



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**GENEL ANESTEZİ İLE SEZARYEN OLMASI GEREKEN SON 12 AY
İÇİNDE COVID-19 ENFEKSİYONU GEÇİRİP İYİLEŞMİŞ
GEBELERDE İNTRAOPERATİF AKCİĞER MEKANİKLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Araş. Gör. Dr. Fatih BALCI

UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır.

SİVAS

2023



T.C.

SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**GENEL ANESTEZİ İLE SEZARYEN OLMASI GEREKEN SON 12 AY
İÇİNDE COVID-19 ENFEKSİYONU GEÇİRİP İYİLEŞMİŞ
GEBELERDE İNTRAOPERATİF AKCİĞER MEKANİKLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Araş. Gör. Dr. Fatih BALCI

UZMANLIK TEZİ

**Prof. Dr. Ahmet Cemil İSBİR
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

SİVAS 2023

Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 20.11.2015 tarih ve 2015/11-04 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. Sinan GÜRSOY

Üye: Prof. Dr. İclal Özdemir KOL

Üye: Prof. Dr. Ahmet Cemil İSBİR

Bu tez,tarih vesayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

...../...../2023

Prof. Dr. Ahmet ALİM

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlığı yolundaki eğitimim süresince, bu bölümden donanımlı bir uzman olarak ayrıl mamda emeği olan, çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, bu bölüme geldiğim günden bugüne dek yanımda olup, çalışmamın yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen tezimde de danışman hocam Prof. Dr. Ahmet Cemil İSBİR'e,

Uzmanlık eğitimime sayısız katkıları olan bölümümüzün saygıdeğer öğretim üyeleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Sinan GÜRSOY'a, Prof. Dr. İclal ÖZDEMİR KOL'a, Prof. Dr. Kenan KAYGUSUZ'a, Doç.Dr. Onur Avcı'ya, Dr. Öğretim Üyesi Oğuz GÜNDOĞDU'ya,

Acısıyla tatlısıyla yıllarca beraber çalıştığım doktor arkadaşlarıma, tekniker arkadaşlarıma, yoğun bakım ve ameliyathanede çalışan hemşire ve personel arkadaşlarıma, tezimin istatistik olarak değerlendirilmesi konusunda yoğun çalışma şartlarına rağmen değerli vakitlerine bana ayıran Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyne t ÇINAR'a ve Yrd. Doç. Dr. Esra GÜLTÜRK'e

Beni yetiştirip, bugünlere gelmemde sonsuz emeği olan üzerimdeki haklarını ödeyemeyeceğim, her zaman yanımda olan sevgilerini ve desteklerini hep yanımda hissettiğim, ailem oldukları için gurur duyduğum canım aile üyelerimden çok sevdiğim annem Nuran'a, babam Asım'a, kardeşim Büşra'ya, ablam Melike'ye,

ve bu sürecin her anında yanımda olan biricik eşim Hale Betül'e sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Covid-19; daha çok akciğer olmak üzere, yaygın doku hasarı ile seyreden sistemik bir hastalıktır. Aktif hastalık döneminde yaygın organ hasarı ile seyredebildiği gibi, hastalık sonrası da sekeller bırakarak iyileşmektedir. Bu çalışmada Covid-19 enfeksiyonu geçirip iyileşmiş hastaların, hastalık sonrası olası akciğer sekellerini; Ppeak, Pplato, kompliyans, rezistans ve sürücü basıncı gibi akciğer mekanikleri üzerine etkisini araştırarak olası bu değişiklikleri ortaya koymak istedik. Bu çalışmada genel anestezi ile sezaryen olması gereken, son 12 ay içinde Covid-19 enfeksiyonu geçirip iyileşmiş gebelerde intraoperatif akciğer mekaniklerine ait parametrelerdeki değişimleri saptamak ve elde edilen verilerin genel anestezi uygulanacak sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı değerlendirmesini sağlamak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Etik Kurul ve hastaların onayı alındıktan sonra genel anestezi ile sezaryen ameliyatı olacak ASA (American Society of Anesthesiologists) II sınıfında olan 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar son 1 yıl içinde Covid-19 geçirip iyileşmiş grupta 50 hasta, Covid-19 geçirmemiş grupta 50 hasta olmak üzere iki gruba ayrıldı. Covid-19 enfeksiyonu geçireli 8 haftadan az süre geçenler, KOAH, astım, interstisyel akciğer hastalığı gibi kronik akciğer hastalığı olanlar, hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, alt veya üst solunum yolu enfeksiyonu olanlar, akciğer cerrahisi öyküsü olanlar, tek akciğer olanlar, beta 2 agonistler, antikolinergikler ve teofilin gibi bronkodilatör ya da inhaler/oral kortikosteroid ilaç kullananlar, hemodinamisi stabil olmayan hastalar, tiroid, kardiyovasküler, renal, hepatik ve nöropsikiyatrik hastalığı olanlar, damar hastalığı olanlar, çalışma için onamı alınamamış ya da çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar ameliyat masasına alınıp monitörizasyonları sağlandıktan sonra eş zamanlı, ortalama kan basınçları (OKB), kalp atım hızları (KAH), ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) değerleri preoperatif zamana ve ardından belirlenen diğer zaman aralıklarına kaydedildi. Standart anestezi indüksiyonda 4-7mg/kg Tiyopental sodyum ve 0.5mg/kg Roküronyum kullanıldı. Endotrakeal entübasyonu takiben %50hava ve %50Oksijen karışımı içinde inhaler anestezik ilaç olarak Sevofluran kullanıldı. Mekanik ventilatör ayarları her hasta için endotrakeal entübasyonu takiben rutin genel anestezi prosedüründe uygulandığı üzere mekanik ventilatör ayarları; tidal volüm 6-8 mL/kg, solunum frekansı 12-16 /dk, PEEP: 5cmH₂O, taze gaz akışı 3-4 L/dk, gaz ayarı %50hava ve %50 oksijen karışımı içinde %1,5–2,5 Sevofluran (Sevoflurane® 250 ml) olacak şekilde ayarlandı. İndüksiyon zamanı, entübasyon sonrası 1., 5., 10., 20., 30. 40., 50. ve 60.dakikalarda Tepe inspiratuar basıncı (Peak), Plato basıncı (Pplat),

Pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP) değerleri ve yine eş zamanlı Ortalama Kan Basıncı (OKB), Kalp Atım Hızı (KAH) ve saturasyon (SpO2) değerleri kaydedildi. Sürücü basıncı(ΔP), Statik kompliance (Cstat), Dinamik kompliance (Cdyn), Rezistans(R) değerleri ise, monitörden elde edilen diğer verilerin aşağıdaki formüller ile hesaplanmasıyla kaydedildi.

- $\Delta P = P_{\text{plato}} - \text{PEEP}$
- $C_{\text{stat}} = V_T / (P_{\text{plato}} - \text{PEEP})$
- $C_{\text{dyn}} = V_T / (P_{\text{peak}} - \text{PEEP})$
- Akım Hızı: Tidal Volüm / İnspirasyon süresi
- Rezistans: $(P_{\text{peak}} - P_{\text{plato}}) / \text{Akım Hızı}$

Bulgular: Gruplar arasında yaş, ASA, sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0.05$). Covid-19 geçirip iyileşmiş grup ve kontrol grubu arasında belirlenen tüm zamanlarda elde edilen Kalp Atım Hızı (KAH), ortalama kan basıncı (OKB), saturasyon (SpO2), Tepe inspiratuar basıncı (Peak), Plato basıncı (Pplat), Pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP), Sürücü basıncı(ΔP), Statik kompliance (Cstat), Dinamik kompliance (Cdyn), Rezistans(R) değerleri arasındaki fark önemsiz bulundu. Gruplara ait farklı zamanlarda elde edilen ölçümler, kendi arasında kıyaslandığında her iki gruba ait ortalama kan basıncı ölçümleri, operasyonun ilk dakikalarında, ilerleyen zamandaki ölçümlere kıyasla yüksek bulunmuş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Covid geçiren ve geçirmeyen bireylere ait, farklı zamanlarda elde edilen spO2 ölçümlerine bakıldığında; her iki grupta da indüksiyon sonrası elde edilen spO2 ölçümlerinin tamamı, indüksiyon öncesindeki ölçümlere kıyasla yüksek bulunmuş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Covid geçiren ve geçirmeyen bireylerde değişik zaman aralıklarında ölçülen dinamik kompliance değerleri, ameliyatın ilerleyen zamanlarında, başlangıca göre artmış olarak bulundu. Her iki grupta anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,05$).

Sonuç: Sonuç olarak, Covid-19 enfeksiyonu geçirmiş hasta grubu ile kontrol grubu bireylerinin solunum mekanikleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Her iki hasta grubunda da, farklı zamanlarda ölçülen, spO2, OKB, Cdyn. gibi değerlerdeki farklılıklar ise; laringoskopi, endotrakeal entübasyon ve PEEP uygulama gibi genel anesteziye ait rutin uygulamalarla birlikte beklenen değişiklikler olarak düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Akciğer mekanikleri, Genel anestezi

ABSTRACT

Introduction and Aim: Covid-19 infection is a systemic disease with extensive tissue damage, primarily lung involvement. It can progress with widespread organ damage during the active disease period, and it heals by leaving sequelae after the disease. In this study, possible post-illness pulmonary sequelae of patients who had recovered from Covid-19 infection; We wanted to reveal these possible changes by investigating the effect on lung mechanics such as Ppeak, Pplato, compliance, resistance and driver pressure. In this study, it was aimed to determine the changes in the parameters of intraoperative lung mechanics in pregnant women who had to have cesarean section under general anesthesia and who had recovered from Covid-19 infection in the last 12 months, and to provide a comparative evaluation of the data obtained with the healthy control group who will be administered general anesthesia.

Materials and Methods: After the approval of the Ethics Committee and the patients, 100 ASA (American Society of Anesthesiologists) II class patients who would undergo cesarean section under general anesthesia were included in the study. . The patients were divided into two groups, 50 patients in the group who had recovered from Covid-19 in the last 1 year and 50 patients in the group who did not have Covid-19. Those with less than 8 weeks since Covid-19 infection, those with chronic lung diseases such as COPD, asthma, interstitial lung disease, those with hypertension, pulmonary hypertension, lower or upper respiratory tract infections, those with a history of lung surgery, those with one lung, beta 2 agonists, Those using bronchodilator or inhaler/oral corticosteroid drugs such as anticholinergics and theophylline, patients with unstable hemodynamics, those with thyroid, cardiovascular, renal, hepatic and neuropsychiatric diseases, those with vascular disease, those who could not obtain consent for the study or did not accept to participate in the study were excluded from the study.

After the patients were taken to the operating table and monitored, their mean blood pressure (OCP), heart rate (HR), and peripheral oxygen saturation (SpO2) values were recorded at the preoperative time and then at other specified time intervals. For standard anesthesia induction, 4-7mg/kg Thiopental sodium and 0.5mg/kg Rocuronium were used. Following endotracheal intubation, Sevoflurane was used as an inhaler anesthetic in a mixture of 50% air and 50% oxygen. Mechanical ventilator settings for each patient as applied in the routine general anesthesia procedure following endotracheal intubation; tidal volume 6-8 mL/kg, respiratory frequency 12-16 /min, PEEP: 5cmH20, fresh gas flow 3-4 L/min, gas setting 1.5-2.5% in a mixture of 50% air and 50% oxygen It was adjusted to be sevoflurane (Sevoflurane®

250 ml). Induction time, Peak inspiratory pressure (Peak), Plateau pressure (Pplat), Positive end-expiratory pressure (PEEP) values at the 1st, 5th, 10th, 20th, 30th, 40th, 50th and 60th minutes after intubation, and Mean Blood Pressure (OCP), Heart Rate (HR) and saturation (SpO₂) values were also recorded simultaneously. Driver pressure (ΔP), Static compliance (Cstat), Dynamic compliance (Cdyn), Resistance (R) values were recorded by calculating the other data obtained from the monitor with the following formulas.

- $\Delta P = P_{\text{plato}} - \text{PEEP}$
- $C_{\text{stat}} = VT / (P_{\text{plato}} - \text{PEEP})$
- $C_{\text{dyn}} = VT / (P_{\text{peak}} - \text{PEEP})$
- Flow Rate: Tidal Volume / Inspiratory time
- Resistance: (Peak-Plato) / Flow Rate

Results: There was no statistical difference between the groups in terms of age, ASA, and smoking ($p > 0.05$). Heart Rate (HR), mean blood pressure (OCP), saturation (SpO₂), Peak inspiratory pressure (Peak), Plateau pressure (Pplat), Positive end-expiratory pressure obtained at all times determined between the Covid-19 recovered group and the control group pressure (PEEP), Driver pressure (ΔP), Static compliance (Cstat), Dynamic compliance (Cdyn), Resistance (R) values were found insignificant. When the measurements obtained at different times of the groups were compared among themselves, the mean blood pressure measurements of both groups were found to be higher in the first minutes of the operation compared to the measurements in the later time, and this difference was found to be statistically significant ($p < 0.05$). Considering the spO₂ measurements obtained at different times of individuals with and without Covid; All of the spO₂ measurements obtained after induction in both groups were found to be higher compared to the measurements before induction and this difference was statistically significant ($p < 0.05$). Dynamic compliance values measured at different time intervals in individuals with and without Covid were found to be increased later in the surgery compared to the baseline. There was a significant difference in both groups ($p < 0.05$).

Keywords: Covid-19, Lung mechanics, General anesthesia

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
ABSTRACT	vii
KISALTMALAR	xi
TABLolar DİZİNİ	xiv
RESİMLER DİZİNİ.....	xvi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Covid-19.....	2
2.1.1 Virüsün Yapısı.....	2
2.1.2 Virüsün Hücre İçine Girişi ve Konak Yanıtı.....	7
2.1.3 Klinik ve Semptomlar	10
2.1.4 Covid-19 Enfeksiyonu ve Akciğer Tutulumu	12
2.1.5 Sitokin Fırtınası (SF)/ Makrofaj Aktivasyon Benzeri Sendrom (MAS)	17
2.1.6 Covid-19 Enfeksiyonunda Tedavi.....	20
2.1.7 Covid-19 ve Aşı Tedavileri	23
2.1.8 Covid-19 Enfeksiyonundan Korunma.....	26
2.2 Genel Anestezi	26
2.2.1 Genel Anestezinin Tarihçesi ve Tanımı	26
2.2.2 Çalışmada Kullanılan Anestezik İlaçlar	27
2.3 Solunum Sistemi Mekanikleri.....	36
2.3.1 Akciğerlerdeki Havanın Hareketini Sağlayan Basınçlar.....	39
2.3.2 Plevral Basınç ve Solunum Hareketleri Sırasındaki Değişiklikler.....	39
2.3.3 Alveoler Basınç	40
2.3.4 Transpulmoner Basınç.....	40
2.3.5 Akciğer ve Toraks Kompliyansı	41
2.3.6. Havayolu Tepe Basıncı (Ppeak)	43
2.3.7. Havayolu Plato Basıncı (Pplato)	43
2.3.8. Ekspirasyon Sonu Pozitif Basınç (PEEP)	45
2.3.9. Sürücü Basıncı (ΔP)	47
2.3.10. Havayolu Rezistansı (R).....	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1. İstatistiksel Yöntem.....	52

4. BULGULAR	53
4.1. Demografik Bulgular.....	53
4.2. Covid-19 Enfeksiyonu Geçiren Bireylere Ait Bulgular	53
4.3. Gruplar Arası Karşılaştırmalara Ait İstatistiksel Bulgular	54
4.3.1 Kalp Atım Hızı (KAH).....	54
4.3.2 Ortalama Kan Basıncı (OKB)	54
4.3.3 Oksijen Saturasyonu (spO2).....	55
4.3.4 Tepe İnspiratuar Basıncı (Ppeak)	56
4.3.5 Plato Basıncı (Pplat).....	56
4.3.6 PEEP (Pozitif Ekspiryum Sonu Basıncı)	57
4.3.7 Sürücü Basıncı (ΔP)	57
4.3.8 Statik Kompliyans (Cstat)	58
4.3.9 Dinamik Kompliyans (Cdyn)	58
4.3.10 Havayolu Rezistansı (R).....	59
4.4 Gruplar İçinde Değişik Zamanlardaki Ölçümlerin Karşılaştırmalarına Ait İstatistiksel Bulgular	59
4.4.1 Kalp Atım Hızı (KAH).....	59
4.4.2 Ortalama Kan Basıncı (OKB)	60
4.4.3 Oksijen Saturasyonu (spO2).....	61
4.4.4 Tepe İnspiratuar Basıncı (Ppeak)	61
4.4.5 Plato Basıncı (Pplat).....	62
4.4.6 Sürücü Basıncı (ΔP)	62
4.4.7 Statik Kompliyans (Cstat)	63
4.4.8 Dinamik Kompliyans (Cdyn)	63
4.4.9 Havayolu Rezistansı (R).....	64
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ	75
7. KAYNAKÇA	76

KISALTMALAR

ACE 2	:Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2
ARDS	:Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
ARDSnet	:Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu Klinik Ağı
ASA	:American Society of Anesthesiologists
AST	:Aspartat Aminotransferaz
BİPAP	:Bi-level Positive Airway Pressure
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CARDS	:Covid-19 ilişkili Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
Cdyn	:Dinamik kompliyans
Cm	:Santimetre
COVID-19	:Coronavirüs disease-2019
CPAP	:Continuous positive airway pressure
CRP	:C-reaktif protein
Cstat/Cst	:Statik kompliyans
DC-SIGN	: Dendritic-Cell Specific Intercellular Adhesion Molecule-3-Grabbing Nonintegrin
DH	: Dendritik Hücreler
dk	:Dakika
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
EKG	:Elektrokardiyografi
ETT	:Endotrakeal Entübasyon
FDA	: Food and Drug Administration
FiO2	:Fraction of Inspired Oxygen
GABA	:Gama aminobütirik asit

h	:Hour (saat)
Hb	:Hemoglobin
HFNC	:High Flow Nasal Cannula
IFN	:İnterferon
IL	:İnterlökin
IMV	:İnvaziv Mekanik Ventilasyon
IQR	:İnterquartile ringe
KAH	:Kalp Atım Hızı
kg	:Kilogram
KOAH	:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MAK	: Minimum Alveolar Konsantrasyon
MAS	:Makrofaj Aktivasyon Sendromu
mcg	:Mikrogram
mg	:Miligram
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MIS	: Multisistemik İnflamatuvar Sendrom
ml	:Mililitre
MODS	:Multiple Organ Dysfunction Syndromes
NK	:Natural Killer
OKB	:Ortalama Kan Basıncı
ORF	:Open Reading Frame
O2	:Oksijen
PaO2	:Parsiyel oksijen basıncı
PEEP	:Ekspirasyon Sonu Pozitif Basıncı

PF	:PaO ₂ /FiO ₂
P_{peak}	:Tepe inspiratuar basıncı
R/Raw	:Havayolu rezistansı
RNA	:Ribonükleik asit
SARS-Cov	:Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SF	: Sitokin fırtınası
spO₂	:Oksijen satürasyonu
TMPRSS2	: Transmembrane Serine Protease 2
TV/VT	: Tidal volüm
U	: Ünite
vb.	: Ve benzeri
VILI	: Ventilatör ilişkili Akciğer Hasarı
VTE	: Venöz tromboemboli
YBÜ	: Yoğun bakım Ünitesi
ΔP	: Delta P (Sürücü Basıncı)

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. Coronavirüslerin filogenik ağacı (3)	3
Tablo 2. Bazı insan virüs türlerine ait genel bilgiler (31).....	7
Tablo 3. Covid-19 hastalık belirtileri (58).....	11
Tablo 4. ARDS Berlin tanı kriterleri (76).....	15
Tablo 5. MAS tanı kriterleri (94).....	18
Tablo 6. Sitokin fırtınası sırasında saptanan bulgular ve laboratuvar özellikler (62,96).....	19
Tablo 7. Covid-19 için geliştirilen aşılarda türleri ve örnekler (113)	24
Tablo 8. COVID-19 için geliştirilen aşılarda türleri ve örnekler(113)	24
Tablo 9. Hava yolu basınç ölçüm amaçları (142).....	38
Tablo 10. Statik ve dinamik kompliance ölçümü (142)	42
Tablo 11. Çalışmaya dahil edilen her iki gruptaki bireyler yaş yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)	53
Tablo 12. Sigara içme yönünden gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur. ($p<0,05$)	53
Tablo 13. Covid-19 enfeksiyonu sonrası geçen süre	54
Tablo 14. Değişik zamanlarda ölçülen KAH yönünden karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$).....	54
Tablo 15. Değişik zamanlarda ölçülen OKB yönünden karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$).....	55
Tablo 16. Değişik zamanlarda ölçülen spO_2 yönünden karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$).....	55
Tablo 17. Değişik zamanlarda ölçülen Ppeak yönünden karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$).....	56
Tablo 18. Değişik zamanlarda ölçülen Pplat yönünden karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur. ($p<0,05$).....	56
Tablo 19. Değişik zamanlarda ölçülen PEEP yönünden karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$).....	57
Tablo 20. Değişik zamanlarda ölçülen sürücü basıncı (ΔP) yönünden karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)	57
Tablo 21. Değişik zamanlarda ölçülen statik compliance (Cstat) yönünden karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)	58

Tablo 22. Değişik zamanlarda ölçülen dinamik kompliyans (Cdyn) yönünden karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)	58
Tablo 23. Değişik zamanlarda ölçülen havayolu rezistansı (R) yönünden karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)	59
Tablo 24. Değişik zamanlarda ölçülen havayolu rezistansı (R) yönünden karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)	60
Tablo 25. Covid-19 geçirmeyen ve geçiren bireylerde değişik zamanlarda ölçülen OKB ölçümlerine ait verilerin değerlendirme sonuçları.....	60
Tablo 26. Covid-19 geçirmeyen ve geçiren bireylerde değişik zamanlarda ölçülen spO2 ölçümlerine ait verilerin değerlendirme sonuçları.....	61
Tablo 27. Covid-19 geçirmeyen ve geçiren bireylerde değişik zamanlarda ölçülen Ppeak ölçümlerine ait verilerin değerlendirme sonuçları.....	62
Tablo 28. Covid-19 geçirmeyen ve geçiren bireylerde değişik zamanlarda ölçülen Pplat ölçümlerine ait verilerin değerlendirme sonuçları.....	62
Tablo 29. Covid-19 geçirmeyen ve geçiren bireylerde değişik zamanlarda ölçülen ΔP ölçümlerine ait verilerin değerlendirme sonuçları.....	63
Tablo 30. Covid-19 geçirmeyen ve geçiren bireylerde değişik zamanlarda ölçülen Cstat ölçümlerine ait verilerin değerlendirme sonuçları.....	63
Tablo 31. Covid-19 geçirmeyen ve geçiren bireylerde değişik zamanlarda ölçülen Cdyn ölçümlerine ait verilerin değerlendirme sonuçları.....	64
Tablo 32. Covid-19 geçirmeyen ve geçiren bireylerde değişik zamanlarda ölçülen R ölçümlerine ait verilerin değerlendirme sonuçları.....	64

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. SARS-CoV-2'ye ait elektron mikroskop görüntüsü(15).....	3
Resim 2. Hücre kültüründe üreyen SARS-CoV-2 viral izolat: Siyah noktalar şeklinde görülen, nükleokapsid boyunca enine kesitlere sahip küresel biçimde koronavirüs partikülleri, onları sitoplazmadan ayıran bir zar içinde kümelenmiş şekilde görünmektedir(39).....	9
Resim 3. Covid-19 enfeksiyonunda akciğer tutulumu sonucu bilateral alt loblarda subplevral alanlarda retiküler patern(a) ve sağ orta lopta bronşiyal duvar kalınlaşması(71).	13
Resim 4. Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) patofizyolojisi(82).....	16
Resim 5. Covid-19 enfeksiyonu sonucu orta, şiddetli, ağır akciğer tutulumu (A,B,C) ve karakteristik ARDS görünümü(90).	17
Resim 6. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anestezi Yoğun bakım Ünitesi'nde takip ettiğimiz bir Covid-19 hastasına ait BT görüntüleri.....	19
Resim 7. Hastalarda kullandığımız takip formu	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. SARS-CoV-2 genom organizasyonu ve kodlanan proteinler(17)	4
Şekil 2. SARS-CoV-2'nin şematik yapısı(25). Viral yapı öncelikle spike (S), membran (M), zarf (E) ve nükleokapsid (N) proteinleri gibi yapısal proteinler tarafından oluşturulur. S, M ve E proteinlerinin tümü, konakçı hücre zarından türetilen bir lipit çift tabakası olan viral zarfa gömülüdür. N proteini, virionun çekirdeğine kadar viral RNA ile etkileşime girer(26).....	5
Şekil 3. WI-38 hücrelerinde çoğaltılan koronavirüs suşu 229E (22).....	6
Şekil 4. İzole akciğerlerin basınç-hacim eğrileri(144).....	40
Şekil 5. Yüksek peak ve normal plato basıncına ait grafik (148)	43
Şekil 6. Yüksek peak ve yüksek plato basınçlarına ait grafik (148)	44
Şekil 7. Pozitif basınçlı ventilasyonda basınç parametreleri(149).....	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2019 yılının aralık ayında Çin’de başladığı düşünülen, başlangıç nedeni ve lokalizasyonu hala tam olarak belirlenemeyen bir salgın ortaya çıktı. Kısa zamanda salgın etkeninin SARS-CoV ile aynı aileden olan bir koronavirüsün neden olduğu tespit edildi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu hastalığın ismini coronavirus disease 2019 (Covid-19); etken olan virüsü ise SARS-Cov-2 olarak belirledi. Salgın hızla tüm dünyaya yayıldı ve DSÖ tarafından 11 Mart 2020’de pandemi ilan edildi. Günümüzde toplam resmi vaka sayısı 450 milyonu geçerken, toplam ölüm sayısı ise 6 milyona ulaşmıştır.

