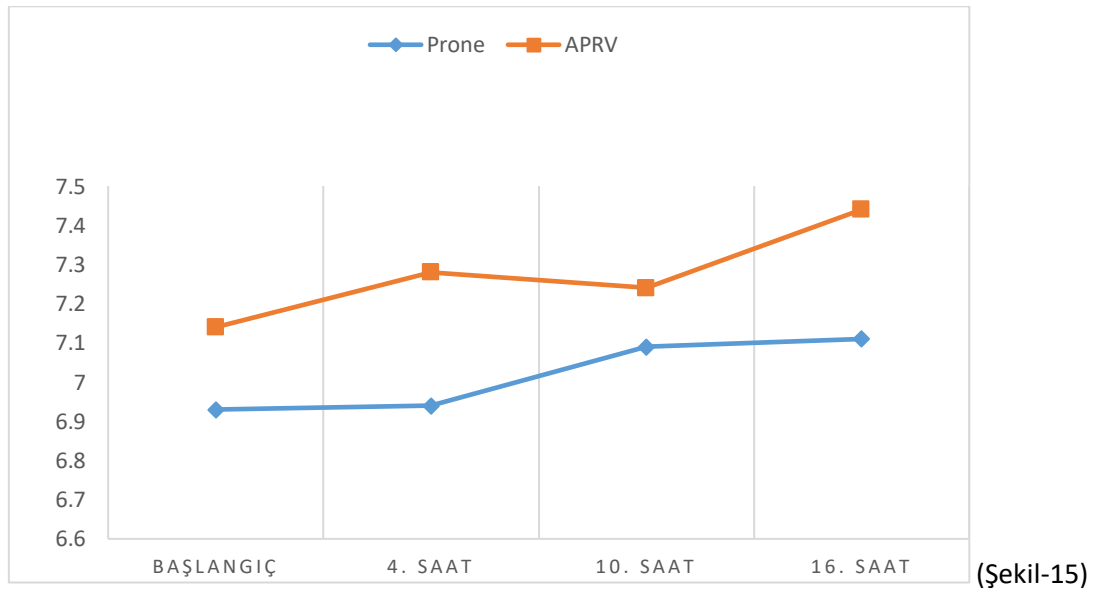


(Şekil-14)

Her iki grupta  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$ , TV/PBW değeri başlangıca göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) değişim göstermemiştir. Prone ve APRV grupları arasında  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$  TV değişim miktarı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 11)

**Tablo-11**

TV/PBW	Prone		APRV		p
	Ort.±ss	Median	Ort.±ss	Median	
<b>t<sub>0</sub></b>	6,93 ± 1,14	6,75	7,14 ± 1,48	7,27	0.628 <sup>m</sup>
<b>t<sub>1</sub></b>	6,94 ± 1,16	6,85	7,28 ± 1,38	7,55	0.402 <sup>m</sup>
<b>t<sub>2</sub></b>	7,09 ± 0,99	7,14	7,24 ± 1,48	7,42	0.721 <sup>m</sup>
<b>t<sub>3</sub></b>	7,11 ± 0,97	7,14	7,44 ± 1,41	7,97	0.392 <sup>m</sup>
Ortalama	7,02 ± 1,05	7,06	7,28 ± 1,42	7,52	0.266 <sup>m</sup>
<b>Başlangıca Göre Değişim</b>					
t <sub>0</sub> .t <sub>1</sub>	0,01 ± 0,3	0.0	0,14 ± 0,2	10.0	0.265 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	0.756 <sup>w</sup>		0.203 <sup>w</sup>		
t <sub>0</sub> .t <sub>2</sub>	0,16 ± 0,2	0.0	0,10 ± 0,3	6.5	0.845 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	0.140 <sup>w</sup>		0.186 <sup>w</sup>		
t <sub>0</sub> .t <sub>3</sub>	0,18 ± 0,5	0.0	0,3 ± 0,2	28.0	0.259 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	0.150 <sup>w</sup>		0.09 <sup>w</sup>		
<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>w</sup> Wilcoxon test					

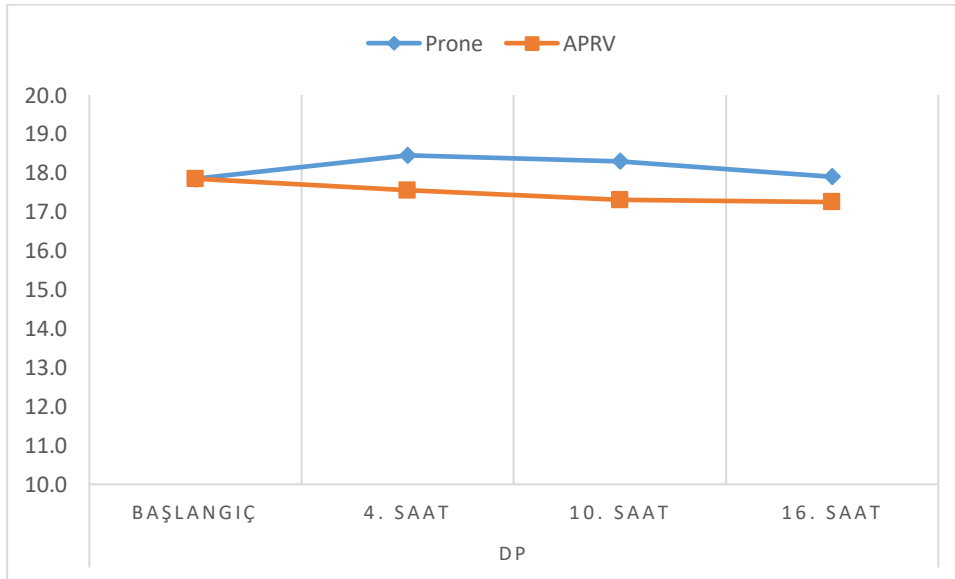


Her iki grupta  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$  DP değeri başlangıca göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) değişim göstermemiştir. PP-PRVC ve APRV grupları arasında  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$  DP değişim miktarı anlamlı ( $p>0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 12)

**Tablo-12**

DP	Prone		APRV		P
	Ort.±ss	Median	Ort.±ss	Median	
$t_0$	17.9 ± 3.9	18.5	17.9 ± 2.7	17.5	0.881 <sup>m</sup>
$t_1$	18.5 ± 3.6	19.0	17.6 ± 3.3	17.5	0.407 <sup>m</sup>
$t_2$	18.3 ± 3.8	19.0	17.3 ± 3.2	17.5	0.384 <sup>m</sup>
$t_3$	17.9 ± 3.9	18.5	17.3 ± 3.1	17.5	0.606 <sup>m</sup>
Ortalama	18.1 ± 3.5	18.8	17.5 ± 3.0	17.4	0.490 <sup>m</sup>
<b>Başlangıca Göre Değişim</b>					
$t_0.t_1$	0.6 ± 2.1	0.0 <sup>w</sup>	-0.3 ± 1.5	0.0 <sup>w</sup>	0.537 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	0.340		0.463		
$t_0.t_2$	0.5 ± 2.5	0.0 <sup>w</sup>	-0.6 ± 1.2	0.0 <sup>w</sup>	0.323 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	0.724		0.070		
$t_0.t_3$	0.1 ± 3.0	0.0 <sup>w</sup>	-0.6 ± 1.4	-0.5 <sup>w</sup>	0.489 <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	1.000		0.080		