Covid-19 halen tüm dünyada ciddiyetini korumaya devam etmektedir. Enfekte olan bireylerin önemli bir kısmında hastalık asemptomatik ya da hafif-orta üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları şeklinde görülmekte iken, %15-20’sinde ciddi alt solunum yolu tutulumu görülmektedir (1). Hastalarda öksürük, ateş ve nefes darlığının yanı sıra koku ve tat kaybı, bulantı, kusma, ishal, dengesizlik-sersemlik, gibi birçok farklı klinik bulgu saptanmıştır. Enfekte bireylerin çoğunda hastalık hafif bulgularla ayaktan atlatılır. Hastanede yatan Covid-19 hastalarının yaklaşık %17 ila %35’i, çoğunlukla hipoksemik solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmektedir. Yoğun bakım ünitesindeki Covid-19 hastalarının %29 ila %91’i invaziv mekanik ventilasyon gerektirir (2).

Hastalığın hala bilinmeyen birçok etkisi olduğu düşünülmektedir. Bunlardan biri de Covid-19 tanısı alıp iyileşmiş hastalarda oluşabilecek akciğer komplikasyonları ve bunları öngörecektir parametrelerdir. Covid-19 enfeksiyonu ile olan akciğer tutulumu; gelişebilecek kalıcı fonksiyonel hasar oluşumu açısından endişe oluşturmaktadır.

Bu çalışmada; olası akciğer hasarını gösterebilmek için Ppeak, Pplato, kompliyans, rezistans ve sürücü basıncı gibi parametreler üzerinde çalışılmıştır. Etkilenen akciğer mekaniklerinin bu şekilde ortaya konulması ile elektif cerrahiye alınacak Covid-19 geçirmiş hastalarda uygulanabilecek mekanik ventilasyon stratejileri konusunda fikir sahibi olunması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Covid-19

2.1.1 Virüsün Yapısı

Nidovirales sınıfı virüsler omurgalıları konak olarak kullanan zarflı RNA virüsleridir. Nidovirales sınıfı Tablo 1’de de görüldüğü gibi Roniviridae, Arteriviridae ve Coronaviridae virüs ailelerini içermektedirler (3). Coronavirüsler sınıflandırılırken; genom organizasyonları ve dizilimindeki benzerlikler, proteinlerinin antijenik özellikleri, replikasyon stratejileri, virionlarının yapısal özellikleri, etkiledikleri konaklar, yöneldikleri hücre, patojenik özellikleri, yayılma biçimi ve fizikokimyasal özellikleri göz önünde bulundurularak yapılmıştır (4). Nidoviralesler arasında gen dizileri, proteinlerin ve virionların yapıları farklılık göstermektedir ancak yapısal olan genlerin aralarında benzerlikler de bulunmaktadır. Sonuç olarak; Nidovirales sınıfı geniş bir virüs yelpazesi içermektedir (5).

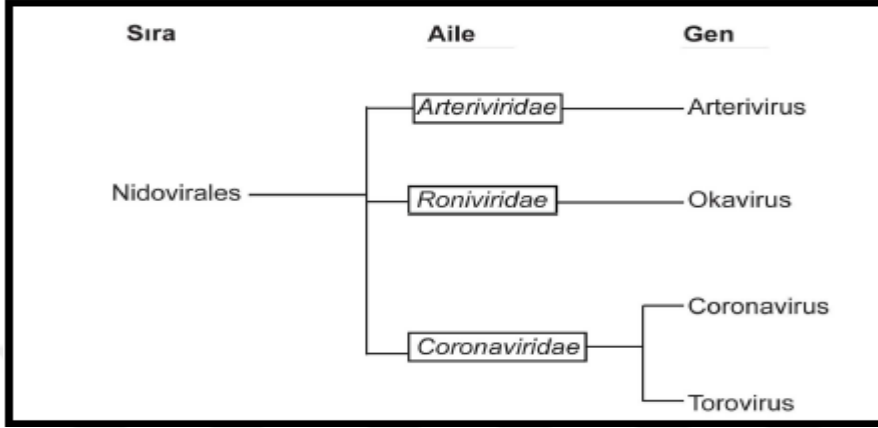
Coronaviridae’lerin genom büyüklükleri 26 ile 32 kb arasında değişmektedir ve Coronaviridae’ler bilinen en büyük RNA virüsleridir (6). Coronavirüs ve torovirus olmak üzere iki türü olan Coronaviridae sınıfındaki virüsler segmentsiz, pozitif polariteye sahip RNA virüsleridir (4). Torovirüsler insanlarda ve hayvanlarda daha çok enterik hastalıklara sebep olmaktadır (7). Ciddi akut solunum yolu yetmezliği sendromu (SARS) salgını sırasında yapılan Coronavirüs filogenik tiplendirme çalışmaları sırasında, hayvandan insana, hayvandan hayvana ya da insandan hayvana olmak üzere bu virüs ailesinin sık sık konak değiştirme yoluyla karakterize olduğu ortaya konulmuştur(8).

Koronavirüsler zarflı, tek zincirli, pozitif polariteli, zoonotik RNA virüslerden oluşan geniş bir ailedir. Zarf yüzeylerinde glikoproteinden oluşan çubuksu uzantıları vardır. Bu yüzey çıkıntılarının taç benzeri görünümünden dolayı Latince ’deki “Corona”, yani “taç” anlamından yola çıkılarak bu virüslere Coronavirus (taçlı virüs) ismi verilmiştir (9). İnsan, domuz, köpek, kedi gibi evcil ve yabani hayvanlarda bulunabilirler. Koronavirüsler, birtakım viral özelliklerine göre alfa, beta, delta ve gama koronavirüsler olarak dört gruba ayrılır (10). Koronavirüsler solunum sistemi başta olmak üzere, nörolojik, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistemleri tutarak çeşitli hastalıklara neden olmaktadır (11). Uzun süre multiple skleroz ve ensefalit gibi santral sinir sistemi (SSS) hastalıklarının araştırılmasında en çok kullanılan koronavirüs türü, beta koronavirüslerdir (12)

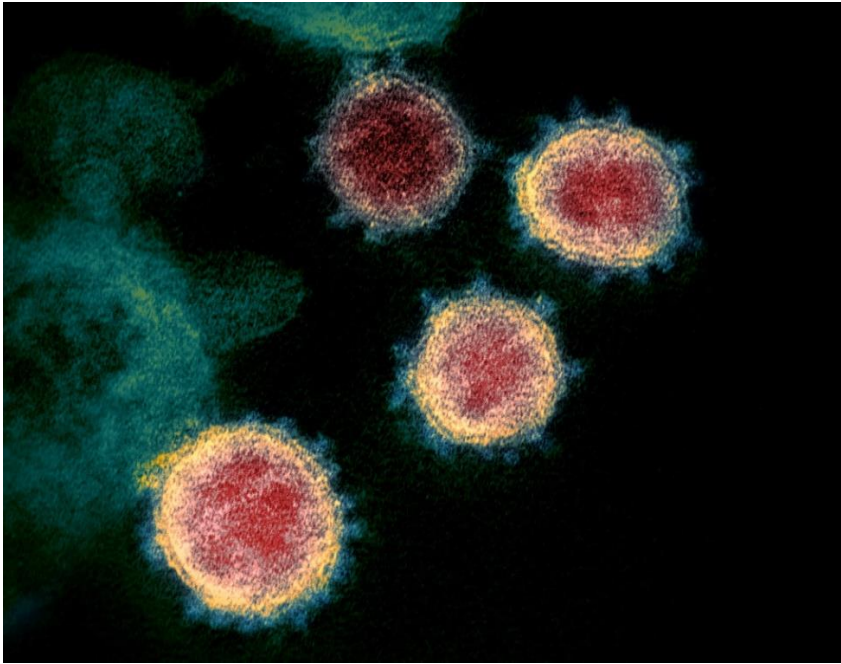
İnsanlarda en çok hastalık etkeni olan koronavirüsler alfa ve beta cinsi koronavirüslerdir. İlkbahar ve kış aylarında üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan

koronavirüslerin %15-30'u "human coronavirus (HCoV)"; OC43, NL63, HKU1, 229E virüsleridir (13)

Tablo 1. Coronavirüslerin filogenik ağacı (3)

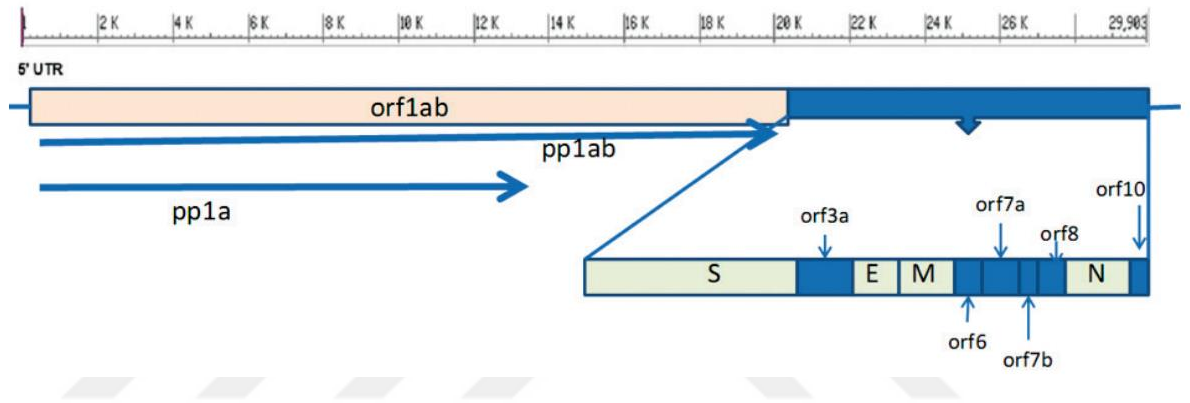


Covid-19 etkeni olan ve SARS-CoV-2 olarak adlandırılan, ilk kez Wuhan Jinyintan Hastanesinde üç hastanın bronkoalveolar lavajından izole edilen, yeni bir koronavirüs ortaya çıktı ve alışılmadık bir viral pnömoni salgınına neden oldu. Coronavirüslerden olan SARS-CoV2'nin SARS'tan farklı özellikleri olduğu gibi benzer yanları da bulunmaktadır. SARS-CoV2 insanı hızlı enfekte edebilen yeni bir beta koronavirüs olarak tanımlanmıştır. (14)



Resim 1. SARS-CoV-2'ye ait elektron mikroskop görüntüsü(15)

SARS-CoV-2; SARS-CoV ile %79 ve MERS-CoV ile %50 oranında benzer genom dizisine sahiptir(14). Virüs yuvarlaktır, çapı ortalama 60-140 nm uzunluğunda, çevresi çıkıntılarla sarılıdır. Koronavirüsün genomu bir RNA virüsüne göre büyük denilebilecek 40 kb büyüklüğündedir (16). SARS-CoV-2 virüsüne ait genom diğer koronavirüsler gibi 10 farklı ORF (open reading frame) içerir. ORF1a/b; poliprotein/1a ve poliprotein/1ab olmak üzere iki poliproteini kodlar. Poliprotein 1a ve 1ab yapısal olmayan proteinlerdendir ve genomik RNA üzerinden sentezlenir. Bu iki poliprotein, 16 yapısal olmayan proteine (nsp1-nsp16) dönüşür ve bu proteinler viral replikasyon-transkripsiyon kompleksini oluşturur. Nsp1-16, endoplazmik retikulumdan köken alan zarları, virüsün çift katmanlı zarlarını oluşturacak olan veziküllere dönüştürür.



Şekil 1. SARS-CoV-2 genom organizasyonu ve kodlanan proteinler(17)

Viral replikasyon ve transkripsiyon bu veziküllerin içinde nsp'lerin oluşturduğu replikasyon-transkripsiyon kompleksi ile gerçekleşir. Diğer ORF'ler ise spike (S), envelop (E), nükleokapsid (N) ve membran (M) proteinleri gibi dört ana yapısal protein kodlar(18). Ayrıca aksesuar proteinler de; ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8 ve ORF10 genlerinden kodlanmaktadır(19). SARS-CoV-2'ye ait genom organizasyonu ve kodlanan proteinler Şekil 1'de gösterilmiştir. Farklı türler içinde bu genlerin büyük çoğunluğunun dizileri aynı kalmakta ve bu genlerden eksprese edilen proteinlerin aminoasit dizilimlerinin diğer hücresel proteinler arasında anlamlı bir benzerliği bulunmamaktadır (20).

SARS-CoV-2'ye ait yapılar ve bulundurduğu moleküller şu şekildedir:

Zarf (E proteini)

E (Zarf) proteini küçük miktarlarda bulunmakta olup iyon kanalları olarak görev görür(17). Virüs toparlanmasında, salınmasında ve viral patogeneze rol oynar(21). C-terminal bölgesini zarfın içinde bırakıp membranın üzerine doğru kıvrılır veya membranı kat ederek N terminal ucu içeriye doğru uzanacak şekilde zarfa tutunur. E proteininin görevi net olmamakla

birlikte, virüs parçalarının bir araya getirilerek uygun şekilde birleştirilmesi ve virüsün hücre dışına çıkması için diğer proteinler gibi gerekli olduğu tahmin edilmektedir(22)

Spike (S proteini)

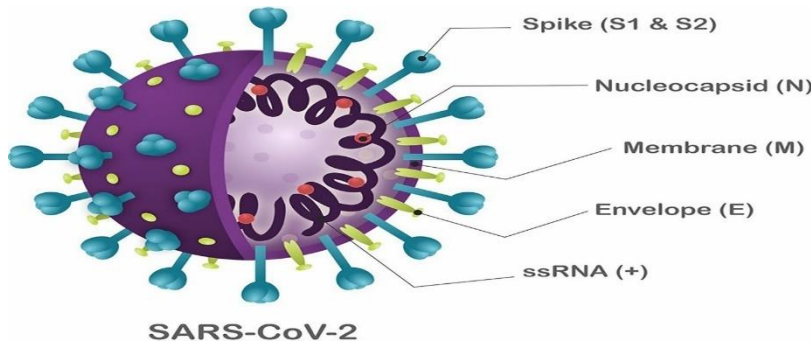
Virüs yüzeyindeki çıkıntıları oluşturan S (Spike-dikensi) proteini hedef hücre zarına bağlanmaktan sorumludur(23). Bu protein zarftan dışa doğru uzanır, taç (corona) benzeri yapı oluşturur ve bu yapı virüse adını verir (24). Virüsün konak hücreye girmesi için gerekli en büyük yapılardır (17). Homotrimer bir yapısı olduğu düşünülmektedir ve önemli bir kısmı glikozillenmiştir (glikoprotein). S proteini, konakçı hücrenin ACE2 reseptörünün peptidaz bölgesinde bulunan S1 alt birimindeki RBB(reseptör bağlayıcı bölge) ile bağlanır. Aynı bölgede bulunan S2 alt birimi de virüsün konak hücre membranına füzyonunu sağlar. S2 birimi korunmuş bir yapıdır. Bu özelliği nedeniyle antiviral tedavide hedef bölge olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Nötralizan antikorların hedeflediği lenfositler ile antijenlerin ana hedefi S proteini üzerinde bulunmaktadır(22).

Membran/matriks (M) proteini

M (Membran/matriks) proteini, virüsün yapısında bol miktarda bulunur, viriona şekil verir ve nükleokapside bağlanır; ayrıca viral partikülün oluşturulması ve tomurcuklanarak hücreden ayrılmasında da görevlidir (16). En önemli rolü virüsün proteinlerinin birleştirilmesindedir. N-terminal bölgesi zarfın dış yüzüne uzanarak çıkıntı yapar, zarf çevresini üç defa dolandır, C-terminal bölgesi ise zarfın içinde kalacak şekilde uzanır(22).

Nükleokapsid (N) proteini

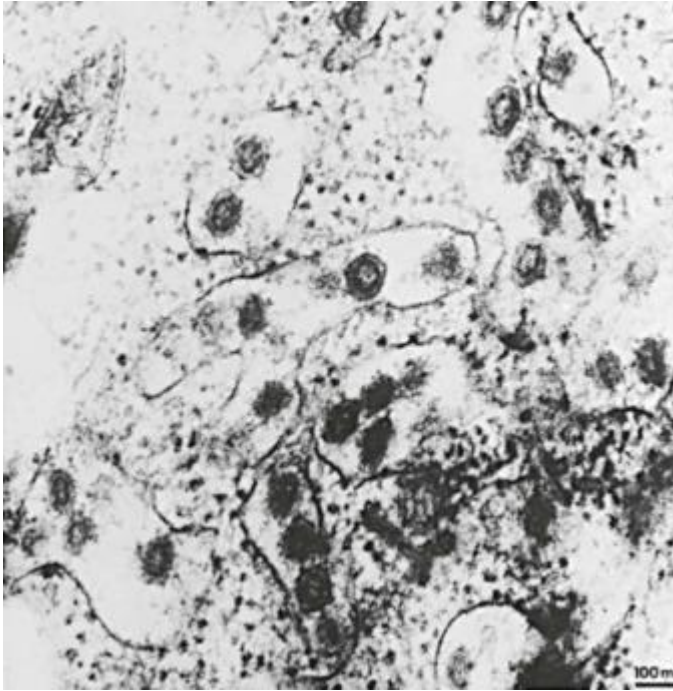
Virüsün N (Nükleokapsid) proteini nsp3 proteini aracılığıyla genomu birleştirir. Virion içerisinde paketleme, bazı hücre savunma mekanizmalarına karşı virüsü koruma gibi görevlere sahiptir(16). Ayrıca virüs RNA'sının etrafını sararak şeklinin korumasında görev alır (17). Virüs RNA'sının sentezlenmesinde düzenleyici olarak görev alır ve virüsün tomurcuklanmasında membran proteini ile birlikte çalışır. Sitotoksik T hücreleri N proteininde belirli kısımları tanıyabilmektedir(24)



Şekil 2. SARS-CoV-2'nin şematik yapısı(25). Viral yapı öncelikle spike (S), membran (M), zarf (E) ve nükleokapsid (N) proteinleri gibi yapısal proteinler tarafından oluşturulur. S, M ve

E proteinlerinin tümü, konakçı hücre zarından türetilen bir lipid çift tabakası olan viral zarfa gömülüdür. N proteini, virionun çekirdeğine kadar viral RNA ile etkileşime girer(26).

Tüm koronavirüsler, yalnızca enfekte hücrelerin sitoplazmasında gelişir. Golgi öncesi endoplazmik retikulumun zarlarından sitoplazmik veziküllere tomurcuklanırlar. Virüs dolu bu veziküller daha sonra ekzositik salgı yolu ile ekstrüde edilirler(27). Ortaya çıkan virüs partiküllerinin çapı, ince kesitli elektron mikroskopunda 70 ila 80 nm ve negatif boyamada 60 ila 220 nm'dir. Pleomorfiktirler ve geniş aralıklı, 20 nm uzunluğunda taç yaprağı şeklindeki çıkıntılara sahiptirler(22)



Şekil 3. WI-38 hücrelerinde çoğaltılan koronavirüs suşu 229E (22)

Koronavirüsler konak hücreye tutunmak için konak hücrenin yüzeyinde bulunan bazı reseptörleri kullanırlar. MERS-CoV için konakçı hücre reseptörü, ACE2 (anjiyotensin dönüştürücü enzim II) ve APN (aminopeptidaz N) gibi solunum yolunda bol miktarda eksprese edilen bir ektopeptidaz olan dipeptidil peptidaz 4'tür (DPP-4). (28). Fare hepatit virüsü olan OC43 suşu ile ilişkili bir betakoronavirüs, reseptörü olarak karsinoembriyonik antijen ailesinin bir üyesini kullanır(29). 229E suşu ve diğer bilinen alfa-koronavirüslerin çoğu hücresel reseptör olarak aminopeptidaz N'yi kullanır (APN). İlginç bir şekilde, diğer bilinen insan alfa-koronavirüsü olan NL63, hücresel reseptör olarak SARS-CoV'nin kullandığı reseptör ile aynı reseptör olan anjiyotensin dönüştürücü enzim II'yi (ACE2) kullanır (30). İnsan virüs türlerine ait hücre reseptörleri Tablo 2' te gösterilmiştir.

Tablo 2. Bazı insan virüs türlerine ait genel bilgiler (31)

İnsan virüsleri türleri	Cinsi	Ana hücre reseptörü	İlk rapor yılı	Hayvan rezervuarı	Ara konakçı	Neden olduğu patoloji	Tanısal test
HCoV OC43	Beta koronavirüs	Sialik asit, HLA class I molecule	1966	Kemirgen	Sığır	Hafif solunum yolu hastalığı	WB,ELIS A,RT PCR
HCoV 229E	Alfa koronavirüs	Human amino-peptidase N	1967	Yarasa	Hecin devesi	Hafif solunum yolu hastalığı	WB,ELIS A,IF,RT PCR
HCoV NL63	Alfa koronavirüs	ACE-2	2004	Yarasa	Bilinmeyen	Hafif solunum yolu hastalığı	WB, ELISA,IF, RT-PCR
HCoV HKU1	Beta koronavirüs	Sialik asit	2005	Kemirgen	Bilinmeyen	Hafif solunum yolu hastalığı	WB,ELIS A,IF, RT-PCR
SARS CoV	Beta koronavirüs	ACE-2	2003	Yarasa	Pullu karınca yiyen	Ağır Akut Solunum Yetersizliği Sendromu (SARS)	WB,ELIS A,IF,RT-PCR
MERS CoV	Beta koronavirüs	DPP-4	2012	Yarasa	Hecin devesi	Ağır Akut Solunum Yetersizliği Sendromu (SARS)	WB,ELIS A,IF,RT-PCR
SARS CoV-2	Beta koronavirüs	ACE-2	2020	Yarasa	Pullu karınca yiyen	Ağır Akut Solunum Yetersizliği Sendromu (SARS)-COVID	WB,ELIS A,IF,RT-PCR

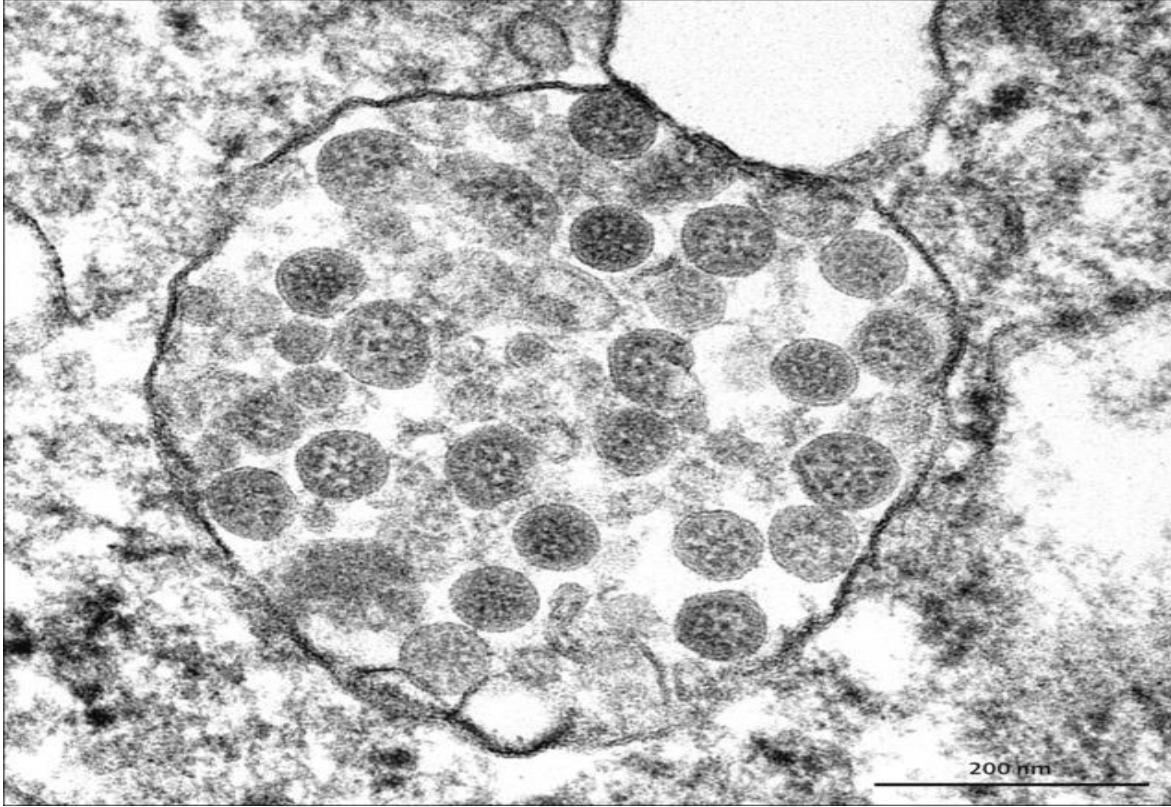
2.1.2 Virüsün Hücre İçine Girişi ve Konak Yanıtı

SARS-CoV-2; üst solunum yolları aracılığıyla vücuda giriş yaptıktan sonra öncelikli hedefi, SARS-CoV 'da olduğu gibi, alt havayolları, alveolar epitel hücreler, vasküler endotel hücreler ve alveolar makrofajlarda bulunan ACE-2 reseptörleridir(32). ACE-2 reseptörleri insanda ve diğer birçok memelide öncelikle akciğer biyopsilerinde saptanmış olsa da, bu reseptörlerin; endotel hücreleri, nöronlar, immün sistem hücreleri, renal tübüler epitel hücreleri, bağırsak mukoza hücreleri gibi akciğer dışı birçok organ ve sisteme ait hücrelerde de bulunduğu gösterilmiştir(33)(34,35). ACE-2 ekspresyonunun daha az olduğu akciğer dışı organlardaki Tip 2 Transmembran Serin Proteaz (TMPRSS2) ekspresyonunun da viral giriş yardımcı olduğu düşünülmektedir.