<sup>m</sup>Mann-whitney u test / <sup>w</sup>Wilcoxon test



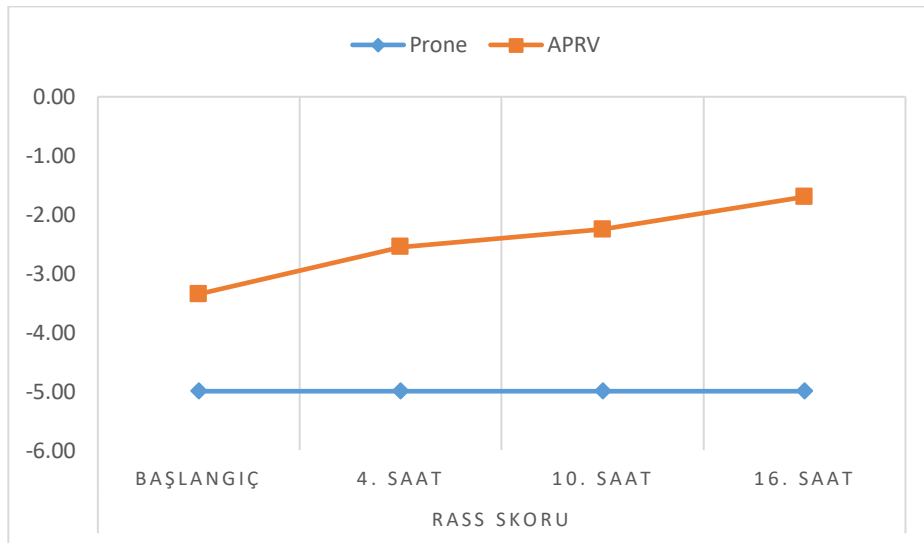
(Şekil-16)

APRV grubunda  $t_0$ ,  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$  ortalama RASS skoru prone grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. PP-PRVC grubunda  $t_0$ ,  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$  RASS skoru başlangıca göre anlamlı ( $p > 0.05$ ) değişim göstermemiştir. APRV grubunda  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$  RASS skoru başlangıca göre anlamlı ( $p < 0.05$ ) yükseliş göstermiştir. APRV grubunda  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$  RASS skoru yükseliş miktarı PP-PRVC grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. (Tablo 13)

**Tablo-13**

	PP-PRVC		APRV		p
	Ort.±ss	Median	Ort.±ss	Median	
<b>RASS Skoru</b>					
$t_0$	-5.00 ± 0.00	-5.00	-3.35 ± 1.46	-3.00	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
$t_1$	-5.00 ± 0.00	-5.00	-2.55 ± 1.32	-3.00	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
$t_2$	-5.00 ± 0.00	-5.00	-2.25 ± 1.25	-2.00	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
$t_3$	-5.00 ± 0.00	-5.00	-1.70 ± 1.34	-2.00	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
Ortalama	-5.00 ± 0.00	-5.00	-2.46 ± 1.10	-2.25	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
<b>Başlangıca Göre Değişim</b>					
$t_0.t_1$	0.00 ± 0.00	0.00 <sup>w</sup>	0.80 ± 1.20	1.00 <sup>w</sup>	<b>0.003</b> <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	1.000		<b>0.009</b>		
$t_0.t_2$	0.00 ± 0.00	0.00 <sup>w</sup>	1.10 ± 1.55	1.00 <sup>w</sup>	<b>0.014</b> <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	1.000		<b>0.006</b>		
$t_0.t_3$	0.00 ± 0.00	0.00 <sup>w</sup>	1.65 ± 1.53	1.50 <sup>w</sup>	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p	1.000		<b>0.001</b>		

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>w</sup> Wilcoxon test



(Şekil 17)

Her iki grubun demografik verileri (yaş, cinsiyet, BMI, Charlson komorbidite indeksi), başlangıç P/F oranları, APACHE II skoru, prognoz ve hastalık şiddeti açısından laboratuvar parametreleri (CRP, ferritin, lenfosit, d-dimer), başlangıç anında invaziv mekanik ventilasyon altındaki ortalama gün sayısı, radyolojik görüntülemeler ve prognozu etkileyen steroid ve antikoagülan kullanımı açısından benzer oluşu ve aralarında anlamlı bir fark gözlenmemesi gruplara dağılımın C-ARDS şiddeti ve prognozu açısından homojen gruplar olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma süresince koruyucu mekanik ventilasyon stratejilerine uygun olarak grupların TV, DP ve P Tepe değerlerinde bir artış gözlenmemiş olup ortalama TV:7 ml/kg, DP: 17 mmHg, P tepe: 27 mmHg olmak üzere her iki grupta benzerlik göstermektedir. APRV modu ve prone pozisyona geçiş sonrası her iki grupta PaO<sub>2</sub>'de artış, FiO<sub>2</sub>'de azalma ve P/F oranında artış (APRV %53, prone %66) ve çalışma sonucunda kompliansta artış gözlenmektedir. APRV grubunda daha az bir sedasyon düzeyi tespit edilmiş olup NMB ihtiyacı gözlenmemiştir. Prone grubunda ortalama NMB tüketim miktarı 210.7 mgdır. Her iki grupta EtCO<sub>2</sub> değişimi açısından anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

## 12. TARTIŞMA

C-ARDS'de konvansiyonel ARDS'de olduğu gibi invaziv mekanik ventilasyonda refrakter hipoksemi ile başa çıkmak, VILI'den kaçınmak amacıyla koruyucu ventilasyon stratejilerine uygun şekilde en sık kullanılan yöntemlerden birisi prone pozisyonudur. Bu çalışmada prone pozisyonunun uygulanamadığı durumlar için invers ratio bifazik bir ventilasyon modu olan APRV'nin refrakter hipoksemiye önlemede alternatif kullanımını araştırdık.

APRV modunda uygulanan inverse ratio ve inspiriyum süresinde uzama sonucu ortalama havayolu basıncında sağlanan artışın alveoler rekrutmenti artırarak gaz değişim yüzeyini arttırdığı ve oksijenizasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir. Zhou ve ark. 138 travma sonrası ARDS hastası ile yaptıkları prospektif bir çalışmada APRV modu kullanımı ile FiO<sub>2</sub>'de azalma ve P/F oranında artış gözlemlemişlerdir (88). Joseph ve ark. prospektif gözlemsel olarak C-ARDS'li 12 hasta ve Sathyanarayanan ve ark. retrospektif 14 hasta ile yaptıkları çalışmalarda, APRV kullanımı ile oksijenizasyonun iyileştiği ve hastalarda ihtiyaç duyulan FiO<sub>2</sub> düzeyinde azalma olduğu göstermişlerdir (92,95). Çalışmamızda bu araştırmalara benzer şekilde APRV grubunda zamanla yapılan ölçümlerde (t1, t2, t3) PaO<sub>2</sub> düzeyinde anlamlı artış, FiO<sub>2</sub> düzeyinde anlamlı azalma ve P/F oranında anlamlı düzelme gözlemledik (p<0.05).