Virüsün yaşam döngüsü beş basamakla tamamlanır: bağlanma, penetre olma, biyosentez, olgunlaşma ve virüsten salınma şeklindedir. Virüsler konakçı reseptörlerine tutunduktan sonra hücreye penetrasyon ile girerler. Virüsün RNA'sına ait içerikler, hücreye girdiğinde RNA'nın replikasyonu için çekirdeğe girer. Virüsün mRNA'sı, virüse ait proteinleri sentezlemek amacıyla konak hücrenin DNA'sı aracılığıyla sentez yapar, yeni virüslere ait partiküller yapılır. Bu faz viral maturasyon olarak adlandırılır ve daha sonra yeni virüsler hücre membranından salıverilir(36).

Koronavirüslerin dört yapısal proteininden olan spike proteinleri koronavirüslerin çeşitliliğini ve konak seçimini belirler. Viral yüzeyden uzanan transmembran trimerik glikoproteinden yapıldır ve 2 fonksiyonel alt birimden oluşur: S1 birimi konağın reseptörüne tutunurken S2 alt birim virüs ve konakçı hücre membranlarının füzyonunu denetler (36).

Spike proteini ACE-2'ye tutunur, plazma zarı ile birleşir. S proteini, ACE-2 reseptörüne bağlanınca proteolizise uğrar ve bu aşama virüsün yaşam döngüsünde kilit aşamadır (37). SARS-CoV virüslerinde durum böyleyken SARS-CoV-2 virüslerinde bu aşamanın gerekliliği net değildir. SARS-CoV-2'ye ait S proteininin bağlanma bölgesinin, MERS-CoV'un hücreye girişte kullandığı DPP4 reseptörüne bağlandığı bölge ile aynı olduğu da düşünülmektedir(38). SARS-CoV-2, hücrenin yüzeyinde bulunan elemanlara yapışması sonrası, viral inklüzyon cisimcikleri şeklinde hücre içerisine alınır. Ayrıca klatrin bağımsız ve bağımlı olarak endositoz mekanizmaları ile de giriş gösterilmiştir. Virüsün hücreye girişi tamamlanınca, virüsün RNA'sı sitoplazmaya bırakılır ve yapısal proteine ve iki poliproteine çevrilir. Hücreye gelen bu RNA sitoplazmaya salınır; ardından viral ürünlerin translasyonu ve transkripsiyonu gerçekleştirilir ve viral genom kendini kopyalamaya başlar. Sentezlenen yeni zarf glikoproteinleri, endoplazmik retikulum (ER) veya golgi'nin zarına yerleştirilir ve nükleokapsid; genomik RNA ve nükleokapsid proteininin kombinasyonu ile oluşturulur. Daha sonra viral partiküller, endoplazmik retikulum-golgi ara bölmesine (ERGIC) tomurcuklanma şeklinde uzanır. Sonunda, içerisinde virüs parçacıkları olan veziküller, içerdikleri virüsleri dışarı salabilmek amacıyla plazma zarı ile füzyon yapar (18).



Resim 2. Hücre kültüründe üreyen SARS-CoV-2 viral izolat: Siyah noktalar şeklinde görülen, nükleokapsid boyunca enine kesitlere sahip küresel biçimde koronavirüs partikülleri, onları sitoplazmadan ayıran bir zar içinde kümelenmiş şekilde görünmektedir(39).

Covid-19 hastalarının semptomları hafif semptomlar ile multi organ disfonksiyonu arasında değişiklik gösterir. Asemptomatik hastalarda dahi tomografi görüntülemelerinde akciğer alanlarında buzlu cam görünimleri izlenmiştir (40). SARS-CoV-2'nin tutunduğu ACE2 reseptörleri, alveollerdeki akciğer epitel hücrelerinin apikal bölgesinde çok sayıda eksprese edilir(41). Virüs buraya gelir ve doku hasarına sebep olur. Distal havayollarında görülen erken akciğer hasarı da bu sebeple olmaktadır(36). Havayollarındaki doğal bağışıklığın üç temel komponenti vardır: Epitelyal hücreler, dentritik hücreler (DH), alveolar makrofajlar(42). Virüslere bağışıklık kazanılana kadar DH ve makrofajlar virüslere karşı doğal bağışıklık hücreleri olarak görev yapar. Bu hücreler virüs tarafından enfekte edilmiş hücreleri fagosite ederler. DH ve makrofajların antijen sunumu ile T hücre yanıtı oluşturulur(43). Virüs içeren apoptotik hücreler; makrofajlar ve dentritik hücreler tarafından fagosite edilince T hücrelere, virüse ait antijenler sunulur (36). SARS-CoV, ACE2 reseptöründen başka DC-SIGN (dendritic-cell specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin) olarak

adlandırılan reseptör aracılığıyla hem fagositozda görev alan hem de naif T hücrelerine antijen sunumunu başlatan DH'de ve DC SIGN-ilişkili protein (DC-SIGNR, LSIGN)'e de bağlanabilmektedir(44–46). DC-SIGN (CD209) C tipi bir lektin reseptörüdür. ICAM-3 ve T hücrelerde ICAM-2'ye bağlanarak naif T hücrelerinin DC ile etkileşimini düzenleyen bir moleküldür. DH ve makrofajlarda bolca bulunur. Antiviral yanıtta CD4+ T helper hücreler ve CD8+ T sitotoksik hücreler önemli rol alırlar. CD4+ T hücreler, virüs-spesifik antikor üretimi için B hücreleri aktive eder. CD8+ T hücreleri ise virüsle enfekte hücreleri öldürür. (36). Ağır seyirli Covid-19 hastalarında lenfopeni görülme sıklığı fazladır ve proinflatuar sitokinlerde artış olmaktadır. Pulmoner immün hasarın şiddetinin, akciğerlerdeki yaygın nötrofil ve makrofaj infiltrasyonu ile ilişkili olduğu, buna artan sayıda nötrofil , monosit ve düşük CD8 + ve CD4 T hücre sayısının eşlik ettiği bildirilmiştir. (47). CD8 + T hücreleri her ne kadar virüsü öldürebilmekteyse de akciğer hasarına da sebep olmaktadır(48).

ACE2 reseptörüne tutunan virüs hücre içine alınır. Bundan sonra şiddeti konağın yaşına veya bağışıklık sistemine göre değişebilen enflamatuvar yanıt süreci başlar. Enfeksiyon öncelikle doğal bağışıklık sistemini etkiler. İnterferon başta olmak üzere sitokinlerin (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-18, vb.) salınmasına neden olmaktadır. Bazı hastalarda, sitokin salınımının aşırı olması sitokin fırtınasına neden olur ve hastalarda çoklu organ hasarı gelişebilir(36). Sitokin fırtınası yoğun ve kontrolsüz bir sistemik inflamatuvar yanıttır. Ağır SARS-CoV-2 enfeksiyonunda çok miktarda proinflatuar sitokin (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL6, vb.) ve kemokin (CCL2, CCL3, CCL5, vb.) salınımıyla sonuçlanıp, ARDS, çoklu organ yetmezliği ve ölüme neden olabilmektedir(49).

2.1.3 Klinik ve Semptomlar

Hastalığın kuluçka süresi ortalama 5-6 gün olmakla birlikte, sağlıklı kişinin hastayla teması sonrasında 2-14 gün içerisinde ilk semptomlar görülebilir(40,50). Hastalık temel bulaş yolu damlacık yoluyla olup, enfekte olan bireyden konuşma, öksürme, hapşıрма ile yayılan damlacıkların diğer kişilere göz, ağız, burun mukozasına temas veya inhalasyon yoluyla bulaştığı tahmin edilmektedir (40). Enfekte olan kişilerde, üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularından ağır hastalığa kadar çok çeşitli semptomlar bildirilmiştir. Hastalığın başlangıcında en sık görülen semptomlar; ateş, yorgunluk, öksürük, kas ağrıları ve solunum sıkıntısıdır. Daha nadir olmakla beraber, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı, bulantı-kusma ve ishal gibi semptomlar görülmektedir. İlk başvuruda hastaların %43.8'inde ateş tespit edildiği ve hastaneye yatış sonrası % 87.9'unda ateş olduğu bildirilmiştir. Ancak, yaşlı veya bağışıklığı baskılanmış

kişilerde ateş olmayabilir(40). İlerleyen dönemlerde, ağır hastalık tablosuyla beraber şiddetli solunum sıkıntısı, bilinç bulanıklığı gibi semptomlar gelişmektedir.

Hastalığın büyük oranda asemptomatik de seyrettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. 215 kadının tarandığı New York'ta bulunan bir doğum kliniğinde, herhangi bir Covid-19 semptomu olmayan 210 kadından (%99.5) alınan örneklerin 29'u (%13.7) pozitif olarak tespit edilmiştir. Taranan hastalar içinde pozitif hasta sayısı 33 olarak bulunurken bunların 29'unun (%87.9) asemptomatik olduğu bildirilmiştir(51). Başka bir çalışmada, hemen hemen tüm yolcu ve personelin SARSCoV-2 açısından tarandığı Diamond Princess isimli bir yolcu gemisinde 531 hastanın 255'inin (%48) testi alınırken asemptomatik olduğu bildirilmiştir(52). Bunların yansıra literatürde bildirilen başka çalışmalarda da Covid-19 tanısı konulan hastaların %33-58'inin hiçbir klinik bulgu vermeden asemptomatik olarak bu hastalığı geçirdiği görülmüştür(53,54)

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın Covid-19 rehberlerinde gebe olmanın ağır seyirli COVID-19 kiniği için ek bir risk oluşturmadığı bildirilmiştir(55). Çocuklarda Covid-19 bulgularının yetişkinlere benzer ya da çoğunlukla daha hafif olduğu bildirilmiştir (56). Yaşlılarda ise Covid-19'a bağlı ölüm oranı 70-79 yaş arası %8 iken 80 yaş üstünde bu oran %14.8 olarak bildirilmiştir(57).

Tablo 3. Covid-19 hastalık belirtileri (58)

Covid-19 hastalarında görülebilecek belirtiler
Öksürük
Ateş yüksekliği
Miyalji
Baş ağrısı
Dispne (başlangıç düzeyine göre yeni veya kötüleşen)
Boğaz ağrısı
İshal
Bulantı-kusma
Anosmi veya diğer koku anormallikleri
Ageusia veya diğer tat anormallikleri
Rinore ve/veya burun tıkanıklığı
Döküntü/deride sertleşme
Yorgunluk
Bilinç bulanıklığı, konfüzyon
Göğüs ağrısı veya dolgunluk

DSÖ semptomları olan hastaları, hastalığın kliniğine göre dört gruba ayırmıştır. Bu sınıflamaya göre;

- **Hafif Şiddetli Hastalık:** Hastalığa ait belirtilen semptomların mevcut olduğu ancak pnömoni ya da hipoksisi olmayan hastalar olarak tanımlanmıştır.

- **Orta Şiddetli Hastalık:** Pnömonisi mevcut olan ve ateş, öksürük, nefes darlığı gibi semptomların eşlik ettiği, ancak oda havası oksijen saturasyonu 90'ın üzerinde olan hastalar olarak tanımlanmıştır.

- **Ağır Hastalık:** Pnömonisi mevcut olan ve ateş, öksürük, nefes darlığı gibi semptomları olan ve solunum sayısının 30/dk üzerinde olması, oda havası saturasyon değerinin 90'ın altında olması durumlarından bir veya ikisinin eşlik ettiği hastalar olarak tanımlanmıştır.

- **Kritik Hastalık:** Hastalığa bağlı olarak Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), sepsis, septik şok, veya akut tromboz tablosu gelişen hastalar olarak tanımlanmıştır(59)

Virüsün inokülasyonu ile mukoza hasarı ve/veya vaskülit nedeniyle tromboembolik süreçlerle ilişkili olarak kardiyovasküler (MI, myokardit, perikardit), sindirim (anosmi, ishal, iskemik kolit, hepatit, tiroidit), santral sinir sistemi (ensefalit, inme, SVO), üriner (akut böbrek yetmezliği), ürogenital (östrojen, testosteron hormon düzey dengesizlikleri) gibi değişik sistemlerde çeşitli bulgular ve komplikasyonlar görülebilmektedir(60). Venöz hiperkoagulabiliteye meyil artmıştır(61). Bütün bu belirtilerin bir ya da birkaçı hafif semptomlular, orta/ağır olgular ve kritik olgular şeklinde seyredebildiği gibi asemptomatik de olabilmektedir(62). Çocuklarda da multisistemik enflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak adlandırılan Kawasaki Sendromuna benzeyen ağır bir tabloya neden olabilir(63). Bu sendrom çocuklarda daha sık görülmekle birlikte, yetişkinlerde görülebilir (MIS-A). Erişkinlerde hastalığın uzun sürmesi durumunda ayırıcı tanılarında ateş, döküntü, konjonktivit, lenfadenopati, gastrointestinal semptomlar veya baş ağrısı gibi bulgular olması halinde bu sendrom da ön tanılarında düşünülmelidir(64)

2.1.4 Covid-19 Enfeksiyonu ve Akciğer Tutulumu

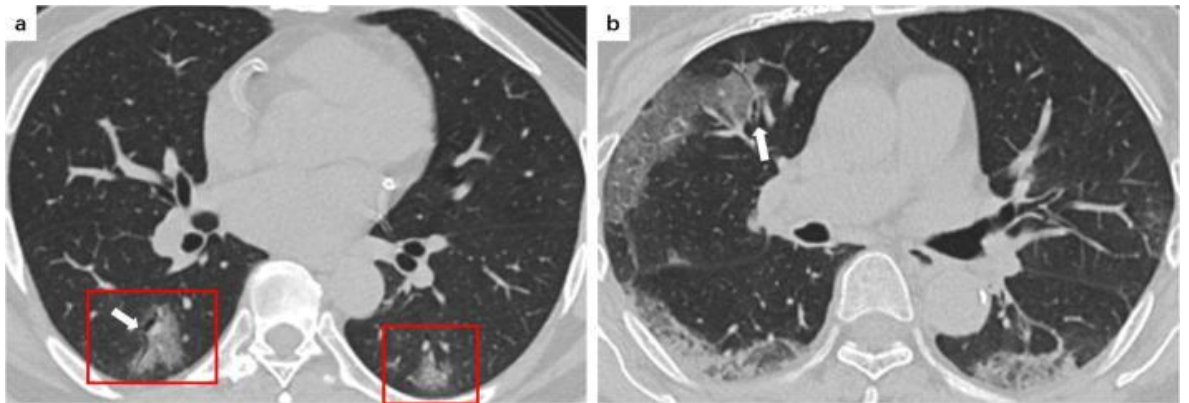
SARS-CoV-2'nin S proteininin reseptör bağlama bölgesi, özellikle konakçı ACE2 reseptörünü tanır. İnsan reseptörü ACE2'ye bağlanmak için optimize edilmiştir. SARS-CoV-2'ye benzer şekilde, SARS-CoV da insan hücrelerine girmek için ACE2 reseptörünü bağlanır. Bağlandıktan sonra konakçı serin proteaz TMPRSS2, S proteinini keser ve bu olay viral ve hücresel membranların füzyonuyla sonuçlanır. SARS-CoV-2 ve SARS-CoV'nin S proteini neredeyse

aynı üç boyutlu yapılara sahiptir ve bu göz önüne alındığında, araştırmacılar SARS-CoV-2' nin muhtemelen benzer bir mekanizma kullandığını varsaymaktadır(19,41,65)

ACE2 reseptörü, akciğerler, kalp, böbrekler ve gastrointestinal sistemdeki tip 2 alveolar epitel hücrelerinde ifade edilir. Bununla birlikte, akciğerler, geniş yüzey alanlarından ve alveolar epitel tip 2 hücrelerinin görünüşte virüs replikasyonu için bir rezervuar görevi gördüğü için SARS-CoV-2'ye karşı özellikle savunmasız görünmektedir. Bir viral enfeksiyon aracılığıyla lokal enflamatuvar tepkiden akciğer dokusuna doğrudan zarar verilmesi, Covid-19' un pulmoner belirtilerinin arkasında önerilen mekanizmalardan birini oluşturmaktadır(41,66).

Covid-19 ile enfekte kişilerde en önemli klinik tanı pnömonidir(67). Tanı ve takipte akciğer röntgeni ve bilgisayarlı tomografi (BT) standart olarak kullanılmıştır(68). İlk 4 günde %50 oranla akciğer grafisi doğal olabilmektedir. Ayrıca tanı duyarlılığı da düşüktür(68). Akciğer grafisinde özellikle konsolide alanlar, yama tarzı buzlu cam görünüşleri, her iki akciğerde periferik alanlarda, sınırları düzensiz konsolidasyonlar saptanmıştır. Toraks BT ise Covid-19 pnömonisinde; enfeksiyonun başlangıcında tanıda klinisyenlere yol göstermiştir. Kontrast verilmeden görüntülenen toraks BT, Covid-19 salgını boyunca çok sık kullanılmıştır(69).

Covid-19 pnömonisini sınıflandırmada BT'de, atipik ve tipik olarak değerlendirilmeler yapılmıştır. Tipik bulgular arasında; periferik konsolidasyonlar, akciğer alt loblarda bilateral yerleşimli multiple periferik buzlu cam alanları, interlobüler septal kalınlaşmalar, bronşiyal ve vasküler genişlemeler, hava bronkogramları, hava kabarcığı görünümü ve kaldırım taşı paterni raporlanmıştır(70).



Resim 3. Covid-19 enfeksiyonunda akciğer tutulumu sonucu bilateral alt loblarda subplevral alanlarda retiküler patern(a) ve sağ orta lopta bronşiyal duvar kalınlaşması(71).

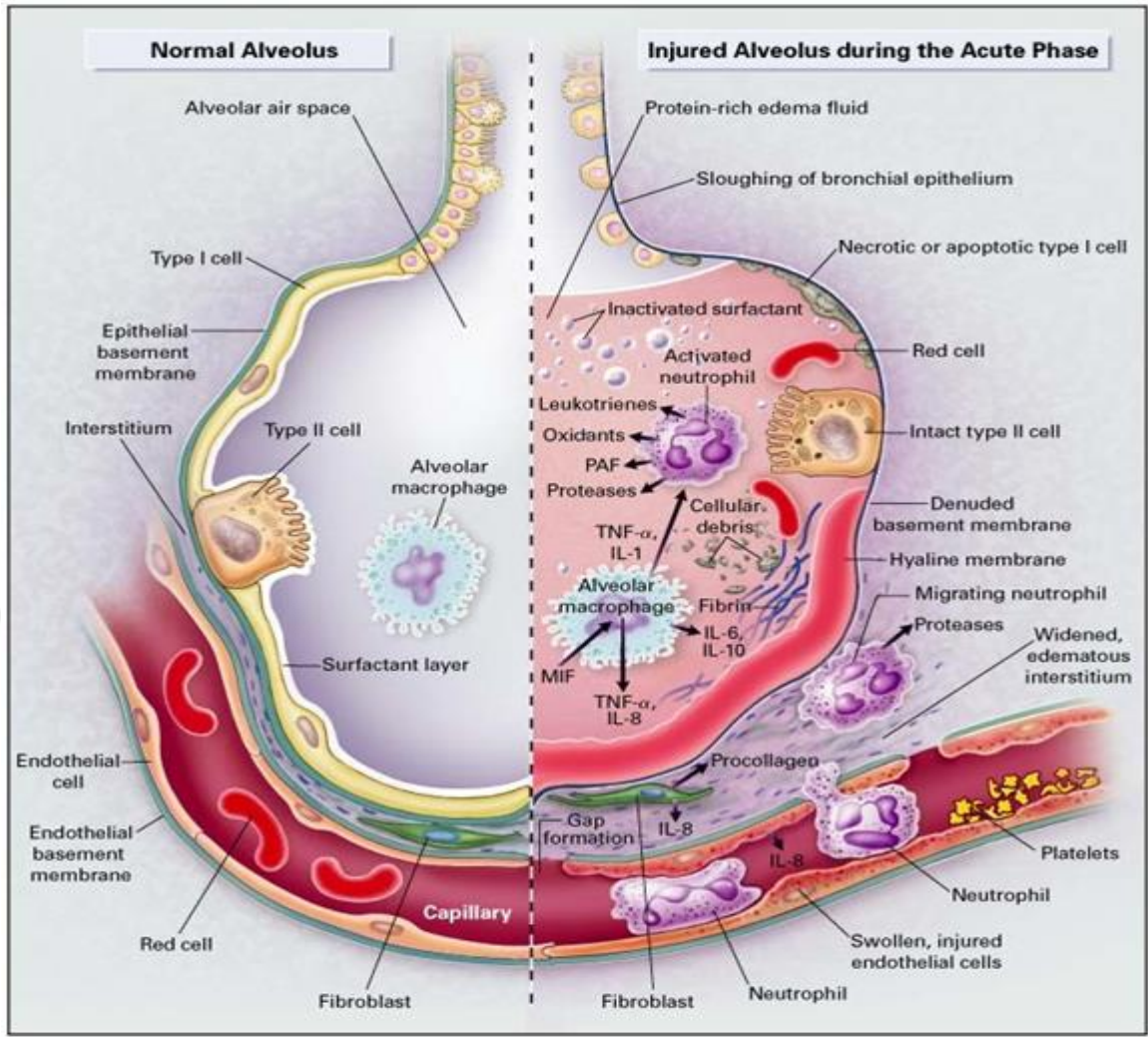
Covid-19 hastalığında en sık ölüm sebebi, akciğer tutulumu sonucu gelişen hipoksik solunum yetmezliğidir. Oluşan inflamatuvar yanıt ile monosit ve nötrofillerin akciğere ulaşması sonucu difüz alveolar hasar oluşur(72). Üretilen seröz sıvının artışıyla birlikte, fibrinöz eksudat alveollere dolar. Tip-2 alveolar hücreler proliferer olur, alveoler septal kapillerlerde konjesyon ve dilatasyon gelişir. Ayrıca bronşiyal lümende mukus tıkaçları oluşur ve interlobuler septal ödem gelişir. Pulmoner dokuda fokal hemorajiler ve nekroz gelişir. Bu bulgular organize olabileceği gibi fibrozis ile de sonlanabilmektedir. Kritik hasta grubunda surfaktan kaybı sonucu alveollerin kollabe olmasıyla gaz değişimi bozulur ve ARDS gelişir(73).

Covid ilişkili ARDS (CARDS) gelişiminde önce monositlerden salınan proinflamatuvar sitokinlerle birlikte pnömositlerin apoptozisi uyarılır. Monositlerden diğer sitokinler salınmasıyla kapiller permeabilite artışı olur ve nötrofil göçü başlar. Nötrofiller, alveolokapiller membranda harabiyete neden olur. Bunun sonucunda protein içeriği yüksek interstisyel ve alveoler alanda ödem oluşur(74). CARDS patofizyolojisi, bilinen tipik ARDS' ye benzemektedir. Fakat bakıldığında tipik ARDS ve CARDS arasında birtakım farklılıklar vardır(75). Tipik ARDS için Berlin kriterleri tanımlanmıştır. Bu kriterler ile tanımlanan klasik ARDS tanı kriterlerinde ARDS'nin başlangıç zamanı, son bir hafta içerisinde yeni gelişen veya daha ağırlaşan solunum sıkıntısı şeklinde belirtilmektedir(76). Buna karşın Covid-19 hastalarında ARDS'nin daha ileri dönemlerde başladığı bilinmektedir. Çin'de yapılan bir literatür çalışmasında 191 ARDS hastasının, ARDS başlama zamanı ortalama 12 gün olarak belirtilmiştir(77)

Tablo 4. ARDS Berlin tanı kriterleri (76)

1. Akut başlangıç: Semptomların başlangıcı, kötüleşmesi ya da risk faktörünün fark edildiği andan itibaren ilk yedi gün
2. Radyolojik olarak bilateral yaygın infiltrasyonlar: Efüzyon, atelektazi, nodul ya da kitle ile uyumlu olmayan infiltrasyonlar ARDS ile uyumlu olabilir
3. Klinik tablonun kalp yetmezliği ya da sıvı yükü varlığı ile açıklanamaması: İdeal olanı akciğer ödemi de radyolojik olarak ayırabilmektir, ancak günlük pratikte objektif olarak ayır edilebilmesi güçtür. Bu nedenle genellikle tomografi, ekokardiyografi gibi destekleyici testlere gerek duyulur. Son yıllarda olguların yaklaşık üçte birinde kalp yetmezliği ve volüm yükünün ARDS'ye eşlik ettiği kabul görmektedir
4. Hipoksemi: Diğer kriterlerle beraber $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ olması.
ARDS Şiddeti: PEEP ≥ 5 cmH ₂ O iken; $300 \geq PaO_2 / FiO_2 > 200$ Hafif ARDS PEEP ≥ 5 cmH ₂ O iken; $200 \geq PaO_2 / FiO_2 > 100$ Orta ARDS PEEP ≥ 5 cmH ₂ O iken; $PaO_2 / FiO_2 \leq 100$ Ağır ARDS

Şiddetli SARS CoV-2 enfeksiyonundan ölen hastaların otopsi çalışmaları, ARDS ile uyumlu yaygın alveoler hasar olduğunu ortaya koyuyor(78,79). Bununla birlikte, klasik ARDS ile karşılaştırıldığında, otopsi çalışmaları ayrıca pulmoner kılcal damarlarda daha yüksek trombüs yüküne işaret etmektedir. Bu da trombotik ve mikroanjiyopatik vaskülopatinin Covid-19 ile ilişkili ARDS'de daha büyük bir patojenik rolü olduğunu düşündürmektedir(78,79). Ayrıca yapılan araştırmalar, tromboembolizmin Covid-19 hastalarında daha sık meydana geldiğini ve daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir(80,81).

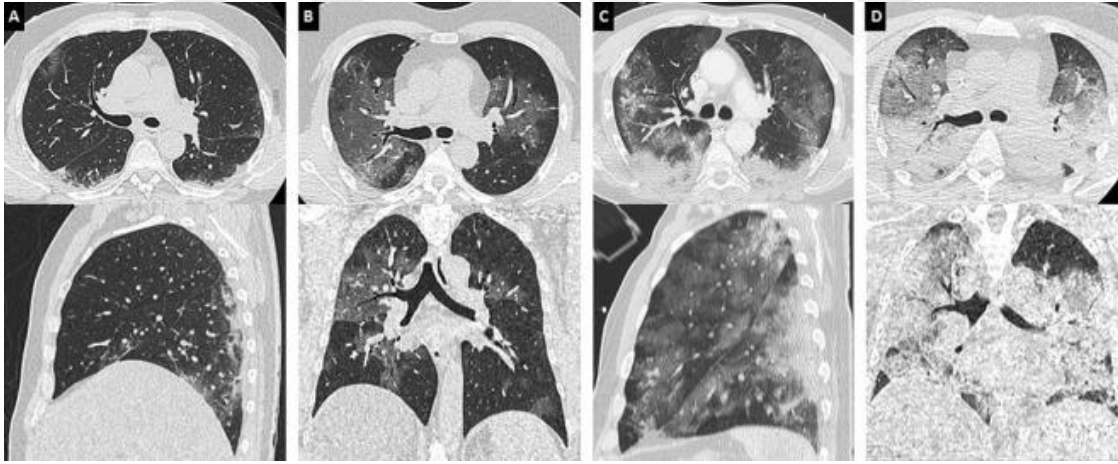


Resim 4. Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) patofizyolojisi(82)

Covid-19 nedeni ile ortaya çıkan ARDS'nin (CARDS) bazı özellikleri ile klasik ARDS'den farklı olduğunu gösteren başka çalışmalar da mevcuttur(83,84). Pnömoni bulguları ortaya çıktıktan sonraki 1-2 haftada CARDS kliniği ortaya çıkar. Özellikle ileri yaş ve birden fazla kronik hastalık olma durumu kötü prognoz kriterleri olarak kabul edilir(85). CARDS gelişen hastalarda vasküler endotelial yapıda meydana gelen hasar sonucu multi-organ yetmezliği gelişmekte hatta %74'e kadar artan mortalite görülebilmektedir(86). CARDS'yi klasik ARDS'den ayıran en önemli özellik hipokseminin ağırlığına rağmen korunmuş olan solunum mekaniğidir(85,87). Akciğer kompliyansı klasik ARDS'de oldukça düşük olarak görülürken; CARDS hastalarında kompliyans düşük ya da yüksek olarak saptanabilir(83,84). Hastalarda görülen CARDS tipi, "Düşük elastikiyet (Low Elastance)" olarak tanımlanan L tipi ve "Yüksek elastikiyet (High elastance)" olarak tanımlanan H tipi olmak üzere iki çeşittir(83,84). Özellikle L tipi CARDS görülen hastalarda solunum sıkıntısı başladıktan hemen sonra hipoksemiye rağmen akciğer kompliyansları iyi olarak saptanmaktadır.

Ancak mevcut tablonun kötüleşmesi ve CARDS'nin ilerlemesiyle birlikte bu hastaların (L tipi) klinik tabloları aynı seyredebilir ya da diğer “H tipi” CARDS’ye ilerleyebilirler(88).

Covid-19 hastalarında gelişen ARDS tablolarında özellikle akciğer kompliyanslarının iyi bilinmesi, hastalara uygulanan solunum desteği ve yönetiminde önemli bir faktördür. Hastaların solunum çabaları ve inspiryum yapıp yapmadıklarının takibi hem tedavinin etkinliği hem de izlem açısından oldukça kritiktir(87). İspiryum çabası yeterli olan ve hem klinik bulgular hem de laboratuvar özellikleri ile orta düzeyde hipoksemi saptanan hastalarda yüksek akımlı nazal kanül oksijen tedavisi kullanılması invaziv girişimleri (endotrakeal entübasyon vb.) ve mekanik ventilasyon kullanımını azaltabilir(89). Ancak yüksek akımlı nazal kanül oksijen ile tedavi ya da non-invaziv tedaviler (BİPAP, CPAP) ile hipoksemisi düzelmeyen, klinik yanıt olmayan ve giderek solunum sıkıntısı artan hastalarda endotrakeal entübasyon geciktirilmemelidir(85,89).



Resim 5. Covid-19 enfeksiyonu sonucu orta, şiddetli, ağır akciğer tutulumu (A,B,C) ve karakteristik ARDS görünümü(90).

2.1.5 Sitokin Fırtınası (SF)/ Makrofaj Aktivasyon Benzeri Sendrom (MAS)

Sitokin fırtınası (SF); immün sistem tarafından sekrete edilerek hücreler arası iletişim ve etkileşimi sağlayan, molekül ağırlıkları düşük serum proteinlerinin (sitokinler) kontrol dışı ve oldukça fazla düzeyde üretilmesi ile birlikte hücrelerin komplike bir şekilde aktivasyonu sonucu meydana gelen tablo olarak tanımlanmaktadır(91). Sitokin fırtınasında inflamasyon ilk olarak lokal düzeyde başlar; sistemik dolaşım ile tüm vücuda yayılarak ARDS, multi-organ yetmezliği ve hiperferritinemiye neden olur(91). NK hücreleri, B lenfositler, dentritik hücreler, makrofajlar, nötrofiller, monositler, epitel ve endotel hücrelerinin aktivasyonu gerçekleşir(92). Bunun yanı sıra, makrofajların aşırı aktivasyonu ile ortaya çıkan sitokin fırtınası tablosu ise

“Makrofaj aktivasyon benzeri sendrom (MAS)” olarak tanımlanmaktadır (Tablo 5). Bu tablonun patogenezi yeterince bilinmemesi ile birlikte makrofaj ve NK hücrelerinin aşırı aktivasyonu sonucunda IFN- γ , IL-6, L-1 β , IL-18 ve ferritin düzeylerinin oldukça fazla sekresyonu ile SF gelişmektedir(93).

Tablo 5. MAS tanı kriterleri (94)

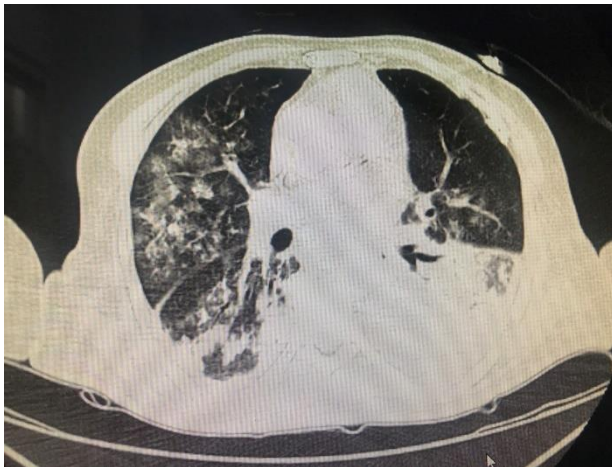
MAS ile uyumlu moleküler tanı	Doğrulanmış genetik defekt (<i>PRF1</i> , <i>UNC13D</i> , <i>STX11</i> , <i>STXBP2</i> , <i>Rab27A</i> , <i>SH2D1A</i> , <i>BIRC4</i> , <i>LYST</i> , <i>ITK</i> , <i>SLC7A7</i> , <i>XMEN</i> , <i>HPS</i>)
≥ 5 bulgunun görülmesi	▪ Ateş yüksekliği ≥ 38.5 °C ▪ Splenomegali ▪ Sitopeni (en az ikisinin bulunması gerekir) ▪ Hb >9 gr/dL ▪ ANS <1000 microL ▪ Trombosit <100.000 microL ▪ Hipertrigliseridemi (>265 mg/dL) ve/veya Hipofibrinojenemi (fibrinojen <150 mg/dL) ▪ Kemik iliği, dalak, lenf düğümü veya karaciğerde hemofagositoz ▪ NK hücre aktivitesinin olmaması ya da düşük olması ▪ Ferritin >500 ng/mL ▪ sCD25 (sIL-2 reseptörü) >2400 U/ml ($>2SD$) ▪ CXCL9 yüksekliği

Covid-19’un prognozunda sitokin fırtınası oldukça önemli bir etkindir; inflamasyonun yansira, apoptozis sonucunda immün sistemin baskılanmasını da tetiklemektedir(95). Covid-19 hastasında görülen ateş yüksekliği, takipne, dispne klinik tablolarına yüksek inflamatuvar biyo belirteçlerinin (IL-6, CRP, ferritin vb.) eşlik etmesi de sitokin fırtınasının karakteristik

özellikleridir (62,96) (Tablo 6). Herhangi bir enfeksiyon olması durumunda makrofaj, monosit ve dentritik hücrelerin aktivasyonu gerçekleşir ve IL-6'nın da arasında olduğu birçok sitokinin salınımı gerçekleşir(97). Yüksek serum IL-6 düzeyleri ile ARDS, solunum yetmezliği ve klinik kötüleşme arasında ilişki olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, yüksek TNF alfa, CCL2 ve CXCL10 düzeyleri ile Covid-19 hastalığının şiddeti arasında korelasyon olduğu da bildirilmiştir(62). Bunun yanı sıra, SARS-CoV-2 virüs enfeksiyonu sonucundan makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-SFF) düzeylerinde de önemli derecede artış olduğu gösterilmiş; bu artışın da Covid-19'da akciğer hasarı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(98). Ayrıca, serum IFN- γ düzeylerinin Covid-19 hastalarında yüksek olduğu saptanmıştır; ve bu yüksekliği akciğer hasarı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(62,96). Ağır Covid-19 hastalarında gerçekleşen sitokin fırtınası sonrasında immün sistem vücuttaki birçok doku ve organlarına karşı savaşmaya başlar. Bu savaşın sonucunda multi-organ yetmezliği ve ARDS tablosu gelişirken bazen ölüm görülmektedir(99).

Tablo 6. Sitokin fırtınası sırasında saptanan bulgular ve laboratuvar özellikler (62,96)

Dirençli ateş yüksekliği ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)
Akut faz reaktanlarında ciddi yükseklikler (CRP, prokalsitonin, IL-6)
Ferritin yüksekliği
Hepatomegali/Splenomegali
Sitopeni
Fibrinojen düşüklüğü
Trigliserit yüksekliği
AST yüksekliği
İmmünsupresyon
Kemik iliğinde hemofagositoz (zorunlu değil)



Resim 6. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip ettiğimiz bir Covid-19 hastasına ait BT görüntüleri

2.1.6 Covid-19 Enfeksiyonunda Tedavi

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisi için hali hazırda geliştirilmiş standart terapötik ilaç mevcut değildir, ancak çalışmalar devam etmektedir(100). Hastalığın önlenmesi ve kontrolü öncelikli olup hastalık geliştiğinde tedavi destekleyici ve semptomatik olup lüzum halinde Oksijen tedavisi ve yapay solunum desteğini gerektirir(101). Covid-19 hastalarının yaklaşık % 80'inde, tıbbi müdahale veya hastaneye yatışı gerektirmeyen hafif bir hastalık olduğu saptanmıştır. Hafif Covid-19 geçiren hastaların çoğu (viral pnömoni ve hipokseminin olmaması olarak tanımlanabilir) ayaktan bakım ortamında ya da evde tedavi edilebilmektedir. Orta derecede Covid-19 (viral pnömonisi olan ancak hipoksemisi olmayanlar) veya Covid-19'u ağır (dispnesi, hipoksemisi veya akciğer tutulumu > % 50 olanlar) geçiren hastalarda, pulmoner hastalık hızla ilerleyip klinik tablo ağırlaşabileceğinden, yakın izleme ihtiyaç gereksinim duyulmakta ve hastaneye yatışı gerekebilmektedir. Tedavide ilk adım bulaşı önleme amacı ile yeterli izolasyon sağlamaktır. Semptomatik tedavide genel ilkeler hidrasyonu sağlamak, beslenmeyi sürdürmek, ateşi yüksek hastalarda ateş düşürücü tedaviler ve öksürük semptomlarını kontrol altına almaktır. Hipoksemisi olan hastalara, nazal pronglar, oksijen maske, Yüksek Akımlı Nazal Oksijen veya non-invaziv yöntemle uygulanan oksijen tedavisi kullanılır. Mekanik ventilasyon ve hatta ekstra fiziksel membran Oksijen desteğine gerek duyulabilir. Eşlik eden ek enfeksiyon şüphesi durumunda veya kanıtlanmış enfeksiyon varlığında antibiyotikler ve antifungaller gerekebilir(102).

Dispnesi olan hastalar yüzüstü pozisyonda istirahat etmekten sırt üstü pozisyona kıyasla daha fazla fayda görebilmektedirler. Şiddetli nefes darlığı anksiyeteye neden olabileceğinden, sağlık personelinin hastaları nefes egzersizleri konusunda bilgilendirmesi, eğitmesi önemlidir(103).

Sahip olduğu diğer ek hastalıklar sebebiyle antikoagülan veya antiplatelet tedavi alan hastalar Covid-19 olurlarsa bu ilaçları kullanmaya devam etmesi önerilmektedir. Hastanede yatmayıp ayaktan Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalar için, VTE (Venöz Tromboemboli) veya arteriyel trombozun önlenmesi için antikoagülan ve antiplatelet tedavinin, hastanın tedavi için başka endikasyonları olmasa bile başlatılmaması gerekmektedir. Covid-19 tanılı hastanede yatan yetişkinlerin ise profilaktik doz antikoagülasyon alması önerilmektedir. Hastanede yatan Covid-19 hastalarında profilaktik antikoagülasyon dozundan daha yüksek antikoagülan kullanımını veya VTE profilaksisi için trombolitiklerin kullanımını lehte veya aleyhte destekleyecek şu an için yeterli kanıt bulunmamaktadır (104).

Bazı ağır seyreden Covid-19'lu hastalarda, Multiple Organ Disfonksiyon Sendromuna (MODS) sebep olan sistemik bir inflamatuvar yanıt sendromu gelişebilmektedir. Artan miktarda Oksijen desteğine ihtiyaç duyan hastalarda Kortikosteroidler güçlü anti-inflamatuvar etkileri ve bu etkinin hiperinflamatuvar etkileri önleyebilmesinden/azaltabilmesinden dolayı tedavide kullanılmaktadır. Çin'de Covid-19 tanısıyla takipli 201 hastayla yapılan bir retrospektif çalışma, ARDS meydana gelen hastalar için Metilprednizolon ile tedavinin azalmış ölüm riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur(103). Bazı uzmanlar tarafından Kortikosteroidlerin bir antiviral ilaç olmadan kullanıldığında viral klirensi yavaşlatabileceğine dair endişeleri nedeniyle Deksmetazon monoterapisi önerilmemektedir. Kortikosteroidler, diğer viral solunum yolu enfeksiyonları olan hastalarda gecikmiş viral klirens ve/veya daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Bazı araştırmalar Kortikosteroidlerin SARS-CoV-2 klirensini yavaşlattığını öne sürmektedir ancak bugüne kadar elde edilmiş netlik kazanan bir sonuç yoktur. Ağır veya kritik şiddetteki Covid-19 hastalarında, ampirik geniş spektrumlu antimikrobiyal tedaviyi lehte veya aleyhte destekleyecek yeterli kanıt mevcut değildir. Antimikrobiyallere başlanması durumunda, gereksiz antimikrobiyal tedavinin olumsuz sonuçlarını minimuma indirmek için kullanımlarının günlük olarak yeniden değerlendirilmesi önerilmektedir. Bazı uzmanlar, Covid-19 ve orta veya şiddetli hipoksemisi olan tüm hastalara bakteriyel pnömoni için ampirik geniş spektrumlu antibiyotikler tedavide rutin olarak kullanmaktadır. Diğer uzmanlar ise antibiyotikleri yalnızca göğüs röntgeninde lobar infiltrat varlığı, lökositoz, yüksek serum laktat düzeyi, mikrobiyolojik veriler veya şok gibi belirli durumlarda kullanmaktadır(105).

Covid-19 salgınının başlangıcında, etkili bir antiviral bulunamaması ve hastalığın ölümcül seyretmesi nedeniyle, ülkemizde ve başta Avrupa ve ABD olmak üzere diğer ülkelerde bu hastalığa karşı antiviral tedavi olarak kullanılan Hidroksiklorokin, Favipiravir, Remdesivir, Lopinavir-Ritonavir gibi ilaçların daha geniş hasta popülasyonlarında randomize kontrollü klinik çalışmalarının yayınlanmasıyla tedavi önerileri gözden geçirilerek güncellenmiştir. Yeniden konumlandırılan ilaçlardan Hidroksiklorokin ve Lopinavir/Ritonavirle ilgili olarak pandeminin daha erken döneminde kullanılan bu ilaçların Covid-19 tedavisinde yeterince etkili olmadıkları görülmüş ve kullanılmalarına son verilmiştir(106). Başta ABD ve Avrupa'da kullanılmakta olan "Remdesivir" ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda da bu ajanın ağır Covid-19 hastalarında belirgin bir yararının olmadığı saptanmış, ancak bu ülkelerde, karşılanmamış antiviral gereksinimi sebebiyle Remdesivirin ağır Covid-19 hastalarında kullanımına devam edilmiştir. Favipiravirle ilgili daha güçlü kanıtlar sağlayan çalışmaların sonuçları yeni olarak bildirilmiş ve bu sonuçlar Favipiravirin Covid-19 tedavisindeki yerinin sorgulanmasına neden olmuştur. Randomize kontrollü çalışmalar, Favipiravir kullanımının ayaktan hastaların hastane yatışını veya Covid-19'a

bağlı ölümü azaltma açısından standart tedaviye karşı bir üstünlük sağlamadığını meydana çıkarmıştır. Favipiravirle ilgili yapılan bazı klinik araştırmalarda hastaların semptom sürelerini azaltılabileceği bildirilmiş olduğundan, Favipiravir hekiminin uygun görmesi halinde kullanılabilir. Covid-19'a karşı etkili antiviral bulunması hususunda halen çok fazla sayıda klinik çalışma devam ettiğinden, tedavi rehberinde lüzum halinde tekrar güncellemeler yapılacaktır(106).

IL-6'ya etkili bir monoklonal antikor olan tocilizumab, romatolojik hastalıkların ve sitokin salınım sendromunun tedavisinde kullanılmaktadır. SARSCoV-2 ile enfekte olmuş hastalardan elde edilen veriler, ciddi vakaların ARDS'ye ilerleyen bir sitokin fırtınası ile karakterize olabileceğini göstermiştir. Sitokin fırtınası ve ARDS'ye ilerleyen hastalarda steroidlere yanıt alınmadığı durumlarda antisitokin tedavilerin faydalı olabileceği düşünülmüştür. Bu tedaviler içinde tocilizumab pek çok ülkenin tedavi kılavuzuna girmiştir. Artmış inflamasyonun gösterildiği ağır seyirli olgularda (yüksek IL-6 seviyeleri ve/veya C-reaktif protein, ferritin, D-dimer artışı) tek veya iki doz olarak uygulanmaktadır. Tocilizumab uygulanması sonrası hastalarda ateş ve hipoksemi gibi klinik bulgular ve ferritin, lenfosit, C-reaktif protein, D-dimer gibi laboratuvar değerlerinde iyileşme gözlenmiştir(107)

Umifenovir, Rusya ve Çin'de influenza A ve B virüslerinin profilaksi ve tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu bir antiviral ajandır(108). Hepatit B ve C, Ebola, Lassa, HHV-8 ve poliovirus gibi birçok virüse karşı in vitro etkilidir. SARS-CoV2'ye karşı da in vitro etkili olduğu gösterilmiştir. Umifenovir, viral tutunmayı engelleyerek virüsün hücre içine girmesini engeller (53). Çin'de Covid-19 hastaları ile yapılan bazı çalışmalarda klinik fayda sağladığı ve mortaliteyi azalttığına dair veriler elde edilmiştir(108)

Covid-19 hastalığı için etkin bir antiviral tedavi olmaması ve hastalığın ağır seyreterek ölümle sonuçlanabilmesi nedeniyle diğer tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir. Bu kapsamda pek çok viral hastalığın tedavi ve profilaksisinde kullanılmış olan konvalesan plazma tedavisi acil bir tedavi seçeneği olarak dikkate değerdir. Çin'den toplamda 19 hastanın bulunduğu 3 vaka serisi bildirilmiştir. 10 hastanın bulunduğu seride nötralizan antikor titresi 1:640 üzerinde olan 200 ml plazma tek doz olarak ciddi Covid-19 hastalarına uygulanmış ve 3 gün içinde klinik bulgular, C-reaktif protein ve lenfosit değerlerinde, oksijenasyonda belirgin iyileşme gözlenmiştir. Öncesinde viremi olan 7 hastanın viral yönden negatifleştiği görülmüştür(109). Sağlık Bakanlığı'nın rehberinde ise konvalesan plazma, Covid-19 geçirdiği bilinen, nazofaringeal sürüntüde PCR negatifliği saptanan ve bu negatiflik sonrası klinik olarak tam iyileşmesinin üzerinden en az 14 gün geçmiş olan hastalardan toplanabileceği belirtilmiştir. Hayatı tehdit

eden ağır Covid-19 pnömonisi olan erişkin hastalara, hastalığın ilk 14 günü içinde, 200mg immun plazma en az 1 doz, maksimum 3 doz şekilde uygulanmıştır(110). Fakat zamanla yapılan çalışmalar konvalesan plazma tedavisine erken başlamanın hastanede kalış süresini azalttığı ancak mortalite ve laboratuvar parametreleri üzerine etkisinin olmadığını göstermiştir(111). Plazma vericilerinde nötralizan antikor titrelerinin ölçülmesi tedavinin etkinliği için önem taşımakla beraber pratikte uygulanması her zaman mümkün olmamaktadır.

2.1.7 Covid-19 ve Aşı Tedavileri

Çinli araştırmacılar tarafından Ocak 2020’de görülen pnömoni olgularından virüsün genomu izole edildi ve tüm bilim dünyasına duyuruldu. Genetik biliminde son yıllardaki gelişmeler de baz alınarak etkin ve güvenilir bir aşı üretebilmek adına global bir üretim rekabeti oluşmuştur (112). Aşı geliştirme çalışmalarında sürdürülmesi zorunlu fazlar vardır. Covid-19 aşı çalışmalarında bu fazlar birlikte yürütülmüş (Faz 1-2, Faz 2-3 gibi), böylece aşının üretim süreci yönünden yarar sağlanmıştır. Covid-19 virüsüne karşı geliştirilmeye başlanan aşılardan kısa süre içinde kullanılmaya başlanması; bu durum ile açıklanmaktadır. (113).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre geliştirilmekte olan 176 klinik ve 199 preklinik olmak üzere 375 farklı aşı mevcuttur(114). Covid-19 için geliştirilen bazı aşı türleri ve örnekleri Tablo 7’de gösterilmiştir. Bu aşılarından en çok kullanılanları şunlardır:

Pfizer/Biontech

mRNA temelinde üretilen aşıdır. Covid-19 enfeksiyonunda etkinliği %95 olarak raporlanmıştır. Aşı, 0,3 ml 3 doz intramuskuler şekilde ve dozlar arası 3’er hafta olacak şekilde uygulanmaktadır. Aşı -60 ile -80 °C’ler arasında muhafaza edilir. Bu ortamın dışında -15 ile -25 °C’ler arasında iki hafta bozulmadan kalabilir. Diğer aşılarında olduğu gibi 2 ila 8 °C’ler arasında ise 30 gün boyunca muhafaza edilebilir(115).

Tablo 7. Covid-19 için geliştirilen aşılardan türleri ve örnekler (113)

Aşı Türü	Örnek
1. İnaktif virüs aşısı	Turkovic/Sinovac/CoronaVac, Sinopharm, Bharat Biotech
2. Canlı zayıflatılmış virüs	Codegenix, Mehmet Ali Aydınlar University/ Acıbadem Labmed Health Services A.S.
3. Protein alt-ünite	Novavax
4. DNA-temelli	Osaka University, Inovio Pharmaceuticals
5. RNA-temelli	Pfizer/Biontech, Moderna
6. Replikasyon yapan viral vektör	Institut Pasteur
7. Replikasyon yapmayan viral vektör	AstraZeneca/Oxford, Sputnik V, Johnson & Johnson, CanSino Biologics

Tablo 8. COVID-19 için geliştirilen aşılardan türleri ve örnekler(113)

SARS-CoV-2 virüsünün spike proteinini kodlayan genetik kodu intramusküler olarak enjekte edilir ve böylece konak tarafından immün yanıt oluşması sağlanır(116).

Moderna

Pfizer/Biontech aşısı gibi mRNA temel alınarak üretilmiş aşıdır. Aşı 0,5 ml dozlar şeklindedir. Ayda bir olmak üzere iki doz şeklinde uygulanır. Covid-19 enfeksiyonunda etkinlik oranı %94 olarak raporlanmıştır. -15 ile -25 °C arasında saklanmalıdır. Daha sonra 2 ila 8 °C’lerde 1 ay muhafaza edilebilir(115).

Moderna ile Pfizer/Biontech aşısı viral genomun spike proteini kodlayan kodu ile üretilmektedir. İki aşının da immünolojik yanıt oluşturma mekanizması aynı yolla olmaktadır. İkisi arasındaki farklılık, genetik dizilimin teknik olarak farklı ve lipid nanopartiküllerin farklı olmasıdır (117).