Prone pozisyon, solunum mekaniklerini değiştirerek hem alveolar ventilasyonu hem de C-ARDS patogenezinde önemli yeri olan ventilasyon/perfüzyon (V/Q) uyumunu iyileştirici etkileri nedeni ile refrakter hipoksemi gözlenen C-ARDS hastalarında yaygın kullanılmaktadır. Weiss ve ark. çalışmalarında retrospektif olarak 44 ARDS hastasında prone pozisyon ile PaO<sub>2</sub> düzeyinde artış, FiO<sub>2</sub> düzeyinde azalma ve P/F oranında artış gözlemlemişlerdir (81). Khullar ve ark. retrospektif kohort çalışmasında prone pozisyon uygulanan hastalarda oksijenizasyonun iyileştiğini göstermişlerdir (96). Çalışmamızda bu araştırmalara benzer şekilde PP-PRVC grubunda zamanla yapılan ölçümlerde (t1, t2, t3) PaO<sub>2</sub> düzeyinde anlamlı artış, FiO<sub>2</sub> düzeyinde anlamlı azalma ve P/F oranında anlamlı düzelme gözlemledik (p<0.05).

Literatürde ARDS ve C-ARDS'de solunum mekaniklerini iyileştiren prone pozisyonunda konvansiyonel modlar ve APRV modunu karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Her iki grubun solunum mekanikleri ve oksijenasyonda iyileşmeye

erken dönemde benzer etkileri olduğunu gözlemledik. Çalışmamızda prone ve APRV grupları arasında oksijenasyon parametreleri açısından anlamlı farklılık gösterilememiş olması, APRV' nin P/F oranı düşük hastalarda oksijenizasyonun iyileştirilmesinde prone pozisyonuna alternatif olabileceğini düşündürmektedir.

Zorbas ve ark tarafından 25 ARDS hastasında yapılan çok merkezli çalışmada APRV modu kullanılan hastalarda daha az prone ihtiyacı geliştiği belirtilmiştir (97). Klinisyenlerin refrakter hipoksemide sıklıkla prone pozisyonu tercih ederken APRV modunun tercih edilmemesi nedenleri arasında tecrübe azlığı, yakın takipte güçlük ve bazı önyargılar düşünülebilir. Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde klinik kullanımda APRV modunun yaygın kullanılmasıyla prone pozisyon verilmesinin zorlukları da dikkate alındığında APRV modu prone pozisyonuna alternatif oluşturabilir.

APRV kullanımında ve prone pozisyon sonucunda rekrüte edilen akciğer alanlarının da solunuma katılması ve ölü boşluk alanlarının azalması ile akciğer kompliyansında artış gözlenmektedir. Roy ve arkadaşları deneysel hayvan çalışmasında APRV modu kullanımı sonucu surfaktan miktarında ve akciğer kompliyansında artış gözlemişlerdir (100,101). Araştırmamızda APRV ve PP-PRVC grubunda kompliyans değerlerinde bu bulgulara paralel olarak iyileşme gözlenmiştir. Zorbas ve arkadaşlarının bu çalışmalardan farklı olarak APRV modunda kompliyans değerinde düşüş gözlemlemesi C-ARDS hastalarının H ve L sub-fenotipleri arasındaki dağılımın farklılığı ve zaman içerisinde L tipinin H tipine dönüşerek tipler arası geçiş gözlenmesi ile açıklanabilir (97). C-ARDS'de akciğer tutulumunun heterojenitesi ve pulmoner dokunun rekrütabilitesi APRV'nin beklenen kompliyans iyileşmesini sağlamayabilir.

Çalışmamızda VILI'yi önlemek açısından Ppeak ve DP parametreleri her iki grupta değerlendirildiğinde benzer sınırlarda olmasına ve koruyucu meknik ventilasyon stratejilerine uygun aralıkta tutulmaya çalışılmasına rağmen prone ve APRV uygulamasının yalnızca erken dönem sonuçları değerlendirildiğinden VILI önleme protokolü açısından genel bir sonuca varmak güçtür.

Yüksek inspiryum süresi ve invers İ:E oranı nedeni ile APRV grubunda hiperkarbi gelişim riski klinisyenler tarafından APRV kullanımı açısından endişe oluşturmaktadır. Hasta grubumuzdaki ileri yaş ve senil akciğer değişikliklerin iki grup

arasında homojen yayılmaması, PP-PRVC grubunda başlangıç EtCO<sub>2</sub> değerinin APRV grubundan daha yüksek gözlenmiş olmasının nedeni olabilir. Çalışmamızda APRV grubunda EtCO<sub>2</sub>'te zamanla anlamlı bir değişim gözlemlenmedi. PP-PRVC ve APRV grupları arasında EtCO<sub>2</sub> değişimi arasında da farklılık gösteremedik. APRV modunda rekrüite edilen alanların gaz değişimine katılması ve EEF/PEF oranının optimizasyonu ile bu kısa release fazında bile etkin CO<sub>2</sub> uzaklaştırılması yapılabilmekte ayrıca prone pozisyonda rekrüite edilen alanların da ventilasyona katılımı ve V/Q iyileştirilmesi ile EtCO<sub>2</sub> eliminasyonu iyileştirilebilmektedir. EtCO<sub>2</sub> değişimi açısından iki grupta da anlamlı bir fark gözlenmemesi C-ARDS hastalarında hiperkarbi gelişim riski nedeni ile APRV modunun bir dezavantaj oluşturmadığını göstermektedir. Nader; Ibarra-Estrada ve ark yaptığı çalışma için fikirlerini belirttiği yazıda APRV modundaki EtCO<sub>2</sub> yükselmesinin ventilatör modunun doğal sonucu olarak değerlendirilmek yerine bu modda yapılan ventilatör ayarlarının incelemesinin daha doğru olacağını belirtmiştir (102).

Lewis ve arkadaşları APRV ile geleneksel ventilasyon modlarını karşılaştırdığı çalışmada, nöromüsküler bloke edici ajan kullanımında %70'lik bir azalma göstermişlerdir (98). APRV modu; spontan solunuma izin vermesi, nöromüsküler bloke edici ajan gerektirmemesi, daha az sedatif kullanılması nedeniyle nörolojik disfonksiyon riskini ve aspirasyon riskini azaltabilmekte ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresini kısaltabilmektedir.

Yapılan araştırmalarda konvansiyonel ventilasyon modları ile APRV modunda vazopressör gereksinimi açısından farklı bulgular gözlenmektedir. Joseph ve ark. ile Sathyanarayanan ve ark çalışmalarında APRV grubunda konvansiyonel ventilasyon modlarına göre vazopressör kullanımının azaldığını belirtmiş ve bunu azalan sedasyon ajanı kullanımına bağlamışlardır (88,92). Çalışmamızda Mahmoud ve ark yaptıkları çalışmaya benzer olarak PP-PRVC ve APRV grupları arasında vazopressör kullanım miktarı ve oranları arasında anlamlı farklılık ( $p > 0.05$ ) gözlenmemiştir (89). Sedasyon ihtiyacı azalırken vazopressör destek açısından değişim olmaması Maxwell ve ark. yaptıkları çalışmada gösterdikleri gibi APRV modu ile ortalama solunum yolundaki basınç artışı sonucu venöz geri dönüşün ve kalp debisinin azalması ile açıklanabilir (99).