AstraZeneca/Oxford

Oxford Üniversitesi ile AstraZeneca şirketi geliştirmiş ve adını AZD1222 olarak belirtmişlerdir. Mart itibarıyla Faz 1-2; daha sonra Faz 2/3 ve haziran ayında aşının Faz 3 çalışması başlamıştır. Aşıya ait araştırma sonuçlarının raporları birtakım dergilerde yayımlanmıştır (113).

Aşı üretiminde bir şempanze adenovirüsü olan ChAdOx1 virüsü kullanılmıştır. Bu virüsün replikasyon yeteneği engellenmiştir. Bu virüs ile SARS-Cov-2'ye ait spike proteininin kodlanmasında görev alan DNA kısmı, immün yanıt oluşturmak üzere konak hücrenin içerisine taşınmasında aracı olarak kullanılır (113).

Kullanılan bu adenovirüs zayıflatılmış DNA virüsüdür. İnsana verildiğinde hücreye girip genetik kodunu taşıyan materyalini hücrenin sitoplazmasına bırakır. Daha önceden replikasyon yeteneği engellenmiş olan virüs, insanlarda herhangi bir hastalığa sebep olmaz. Virüsün genetik materyali sitoplazmadan konak hücre nükleusuna gelir. Hücrenin nükleusunda; hücrenin normal döngüsü aracılığı ile mRNA transkripsiyonu gerçekleşir. Daha sonra SARS-CoV2 virüsünün spike proteinini kodlamak üzere üretilmiş bu mRNA sitoplazmaya gelir. Hücrenin ribozomları aracılığıyla SARS-CoV2 virüsünün spike proteinleri üretilir. Bu proteinler hücre membranında bulundurulur ve virüse karşı immün cevabın verilmesinde etkili olur.(118).

Sinovac

Sinovac aşısını üreten Biotech şirketi, diğer bazı hastalıkların bulaşmasını önlemek üzere aşı üretimi yapan ve Çin'de faaliyet gösteren bir şirkettir. Enterovirüslere, domuz gribi, mevsimsel grip ve kuş gribi virüslerine, kabakulak ve suçiçeği etkeni olan virüslere, hepatit A ve hepatit B virüslerine karşı aşı üretimi yapmaktadır. Covid-19 etkeni olan virüse karşı geliştirdikleri ve CoronaVac olarak adlandırılan bu aşı, etken olan virüsün önce laboratuvarda üretilmesi, daha sonra bu virüsün inaktifleştirilmesi yöntemiyle üretilmiştir. Bu yöntem geleneksel aşılarda üretilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde üretilen virüs önce besi kültürlerine bırakılır, sonra inaktifleştirilir. Bu yüzden bu aşının üretilmesi diğer aşılara göre daha çok zaman almaktadır. (113). Biontech şirketi bu aşıya insan denemeleri yapmak için 2020 yılının nisan ayında onay aldı.(114,119). Çalışmaya ait sonuçlara 17 Kasım'da bir dergide yer verilmiştir (113).

Sinovac'ın 0, 1, ve 4.aylarda 3 doz uygulanması önerilmektedir(120). Aşı diğer aşılarda olduğu gibi buzdolabında korunmaktadır (113).

Turkovac

Türkiye Mart 2020'de ilk Covid-19 vakasının görülmesinin ardından kısa süre içinde bir aşı geliştirme programı başlattı. yerel SARS-CoV-2 izolatına (hCoV19/Turkey/ERAGEM-001/2020) ait tam virüs partikülünün β -propiolakton ile inaktive edilmesiyle hazırlanmış olan

alüminyum hidroksit adjuvantlı bir inaktif aşı geliştirilmiştir(121). Pre-klinik çalışmalarda güvenliliği ve etkinliği, BALB/c farelerinde yüksek immünojenitesi, transgenik farelerde (K18-hACE2) öldürücü düzeyde SARSCoV-2 yüklemesine karşı tam koruma ve yaban gelinciği modellerinde pozitif güvenlik profili ile kanıtlanmıştır. Turkovac adı verilen bu aşı, Aralık 2021'de Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından acil kullanım izni (EUA) aldı(122). Yerli Covid-19 aşısı olan Turkovac aşısının ilk dozu ise 26 Aralık 2021'de yapılmıştır(123). Turkovac 0, 1, 4 ve 7. aylarda 4 doz olarak, ayrıca Sinovac aşısı olan kişilere hatırlatma dozu olarak uygulanmaya başlanmıştır(120)

2.1.8 Covid-19 Enfeksiyonundan Korunma

Covid-19 enfeksiyonunu önlemek için yapılması önerilenler:

1.Öksürme ve hapşıрма esnasında burun ve ağız dirsekle kapatılmalı. Eller su ve sabunla sık yıkanmalı. Yemeklerden önce ve sonra, tuvaletten sonra, kalabalık ortamlara girip çıktıktan sonra eller yıkanılmalı.

2. Toplu taşıma araçları olabildiğince az kullanılmalı, kalabalık ortamlarda daha az bulunulmalı, havalandırılmayan alanlarda maske takılmalı, yaban hayvanları yenilmemeli.

3. Bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi; Covid-19'un engellenmesi ve zihinsel sağlığı korumak adına etkili yöntemlerden biridir. Bunun için ağız sağlığı ve bakımına dikkat edilmelidir. Dengeli beslenmeye özen gösterilmeli, aşırı yorgunluktan kaçınılmalı ve egzersiz yapmaya önem verilmelidir(124).

4. Virüslerin etken olduğu hastalıklarla mücadelede en etkin yöntem aşıdır(124). T.C Sağlık Bakanlığı tarafından, kullanılması onay alan aşılar ile ulusal aşılama çalışması başlatılmış ve binlerce kişi aşılanmıştır. Sağlık Bakanlığı'nın aşılama konusundaki mevcut ya da ileride gelecek önerilerine uyulması, hastalıktan korunmak adına önemlidir.

2.2 Genel Anestezi

2.2.1 Genel Anestezinin Tarihçesi ve Tanımı

İlk zamanlarda ağrı; cerrahinin doğal bir sonucu olarak kabul edilmiştir. Romalı büyük tıp yazarı Celsus “cerrahin içi merhamet dolu olmalı ki, hastasını sağaltmak istesin ve onun feryatlarından elini çabuk tutmaya, gereğinden az kesmeye kalkmasın, acı çığlıkları onu sanki hiç üzmüyormuş gibi her şeyi gereğince yapsın” diye yazmıştı. Zamanla ağrısız cerrahi girişim olanaklarının araştırılması anestezi tarihini de başlatmıştır. Bunun bir ileri aşaması üç büyük

boşlukta yani kafa içi, göğüs kafesi içi ve karın içinde ameliyat yapma isteğinin getirdiği anestetik keşiflerdir.

Anestezi yöntemleri çok eski çağlardan bu yana ağrıyı gidermeye yönelik olarak uygulanırsa da anesteziyolojinin uzmanlık alanı olarak gelişmesi 19.yy'da olmuştur. Son altmış yılda kısa süre içinde belli bir temele oturmuştur.

Ameliyatın ağrısız yapılabilmesi için tarihte koka yaprağı, haşhaş, alkol gibi yöntemler kullanılmıştır.

Nöromusküler blokörlerin bulunması, ameliyatların kolaylığı açısından büyük bir keşif olmuştur. Cerrahi ve anestezi adına her bir buluş diğerini tetiklemiştir. Bu buluşlardan en önemlileri kas gevşeticilerin, enjektörün ve mekanik ventilasyon cihazlarının keşfidir (125).

Genel anestezi: geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalma ile vital fonksiyonlarda değişikliğin olmamasıdır. Genel anestezi kortikal merkezlerden başlayıp bazal ganglionlar, serebellum, medulla spinalis ve medüller merkezlerde depresyon sonucu oluşur. Reflekslerin bas-kılanması, bilinç kaybı ve kas gevşemesi genel anestezinin önemli bileşenleri olup üçü birlikte genel anestezi triadını oluşturmaktadır(126).

2.2.2 Çalışmada Kullanılan Anestezik İlaçlar

2.2.2.1 İnhaler Anestezikler

Genel anestezi intravenöz ya da inhaler anestezikler ile sağlanmaktadır. Solunum yolu ile alınan inhaler gazlar ilk olarak alveollere, alveollerden de kana diffüze olur. Kanla beyne ulaşan inhaler gaz, beyinde belli bir seviyeye ulaşınca genel anestezi meydana gelir.

Günümüzde kullanımda olan çoğu inhaler anestezik ajan, oda havasında sıvı durumda bulunduğundan volatil anestezikler olarak adlandırılır. Şişelerde depolanırlar ve ilacın anestezi devresine mutlak konsantrasyonlarda verilmesini sağlayan, özel, ajan-spesifik vaporizatörlerle gaz haline çevrilirler. Günümüzde kullanılan volatil anestezik ajanlar ise sevofluran ve izofluran içerir. Desfluran, saf gaz ve volatil anestezik ajanların karakteristik özelliklerini birlikte taşıyan bir inhalasyon anestezigidir(127).

Volatil anesteziklerin nasıl etkisi gösterdiği tam anlamıyla bilinmemektedir. Alınan inhalasyon ajanı, alveollerden kana geçer, kan ile beyin dokusuna taşınır, beyinde etkisini gösterebilecek konsantrasyona gelmesi ile etkisi başlar. Etkinin başlaması sürecini etkileyen basamaklar birtakım prensiplere bağlı çalışmaktadır. İlacın etkinliğini belirleyebilmek için bilinmesi gereken birtakım tanımlar vardır: İlaçların alınması (uptake), dağılımı (distribüsyon), ve atılımı(eliminasyon).

Anestezik ajanın alveolden kana geçmesi alınımlı (uptake) olarak adlandırılır. Bu işleme kadar inspire edilen gaz karışımındaki anestezik yoğunluğu (FI), anestezik maddenin akciğerlere ulaştırılmasını sağlayan pulmoner ventilasyon, alveoler anestezik yoğunluğu (FA) önemli değişkenlerdir.

İnspirasyon havasındaki gaz ajan miktarı; solunum devre volümü, taze gaz akımı, anestezik cihazı ve devrenin absorpsiyonuna bağlıdır. Parsiyel basınç ise volatil anestezik ajanının alveollerden kana geçmesinde önemli parametrelerden biridir. Bir gazın sıvı hali ile denge durumundaki basıncıdır. Anestezik gazın erimesi, gazın alveollerdeki basıncı ile kandaki basıncının eşitlenmesine kadar devam eder.

Gazın uptake'inde bir diğer etken kan akımıdır. Alveollerden kana difüze olan gaz miktarında kardiyak output kadar pulmoner kan akımının da etkisi vardır. Düşük kan akımı, az alınımlı demektir. Uptake'i inhalasyon ajanının konsantrasyonu da etkiler. Konsantrasyonun artırılması, hem inspire edilen gaz konsantrasyonunu (FI) hem de alveoler gaz konsantrasyonunun inspire edilen gaz konsantrasyonuna oranını (FA/FI) artırarak etkili olur.

Dağılım arteriyel kan ile hedef dokulara inhalasyon ajanının iletilmesidir. Dokularda parsiyel basınçlarına göre dengelenirler. Damarlanması çok olan dokularda (karaciğer, beyin, kalp, endokrin organlar, böbrek,) dokunun kanlanması fazla, hacim olarak küçük olduğundan anestezik ajanlar hızlıca alırlar. Damardan fakir grupta ise (diş, saç, bağlar, kemik...) tam tersi durum söz konusu olduğundan alınan ajan miktarı az olmaktadır.

İnhalasyon ajanlarının atılımında en önemli yol alveollerdir. Genel anestezik altındaki hastanın uyanması, beyin dokusundan anestezik ajanın konsantrasyonunun azalması ile olur. Anestezik ajanın konsantrasyonunun azalmasında dokunun kanlanması, anestezik gazın çözünürlüğü ve solunumsal parametreler etkilidir. Aynı parametreler anestezik indüksiyonunda da etkili olmaktadır (128).

Minimum alveolar konsantrasyon (MAK), inhaler anestezik ajanların, hastaların yarısında (%50) cerrahi bir uyarana (kesi) cevaben gerçekleştirebilecek tepkinin oluşmamasını sağlayan ajanın alveol konsantrasyonudur. Beyin parsiyel basıncını yansıttığı için MAK yararlı bir ölçüttür. Anestezik ajanların etkinliklerini değerlendirmede ve bunun yanı sıra deneysel değerlendirmeler için de bir standart oluşturur (129)

MAK'ı azaltan faktörler:

- Artan yaş
- Hipotermi
- Opioidler-benzodiazepinler
- Antihipertansifler

- Akut alkol alımı
- Alfa-2 agonistler (klonidin)
- Gebelik

MAK'ı artıran faktörler

- Hipertermi
- Alkol bağımlılığı (kronik alkolizm)
- MAO inhibitörleri

MAK'ı değiştirmeyen faktörler:

- Cinsiyet
- Anesteziğin metabolizması
- PaCO₂=21-95 mmHg
- Hiper ve Hipotiroidi(129)

2.2.2.2 İnhaler Gazların Sistemler Üzerine Etkisi

Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkisi: Anestezikler beyin oksijen tüketimi ve metabolik hızı azaltıp, beyin perfüzyonunu doza bağlı artırır. Serebral metabolik hız azalırken indirekt vasokonstriktif bir etki söz konusudur. İnhalasyon anesteziklerinin direkt oluşturduğu vazodilatör etki ile bu indirekt etkinin farkı serebral damarlardaki durumu yansıtır. Yapılan çalışmalarda düşük inhalasyon dozlarında serebral metabolik hız düşerken serebral kan akımının azalması nöronal aktivite ve metabolizmanın yavaşlaması ile açıklanmıştır. Anestezik gaz daha yüksek dozlarda kullanıldığında bu akım-metabolizma eşleşmesi bozulmakta, serebral metabolik hız düşüşünün daha fazla olamayacağı durumda, direkt vazodilatör etki baskın hale gelmekte, net sonuç serebral kan akımı artışı olmaktadır(128).

Sevofluranın, beyin kan akımını ve intrakraniyal basıncı artırmadığı kabul edilir. Epilepsiye neden olabilecek deşarj oluşturmaz ve beyin oksijen tüketiminde azalmaya sebep olur(130). Yüksek MAK seviyelerinde beyin otoregülasyonunu bozabilmektedir. Serebrovasküler patolojisi olan hastalarda 0,8 MAK sevofluran düzeyinde beyin otoregülasyonunun bozulmadığı bilinmektedir(131). 1,2 MAK sevofluran ile de otoregülasyonun devam ettiğine dair çalışmalar da mevcuttur(132).

Desfluran normotansif ve normokarbik hastada serebral kan akımını ve intrakranial basıncı artırır. Hiperventilasyonla artmış bu intrakranial basınç düşürülebilir. Desfluran serebral metabolik hızı azaltır. Sistemik hipotansiyon olsa bile serebral metabolizma hızı az olduğundan beyin aerobik metabolizmayı devam ettirir.(133)

Solunum Sistemine Etkileri: İnhalasyon ajanlarının solunum sistemine en önemli etkileri tidal volümü azaltarak solunumu baskılamasıdır. Azalan arterioller ventilasyon solunum sayısı

artışı ile kompanse edilmeye çalışılır(128). Anestezi indüksiyonu sırasında, volatil anesteziklerin inhalasyonu havayolu irritasyonuna neden olabilir ve öksürük, laringospazm, bronkospazma neden olabilir(127).

Sevofluran keskin kokulu değildir. Öksürük ve laringospazma neden olmaz. Çocuk ve erişkin hastalarda indüksiyon ajanı olarak kullanılabilir(134). Solunum depresyonu yapar. Tidal volümü azaltır. Hipoksi ve hiperkapni gibi durumlarda refleks yanıtı azaltır. Bronkodilatatör etkilidir(129)

Desfluran dozuna bağlı solunum frekansı artmakta, tidal hacim ve dakikadaki ventilasyon azalmaktadır(135). Bunun sonucu olarak parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı artar. Karbondioksitin artışına karşı gelişecek solunumsal cevabı engeller. Dolayısıyla ventilasyon cevabı azalır, intra pulmoner şantların oranı artmaktadır.

Kardiyovasküler Sisteme Etkileri: İzofluran minimum kardiyak depresyona neden olur.

Desfluranın ise doz artışıyla birlikte sistemik vasküler dirençte, arteriyel kan basıncında düşmeye yol açan bir azalma ile birlikte dir. Kalp atım hızında orta dereceli artış olur. Desfluran konsantrasyonundaki hızlı artışlar, kardiyovasküler etkileri belirginleştirir(136)

Sevofluran miyokardın kasılma gücünü hafifçe baskılar. Sistemik vasküler direnci ve arteriyel basıncı doz artışıyla azaltmaktadır. Fakat bu düşüş desfluran ve sevoflurandaki düşüşe göre daha azdır. Kalp atım hızını minimal artırdığı için, sevofluran anestezisinde, kalp debisinin korunması, desfluran ve izoflurandaki kadar iyi değildir (129). Sevofluranda, miyokard perfüzyonunda azalma olmaz ve koroner çalma sendromuna yol açmaz(137)

İzofluran doz bağımlı olarak miyokard kontraktilesini baskılar (138). Ventriküler ileti sistemini baskılamaz; bunun sonucu olarak endojen veya ekzojen katekolaminlerin artışıyla miyokardın duyarlılığı çok daha azdır. Potent hipotansif bir ajandır. Sistemik vasküler direnci düşürerek kan basıncının düşmesine neden olur. Koroner arterlerde distalde yaptığı dilatasyon ile koroner çalma sendromu tartışılmıştır(128)

2.2.2.3 İntravenöz Anestezikler

Barbitüratlar klinik anesteziyolojide sıklıkla genel anestezi indüksiyonunda intravenöz olarak uygulanır. Rektal tiyopental veya daha sıklıkla metoheksital, çocuklarda indüksiyon için uygulanmıştır ve intramuskuler (veya oral) pentobarbital geçmişte tüm yaş gruplarında premediksyon için sıklıkla kullanılmıştır.

Barbitüratlar yağda iyi çözünür. Hastalardaki anestezi süresini redistribisyonları (yeniden dağılımları) belirler. Yağda çözünürlüğünün çok iyi olması hızla beyin tarafından alınımından sorumludur. Periferik kompartmana yeniden dağılım-özellikle kas grubu-beyin ve

plazma konsantrasyonlarını 20-30 dk.içerisinde tepe düzeyin %10'una düşürür. Bu nedenle hastalar 30 saniyede bilinçlerini kaybeder ve 20 dk.içinde uyanırlar.

Barbitüratlar esas olarak hepatik oksidasyonla suda çözünen inaktif metabolitlere biyolojik dönüşüm geçirir. Proteine yüksek oranda bağlandıkları için glomerüler filtrasyonları azdır. Fakat yüksek yağda çözünürlük renal tübüler reabsorbsiyonu artırma eğilimi yaratır. Metoheksital ise vücuttan feçesle atılır(129).

Tiyopental

En sık kullanılan barbitüratlardandır. Beyin sapındaki retiküler aktive edici sistemi inhibe ederler. GABA-A reseptörlerinin aktivitesini artırarak ilgili klor iyon kanallarının açık kalma süresini uzattıklarına inanılmaktadır. İntrakranial basıncı, beyin kan akımını ve oksijen tüketimini azaltırlar. Anestezik etkileri ise ilacın, santral lipofilik beyin dokularından periferik yağsız kas kompartmanlarına doğru redistribüsyonu ile sonlanır(127).

Tiyopentalin minimum indüksiyon dozundaki en önemli iki etken yaş ve vücut ağırlığıdır. Yaşlılarda yeniden dağılım daha yavaş olduğu için indüksiyon dozları daha az tutulmalıdır (129). İntravenöz bolus indüksiyon dozları tansiyonu düşürür ve kalp atım hızını artırır. Barbitüratların indüksiyonda yavaş verilmesi ile gelişebilecek hemodinamik cevaplar azaltılabilir. Medüller vazomotor merkezin depresyonu periferik kapasitans venleri dilate edip düşük bir kan hacmini taklit ederek kanın periferik göllenmesini artırır. Uygulamayı izleyen taşikardi muhtemelen santral vagolitik bir etkiye ve kan basıncındaki düşüşe refleks yanıtlara bağlıdır. Kalp hızındaki artış ve artmış miyokard kasılma gücü ile kalp debisi korunabilmektedir. Yavaş enjeksiyon ve uygun preoperatif hidrasyon hastaların çoğunda bu değişiklikleri hafifletmektedir(129).

Barbitüratlar, solunumu baskılayıp, karbondioksit retansiyonuna ve hipoksik duruma ventilatuar cevabı baskırlar. Derin barbitürat sedasyonu sıklıkla üst solunum yolu obstrüksiyonuna yol açar; apne çoğunlukla indüksiyon dozunu takiben oluşur. Uyanma sırasında tidal volüm ve solunum frekansı barbitürat indüksiyonunu takiben azalır. Barbitüratlar laringoskopi ve entübasyona hava yolu refleks yanıtını tam olarak deprese etmezler ve hava yolu enstrümantasyonu brokospazm (astmatik hastalarda) veya yüzeysel anestezili hastalarda laringospazma yol açabilir(129).

Barbitüratlar beyinde vasokonstrüksiyona neden olarak beyin kan akımını azaltır, intrakranial basıncı düşürürler. Bu düşüş, arteriyel kan basıncındaki azalmadan daha fazladır, bu nedenle serebral perfüzyon basıncı (SPB) genellikle artar (SPB, serebral arter basıncından serebral venöz basınç veya intrakranial basınçtan hangisi büyük ise onun çıkarılmasına eşittir).

Barbitüratlar serebral oksijen tüketiminde daha fazla azalmaya (normalin %50'sine kadar) neden olurlar; bu nedenle serebral kan akımındaki düşüş zararlı değildir. Barbitüratların oluşturduğu santral sinir sistemi depresyonunun derecesi, verilen dozun miktarına göre, minimal sedatif etkiden bilincin tamamen kaybolmasına kadar değişebilir(129).

Propofol

Propofolün genel anestezi oluşturma mekanizması, GABA-A reseptör bağı aracılı inhibitör nörotransmisyonun kolaylaştırılması olabilir. Propofol GABA'nın GABA-A reseptör için bağlanma afinitesini allosterik olarak (oynak bir şekilde) artırır. Bu reseptör, daha önce söz edildiği gibi, bir klor kanalıyla eşleşir ve reseptörün aktivasyonu sinir membranının hiperpolarizasyonuna yol açar. Propofol (genel anesteziklerin çoğu gibi) birçok iyon kanalı ve reseptöre bağlanır. Propofol etkinliği spesifik benzodiazepin antagonisti olan flumezalin ile tersine çevrilmez(129).

Propofol preparatları bakterilerin gelişimini destekleyebilir, bu nedenle hazırlanma ve ambalajlama sırasında steril teknikler zorunludur. Propofol ampulün açılmasından sonra 6 saat uygulanmalıdır. Sepsis ve ölüm kontamine propofol solüsyonlarına bağlanmıştır. Propofol genel anestezi indüksiyonu ve orta-derin sedasyon sağlanmasında kullanım için sadece intravenöz uygulamaya uygundur. Propofolün hızlı bir etki başlangıcı vardır. Çok hızlı dağılım yarı-ömrü (2-8 dk) nedeniyle tek bir bolus dozdan uyanma da hızlıdır. Pek çok araştırmacı propofolden derlenmenin metohexital, tiyopental veya etomidattan daha hızlı olduğuna ve daha az atık etkiye eşlik ettiğine inanır. Bu özellik ajanı gününbirlik anestezide iyi bir seçenek haline getirmiştir. Karaciğerdeki konjugasyon, böbrek klirensi ile elimine edilen inaktif metabolitler oluşturur. Propofolün metabolitleri esas olarak idrarla atılsa da kronik böbrek yetersizliği ana ilacın klirensini etkilemez(129).

Propofolün en önemli kardiyovasküler etkisi sistemik vasküler dirençte (sempatik vazokonstriktör aktivitenin inhibisyonu), kardiyak kontraktilite ve ön yükteki bir düşüş nedeniyle, arteriyel kan basıncında düşmedir. İndüksiyonu izleyen hipotansiyon genellikle, laringoskopi ve entübasyona eşlik eden stimülasyonla tersine çevrilir. Propofol nedenli hipotansiyon ile ilişkili faktörler yüksek dozlar, hızlı enjeksiyon ve ileri yaştır. Propofol, normal arteriyel barorefleksin hipotansiyona yanıtını belirgin derecede bozar.

Propofol güçlü bir solunum depresanıdır ve genellikle indüksiyon dozlarını takiben apneye yol açar. Subanestezik dozlarda bilinçli sedasyon için kullanıldığında bile, propofol hipoksik ventilatuar güdüyü inhibe eder ve hiperkarbiye normal yanıtı baskılar. Sonuç olarak, propofölü sedasyon için sadece iyi eğitilmiş, nitelikli personel uygulamalıdır. Üst hava yolu reflekslerinin tiyopentalinkini aşan propofol-nedenli depresyonu, kas gevşemesinin yapılmadığı

durumlarda entübasyon veya laringeal maske yerleştirilmesine olanak verir. Propofol histamin salınımına da neden olabilirse de propofol indüksiyonunun astmatik ve astmatik olmayan hastalardaki wheezing insidansı barbitüratlar ve etomidata göre daha düşüktür. Propofol serebral kan akımı ve kafa içi basıncını azaltır. Kafa içi basıncı artmış olan hastalarda propofol, ortalama arter basıncını destekleyen tedbirler alınmadığı sürece serebral perfüzyon basıncında önemli bir düşüşe (<50 mmHg) neden olabilir(129).