APRV modunun, her iki basınç seviyesinde de hastanın spontan solunumuna izin verebilen bir mod olması ARDS hastalarında kullanılan konvansiyonel modlarda

ve prone pozisyonunda gözlenen ileri derecede sedasyon ihtiyacını azaltmaktadır. Putensen ve ark, 30 ARDS hastası ile yaptıkları çalışmalarında PCV grubuna göre APRV grubunda sedasyon ihtiyacının daha az olduğunu gösterirlerken, K. Joseph ve ark. C-ARDS gelişen 12 hasta ile yaptıkları prospektif çalışmada APRV grubunda sedasyon ajan miktarı kullanımının konvansiyonel modlara göre ortalama %15 azaldığını göstermişlerdir (88, 90). Araştırmamızda sedasyon düzeyi açısından; APRV modunun daha düşük sedasyon düzeyi ile hastanın spontan solunumuna izin vermesinin weaning sürecini kolaylaştırabileceğini ve ventilatöre bağlı gün sayısını azaltabileceğini düşünmekteyiz. Bu durum erken dönem verilerini değerlendirilmemiş nedeni ile çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

APRV grubundan yalnızca bir hastada solunum eforunda artış, dissenkronizasyon görülmesi üzerine sedasyon düzeyinde derinleştirme ihtiyacı duyulmuştur. Kellet ve ark yaptığı incelemede APRV modunda konvansiyonel modlara göre daha az dissenkronizasyon beklendiğini belirtirken çalışmamızda prone ve APRV gruplarımız arasında dissenkronizasyon açısından anlamlı farklılık gösterilememiştir (91). Her iki grubun bu açıdan anlamlı farklılık göstermemesinin nedeni prone pozisyonunda hastaların derin sedatize (RASS: -4, -5) ve nöromüsküler blokör eşliğinde takibi ve spontan solunumun tamamen baskılanması olabilir.

Demografik özellikler, C-ARDS şiddeti ve prognozunu belirleyen başlıca faktörler ve başlangıç P/F oranları açısından benzer iki homojen grup arasında prospektif olarak yapılması gibi çalışmamızın güçlü yanları olmasına rağmen bazı sınırlılıkları da vardır. Öncelikle tek merkezli olması ve küçük bir hasta popülasyonuna sahip olması hasta grubunun sonuçların genellenmesini engeller. Ayrıca ventilasyon parametrelerinin anlık elektronik kayıt sistemi yerine hasta başı dosyasından elde edilmesi küçük zaman dilimlerindeki değişimleri gözlemlemize engel olmuş olabilir. Çalışmamızda APRV modunun ve prone pozisyonunun kesitsel olarak kullanılması ve kısa bir gözlem süreci sonrasındaki etkilerinin gözlenmesi sebebiyle elde ettiğimiz bulguların daha uzun süreli uygulamalarda geçerli olup olmayacağı konusunda çıkarım yapmak güçtür. Her iki yöntemin mortalite, yoğun bakım ve hastane kalış süresi, mekanik ventilatörsüz gün sayısı gibi sonuçları değerlendirilememiştir.

## 13.SONUÇ

İnvaziv mekanik ventilasyon gerektiren orta- ağır C-ARDS hastalarında, pandemi koşullarının getirdiği hasta yoğunluğunun neden olduğu ekip yetersizliği ve prone pozisyonlamanın kontraendike olması gibi durumlarda APRV modunun prone pozisyonuna solunum mekanikleri ve oksijenasyonda sağlanan iyileşme açısından bir alternatif oluşturabileceğini düşünmekteyiz. Protektif IMV stratejilerini kullanarak daha az sedatif ve NMB kullanımını sağlayabilmesi nedeni ile ventilatör ilişkili akciğer hasarının önlenmesi, weaningin kolaylaştırması, ventilatörsüz gün sayısının arttırılması APRV modunun kullanılması ile mümkün olabilecektir. Bu konuda daha büyük hasta gruplarıyla yapılacak uzun dönem sonuçların karşılaştırıldığı ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



## 14. KAYNAKÇA

1. Tzotzos, Susan J., Bernhard Fischer, Hendrik Fischer, ve Markus Zeitlinger. "Incidence of ARDS and Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19: A Global Literature Survey". *Critical Care* (London, England) 24, sy 1 (21 Ağustos 2020): 516. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03240-7>.
2. ARDS Definition Task Force, V. Marco Ranieri, Gordon D. Rubenfeld, B. Taylor Thompson, Niall D. Ferguson, Ellen Caldwell, Eddy Fan, Luigi Camporota, ve Arthur S. Slutsky. "Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition". *JAMA* 307, sy 23 (20 Haziran 2012): 2526-33. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>.
3. Fossali, Tommaso, Bertrand Pavlovsky, Davide Ottolina, Riccardo Colombo, Maria Cristina Basile, Antonio Castelli, Roberto Rech, vd. "Effects of Prone Position on Lung Recruitment and Ventilation-Perfusion Matching in Patients With COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: A Combined CT Scan/Electrical Impedance Tomography Study". *Critical Care Medicine*, 16 Mart 2022. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005450>.
4. Flinspach, Armin Niklas, Hendrik Booke, Kai Zacharowski, Ümniye Balaban, Eva Herrmann, ve Elisabeth Hannah Adam. "High Sedation Needs of Critically Ill COVID-19 ARDS Patients—A Monocentric Observational Study". *PLOS ONE* 16, sy 7 (27 Temmuz 2021): e0253778. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253778>.
5. Taylor, Stephanie Parks, John M. Hammer, ve Brice T. Taylor. "Weaning Analgosedation in Patients Requiring Prolonged Mechanical Ventilation". *Journal of Intensive Care Medicine* 37, sy 8 (01 Ağustos 2022): 998-1004. <https://doi.org/10.1177/08850666211048779>.
6. "Utilization of Airway Pressure Release Ventilation as a Rescue Strategy in COVID-19 Patients: A Retrospective Analysis - Omar Mahmoud, Deep Patadia, James Salonia, 2021". Erişim 07 Ağustos 2022. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/08850666211030899>.
7. Joseph, D'Andrea K., Gerard A. Baltazar, Ricardo A. Jacquez, Shahidul Islam, Adam Stright, Jasmin Divers, Collin E.M. Brathwaite, ve Patrizio Petrone. "A Pilot Study of Patients With COVID-19-Related Respiratory Failure Utilizing Airway Pressure Release Ventilation (APRV)". *Innovations in Surgery and Interventional Medicine* 1, sy 1 (21 Ekim 2020): 3-8. <https://doi.org/10.36401/ISIM-20-03>.
8. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, et al. "Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease." *Proc Natl Acad Sci U S A* 1967; 57:933.
9. Masters PS, Perlman S. Coronaviridae. In: *Fields Virology*, 6th edition, Knipe DM, Howley PM (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2013. Copyright © 2013 Lippincott Williams & Wilkins. [www.lww.com](http://www.lww.com).
10. Goldsmith, Cynthia S., Sara E. Miller, Roosecelis B. Martines, Hannah A. Bullock, ve Sherif R. Zaki. "Electron Microscopy of SARS-CoV-2: A Challenging Task". *The Lancet* 395, sy 10238 (30 Mayıs 2020): e99. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31188-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31188-0).