Propofolün essiz bir özelliği de antiprüritik özelliğidir. Antiemetik etkileri (200 ng/mL kan konsantrasyonu gerektirir), ajanın gününbirlik anestezide tercih edilmesinin diğer bir nedenidir. Epileptik hastalara güvenle uygulanabilir. Propofol intraoküler basıncı düşürür. Uzun süreli propofol infüzyonlarını takiben tolerans gelişmez(129).

2.2.2.4 Opioidler

Opioidler santral sinir sistemi ve diğer dokularda yerleşik spesifik reseptörlere bağlanır. Dört önemli opioid reseptörü tipi saptanmıştır: mü (μ), kappa (κ), delta (δ) ve sigma (σ). Tüm opioid reseptörleri G proteinlerle eşleşir; bir agonistin bir opioid reseptörüne bağlanması membran hiperpolarizasyonuna neden olur.

Opioidler bir miktar sedasyon sağlar ve (birçok türde) yüksek dozlarda verildiklerinde genel anestezi oluşturabilirse de esas olarak analjezi sağlamak için kullanılırlar. Spesifik opioidlerin özellikleri hangi reseptöre bağlandıklarına (ve opioidlerin spinal ve epidural uygulanmaları durumunda, reseptörün nöraksideki lokalizasyonuna) ve ilacın bağlanma afinitesine bağlıdır.

İntravenöz uygulamadan sonra, tüm opioidlerin dağılımı çok hızlı olmaktadır. Morfin; kan beyin bariyerinden yavaş geçmektedir. Bunun sebebi yağda çözünürlüğünün az olmasıdır. Dolayısıyla etkisi yavaş başlar ve uzun sürer. Alfentanilin yağda çözünürlüğünün, fentanilin çözünürlüğünden daha az olmasına rağmen, ilginç bir şekilde, bolus uygulama sonrası alfentanilin etkisi, fentanile göre hızlı başlar ve alfentanilin etkisi daha kısa sürer (129).

Fentanil

Morfinden 80 kez, meperidinden ise 500 kez güçlü etkili opioittir. Yağda yüksek çözünürlüğe sahip olduğundan hızlıca kan beyin bariyerinden geçebilmektedir. Etkisinin hızlı başlaması bu özelliğine bağlı olmaktadır. Ancak yağda ve iskelet kaslarında birikimi ve yavaş salınımı söz konusudur. Bu da fentanilin yarı ömrünün 2 ile 4 saat arasında olmasıyla sonuçlanır(129).

Fentanilin molekül ağırlığı düşüktür ve yüksek oranda yağda çözünür. Böylece deriden emilim (transdermal fentanil yaması) imkanı doğar. Her bir ünite zaman için emilen fentanilin miktarı yama altında kalan derinin yüzey alanına ve ayrıca lokal deri koşullarına (örn. kan akımı) bağlıdır. Dermisin üst kısımlarında bir ilaç rezervuarının oluşması, etkili kan konsantrasyonunun elde edilmesini birkaç saat geciktirir. Fentanilin serum konsantrasyonu uygulamanın 14-24 saatlerinde bir platoya erişir (yaşlı hastalarda tepe düzey genç erişkinlerden daha geç oluşur) ve 72 saate kadar sabit kalır(129).

Karaciğerde N-dealkilasyon ve hidroksilasyona uğrar. Kardiyak cerrahi anestezisinde indüksiyonda tercih edilir(128).

2.2.2.5 Nöromusküler Bloke Edici Ajanlar

Nöromusküler blokerler iki sınıfa ayrılırlar: Depolarizanlar ve non-depolarizanlar. İki ayrı sınıfın bu şekilde oluşmasında; ilaçların etki etme şekilleri, oluşturdukları blokların geri döndürülmesi ve sinir uyarılarına yanıtlardaki farklar sebep olur. Asetilkoline (ACh) benzer şekilde, tüm nöromusküler bloke ediciler kuatlar olarak adlandırılan bileşiklerdir. Depolarize etkili kas gevşeticileri ACh'e çok benzerler ve bu nedenle de ACh reseptörüne kolayca bağlanarak bir kas aksiyon potansiyeli oluştururlar. Bununla beraber, bu ilaçlar ACh'den farklı olarak, asetilkolinesteraz tarafından metabolize edilmezler ve sinaptik yarıktaki konsantrasyonları da hızla azalmadığından kas son plağında uzamış bir depolarizasyon oluştururlar(129).

Nondepolarizan kas gevşeticiler ACh reseptörlerine bağlanırlar ancak iyon kanallarının açılması için gerekli olan konformasyonel değişikliği oluşturamazlar. ACh'in kendi reseptörlerine bağlanması önlendiğinden, son-plak potansiyeli gelişmez. Nöromusküler blok sadece bir alt ünitesi bloke olsa bile gelişir. Bu nedenle, depolarizan kas gevşeticileri ACh reseptör agonisti gibi davranır, oysa nondepolarizan kas gevşeticileri kompetitif antagonistler gibi davranırlar. Etki mekanizmalarındaki bu temel farklılıklar, bu ajanların bazı hastalıklardaki farklı etkilerini açıklar(129).

Günümüzde klinik kullanımda olan tek depolarizan kas gevşeticisi suksinilkolindir. Suksinilkolinin popüleritesi, etkisinin hızlı başlaması (30-40 sn) ve kısa sürmesi (genellikle 10 dk'dan az) nedeniyledir. Etkisinin diğer nöromusküler bloke edicilere göre hızlı başlaması büyük ölçüde, genellikle uygulanan göreceli aşırı dozuna bağlıdır. Suksinilkolinin, tüm nöromusküler bloke ediciler gibi, çok düşük yağda çözünürlüğü vardır ve bu etkisinin hızlı başlamasının da asıl nedenidir. Suksinilkolin dolaşıma girince, önemli bir kısmı süratle

psödokolinesteraz tarafından suksinilmonokoline metabolize edilir. Bu süreç öylesine etkilidir ki, enjekte edilen suksinilkolin dozunun sadece küçük bir kısmı sinir kas kavşağına ulaşır(129).

Atrakuryum

Atrakuryum, diğer nöromusküler bloke edici ajanlar gibi kuvaterner gruba sahiptir. İçeriğindeki benzilisokuinolin yapısı, atrakuryumun, özgün yıkılma şekline sebep olmaktadır. Atrakuryum çok hızlı metabolizmaya uğrar, farmokinetikleri böbrek ve karaciğer fonksiyonlarından etkilenmez ve az bir kısmı değiştirilmeden böbrekle ve safrayla atılır. Metabolize edilmesinde iki farklı reaksiyon görev alır:

1. *Ester Hidrolizi*: Bu reaksiyon nonspesifik esterazlarla katalize edilir. Asetilkolinesterazlar ve psödokolinesterazlar kullanılmaz.

2. *Hoffman Eliminasyonu*: Fizyolojik pH ve ısıda bir spontan nonenzimatik kimyasal bir parçalanma oluşur. Entübasyon için 0,5 mg/kg'lık bir doz intravenöz olarak uygulanır. Hastada perioperatif kas gevşemesi sağlamak için başlangıç dozu 0,25 mg/kg olmalıdır. Sonrasında 15-20 dk'da bir 0,1 mg/kg'lık dozlarla idame edilmelidir. Boluslar kadar etkili bir uygulama olan 5-10 mcg/kg/dk dozunda infüzyon açılması yöntemiyle de idame sağlanabilir (129).

Kardiyovasküler yan etkilerin başlaması 0,5 mg/kg dozunun aşılmasından sonra görülebilmektedir. Astımlı hastalarda atrakuryumdan kaçınılmalıdır, Astım öyküsü olmayan hastalarda nadiren ciddi bronkospazm görülmüştür. Kendine özgü metabolizması nedeniyle, atrakuryumun etki süresi hipotermide belirgin derecede ve asidozda daha az miktarda uzayabilir. Atrakuryum, tiyopental gibi alkalen bir çözelti içeren bir serum setine verildiği zaman serbest asit olarak çöker(129).

Sisatrakuryum

Sisatrakuryum, benzer yapıda olan atrakuryumdan 4 kat etkilidir. Atrakuryumun hemen hemen %15 kadarını sisatrakuryum oluşturur. Plazmanın fizyolojik pH ve ısısında Hoffman reaksiyonu ile yıkılır. Böylece yıkımları ve atılımları organ bağımsız gerçekleşmektedir. Sisatrakuryumun uygulama dozu 0.1-0.15 mg/kg'dır. Etkisi 2 dk'da başlar ve orta etki süreli kas gevşemesine neden olur. Sisatrakuryumun atrakuryumdan farklı olarak, plazmada histamin düzeyinde önemli bir etkisi yoktur (129).

Pankuronyum

Pankuronyum, üstüne iki modifiye olmuş ACh molekülü yerleşmiş (bir bikuvaterner gevşetici) bir steroid halkadan ibarettir. Pankuronyum ACh'e, nikotinik ACh reseptörüne bağlanmaya (fakat aktive etmez) yetecek kadar benzer. Karaciğerde sınırlı ölçüde metabolize edilir (deasetile olur). Metabolik ürünleri bir miktar nöromusküler blok oluşturma aktivitesine sahiptir. İlacın bir kısmı safra ile temizlense de (%10), atılımı başlıca böbreklerledir (%40). Böbrek yetersizliğinde pankuronyumun eliminasyonunun yavaşlaması ve nöromusküler bloğun uzaması sürpriz değildir. Pankuronyumun 0,1-0,2 mg/kg dozunda kullanılır. Etkisi 3 dk içinde başlar. Yarım saat ara ile 0.01 mg/kg dozunda tekrarlanır (129).

Pankuronyum uygulaması ile arteriyel basınçta yükselme ve kalp hızında artış olabilmektedir. Bu kardiovasküler etkilere vagal uyarı bloğu ve adrenerjik sinir uçlarının katekolamin salınımı sebep olur(129).

Vekuronyum

Vekuronyum, pankuronyumun formülünden bir kuvaterner metil gurubunun çıkarılması (bir monokuvaterner gevşetici) ile oluşur. Bu grubun çıkarılması ile etkinliği azalmadığı gibi vekuronyumun yan etkileri de azalır. Küçük bir kısmı karaciğer ile yıkılır. Temel atılım yolu safradır. %25 kısmı da böbrekler aracılığıyla atılır. Etki güçleri pankuronyum ile vekuronyumun eşittir. 0.08-0.12 mg/kg dozunda kullanılır. Vekuronyum, safra ile atılmasına rağmen sirozu olan hastalarda etki süresi uzamaz. Ancak bu; 0,15 mg/kg dozundan daha yüksek dozlarda kullanıldığında geçerli değildir (129).

Roküronyum

Aminosteroid yapılı bir nöromusküler blokördür. Yaklaşık 1-1,5 dakikada etkisi başlar. Etki süresi 0.6-1.2 mg/kg dozunda kullanıldığında 60 dakika kadar sürer. 60 ila 70 dakika arası yarı ömrü vardır. Rokuronyum metabolize edilmeden karaciğerden safra yoluyla atılır. %10'luk kısmı ise idrar yoluyla uzaklaştırılır. 1.2 mg/kg dozlarına çıkılsa bile kardiyovasküler sistem etkileri gözlenmez. Histamin salınımına yol açmaz. Allerjik reaksiyonlar tanımlanmıştır ancak pek çoğunun gerçek anafilaksi olmayacağı düşünülmektedir(128).

2.3 Solunum Sistemi Mekanikleri

Akciğerlerin genişletilip daraltılması iki şekilde olur;

1. Diyafram aşağı-yukarı hareket eder. Böylece göğüs kafesi uzayıp kısalır.

2. Kostalar yükselir, aşağı çekilir; toraks ön-arka çapı artıp azalmış olur.

Dinlenme halindeki rutin solunum çoğunlukla ilki ile olur. İnspiryumda diyafram kasılır ve akciğerlerin alt bölümünü aşağıya çeker. Bunu takiben ekspiryumda diyafram gevşer; akciğerlerin göğüs çeperinin ve karın dokularının elastik geri kaçma hareketi akciğerleri sıkıştırır. Ancak şiddetli solunum sırasında elastik kuvvetler gerekli hızda ekspirasyon meydana getirecek güçte değildir. Bunun için gerekli fazladan güç karın kaslarının kasılmasıyla karın organlarının diyaframı yukarı doğru itmesiyle elde edilir(139).

Akciğerleri genişleten diğer mekanizma göğüs kafesinin yukarı doğru kaldırılmasıdır. Kostalar doğal istirahat durumunda sternumu geriye omurgaya yaklaştıracak şekilde aşağı doğru eğimlidirler. Göğüs kafesi yükseldiği zaman kaburgalar sternumu omurgadan öne doğru uzaklaştıracak şekilde düzleşirler. Böylece maksimal inspirasyonda göğüs kafesinin arkadan öne doğru çapı ekspirasyondaki çapının %20'si kadar artar. Göğüs kafesini yükseltip aşağı çeken kaslar da inspirasyon ve ekspirasyon kasları diye buradan adını alırlar (139).

Akciğer mekaniklerinin monitörizasyonu, hastalığın tedavi uygulamalarının neden olduğu fizyolojik değişikliklerin izlenip değerlendirilmesi sürecidir. Mekanik ventilasyon solunum yetersizliklerinde hayat kurtarıcı olmakla birlikte, neden olduğu olumsuzluklar, özellikle ventilatör ile ilişkili akciğer hasarı, ventilasyon ve solunum mekaniklerinin yakından izlenmesini zorunlu kılmaktadır.

Solunum monitörizasyonunun en temel hali havayolu basınçlarının takip edilmesidir. Böylece solumaya dair önemli veriler kaydedilebilir. Havayolu basınçları çoğu zaman ETT'ün proksimali, devrenin içinden veya solunum cihazının içinden ölçülebilir. Dolayısıyla inspirasyon akımının hızı ve ETT'ün çapı havayolu basınçları üzerine büyük bir etkindir. İnspirasyon akım hızı en yüksekten oluşan basınç, tepe havayolu basıncı adını alır. Bu değer havayollarının direncini ve solunum sisteminin elastik karşı koyuş basıncını gösterir; buna akciğer ve göğüs duvarının elastansları adı verilir. İnspirasyon sırasında akım 3 saniye kesilerek basınç ölçülür. Böylece ETT'ün direnci ve havayolu direnci, ölçülen basıncı etkilememiş olur. Bu şekilde elde edilen basınç plato basıncı adını alır. Plato basıncı inspirasyon sonunda alveollerini geren basınçtır(140). Plato basıncının izlenmesi ve sınırlandırılmasının, ARDS'de ventilatör ile ilişkili akciğer hasarından ve mortaliteden korunmak açısından önemli olduğu ortaya konmuştur(141).

Solunum, hava yollarındaki basınç farkı ile gerçekleşir. Spontan-yardımsız solunumda intratorasik basıncın hava yolu açılma basıncına göre negatifleşmesi sonucu inspirasyon oluşur.

Mekanik ventilatör solunumunda intratorasik basınç, hava yolu basınçlarına göre daha negatiftir. Böylece mekanik ventilatör hastanın soluma işini azaltmış olur. Hastanın solunumu için gerekli pozitif basınçlar, ventilatör tarafından sağlanır. Hasta mekanik ventilatör ile solutulurken havayolu basınçları birtakım amaçlar doğrultusunda monitörize edilir. Bunlar Şekil 7’de sıralanmıştır (142).

Tablo 9. Hava yolu basınç ölçüm amaçları (142)

Solunum monitörizasyonunun amaçları
1. Akciğer mekanikleri takibi
2. Yüksek basınçlar ile barotravma oluşma ihtimali
3. Oto-PEEP takibi
4. Ekspiryum ve inspiyumda kas geriliminin takibi
5. Ağız kapama basıncının takibi
6. Solunum devre kontrolü
7. Ventilatör ile hasta etkileşiminin takibi

Mekanik ventilasyon sırasında izlenen en önemli parametre solunum sisteminin volüm-basınç ilişkileridir. Bu ilişki ilk kez Rahn ve ark. ile Fenn’in yazıları ile ortaya konmuş ve daha sonra giderek üzerinde en çok durulan konulardan biri olmuştur. Bu yazarlar, volüm-basınç eğrisini sigmoid şekilli bir eğri olarak tanımlamışlardır. Düşük akciğer volümlerinde bu eğrinin eğimi az yani kompliyans düşüktür, akciğer hacmi belirli bir noktaya ulaştığında kompliyans hızla artar ve eğri dikleşir, akciğer hacimleri biraz daha arttığında ise, kompliyans tekrar azalır ve düzleşir. Volüm-basınç eğrisi olarak bilinen bu eğride kompliyansın aniden arttığı nokta alt infleksiyon noktası olarak adlandırılır ve bu nokta kapalı alveollerin açılmaya başladığı nokta olarak kabul edilir. Yüksek akciğer volümlerinde kompliyansın tekrar düştüğü nokta ise üst infleksiyon noktası olarak adlandırılır ve alveollerin aşırı gerilmeye başladığı nokta olarak kabul edilir(140).

Ventilatörün ayarlanmasında alt ve üst infleksiyon noktalarının kullanılması ile uygulanan akciğer koruyucu ventilasyon stratejisinin ARDS hastalarında mortaliteyi azalttığı en az bir randomize çalışmada gösterilmiştir(140).

Hastalar mekanik ventilatör ile solutulurken dikkat edilmesi gerekli olan birtakım özellikler, ventilatör-hasta etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır. Bu etkileşimin oluşmasında

solunum sistemine ait özelliklerin önemi büyüktür. Takip edilen solunum mekaniklerine ait değişimler ile mekanik ventilasyon ile solutulan hastalarda istenen veya istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasında önemlidir. Standart ventilasyon stratejilerinin uygulanması herhangi bir hastalığı olmayan kişilerde ciddi bir sorun oluşturmazken; kardiyak ya da akciğer hastalığı olan kişilerde, solunum mekaniklerinin değişmesiyle birtakım fizyolojik değişikliklere ve sistem ya da doku hasarına neden olabilmektedir. Elde edilen solunum mekaniklerine göre, ventilasyon stratejileri yeniden düzenlenirse, ventilasyonun istenmeyen etkilerinin ortaya çıkışı önlenmiş olur (143).

Göğüs duvarı, akciğer ve akciğer dışı havayolları solunum sistemini oluşturan başlıca yapılardır. Karın duvarı ve diyafram gibi solunumla yer değiştiren vücut yapıları, göğüs duvarının mekanik özelliklerinin ortaya koyulmasında, göğüs kafesinden ayrı olarak yer almaktadır. Solunum sistemindeki yapılar tüp veya kese şeklinde bulunurlar. Trakea, bronşlar gibi yapılar tüp yapısında; alveoller, diyafram, karın duvarı gibi yapılar ise kese şeklindedir. Havanın iletilmesinde tüp şekilli yapılar görev alır. Uzunluğu ve çapı belli iki tüpün iki ucu arasında meydana gelen basınç farkı ile oluşan akım, mekanik özellikleri belirlemektedir. Keseye benzer yapıların içinde ise hava vardır. Bu yapıların mekanik özelliklerini, içlerindeki havanın hacminin neden olduğu, duvarın genişlemesinin sağlayan basınç farkı arasındaki ilişki belirler. Tüm bu özellikler nedeniyle, solunum sistemi ve akciğerlere ait mekanik özellikler basınç-akım ve basınç-hacim değerlendirilmesiyle tanımlanabilmektedir (143).

2.3.1 Akciğerlerdeki Havanın Hareketini Sağlayan Basınçlar

Akciğerlerin elastik yapısı nedeniyle, içerisindeki havanın, içeride kalmasını sağlayacak bir kuvvet yoksa, akciğerler kollabe olur ve iletilen havayolları ile bulundurduğu havayı dışarı atar. Aynı zamanda, mediasten orta kısımda, hilumundan tutunduğu kısım haricinde, göğüs kafesi ile akciğerleri bağlayan herhangi bir bağlantı yoktur. Akciğerler göğüs boşluğunda yüzmektedirler. Bu yüzmeye hareketini, plevralar arasında bulunan ve hareketini kolaylaştıran plevral sıvı içinde yapmaktadırlar. Plevral sıvının fazlası lenfatik kanallara sürekli emildiği için visereal plevra ile paryetal plevra arasında negatif bir basınç oluşur. Bu nedenle, akciğerler göğüs duvarına sanki yapışmış gibi durur, toraks genişleyip daraldıkça bulundukları bu sıvı içinde kayma hareketi yaparlar (139).

2.3.2 Plevral Basınç ve Solunum Hareketleri Sırasındaki Değişiklikler

Plevra basıncı akciğer plevrası ve göğüs çeperi plevrası arasındaki dar alanda bulunan sıvı basıncıdır. Plevra basıncı negatif bir basınçtır. Basıncı -5 cmH₂O kadardır. Akciğerler bu basınç sayesinde oluşan emme kuvveti ile istirahat halindeyken bile açık kalabilirler. İnspiryum

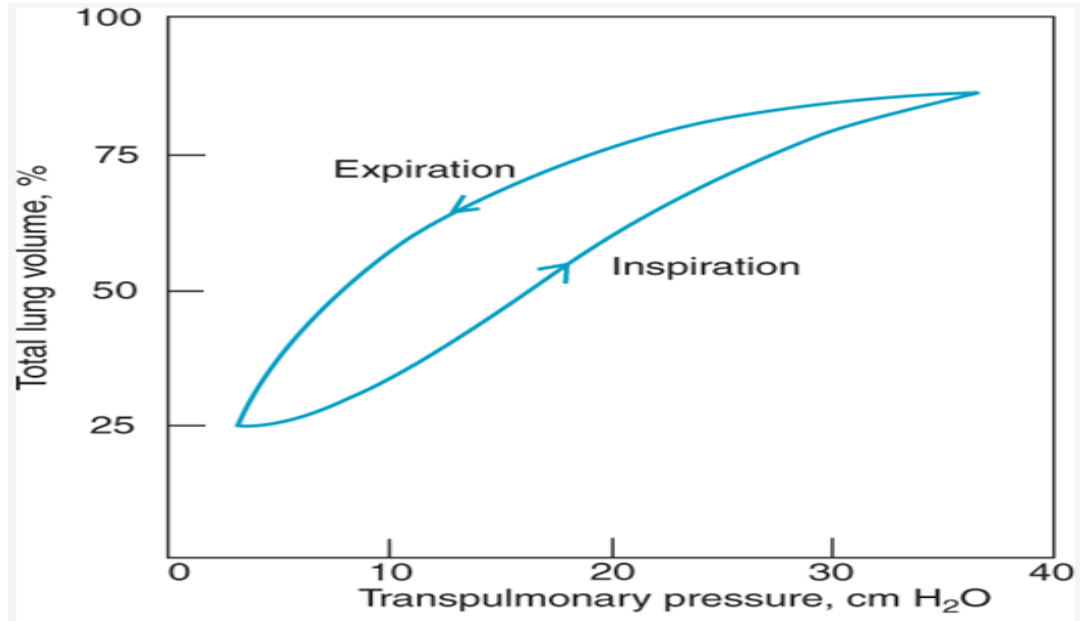
halinde iken göğüs kafesi genişler ve akciğerleri dışarı iter. Böylece bu negatif basınç $-7,5$ cm H_2O 'ya çıkar (139).

2.3.3 Alveoler Basınç

Akciğer alveollerinin içindeki basınçtır. Glottisin açık olduğu ve akciğerlerden içeri veya dışarı hiçbir hava akımının olmadığı durumda, solunum ağacının tüm bölgelerinde ve alveollere giden tüm yollardaki basınçlar atmosfer basıncına eşittir. Bu basınç, -yani 0 cm H_2O basıncı- hava yollarında sıfır referans basıncı olarak değerlendirilir. İnspirasyonda havanın içe doğru akışını sağlamak üzere, alveollerdeki basınç atmosfer basıncından biraz daha düşük bir düzeye inmelidir. Ekspirasyon sırasında alveol basıncı +1 cm H_2O kadar yükselir ve bu basınç, inspirasyonda alınan 0,5 litre havayı, 2 ile 3 saniyelik ekspirasyon süresince akciğerlerden dışarıya atar(139).

2.3.4 Transpulmoner Basınç

Akciğerlerin basınç-hacim ilişkilerinin incelenmesi için sık kullanılan bir yöntem deney hayvanının akciğerlerinin çıkarılması ve transpulmoner basınç değişikliklerine karşı oluşan hacim değişikliklerinin grafiğinin çizilmesidir. Transpulmoner basınç trakea içindeki basınç ile intraplevral basınç arasındaki farktır. Böylece tüm akciğer boyunca oluşan basıncı gösterir. Statik durumda alveol içi basınç hava yolu içindeki basınca eşittir. Hiç hava akımı yokken transpulmoner basınç alveoler transmural basınç veya alveolü geren basınca eşittir.



Şekil 4. İzole akciğerlerin basınç-hacim eğrileri(144)

Şekil 4'te görüldüğü gibi transpulmoner basınç arttıkça akciğer hacmi artar. Düşük akciğer hacimlerinde akciğerler daha kolay şişerken, hacimler arttığında alveol duvarını oluşturan elastik doku zaten gerilmiş durumda olduğundan transpulmoner basınç artışları ne kadar büyük olursa olsun ancak küçük hacim artışlarına neden olacağıdır(145).

2.3.5 Akciğer ve Toraks Kompliyansı

Şekil 4'te çizilen basınç-hacim eğrisi üzerindeki iki nokta arasındaki eğime kompliyans denir. Kompliyans bu nedenle hacim değişiminin basınç değişimine bölümüdür. Kompliyans elastisite veya elastik geri dönüşün tersidir. Bir şeyin ne kadar kolay gerilebileceği veya şeklinin değiştirilebileceğinin ölçüsüyken, elastansı bir şeyin şekil değiştirme veya gerilmeye karşı koyma eğilimi, aynı zamanda şeklini değiştirmeye neden olan kuvvet ortadan kalktığında orijinal haline geri dönme yeteneğinin ölçüsüdür. Düşük hacimlerde akciğerlerin kompliyansı daha yüksek, yüksek hacimlerde daha düşüktür. Şekil 4'te şişme ve sönme basınç-hacim eğrilerinin birbirinden farklı olduğu görünmektedir. Bu farka da histerezis denir(145). Histerezis; surfaktan ile yüzey geriliminin azaltılması ve Laplace kanunu ile açıklanabilir. Buna göre, alveolün içerisindeki basınç, alveol çapıyla ters orantılı, alveolün yüzey gerilimi ile doğru orantılıdır. Bu da demektir ki; alveolün çapı küçülüp yüzey gerilimi artarsa alveol içi basınç artacaktır. Böylece akciğerlerde büyük çaplı alveollerin içindeki basınç, küçük alveollere kıyasla daha az olur ve havayollarının kapalı olduğu zamanlarda küçük çaplı alveollerin içindeki hava, büyük çaplı alveollere geçer ve bu alveoller çöker (146). Her bir alveolün Şekil 4'teki grafik gibi bir basınç-hacim eğrisi vardır

Aynı basıncın etkisiyle kompliyansı düşük akciğer, kompliyansı yüksek olana göre daha az ekspanse olmaktadır. Akciğerlerin volüm-basınç eğrisi lineer olmamaktadır. Akciğerlerin hacmi arttıkça elastik yapıların gerilmesi üst sınıra dayanır. Bu seviyede akciğer hacimleri hala artar ancak transpulmoner basınç bu hacimlerde, giderek azalan artışlara neden olur. Böylece akciğerlerin kompliyansı rezidü volüm seviyesinde en yüksek, yüksek volümlerde ise en düşük noktadadır (147). Kompliyans ne kadar yüksekse akciğerlerin genişleye bilirliği o kadar yüksek demektir. Statik ve dinamik kompliyans olmak üzere iki farklı tanımlama bulunmaktadır:

Dinamik Kompliyans (C_{dyn})

Dinamik kompliyans hava yolu direncinden doğrudan etkilenir. Hava akımı devam ederken elde edilen ölçümdür. Total akciğer parankimal kompliyansı ve bir tidal volüm uygulaması sırasında oluşan hava yolu direncini yenmek için gerekli olan basınçların toplamını yansıtır.

Böylece dinamik kompliyans, göğüs duvarı ve akciğerlerin elastik direnci ve bir o kadar da havayolu direncinin seviyesini yansıtır. Havayolu veya endotrakeal tüpün sekresyonlarla tıkanması, bronkospazm veya tüpün herhangi bir nedenle kıvrıldığı durumda dinamik kompliyans azalmaktadır (142).

Statik Kompliyans (Cstat)

Statik kompliyans, hava akımının olmadığı bir durumda yapılır. Sıfır akımda (statik) ve herhangi bir soluk hacminde, solunum sisteminin elastik kuvvetlerini yenmek için gerekli olan basınçtır. Akım olmadığı için de hava yolu rezistansı belirleyici bir faktör olarak rol almaz, böylece statik kompliyans akciğer ve göğüs duvarının elastik rezistansını yansıtır. Atelektazi, ARDS, pnömotoraks, supin pozisyon, akciğer ödemi, obezite, toraks deformiteleri, pulmoner fibrozis, asit varlığı gibi durumlarda statik kompliyans azalmış bulunur. Solunum sisteminin elastik özelliklerini yansıtmaktadır. Statik durumda ($P_{\text{plato}} - P_{\text{EEPtotal}}$), inspiryum sonunda akımın olmadığı zamanda, hava yolu basıncına rölatif uygulanabilen soluk hacmidir.

Solunum devrelerinin de belirli bir kompliyansı bulunmaktadır ve yaklaşık 3ml/cmH₂O'dur. Örneğin 700 TV ile P_{peak} 40 cmH₂O olsun. Kompresye olan hacim $40 \times 3 = 120$ ml olur. Bu yüzden hastaya ulaşan gerçek TV: $700 - 120 = 580$ ml olmaktadır.

Tablo 10. Statik ve dinamik kompliyans ölçümü (142)

1. Ekspiryum ile oluşan tidal hacim bulunur.
2. İnspiratuar hold düğmesine basılır veya inspiryum bitiminde ekspiryum yapılacak çıkış kapatılır plato basıncı (P_{plat}) ölçülmüş olur.
3. Tepe havayolu basıncı ölçülür. (P_{peak})
4. Ekspiratuar hold düğmesine basılarak $PEEP_i$ ölçülür

$$C_{\text{stat}} = \text{Tidal volüm} / (P_{\text{plat}} - P_{\text{EEP}}) \text{ (50-100 mL/cmH}_2\text{O)}$$

$$C_{\text{dyn}} = \text{Tidal volüm} / (P_{\text{peak}} - P_{\text{EEP}}) \text{ (50-80 mL/cmH}_2\text{O)}$$

ARDS, pnömoni, akciğer ödemi gibi hastalıkların C_{stat} ile; obstrüktif havayolu hastalıklarının C_{dyn} ile izlenmesi hastalığın gidişi hakkında bilgi vermektedir (142).

2.3.6. Havayolu Tepe Basıncı (Ppeak)

Gereken hacim ve akış değişikliğini sağlamak için proksimal havayollarına uygulanmış en yüksek basıncı tanımlamaktadır. Havayollarının basıncını verir. Solunum cihazından başlayıp akciğerde alveollere uzanan havayolunda oluşacak bir problem tepe basıncını etkilemektedir. Yeterli inspiriyumun sağlanması için alveollerin esnekliği ile oluşan direncin ve havayollarının çapı nedeniyle oluşan direncin yenilmesi gerekmektedir. Bir başka ifadeyle ventilatörün hem hava yolu direncini hem de alveolar direnci yenmek için ürettiği basınçtır. Basıncın amacı, ayarlanan inspirasyon akışını ve belirlenen tidal hacim hedefini elde edebilmektir(148). Ventilasyonda PEEP oluşturuluyorsa bu durum da alveollere havanın ulaşabilmesi adına yenilmesi gerekli olan başka bir yük demektir.

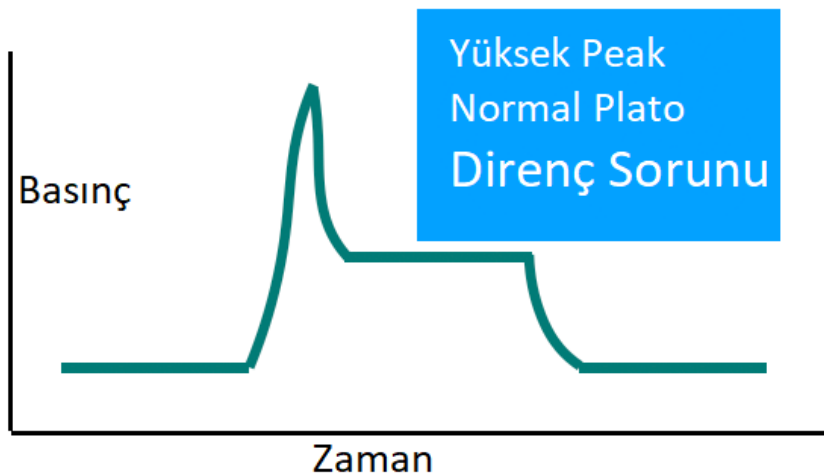
2.3.7. Havayolu Plato Basıncı (Pplato)

Gaz akışının olmadığı zaman diliminde ölçülür ve akciğerlerde TV'ün devam edebilmesi adına gereken basınç seviyesi olarak tanımlanmaktadır (129).

Ventilatör, bronşlar ve alveollerdeki basıncın, inspirasyon sonunda eşitlenmesi için inspirasyon sonunda mekanik ventilatör ekshalasyon valvi 0.5-1 sn. kadar kapatılır ve alveol basıncını yansıtmış olur. Ppeak-Pplato arası 7 ± 2 cm H₂O kadar fark vardır. Barotravmadan korunmak için Plato basıncı <30 cm H₂O olmalıdır.

Peak ve Plato basınçlarındaki yükselmeler:

Yüksek peak ve normal plato basıncı (Şekil 5): Direncin artışı ile ilgili sorunlar bu duruma neden olur.

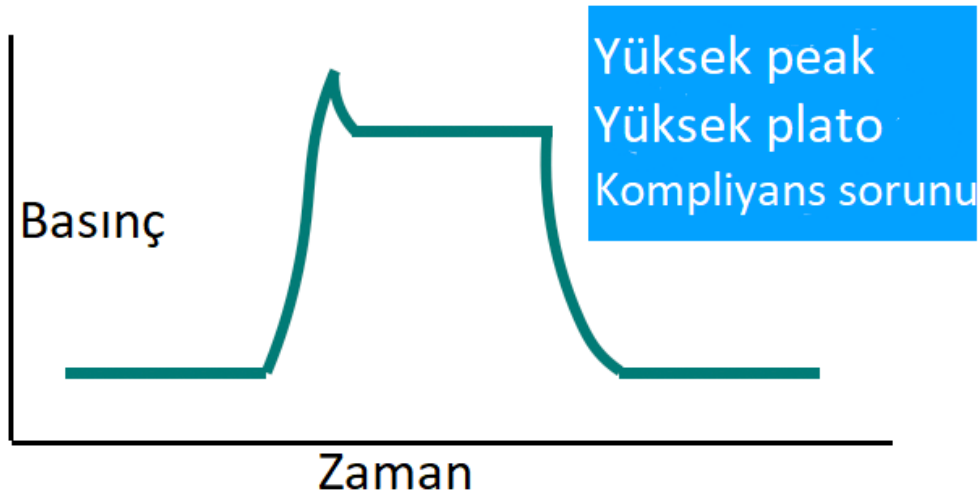


Şekil 5. Yüksek peak ve normal plato basıncına ait grafik (148)

Endotrakeal tüpte veya distal bronšta çapı azaltan ve dolayısıyla ventilatörün, istenen tidal volümü elde etmek için basıncı artırmasını gerektiren bir direnç vardır. Yüksek peak basınçları ile ilgili yaygın sorunlar ve bu sorunlara yönelik çözümler şunlardır:

- Devrede bükülme olabilir: Ventilatör hortumunu kontrol edilmeli
- Sıvı birikimi: Devre içindeki sıvı temizlenmeli
- ETT'ü ısırmak: Sedasyon artırılmalı veya airway yerleştirilmeli
- Küçük çaplı ETT: Tüpü değiştirmek düşünülmeli
- Yüksek akış hızı veya tidal hacim: Ventilatör ayarları yapılmalı
- Ventilasyon uyumsuzluğu: Sedasyon artırılmalı
- Laringospazm veya bronkospazm: Steroidler veya epinefrin düşünülmeli
- Mukoza tıkanması: ETT'yi temizlenmeli
- Yabancı cisim olup olmadığı kontrol edilmeli ve varsa çıkarılmalı(148)

Yüksek peak ve yüksek plato basınçları: Herhangi bir nedenle akciğerin düşük kompliyansı bu soruna neden olur.

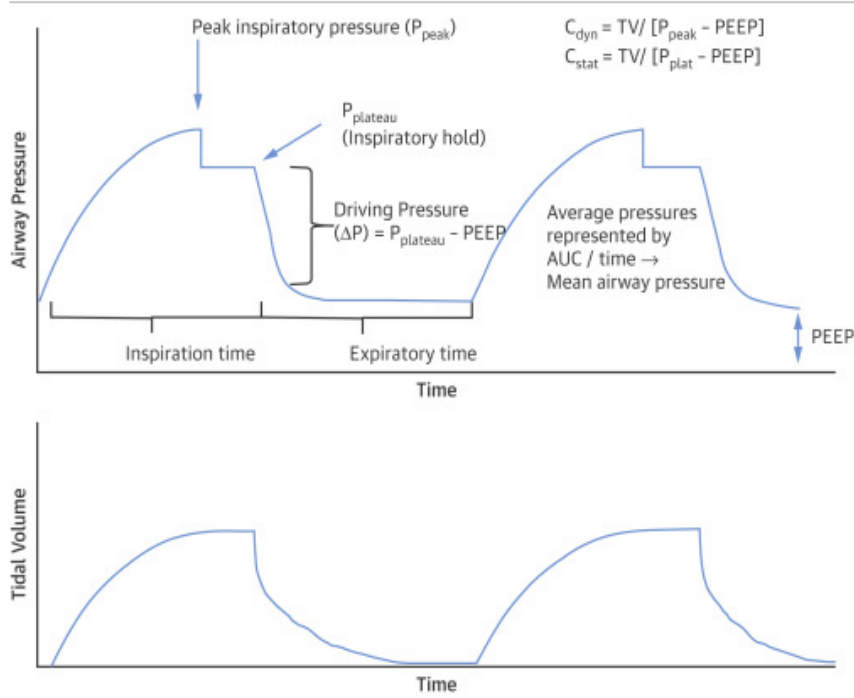


Şekil 6. Yüksek peak ve yüksek plato basınçlarına ait grafik (148)

Bazı nedenlerden dolayı akciğerlerin düşük kompliyansı bu soruna neden olabilir ve bu da ventilatörü basıncı artırmaya zorlar. Bu nedenler şöyle sıralanabilir:

- Pnömoni: Eğer bu tablo giderek kötüleşiyorsa, ventilatörle ilişkili pnömoni düşünülmeli. Akciğer röntgeni görüntülenmeli, hastanın kültürleri alınmalı ve geniş spektrumlu antibiyotiklere başlanmalıdır.
- Pulmoner ödem: Diüretik tedavi düşünülmeli ve PEEP ayarlanmalıdır.

- Oto-PEEP: Hastanın tam bir ekspiryum yapamadığı durumlarda görülür. KOAH ve reaktif hava yolu hastalıklarında oto-PEEP oluşmaktadır. PEEP, tidal hacimler veya İnspirasyon:Ekspirasyon süresinin oranı ayarlanmalıdır. Sedasyon başlamak da düşünülmelidir. Çok şiddetliyse, hasta ventilatörden ayrılarak (ve manuel olarak ventile edilerek) ve havanın devreden çıkmasına izin verilerek bu durum hemen düzeltilebilir.
- Sağ ana bronş entübasyonu: Endotrakeal tüp geri çekilmelidir.
- Pnömotoraks: Bu durum, ani başlangıçlı hipoksi ve hipotansiyon birlikte varsa düşünülmelidir. Ultrason ve/veya akciğer röntgeni ile değerlendirilmelidir. Göğüs tüpü yerleştirilmesi düşünülmelidir.
- Atektazi, pulmoner fibröz hatta abdominal kompartman sendromu gibi abdominal sorunlar da plato basınçlarını artırabilir(148).



Şekil 7. Pozitif basınçlı ventilasyonda basınç parametreleri(149)

2.3.8. Ekspirasyon Sonu Pozitif Basınç (PEEP)

Ekspiryum sırasında hava yolu basıncının atmosferik basıncın (0 cmH₂O) üzerinde tutulmasıdır. Mekanik ventilatörlerde ekspirasyon valfi, ekspirasyon sonunda, akciğer tam olarak boşalmadan önce ayarlanan basınç düzeyinde kalacak şekilde kapanır ve belirlenen PEEP oluşturulur. Akciğer kompliyansını iyileştirip oksijenizasyona destek olmaktadır. Akciğerlerin kollabe olmasını ve alveollerin açılmasını sağlar (146). PEEP, refrakter hipoksinin

giderilmesi, akciğer kompliyansının azaldığı durumlarda ve rezidüel kapasitenin azaldığı kullanılır(150).

Genellikle 5-10 cmH₂O ile PEEP uygulamaya başlanır. Hedef oksijenizasyon durumuna kadar (En az PO₂=60 ve en çok FiO₂=%50) PEEP değeri her seferinde 2 cmH₂O artırılır ya da azaltılır. PEEP uygulanması şu durumlarda yeterli oksijenizasyonun sağlanmasında etkilidir: atelektazi, ARDS, auto-PEEP olduğu durumlarda, akciğer ödemi ve KOAH alevlenmelerinde.(150).

Mekanik ventile olan hastalarda PEEP uygulamanın, sistemlerde yaptığı birtakım değişiklikler vardır. İnspiryum, akciğerde sıvılar alveolden interstisyuma ve potansiyel olarak lenfatiklere doğru iter. Ekspirasyonla beraber azalan intratorasik basınç ve azalan santral ven basıncı akımı tekrar başlatabilir. Fakat yüksek PEEP uygulaması bu geri dönüşü engelleyebilir. Bu nedenle pozitif basınçlı ventilasyon, PEEP uygulamasında olduğu gibi akciğer suyunu artırır. Bununla birlikte sağlıklı bir insan, akciğer volümünde aşırı değişimler olmaksızın 10 cmH₂O'dan daha düşük bir PEEP ile ventile edilirse, sağ ventrikül art yükünde klinik olarak anlamlı bir değişiklik görülmez (146).

PEEP uygulamanın faydalı olduğu hasta grubu perikard tamponadı veya konstriksiyonu olan hastalardır. Bu hastalarda ventriküllerin etkileşimi pulsus paradoksusa neden olur, plavra basıncı daha negatif duruma geçtiğinde veya sağ ventrikül bolus bir sıvı ile dolduğunda bu etkileşim daha fazla olur. PEEP uygulanması bu etkiyi azaltabilmektedir(146).

Otoregülasyonun bozulmadığı hastalarda, pozitif basınç ile ventilasyon ve yüksek PEEP değeri ayarlamak, beyin kan akımını azaltmamaktadır (151). Ancak yüksek PEEP kullanımı, subaraknoid kanama sonucu otoregülasyon bozulduğu için, bu hastalarda beyin kan akımını azaltabilmektedir (152).

PEEP uygulamanın splanknik kan akımı üzerine etkisi de araştırılmış ve 10 cmH₂O altında kan akımında azalma çok kısıtlıyken, 15-20 cmH₂O düzeylerinde daha belirgindir(153). PEEP uygulamanın gastrointestinal sistem üzerine etkileri de araştırılmış, köpeklerde hızlı sıvı uygulanması ile kalp debisinin idame ettirilmesine rağmen, 15 cmH₂O PEEP uygulaması ile mide mukoza oksijen saturasyonunun azaldığı gözlenmiştir(154).

2.3.9. Sürücü Basıncı (ΔP)

Plato basıncı ile ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP) arasındaki farktır. ARDS'de mortalite ile güçlü ilişkili olduğu gösterilmiştir. Güvenli değer olarak $\Delta P < 15$ cmH₂O olarak önerilmiştir(155). Ayrıca solunum sisteminin statik kompliyansı (Cstat), TV ile sürücü basıncı arasındaki orandır. Bu nedenle, basit bir hesaplamayla, sürücü basıncı, hastanın tidal volümünün ve Cstat'a oranıdır. Bu nedenle, sürücü basıncı, hastanın statik kompliyansı için düzeltilmiş tidal volümü temsil eder. Sürücü basıncını bir güvenlik limiti olarak kullanmak, mekanik ventilasyon sırasında dinamik gerilimi azaltmak için TV'yi ayarlamının iyi bir yolu olabilmektedir. Sürücü basıncı ile TV arasındaki ilişkiyi prospektif olarak araştıran hiçbir çalışma olmamasına rağmen, bazı fizyolojik veriler bunun var olduğunu göstermektedir.

Pnömoni ve ARDS'li bir hastada TV 6 ml/kg ve 12 ml/kg olarak iki farklı ve eşit PEEP ayarlanarak hava yolu basınçlarına bakıldığında, düşük tidal volüm ayarlandığında düşük sürücü basınçları elde edilmiştir. Ayrıca düşük sürücü basıncı ile takip edilen hastalarda ventilatör ilişkili akciğer hasarı (VILI) daha az olmaktadır(156).

2.3.10. Havayolu Rezistansı (R)

Hava yolu direnci, hava yolu boyunca 1 litre/dakika gaz akımı oluşturmak için gerekli olan basınç olarak tanımlanır(157). Hava yolu çapı daraldığı zaman havayolu direnci artar. Havayolu obstrüksiyonunun derecesi hakkında bilgi verir. Solunum yollarında hareket eden gaz, devamlı sürtüldüğü için bu sürtünme sonucu kaybedilen enerji olarak ifade edilebilir. Havayolu direncini gazın hızı, dansitesi ve türbülansı belirlemektedir.

Mekanik ventilasyonda havayolu rezistansı (R), ETT'ün çapı ve solunum devresinin büyüklüğünden ve havayolu bütünlüğünden direkt etkilenmekte olan parametredir. Trakea entübasyonu, mekanik ventilasyon esnasında havayolu direncini artıran en önemli faktörlerden biridir(146). Havayolu direnci, havayolu çapı azaldıkça artmaktadır. Entübasyonu takiben havayolu direncinde yaklaşık %200'lük bir artış olduğu gösterilmiştir(158). Havayolunun tümör ya da dışarıdan herhangi bir baskı ile daraltılması, bronkokonstrüksiyon, sekresyonlar ile havayolu daralması havayolu rezistansını artırmaktadır. Endotrakeal tüp tarafından oluşturulan hava yolu irritasyonu sonucu gelişen refleks aktiviteye bağlı yaygın bronkokonstrüksiyon, havayolu direncini daha da artırabilmektedir(158).

Havayolu rezistansının normal aralığı, akım 30 l/dk olarak ayarlanınca 0,6-2,4 cmH₂O/l/sn'dir. Entübe hastada endotrakeal tüpün çapı azaldıkça, havayolu direnci daha da yükselmektedir. Raw; (Ppeak-Pplato)/akım formülü ile hesaplanabilir. Ancak çoğu mekanik

ventilatör içerdiği otomatik formül ve hesaplar ile havayolunu basıncını çıktı olarak göstermektedir

Hava yolunun direnci arttıkça, hastaya gereken hava akımını sağlamak için oluşturulması gereken basınç farkı daha büyük olmalıdır. Bu durum da hastanın solunum işinin artmasına neden olur. Bronkospazmın tedavisi için kullanılan bronkodilatatörlerin sıklığı ve dozu, havayolu direncinin monitörizasyonu ile ayarlanabilmektedir (142).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Cumhuriyet Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 28.09.2021 tarihli, 2021-09/03 karar numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra, 2021 Ekim-2022 Ekim tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, son 1 yıl içinde Covid-19 enfeksiyonu geçirip iyileşmiş ASA I-II gebeler ile Covid-19 enfeksiyonu geçirmemiş ASA I-II gebeler dahil edildi.

Çalışmada KOAH, astım, interstisyel akciğer hastalığı gibi kronik akciğer hastalığı olanlar, hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, alt veya üst solunum yolu enfeksiyonu olanlar, akciğer cerrahisi öyküsü olanlar, tek akciğer olanlar, beta 2 agonistler, antikolinergikler ve teofilin gibi bronkodilatör ya da inhaler/oral kortikosteroid ilaç kullananlar, hemodinamisi stabil olmayan hastalar, tiroid, kardiyovasküler, renal, hepatik ve nöropsikiyatrik hastalığı olanlar, damar hastalığı olanlar, çalışma için onamı alınamamış ya da çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınmış olsa bile çalışma esnasında hemodinamik instabilitesi oluşan, endotrakeal tüp değişimi yapılan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Hastalar son 1 yıl içinde Covid-19 enfeksiyonu geçirip iyileşmiş grup (grup C, n:50) ve hiç Covid-19 enfeksiyonu geçirmemiş kontrol gruplarına (grup K n:50) ayrıldı. Ameliyathane masasına alınan hastaların preoperatif Ortalama Kan Basıncı (OKB), Kalp Atım Hızı (KAH), ve periferik Oksijen saturasyonu (SpO₂) değerleri ve standart 3 derivasyonlu EKG (Elektrokardiyografi) monitörizasyonu kayıt altına alındı. Damar yolu takılan hastalara ilk saatte 10 ml/kg/h, sonrasında 5ml/kg/h olacak şekilde % 0,9 NaCl infüzyonuna başlanılıp, preoksijenizasyon 3-5 dakika % 100 O₂ (Oksijen) ile sağlandı. Kliniğimizde sezaryen vakalarının anestezi indüksiyonu için standart olarak 4-7 mg/kg Tiyopental Sodyum (Pental® 1gr 1 flakon) intravenöz kullanıldı. Kas gevşetici ajan olarak da 0,5 mg/kg Roküronyum (Esmeron® 50 mg/5 ml) kullanıldı. Bebeğin doğumundan sonra ise 1µg/kg Fentanil (Talinat® 0,5 mg/10 ml) uygulandı. Hastalar standart olarak anestezi indüksiyonu sonrası kas gevşetici ajan (Roküronyum) yapılarak yeterli anestezi derinliği ve maske ile ventilasyon sağlandıktan sonra uygun endotrakeal tüp ile entübe edildi. Endotrakeal entübasyonu takiben rutin genel anestezi prosedüründe uygulandığı üzere mekanik ventilatör ayarları; tidal volüm 6 mL/kg, solunum frekansı 12 /dk, PEEP: 5cmH₂O, taze gaz akışı 3 L/dk, gaz ayarı %50 hava ve %50 oksijen karışımı içinde % 1,5–2,5 Sevofluran (Sevoflurane® 250 ml) olacak şekilde ayarlandı.

Çalışmanın hemodinamik ve solunumsal verileri GE Healthcare marka, Carestation 620 model, SKZ19320059WA seri numaralı ve 06.08.2019 üretim tarihli kalibrasyonu tam ve yeni cihazdan alınmıştır. Çalışmada kullanılacak parametreler ve ilaçlar, çalışmaya alınan son 1 yıl

içinde Covid geçirip iyileşmiş hasta grubu ile Covid-19 geçirmemiş kontrol grubu için rutin kullanılmaktadır. Hastaların ve kontrol grubunun anestezisinde standart olarak yukarıda belirtilen kas gevşetici ilaçlar kullanıldı. Çalışmada damar yolu harici herhangi bir invaziv işlem uygulanmadı. Çalışmada standart balonlu entübasyon tüpleri (7-8 numaralı) kullanıldı.