11. Haake, Christine, Sarah Cook, Nicola Pusterla, ve Brian Murphy. "Coronavirus Infections in Companion Animals: Virology, Epidemiology, Clinical and Pathologic Features". *Viruses* 12, sy 9 (13 Eylül 2020): E1023. <https://doi.org/10.3390/v12091023>.
12. Rodriguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Sah R, Paniz-Mondolfi A, Pagliano P, Esposito S. 2020. History is repeating itself: probable zoonotic spillover as the cause of the 2019 novel coronavirus epidemic. *Infez Med* 28:3–5.
13. Dünya Sağlık Örgütü. Genel Direktörün 11 Şubat 2020'de 2019-nCoV ile ilgili medya brifinginde yaptığı açıklamalar. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020).
14. Coutard, B., C. Valle, X. de Lamballerie, B. Canard, N. G. Seidah, ve E. Decroly. "The Spike Glycoprotein of the New Coronavirus 2019-NCoV Contains a Furin-like Cleavage Site Absent in CoV of the Same Clade". *Antiviral Research* 176 (Nisan 2020): 104742. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>.
15. Hoffmann, Markus, Hannah Kleine-Weber, Nadine Krüger, Marcel Müller, Christian Drosten, ve Stefan Pöhlmann. "The Novel Coronavirus 2019 (2019-NCoV) Uses the SARS-Coronavirus Receptor ACE2 and the Cellular Protease TMPRSS2 for Entry into Target Cells". *bioRxiv*, 31 Ocak 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>.
16. Habibzadeh, Parham, ve Emily K. Stoneman. "The Novel Coronavirus: A Bird's Eye View". *The International Journal of Occupational and Environmental Medicine* 11, sy 2 (Nisan 2020): 65-71. <https://doi.org/10.15171/ijoem.2020.1921>.
17. Liu, Yingxia, Yang Yang, Cong Zhang, Fengming Huang, Fuxiang Wang, Jing Yuan, Zhaoqin Wang, vd. "Clinical and Biochemical Indexes from 2019-NCoV Infected Patients Linked to Viral Loads and Lung Injury". *Science China. Life Sciences* 63, sy 3 (Mart 2020): 364-74. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>.
18. "Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review | Critical Care Medicine | JAMA | JAMA Network". Erişim 26 Mayıs 2022. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768391>.
19. Attaway, Amy H., Rachel G. Scheraga, Adarsh Bhimraj, Michelle Biehl, ve Umur Hatipoğlu. "Severe Covid-19 Pneumonia: Pathogenesis and Clinical Management". *BMJ* 372 (10 Mart 2021): n436. <https://doi.org/10.1136/bmj.n436>.
20. Sun, Pengfei, Shuyan Qie, Zongjian Liu, Jizhen Ren, Kun Li, ve Jianing Xi. "Clinical Characteristics of Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Single Arm Meta-Analysis". *Journal of Medical Virology* 92, sy 6 (Haziran 2020): 612-17. <https://doi.org/10.1002/jmv.25735>.
21. Huang, Chaolin, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, Li Zhang, vd. "Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China". *Lancet (London, England)* 395, sy 10223 (15 Şubat 2020): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

22. Mehta, Puja, Daniel F. McAuley, Michael Brown, Emilie Sanchez, Rachel S. Tattersall, Jessica J. Manson, ve HLH Across Speciality Collaboration, UK. "COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression". *Lancet* (London, England) 395, sy 10229 (28 Mart 2020): 1033-34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
23. Moore, John B., ve Carl H. June. "Cytokine Release Syndrome in Severe COVID-19". *Science* (New York, N.Y.) 368, sy 6490 (01 Mayıs 2020): 473-74. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>.
24. Haake, Christine, Sarah Cook, Nicola Pusterla, ve Brian Murphy. "Coronavirus Infections in Companion Animals: Virology, Epidemiology, Clinical and Pathologic Features". *Viruses* 12, sy 9 (13 Eylül 2020): E1023. <https://doi.org/10.3390/v12091023>.
25. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
26. Sun P., Qie S., Liu Z., Ren J., Li K., Xi J. Clinical characteristics of 50466 hospitalised patients with 2019-nCoV infection. *J Med Virol*. 2020 doi: 10.1002/jmv.25735. 10.1002/jmv.25735.
27. Ollarves-Carrero, Maria Fernanda, Andrea G. Rodriguez-Morales, D. Katterine Bonilla-Aldana, ve Alfonso J. Rodriguez-Morales. "Anosmia in a healthcare worker with COVID-19 in Madrid, Spain". *Travel Medicine and Infectious Disease* 35 (2020): 101666. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101666>.
28. Stokes, Erin K., Laura D. Zambrano, Kayla N. Anderson, Ellyn P. Marder, Kala M. Raz, Suad El Burai Felix, Yunfeng Tie, ve Kathleen E. Fullerton. "Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020". *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 69, sy 24 (19 Haziran 2020): 759-65. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>.
29. Tzotzos, Susan J., Bernhard Fischer, Hendrik Fischer, ve Markus Zeitlinger. "Incidence of ARDS and Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19: A Global Literature Survey". *Critical Care* (London, England) 24, sy 1 (21 Ağustos 2020): 516. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03240-7>.
30. ARDS Definition Task Force, V. Marco Ranieri, Gordon D. Rubenfeld, B. Taylor Thompson, Niall D. Ferguson, Ellen Caldwell, Eddy Fan, Luigi Camporota, ve Arthur S. Slutsky. "Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition". *JAMA* 307, sy 23 (20 Haziran 2012): 2526-33. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>.
31. Allali, Gilles, Christophe Marti, Olivier Grosgrain, Capucine Morélot-Panzini, Thomas Similowski, ve Dan Adler. "Dyspnea: The Vanished Warning Symptom of COVID-19 Pneumonia". *Journal of Medical Virology* 92, sy 11 (Kasım 2020): 2272-73. <https://doi.org/10.1002/jmv.26172>.
32. Habashi, Nader M., Luigi Camporota, Louis A. Gatto, ve Gary Nieman. "Functional Pathophysiology of SARS-CoV-2-Induced Acute Lung Injury and Clinical Implications". *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md.: 1985) 130, sy 3 (01 Mart 2021): 877-91. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00742.2020>.

33. National Institutes of Health. NIH covid-19 treatment guidelines. Clinical spectrum of SARS-CoV-2 Infection. 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum>
34. Liu, Kai, Ying Chen, Ruzheng Lin, ve Kunyuan Han. “Clinical Features of COVID-19 in Elderly Patients: A Comparison with Young and Middle-Aged Patients”. *The Journal of Infection* 80, sy 6 (Haziran 2020): e14-18. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.005>.
35. Long, Brit, William J. Brady, Alex Koyfman, ve Michael Gottlieb. “Cardiovascular Complications in COVID-19”. *The American Journal of Emergency Medicine* 38, sy 7 (Temmuz 2020): 1504-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>.
36. Mao, Ling, Huijuan Jin, Mengdie Wang, Yu Hu, Shengcai Chen, Quanwei He, Jiang Chang, vd. “Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China”. *JAMA Neurology* 77, sy 6 (01 Haziran 2020): 683-90. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
37. Middeldorp, Saskia, Michiel Coppens, Thijs F. van Haaps, Merijn Foppen, Alexander P. Vlaar, Marcella C. A. Müller, Catherine C. S. Bouman, vd. “Incidence of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19”. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 18, sy 8 (Ağustos 2020): 1995-2002. <https://doi.org/10.1111/jth.14888>.
38. Chen, Yih-Ting, Shih-Chieh Shao, Cheng-Kai Hsu, I.-Wen Wu, Ming-Jui Hung, ve Yung-Chang Chen. “Incidence of Acute Kidney Injury in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis”. *Critical Care (London, England)* 24, sy 1 (16 Haziran 2020): 346. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03009-y>.
39. Mao, Ren, Yun Qiu, Jin-Shen He, Jin-Yu Tan, Xue-Hua Li, Jie Liang, Jun Shen, vd. “Manifestations and Prognosis of Gastrointestinal and Liver Involvement in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis”. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology* 5, sy 7 (Temmuz 2020): 667-78. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30126-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6).
40. Rashedi, Jalil, Behroz Mahdavi Poor, Vahid Asgharzadeh, Mahya Pourostadi, Hossein Samadi Kafil, Ali Vegari, Hamid Tayebi-khosroshahi, ve Mohammad Asgharzadeh. “Risk Factors for COVID-19”, t.y., 6.
41. Taylor, E. H., E. J. Marson, M. Elhadi, K. D. M. Macleod, Y. C. Yu, R. Davids, R. Boden, vd. “Factors Associated with Mortality in Patients with COVID-19 Admitted to Intensive Care: A Systematic Review and Meta-Analysis”. *Anaesthesia* 76, sy 9 (2021): 1224-32. <https://doi.org/10.1111/anae.15532>.
42. “Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review | Critical Care Medicine | JAMA | JAMA Network”. Erişim 26 Mayıs 2022. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768391>.
43. Kucirka, Lauren M., Stephen A. Lauer, Oliver Laeyendecker, Denali Boon, ve Justin Lessler. “Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction–Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure”. *Annals of Internal Medicine* 173, sy 4 (18 Ağustos 2020): 262-67. <https://doi.org/10.7326/M20-1495>.

44. Rodriguez-Morales, Alfonso J., Jaime A. Cardona-Ospina, Estefanía Gutiérrez-Ocampo, Rhuvi Villamizar-Peña, Yeimer Holguin-Rivera, Juan Pablo Escalera-Antezana, Lucia Elena Alvarado-Arnez, vd. "Clinical, Laboratory and Imaging Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis". *Travel Medicine and Infectious Disease* 34 (Nisan 2020): 101623. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>.
45. Guan, Wei-Jie, Zheng-Yi Ni, Yu Hu, Wen-Hua Liang, Chun-Quan Ou, Jian-Xing He, Lei Liu, vd. "Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China". *The New England Journal of Medicine* 382, sy 18 (30 Nisan 2020): 1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
46. Wu, Chaomin, Xiaoyan Chen, Yanping Cai, Jia'an Xia, Xing Zhou, Sha Xu, Hanping Huang, vd. "Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China". *JAMA Internal Medicine* 180, sy 7 (01 Temmuz 2020): 934-43. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
47. Chung, Michael, Adam Bernheim, Xueyan Mei, Ning Zhang, Mingqian Huang, Xianjun Zeng, Jiufa Cui, vd. "CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-NCoV)". *Radiology* 295, sy 1 (Nisan 2020): 202-7.
48. Hani, C., N. H. Trieu, I. Saab, S. Dangeard, S. Bennani, G. Chassagnon, ve M. -P. Revel. "COVID-19 Pneumonia: A Review of Typical CT Findings and Differential Diagnosis". *Diagnostic and Interventional Imaging* 101, sy 5 (01 Mayıs 2020): 263-68. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.014>.
49. Ai, Tao, Zhenlu Yang, Hongyan Hou, Chenao Zhan, Chong Chen, Wenzhi Lv, Qian Tao, Ziyong Sun, ve Liming Xia. "Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases". *Radiology* 296, sy 2 (Ağustos 2020): E32-40. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>.
50. Diamond, Matthew, Hector L. Peniston, Devang Sanghavi, ve Sidharth Mahapatra. "Acute Respiratory Distress Syndrome". İçinde *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436002/>.
51. Murray, J. F., M. A. Matthay, J. M. Luce, ve M. R. Flick. "An Expanded Definition of the Adult Respiratory Distress Syndrome". *The American Review of Respiratory Disease* 138, sy 3 (Eylül 1988): 720-23. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/138.3.720>.
52. Bernard, G. R., A. Artigas, K. L. Brigham, J. Carlet, K. Falke, L. Hudson, M. Lamy, J. R. Legall, A. Morris, ve R. Spragg. "The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, Mechanisms, Relevant Outcomes, and Clinical Trial Coordination". *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 149, sy 3 Pt 1 (Mart 1994): 818-24. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.3.7509706>.
53. ARDS Definition Task Force, V. Marco Ranieri, Gordon D. Rubenfeld, B. Taylor Thompson, Niall D. Ferguson, Ellen Caldwell, Eddy Fan, Luigi Camporota, ve Arthur S. Slutsky. "Acute Respiratory

- Distress Syndrome: The Berlin Definition". *JAMA* 307, sy 23 (20 Haziran 2012): 2526-33.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>.
54. Gattinoni, Luciano, Davide Chiumello, ve Sandra Rossi. "COVID-19 pneumonia: ARDS or not?" *Critical Care* 24, sy 1 (16 Nisan 2020): 154. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02880-z>.
  55. Gattinoni, Luciano, Davide Chiumello, Pietro Caironi, Mattia Busana, Federica Romitti, Luca Brazzi, ve Luigi Camporota. "COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?" *Intensive Care Medicine* 46, sy 6 (2020): 1099-1102. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>.
  56. Chauvelot, Louis, Laurent Bitker, François Dhelft, Mehdi Mezidi, Maciej Orkisz, Eduardo Davila Serrano, Ludmilla Penarrubia, vd. "Quantitative-analysis of computed tomography in COVID-19 and non COVID-19 ARDS patients: A case-control study". *Journal of Critical Care* 60 (Aralık 2020): 169-76. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.08.006>.
  57. Viola, Lorenzo, Emanuele Russo, Marco Benni, Emiliano Gamberini, Alessandro Circelli, Luca Bissoni, Domenico Pietro Santonastaso, vd. "Lung Mechanics in Type L CoVID-19 Pneumonia: A Pseudo-Normal ARDS". *Translational Medicine Communications* 5, sy 1 (2020): 27. <https://doi.org/10.1186/s41231-020-00076-9>.
  58. Weaver, Liam, Anup Das, Sina Saffaran, Nadir Yehya, Timothy E. Scott, Marc Chikhani, John G. Laffey, Jonathan G. Hardman, Luigi Camporota, ve Declan G. Bates. "High risk of patient self-inflicted lung injury in COVID-19 with frequently encountered spontaneous breathing patterns: a computational modelling study". *Annals of Intensive Care* 11 (13 Temmuz 2021): 109. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00904-7>.
  59. Vincent, Jean-Louis. "Give Your Patient a Fast Hug (at Least) Once a Day". *Critical Care Medicine* 33, sy 6 (Haziran 2005): 1225-29. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000165962.16682.46>.
  60. Zhou, Fei, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, vd. "Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study". *The Lancet* 395, sy 10229 (28 Mart 2020): 1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
  61. Alhazzani, Waleed, Morten Hylander Møller, Yaseen M. Arabi, Mark Loeb, Michelle Ng Gong, Eddy Fan, Simon Oczkowski, vd. "Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)". *Intensive Care Medicine* 46, sy 5 (2020): 854-87. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>.
  62. Meng, Lingzhong, Haibo Qiu, Li Wan, Yuhang Ai, Zhanggang Xue, Qulian Guo, Ranjit Deshpande, vd. "Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience". *Anesthesiology* 132, sy 6 (Haziran 2020): 1317-32. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003296>.
  63. Fowler, Robert A., Cameron B. Guest, Stephen E. Lapinsky, William J. Sibbald, Marie Louie, Patrick Tang, Andrew E. Simor, ve Thomas E. Stewart. "Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome

- during Intubation and Mechanical Ventilation". American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 169, sy 11 (01 Haziran 2004): 1198-1202. <https://doi.org/10.1164/rccm.200305-7150C>.
64. Kangelaris, Kirsten Neudoerffer, Lorraine B. Ware, Chen Yu Wang, David R. Janz, Hanjing Zhuo, Michael A. Matthay, ve Carolyn S. Calfee. "Timing of Intubation and Clinical Outcomes in Adults With Acute Respiratory Distress Syndrome". Critical Care Medicine 44, sy 1 (Ocak 2016): 120-29. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001359>.
65. Whittle, Jessica S., Ivan Pavlov, Alfred D. Sacchetti, Charles Atwood, ve Mark S. Rosenberg. "Respiratory Support for Adult Patients with COVID-19". Journal of the American College of Emergency Physicians Open 1, sy 2 (2020): 95-101. <https://doi.org/10.1002/emp2.12071>.
66. Fan, Eddy, Lorenzo Del Sorbo, Ewan C. Goligher, Carol L. Hodgson, Laveena Munshi, Allan J. Walkey, Neill K. J. Adhikari, vd. "An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome". American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 195, sy 9 (Mayıs 2017): 1253-63. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0548ST>.
67. Alhazzani, Waleed, Morten Møller, Yaseen Arabi, Mark Loeb, Michelle Gong, Eddy Fan, Simon Oczkowski, vd. "Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)". Critical Care Medicine 48 (01 Mart 2020): 1. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004363>.
68. Marini, John J., ve Luciano Gattinoni. "Management of COVID-19 Respiratory Distress". JAMA 323, sy 22 (09 Haziran 2020): 2329-30. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6825>.
69. Singh, Gurkeerat, Christina Chien, ve Sharad Patel. "Pressure Regulated Volume Control (PRVC): Set It and Forget It?" Respiratory Medicine Case Reports 29 (01 Ocak 2020): 100822. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2019.03.001>.
70. Guldager, Henrik, Soeren L. Nielsen, Peder Carl, ve Mogens B. Soerensen. "A Comparison of Volume Control and Pressure-Regulated Volume Control Ventilation in Acute Respiratory Failure". Critical Care 1, sy 2 (26 Kasım 1997): 75. <https://doi.org/10.1186/cc107>.
71. Kallet, Richard H., Andre R. Campbell, Rochelle A. Dicker, Jeffrey A. Katz, ve Robert C. Mackersie. "Work of Breathing during Lung-Protective Ventilation in Patients with Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Comparison between Volume and Pressure-Regulated Breathing". *Journal of Intensive Care Medicine* 33, sy 1 (01 Ocak 2018): 1-10. <https://doi.org/10.1177/0885066617741111>.
72. Mahmoud, Khaled, Amany Ammar, ve Zeinab Kasemy. "Comparison Between Pressure-Regulated Volume-Controlled and Volume-Controlled Ventilation on Oxygenation Parameters, Airway Pressures, and Immune Modulation During Thoracic Surgery". Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 31, sy 5 (01 Ekim 2017): 1760-66. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.03.026>.
73. Abroug, Fekri, Lamia Ouanes-Besbes, Souheil Elatrous, ve Laurent Brochard. "The Effect of Prone Positioning in Acute Respiratory Distress Syndrome or Acute Lung Injury: A Meta-Analysis. Areas of

- Uncertainty and Recommendations for Research”. *Intensive Care Medicine* 34, sy 6 (19 Mart 2008): 1002. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1062-3>.
74. Guérin, Claude, Jean Reignier, Jean-Christophe Richard, Pascal Beuret, Arnaud Gacouin, Thierry Boulain, Emmanuelle Mercier, vd. “Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome”. *New England Journal of Medicine* 368, sy 23 (06 Haziran 2013): 2159-68. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214103>.
75. Sud, Sachin, Jan O. Friedrich, Paolo Taccone, Federico Polli, Neill K. J. Adhikari, Roberto Latini, Antonio Pesenti, vd. “Prone Ventilation Reduces Mortality in Patients with Acute Respiratory Failure and Severe Hypoxemia: Systematic Review and Meta-Analysis”. *Intensive Care Medicine* 36, sy 4 (01 Nisan 2010): 585-99. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1748-1>.
76. Coppo, Anna. “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” 8 (2020): 10.
77. Guérin, C., P. Beuret, J. M. Constantin, G. Bellani, P. Garcia-Olivares, O. Roca, J. H. Meertens, vd. “A Prospective International Observational Prevalence Study on Prone Positioning of ARDS Patients: The APRONET (ARDS Prone Position Network) Study”. *Intensive Care Medicine* 44, sy 1 (Ocak 2018): 22-37. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4996-5>.
78. Langer, Thomas, Matteo Brioni, Amedeo Guzzardella, Eleonora Carlesso, Luca Cabrini, Gianpaolo Castelli, Francesca Dalla Corte, vd. “Prone position in intubated, mechanically ventilated patients with COVID-19: a multi-centric study of more than 1000 patients”. *Critical Care* 25, sy 1 (06 Nisan 2021): 128. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03552-2>.
79. Poston, Jason T., Bhakti K. Patel, ve Andrew M. Davis. “Management of Critically Ill Adults With COVID-19”. *JAMA* 323, sy 18 (12 Mayıs 2020): 1839-41. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4914>.
80. Mathews, Kusum S., Howard Soh, Shahzad Shaefi, Wei Wang, Sonali Bose, Steven Coca, Shruti Gupta, vd. “Prone Positioning and Survival in Mechanically Ventilated Patients With Coronavirus Disease 2019-Related Respiratory Failure”. *Critical Care Medicine* 49, sy 7 (01 Temmuz 2021): 1026-37. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004938>.
81. Weiss, Tyler T., Flor Cerda, J. Brady Scott, Ramandeep Kaur, Sarah Sungurlu, Sara H. Mirza, Amnah A. Alolaiwat, Ramandeep Kaur, Ashley E. Augustynovich, ve Jie Li. “Prone Positioning for Patients Intubated for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Secondary to COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study”. *British Journal of Anaesthesia* 126, sy 1 (01 Ocak 2021): 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.09.042>.
82. Fossali, Tommaso, Bertrand Pavlovsky, Davide Ottolina, Riccardo Colombo, Maria Cristina Basile, Antonio Castelli, Roberto Rech, vd. “Effects of Prone Position on Lung Recruitment and Ventilation-Perfusion Matching in Patients With COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: A Combined

- CT Scan/Electrical Impedance Tomography Study". *Critical Care Medicine*, 16 Mart 2022. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005450>.
83. Downs, J. B., ve M. C. Stock. "Airway Pressure Release Ventilation: A New Concept in Ventilatory Support". *Critical Care Medicine* 15, sy 5 (Mayıs 1987): 459-61.
84. Daoud, Ehab G., Hany L. Farag, ve Robert L. Chatburn. "Airway Pressure Release Ventilation: What Do We Know?" *Respiratory Care* 57, sy 2 (01 Şubat 2012): 282-92. <https://doi.org/10.4187/respcare.01238>.
85. "APRV - LearnPICU". Erişim 08 Ağustos 2022. <http://www.learnpicu.com/respiratory/aprv>.
86. Habashi, Nader M. "Other Approaches to Open-Lung Ventilation: Airway Pressure Release Ventilation". *Critical Care Medicine* 33, sy 3 (Mart 2005): S228. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000155920.11893.37>.
87. Zhou, Yongfang, Xiaodong Jin, Yinxia Lv, Peng Wang, Yunqing Yang, Guopeng Liang, Bo Wang, ve Yan Kang. "Early application of airway pressure release ventilation may reduce the duration of mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome". *Intensive Care Medicine* 43, sy 11 (2017): 1648-59. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4912-z>.
88. Joseph, D'Andrea K., Gerard A. Baltazar, Ricardo A. Jacquez, Shahidul Islam, Adam Stright, Jasmin Divers, Collin E.M. Brathwaite, ve Patrizio Petrone. "A Pilot Study of Patients With COVID-19-Related Respiratory Failure Utilizing Airway Pressure Release Ventilation (APRV)". *Innovations in Surgery and Interventional Medicine* 1, sy 1 (21 Ekim 2020): 3-8. <https://doi.org/10.36401/ISIM-20-03>.
89. Mahmoud, Omar, Deep Patadia, ve James Salonia. "Utilization of Airway Pressure Release Ventilation as a Rescue Strategy in COVID-19 Patients: A Retrospective Analysis". *Journal of Intensive Care Medicine* 36, sy 10 (01 Ekim 2021): 1194-1200. <https://doi.org/10.1177/08850666211030899>.
90. Putensen, Christian, Sabine Zech, Hermann Wrigge, Jörg Zinserling, Frank Stüber, Tilmann Von Spiegel, ve Norbert Mutz. "Long-Term Effects of Spontaneous Breathing During Ventilatory Support in Patients with Acute Lung Injury". *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 164, sy 1 (Temmuz 2001): 43-49. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.1.2001078>.
91. Kallet, Richard H. "Patient-Ventilator Interaction During Acute Lung Injury, and the Role of Spontaneous Breathing: Part 2: Airway Pressure Release Ventilation". *Respiratory Care* 56, sy 2 (01 Şubat 2011): 190-206. <https://doi.org/10.4187/respcare.00968>.
92. Sathyanarayanan, Swaminathan, Khızar Hamid, Muhammad Hamza, ve Fady Jamous. "Airway Pressure Release Ventilation Use in COVID-19 ARDS: A Single Center Observational Study". *Chest* 160, sy 4 (Ekim 2021): A1089-90. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.1005>.
93. Mireles-Cabodevila, Eduardo, ve Robert M. Kacmarek. "Should Airway Pressure Release Ventilation Be the Primary Mode in ARDS?" *Respiratory Care* 61, sy 6 (01 Haziran 2016): 761-73. <https://doi.org/10.4187/respcare.04653>.

94. Piraino, Thomas, ve Eddy Fan. "Airway pressure release ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome: not yet, we still need more data!" *Journal of Thoracic Disease* 10, sy 2 (Şubat 2018): 670-73. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.11.143>.
95. Zhou, Yongfang, Xiaodong Jin, Yinxia Lv, Peng Wang, Yunqing Yang, Guopeng Liang, Bo Wang, ve Yan Kang. "Early Application of Airway Pressure Release Ventilation May Reduce the Duration of Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome". *Intensive Care Medicine* 43, sy 11 (Kasım 2017): 1648-59. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4912-z>.
96. Khullar, Rohit, Shrey Shah, Gagandeep Singh, Joseph Bae, Rishabh Gattu, Shubham Jain, Jeremy Green, vd. "Effects of Prone Ventilation on Oxygenation, Inflammation, and Lung Infiltrates in COVID-19 Related Acute Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective Cohort Study". *Journal of Clinical Medicine* 9, sy 12 (Aralık 2020): 4129. <https://doi.org/10.3390/jcm9124129>.
97. Zorbas, John S., Kwok M. Ho, Edward Litton, Bradley Wibrow, Edward Fysh, ve Matthew H. Anstey. "Airway pressure release ventilation in mechanically ventilated patients with COVID-19: a multicenter observational study". *Acute and Critical Care* 36, sy 2 (04 Mayıs 2021): 143-50. <https://doi.org/10.4266/acc.2021.00017>.
98. "Airway pressure release ventilation increases cardiac performance in patients with acute lung injury/adult respiratory distress syndrome | SpringerLink". Erişim 10 Ağustos 2022. <https://link.springer.com/article/10.1186/cc1027>.
99. Maxwell, Robert A., John M. Green, Jimmy Waldrop, Benjamin W. Dart, Philip W. Smith, Donald Brooks, Patricia L. Lewis, ve Donald E. Barker. "A Randomized Prospective Trial of Airway Pressure Release Ventilation and Low Tidal Volume Ventilation in Adult Trauma Patients with Acute Respiratory Failure". *The Journal of Trauma* 69, sy 3 (Eylül 2010): 501-10; discussion 511. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181e75961>.
100. Roy, Shreyas, Nader Habashi, Benjamin Sadowitz, Penny Andrews, Lin Ge, Guirong Wang, Preyas Roy, vd. "Early Airway Pressure Release Ventilation Prevents ARDS-a Novel Preventive Approach to Lung Injury". *Shock (Augusta, Ga.)* 39, sy 1 (Ocak 2013): 28-38. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e31827b47bb>.
101. Roy, Shreyas K., Bryanna Emr, Benjamin Sadowitz, Louis A. Gatto, Auyon Ghosh, Joshua M. Satalin, Kathy P. Snyder, vd. "Preemptive Application of Airway Pressure Release Ventilation Prevents Development of Acute Respiratory Distress Syndrome in a Rat Traumatic Hemorrhagic Shock Model". *Shock (Augusta, Ga.)* 40, sy 3 (Eylül 2013): 210-16. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e31829efb06>.
102. Habashi, Nader M., Penny Andrews, Michaela Kollisch-Singule, ve Gary F. Nieman. "A Ventilator Mode Cannot Set Itself, Nor Can It Be Solely Responsible for Outcomes\*". *Critical Care Medicine* 50, sy 4 (Nisan 2022): 695-99. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005403>.