Genel anestezi altında opere olan hastalarda OKB, KAH ve SpO₂ değerleri hasta takip formunda preop ve indüksiyon zamanına kayıt altına alındı. Aynı işlemler entübasyon sonrası 1. dakika, 5. dakika, 10. dakika, 20. dakika, 30. dakika, 40. dakika, 50. dakika, 60. dakikalarda tekrar yapıldı. Entübasyon sonrası 1.dakikadan itibaren belirtilen zaman aralıklarında mekanik ventilatör tarafından ölçülen Ppeak, Pplato ve PEEP değerleri kayıt altına alındı. Gruplar arasında karşılaştırılan diğer veriler olan sürücü basıncı (ΔP), statik kompliyans (Cstat), dinamik kompliyans (Cdyn) ve havayolu direnci (R) değerleri aşağıda belirtilen formüller ile belirli zaman aralıkları için hesaplanıp kayıt altına alındı.

$$\Delta P = P_{plato} - PEEP$$

$$C_{stat} = VT / (P_{plato} - PEEP)$$

$$C_{dyn} = VT / (P_{peak} - PEEP)$$

$$\text{Akım Hızı: Tidal Volüm} / \text{İnspirasyon süresi}$$

$$\text{Rezistans: } P_{peak} - P_{plato} / \text{Akım Hızı (cmH}_2\text{O/L/sn)}$$

Çalışma bitiminde son 1 yıl içinde Covid-19 enfeksiyonu geçirip iyileşmiş olan grup, Covid-19 geçirmemiş kontrol grubu ile sezaryen ameliyatı süresince solunumsal parametreler olan Peak, Pplato, PEEP, ΔP , Cst, Cdyn değerleri ile OKB, KAH, SpO₂ değerleri kıyaslanmış oldu. Hastalardan sorguladığımız demografik veriler ve Covid-19 enfeksiyonu süresince klinik durumu ile ilgili bilgiler aşağıdaki hasta takip formunda kayıt altına alındı.

**GENEL ANESTEZİ İLE SEZARYEN OLMASI GEREKEN ,SON 12 AY İÇİNDE
COVID-19 ENFEKSİYONU GEÇİRİP İYİLEŞMİŞ GEBELERDE İNTRAOPERATİF
AKCİĞER MEKANİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

HASTA TAKİP FORMU

Hastanın Adı-Soyadı:..... Tarih:...../...../.....

Cinsiyet: ☐ K ☐ E Yaş:.....

Boy:..... Kilo:.....BMI:.....

Sigara kullanımı: ☐ Yok ☐ Var

ASA:.....

COVID-19 geçirme öyküsü: ☐ Yok ☐ Var

COVID -19 geçirme zamanı(kaç ay önce geçirdi):.....(ay)

COVID-19 kliniği: ☐ Semptomatik ☐ Asemptomatik:

Hastanede yatma öyküsü: ☐ Var ☐ Yok

Yoğun bakımda yatma öyküsü: ☐ Var ☐ Yok

Hastanın tanıları:.....

	Preop.	İndiks.	1.dk	5.dk	10.dk	20.dk	30.dk	40.dk	50.dk	60.dk
KAH										
OKB										
SPO2										
Ppeak										
Pplat										
PEEP										
ΔP										
Cstat										
Cdyn										
R										

(KAH:Kalp atım hızı, OKB:Ortalama kan basıncı, SpO2:Periferik oksijensaturasyonu,Ppeak:Tepe inspiratuar basıncı,Pplat: Plato basıncı, PEEP:Pozitif ekspiryum sonu basıncı, ΔP:Sürücü basıncı(Pplat-PEEP), Cstat: Statik kompliyans, Cdyn:Dinamikkompliyans, R: Rezistans,İndiks.: İndüksiyon sırasında,Preop.:Ameliyat öncesi)

$$\Delta P = P_{\text{plato}} - \text{PEEP}$$

$$C_{\text{stat}} = VT / (P_{\text{plato}} - \text{PEEP})$$

$$C_{\text{dyn}} = VT / (P_{\text{peak}} - \text{PEEP})$$

$$\text{Akım Hızı} = \text{Tidal Volüm} / \text{İnspirasyon süresi}$$

$$\text{Rezistans} = P_{\text{peak}} - P_{\text{plato}} / \text{Akım Hızı} \quad (\text{cmH}_2\text{O/L/sn})$$

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Araştırma Gör. Dr. Fatih BALCI

Resim 7. Hastalarda kullandığımız takip formu

3.1. İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS(Ver:22.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımlar yerine getirildiğinden (Kolmogorof-Simirnov) bağımsız iki gruptan elde edilen ölçümler karşılaştırılırken iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi aynı bireylerden değişik zaman ya da durumlardan elde edilen ölçümler karşılaştırılırken tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, analiz sonucunda farklılık yapan ölçüm gruplarını bulabilmek için Benferroni testi, sayımla elde edilmiş verilerin değerlendirilmesinde Khi-kare testi kullanıldı. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama, standart sapma, birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilerek yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya her iki hasta grubunda toplamda 100 kadın hasta dahil edilmiştir. Her iki gruptaki hastaların yaş ortalamaları değerlendirildiğinde Covid-19 geçirmeyenlerde $30,22 \pm 5,38$ yıl, Covid-19 geçirenlerde $30,77 \pm 6,39$ yıl olarak bulunmuştur. Gruplar arasında ortalama yaş değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 11. Çalışmaya dahil edilen her iki gruptaki bireyler yaş yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur. ($p > 0,05$)

	Covid-19 öyküsü	geçirme	N	Ortalama	Standart sapma	Sonuç
Yaş	Covid geçirmeyen	50		30,22	5,38	$t=0,43$
	Covid geçiren	50		30,77	6,39	$p=0,633$

Her iki gruptaki bireyler sigara içme yönünden değerlendirildiğinde Covid-19 geçirmeyenlerde 49 hasta sigara kullanırken 1 hasta sigara kullanmıyordu. Covid-19 geçirenlerde ise 46 hasta sigara kullanmıyorken 4 hastanın sigara kullandığı tespit edilmiştir. Bireyler sigara içme yönünden kıyaslandığında gruplar arasında fark olmadığı bulunmuştur. ($p < 0,05$)

Tablo 12. Sigara içme yönünden gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur. ($p < 0,05$)

				Sigara kullanımı			
Covid-19 geçirme öyküsü				Yok	Var	Total	
Covid-19 öyküsü	geçirme	Covid geçirmeyen	S	49	1	50	
			%	98,0%	2,0%	100,0%	
		Covid geçiren	S	46	4	50	
			%	93,0%	7,0%	100,0%	
Toplam				S	95	5	100
				%	95,3%	4,7%	100,0%

4.2. Covid-19 Enfeksiyonu Geçiren Bireylere Ait Bulgular

Covid-19 geçiren bireylerin Covid-19 enfeksiyonu sonrası geçen süreler değerlendirildiğinde $7,91 \pm 4,33$ ay olarak bulunmuştur.

Tablo 13. Covid-19 enfeksiyonu sonrası geçen süre

	Covid-19 öyküsü	geçirme N	Ortalama	Standart sapma	Standart hata Ortalama
	Covid geçiren	50	7,91	4,33	,57

Covid geçiren bireylerin, hastalık süresince klinik durumları değerlendirildiğinde;50 hasta bireyin 5 tanesinde hastanede yatma öyküsü mevcut. Hasta bireylerin 27 tanesi hastalığı asemptomatik atlatırken, 23 hasta ateş, eklem ağrısı, burun akıntısı, halsizlik vs. gibi hafif semptomlarla atlatmıştır. Hiçbir hastada yoğun bakıma yatış öyküsü mevcut değildir.

4.3.Gruplar Arası Karşılaştırmalara Ait İstatistiksel Bulgular

4.3.1 Kalp Atım Hızı (KAH)

Her iki gruptaki bireyler değişik zamanlarda ölçülen kalp atım hızı (KAH) yönünden karşılaştırıldığında preoperatif, indüksiyon sonrası, 1.dk, 5.dk, 10.dk, 20.dk, 30.dk ve 40.dk yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

50.dk'da Covid-19 geçirmeyen 2 birey olduğundan ve 60.dk'da ameliyatı devam eden hasta olmadığından sonuç verilememiştir.

Tablo 14. Değişik zamanlarda ölçülen KAH yönünden karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

	Covid-19 öyküsü	geçirme N	Ortalama	Standart sapma	Sonuç
Preop	Covid geçirmeyen	50	94,42	16,77	t=0,35
	Covid geçiren	50	95,52	15,51	p=0,72
İndüksiyon	Covid geçirmeyen	50	104,70	18,59	t=1,75
	Covid geçiren	50	111,24	19,84	p=0,08
1. dk	Covid geçirmeyen	50	114,48	17,74	t=0,19
	Covid geçiren	50	113,68	23,17	p=0,84
5. dk	Covid geçirmeyen	50	106,30	16,77	t=0,20
	Covid geçiren	50	106,91	14,51	p=0,84
10. dk	Covid geçirmeyen	50	100,40	17,10	t=1,00
	Covid geçiren	50	103,42	13,98	p=0,3
20. dk	Covid geçirmeyen	50	100,00	15,70	t=0,35
	Covid geçiren	55	101,16	18,16	p=0,72
30. dk	Covid geçirmeyen	24	99,91	17,83	t=0,35
	Covid geçiren	29	100,79	11,68	p=0,72
40. dk	Covid geçirmeyen	5	98,60	21,43	t=0,21
	Covid geçiren	6	98,00	10,13	p=0,83

4.3.2 Ortalama Kan Basıncı (OKB)

Gruplara ait ortalama kan basıncı (OKB) değerleri karşılaştırıldığında 1.dk, 5.dk, 10.dk, 20.dk, 30.dk ve 40.dk yönünden gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

Tablo 15. Değişik zamanlarda ölçülen OKB yönünden karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

	Covid-19 öyküsü	geçirme N	Ortalama	Standart sapma	Sonuç
Preop	Covid geçirmeyen	50	97,38	16,56	t=1,80
	Covid geçiren	50	92,56	10,70	p=0,07
İndüksiyon	Covid geçirmeyen	50	99,74	17,98	t=1,51
	Covid geçiren	50	95,28	12,26	p=0,13
1. dk	Covid geçirmeyen	50	105,70	21,29	t=1,09
	Covid geçiren	50	101,78	15,45	p=0,27
5. dk	Covid geçirmeyen	50	100,28	18,04	t=1,93
	Covid geçiren	50	93,52	17,90	p=0,05
10. dk	Covid geçirmeyen	50	90,70	14,44	t=1,85
	Covid geçiren	50	85,98	11,79	p=0,06
20. dk	Covid geçirmeyen	50	87,68	13,64	t=2,01
	Covid geçiren	55	81,63	12,00	p=0,05
30. dk	Covid geçirmeyen	24	89,33	21,02	t=1,64
	Covid geçiren	29	82,20	9,12	p=0,10
40. dk	Covid geçirmeyen	5	97,40	17,54	t=0,21
	Covid geçiren	6	82,66	7,84	p=0,83

4.3.3 Oksijen Saturasyonu (spO2)

Her iki gruptaki bireyler değişik zamanlarda ölçülen saturasyon değerleri (spO2) yönünden karşılaştırıldığında preoperatif, indüksiyon sonrası, 1.dk, 5.dk, 10.dk, 20.dk, 30.dk ve 40.dk yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

Tablo 16. Değişik zamanlarda ölçülen spO2 yönünden karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

	Covid-19 öyküsü	geçirme N	Ortalama	Standart sapma	Sonuç
Preop	Covid geçirmeyen	50	97,02	1,20	t=0,58
	Covid geçiren	50	97,15	1,22	p=0,55
İndüksiyon	Covid geçirmeyen	50	98,22	1,20	t=0,35
	Covid geçiren	50	98,31	1,54	p=0,72
1. dk	Covid geçirmeyen	50	98,76	1,02	t=0,14
	Covid geçiren	50	98,78	1,09	p=0,88
5. dk	Covid geçirmeyen	50	98,46	1,01	t=0,84
	Covid geçiren	50	98,63	1,07	p=0,40
10. dk	Covid geçirmeyen	50	98,60	,75	t=0,07
	Covid geçiren	50	98,61	1,16	p=0,94
20. dk	Covid geçirmeyen	50	98,46	,93	t=0,90
	Covid geçiren	55	98,63	1,06	p=0,36
30. dk	Covid geçirmeyen	25	98,44	,82	t=0,75
	Covid geçiren	29	98,65	1,20	p=0,45
40. dk	Covid geçirmeyen	5	98,40	,54	t=0,97
	Covid geçiren	6	98,33	1,03	p=0,40

4.3.4 Tepe İspiratuar Basıncı (Ppeak)

Gruplara ait tepe ispiratuar basıncı (Ppeak) değerleri karşılaştırıldığında 1.dk, 5.dk, 10.dk, 20.dk, 30.dk ve 40.dk yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

Tablo 17. Değişik zamanlarda ölçülen Ppeak yönünden karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

	Covid-19 öyküsü	geçirme N	Ortalama	Standart sapma	Sonuç
1. dk	Covid geçirmeyen	50	18,92	3,77	t=1,30
	Covid geçiren	50	18,10	2,62	p=0,19
5. dk	Covid geçirmeyen	50	18,44	3,25	t=2,02
	Covid geçiren	50	17,17	2,33	p=0,05
10. dk	Covid geçirmeyen	50	17,84	2,89	t=1,11
	Covid geçiren	50	17,26	2,43	p=0,26
20. dk	Covid geçirmeyen	50	17,62	2,60	t=1,01
	Covid geçiren	55	17,14	2,18	p=0,31
30. dk	Covid geçirmeyen	24	18,20	3,09	t=0,66
	Covid geçiren	29	17,68	2,56	p=0,50
40. dk	Covid geçirmeyen	5	17,40	2,70	t=0,45
	Covid geçiren	6	18,00	1,67	p=0,66

4.3.5 Plato Basıncı (Pplat)

Gruplara ait plato basıncı (Pplat) değerleri karşılaştırıldığında 1.dk, 5.dk, 10.dk, 20.dk, 30.dk ve 40.dk yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

Tablo 18. Değişik zamanlarda ölçülen Pplat yönünden karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur. ($p<0,05$)

	Covid-19 öyküsü	geçirme N	Ortalama	Standart sapma	Sonuç
1. dk	Covid geçirmeyen	50	16,72	3,60	t=1,72
	Covid geçiren	50	15,71	2,75	p=0,10
5. dk	Covid geçirmeyen	50	16,26	3,28	t=2,00
	Covid geçiren	50	15,08	2,64	p=0,05
10. dk	Covid geçirmeyen	50	15,76	3,06	t=1,19
	Covid geçiren	50	15,08	2,74	p=0,23
20. dk	Covid geçirmeyen	50	15,68	3,01	t=1,07
	Covid geçiren	55	15,10	2,43	p=0,28
30. dk	Covid geçirmeyen	24	16,29	2,74	t=0,79
	Covid geçiren	29	15,68	2,72	p=0,42
40. dk	Covid geçirmeyen	5	16,00	2,12	t=0,87
	Covid geçiren	6	17,00	1,67	p=0,40

4.3.6 PEEP (Pozitif Ekspiryum Sonu Basıncı)

Her iki gruptaki bireyler değişik zamanlarda ölçülen pozitif ekspiryum sonu basınçları (PEEP) yönünden karşılaştırıldığında 1.dk, 5.dk, 10.dk, 20.dk, 30.dk ve 40.dk yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

Tablo 19. Değişik zamanlarda ölçülen PEEP yönünden karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

	Covid-19 öyküsü	geçirme N	Ortalama	Standart sapma	Sonuç
1. dk	Covid geçirmeyen	50	4,94	,23	t=1,06
	Covid geçiren	50	5,00	,32	p=0,28
5. dk	Covid geçirmeyen	50	4,92	,27	t=0,69
	Covid geçiren	50	4,96	,37	p=0,48
10. dk	Covid geçirmeyen	50	5,00	,34	t=0,31
	Covid geçiren	50	4,98	,23	p=0,75
20. dk	Covid geçirmeyen	50	5,02	,31	t=0,31
	Covid geçiren	50	5,00	,33	p=0,75
30. dk	Covid geçirmeyen	24	5,12	,44	t=1,50
	Covid geçiren	29	5,00	,00	p=0,13
40. dk	Covid geçirmeyen	5	5,00	,00	
	Covid geçiren	6	5,00	,00	

4.3.7 Sürücü Basıncı (ΔP)

Her iki gruptaki bireyler değişik zamanlarda ölçülen sürücü basıncı (ΔP) yönünden karşılaştırıldığında 1.dk, 5.dk, 10.dk, 20.dk, 30.dk ve 40.dk yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

Tablo 20. Değişik zamanlarda ölçülen sürücü basıncı (ΔP) yönünden karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

	Covid-19 öyküsü	geçirme N	Ortalama	Standart sapma	Sonuç
1.dk	Covid geçirmeyen	50	11,78	3,59	t=1,71
	Covid geçiren	50	10,71	2,78	p=0,18
5. dk	Covid geçirmeyen	50	11,34	3,31	t=2,01
	Covid geçiren	50	10,12	2,71	p=0,05
10. dk	Covid geçirmeyen	50	10,78	3,07	t=1,10
	Covid geçiren	50	10,15	2,76	p=0,27
20. dk	Covid geçirmeyen	50	10,72	2,86	t=1,52
	Covid geçiren	55	10,12	2,40	p=0,25
30. dk	Covid geçirmeyen	24	11,20	2,70	t=0,69
	Covid geçiren	29	10,68	2,72	p=0,49
40. dk	Covid geçirmeyen	5	11,00	2,12	t=0,87
	Covid geçiren	6	12,00	1,67	p=0,40

4.3.8 Statik Kompliyan (Cstat)

Her iki gruptaki bireyler değişik zamanlarda ölçülen statik kompliyan (Cstat) yönünden karşılaştırıldığında 1.dk, 5.dk, 10.dk, 20.dk, 30.dk ve 40.dk yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

Tablo 21. Değişik zamanlarda ölçülen statik kompliyan (Cstat) yönünden karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

	Covid-19 öyküsü	geçirme N	Ortalama	Standart sapma	Sonuç
1. dk	Covid geçirmeyen	50	44,34	16,65	$t=1,20$
	Covid geçiren	50	48,92	21,94	$p=0,23$
5. dk	Covid geçirmeyen	50	46,74	17,89	$t=1,26$
	Covid geçiren	50	51,67	21,93	$p=0,21$
10. dk	Covid geçirmeyen	50	47,94	16,28	$t=1,02$
	Covid geçiren	50	52,14	24,78	$p=0,30$
20. dk	Covid geçirmeyen	50	49,59	24,28	$t=0,33$
	Covid geçiren	55	51,07	21,15	$p=0,73$
30. dk	Covid geçirmeyen	24	45,55	10,98	$t=0,69$
	Covid geçiren	29	49,28	24,48	$p=0,49$
40. dk	Covid geçirmeyen	5	44,92	8,69	$t=1,20$
	Covid geçiren	6	40,25	3,68	$p=0,26$

4.3.9 Dinamik Kompliyan (Cdyn)

Her iki gruptaki bireyler değişik zamanlarda ölçülen dinamik kompliyan (Cdyn) yönünden karşılaştırıldığında 1.dk, 5.dk, 10.dk, 20.dk, 30.dk ve 40.dk yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

Tablo 22. Değişik zamanlarda ölçülen dinamik kompliyan (Cdyn) yönünden karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur. $p>0,05$)

	Covid-19 öyküsü	geçirme N	Ortalama	Standart sapma	Sonuç
1. dk	Covid geçirmeyen	49	36,75	8,37	$t=0,55$
	Covid geçiren	50	37,62	7,98	$p=0,58$
5. dk	Covid geçirmeyen	49	37,36	8,57	$t=1,83$
	Covid geçiren	50	40,28	7,81	$p=0,07$
10. dk	Covid geçirmeyen	49	39,26	7,77	$t=0,60$
	Covid geçiren	50	40,19	7,90	$p=0,54$
20. dk	Covid geçirmeyen	49	39,75	7,04	$t=0,29$
	Covid geçiren	55	40,15	6,83	$p=0,76$
30. dk	Covid geçirmeyen	23	39,30	7,90	$t=0,26$
	Covid geçiren	29	38,73	7,62	$p=0,79$
40. dk	Covid geçirmeyen	5	40,32	9,67	$t=0,77$
	Covid geçiren	6	37,08	3,14	$p=0,45$

4.3.10 Havayolu Rezistansı (R)

Her iki gruptaki bireyler değişik zamanlarda ölçülen havayolu rezistansı (R) yönünden karşılaştırıldığında 1.dk, 5.dk, 10.dk, 20.dk, 30.dk ve 40.dk yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

Tablo 23. Değişik zamanlarda ölçülen havayolu rezistansı (R) yönünden karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

	Covid-19 öyküsü	geçirme N	Ortalama	Standart sapma	Sonuç
1. dk	Covid geçirmeyen	49	7,10	4,25	$t=1,26$
	Covid geçiren	50	9,10	10,29	$p=0,20$
5. dk	Covid geçirmeyen	49	7,25	3,50	$t=0,30$
	Covid geçiren	50	7,00	4,67	$p=0,76$
10. dk	Covid geçirmeyen	49	6,88	3,70	$t=0,41$
	Covid geçiren	50	7,24	4,98	$p=0,68$
20. dk	Covid geçirmeyen	49	6,31	3,20	$t=0,67$
	Covid geçiren	55	6,81	4,19	$p=0,50$
30. dk	Covid geçirmeyen	23	7,86	6,40	$t=0,81$
	Covid geçiren	29	6,59	4,95	$p=0,42$
40. dk	Covid geçirmeyen	5	4,66	2,93	$t=1,08$
	Covid geçiren	6	3,36	,25	$p=0,30$

4.4 Gruplar İçinde Değişik Zamanlardaki Ölçümlerin Karşılaştırmalarına Ait İstatistiksel Bulgular

4.4.1 Kalp Atım Hızı (KAH)

Covid-19 geçiren bireylerde değişik zamanlarda ölçülen KAH ölçümleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemli bulunmuştur. ($p<0,05$). Ölçümler ikiyeşerli olarak karşılaştırıldığında preoperatif kalp hızı (KAHP) ile indüksiyon sonrası kalp hızı (KAHİ), indüksiyon sonrası kalp hızı ile 1. ve 5.dk'lardaki kalp hızı (KAH1 ve KAH5), 1.dk ile 20.ve 30.dk'lar arası kalp atım hızları (KAH20 ve KAH30) arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$); diğer ölçümler arasındaki fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

Covid-19 geçirmeyen bireylerde değişik zamanlarda ölçülen KAH ölçümleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemli bulunmuştur. ($p<0,05$). Ölçümler ikiyeşerli olarak karşılaştırıldığında KAHP ile KAHİ; KAHİ ile KAH1; KAH1 ile KAH10, KAH20, KAH30; KAH5 ile KAH10 arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$); diğer ölçümler arasındaki fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

Tablo 24. Değişik zamanlarda ölçülen havayolu rezistansı (R) yönünden karşılaştırıldığında fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

Covid-19 öyküsü	geçirme	Ortalama	Standart sapma	sonuç
Covid geçirmeyen	İndüksiyon	105,25	19,85	F=6,98
	Preop	93,54	16,79	P=0,001*
	1. dk	114,20	20,08	
	5. dk	108,70	18,89	
	10. dk	101,83	21,03	
	20. dk	101,54	17,87	
	30. dk	99,91	17,83	
Covid geçiren	İndüksiyon	107,93	18,20	F=6,77
	Preop	96,68	14,11	P=0,001*
	1. dk	113,72	15,60	
	5. dk	105,89	10,29	
	10. dk	100,65	11,13	
	20. dk	98,03	19,29	
	30. dk	100,79	11,68	

4.4.2 Ortalama Kan Basıncı (OKB)

Covid-19 geçirmeyen bireylerde değişik zamanlarda ölçülen OKB ölçümleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemli bulunmuştur. ($p<0,05$). Ölçümler ikiye ayrılarak karşılaştırıldığında OKBP ile OKB1; OKBP ile OKB20; OKBP ile OKB30; OKB1 ile OKB20 ve OKB30; OKB1 ile OKB20 ve OKB30; OKB5 ile OKB20 ve OKB30 arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$); diğer ölçümler arasındaki fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

Tablo 25. Covid-19 geçirmeyen ve geçiren bireylerde değişik zamanlarda ölçülen OKB ölçümlerine ait verilerin değerlendirme sonuçları

Covid-19 öyküsü	geçirme	Ortalama	Standart sapma	sonuç
Covid geçirmeyen	Preop	105,29	19,00	F=15,36
	İndüksiyon	108,58	19,49	P=0,001*
	1. dk	115,25	19,70	
	5. dk	104,37	20,26	
	10. dk	94,04	17,73	
	20. dk	92,87	15,24	
	30. dk	89,33	21,02	
Covid geçiren	Preop	91,10	10,39	F=12,09
	İndüksiyon	93,93	11,34	P=0,001*
	1. dk	100,44	15,40	
	5. dk	92,93	22,14	
	10. dk	85,68	12,06	
	20. dk	78,89	8,66	
	30. dk	82,20	9,12	

Covid-19 geçiren bireylerde değişik zamanlarda ölçülen OKB ölçümleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemli bulunmuştur. ($p<0,05$). Ölçümler ikişerli olarak karşılaştırıldığında OKBP ile OKB1; OKBP ile OKB20; OKBP ile OKB30; OKB1 ile OKB20; OKB1 ile OKB30; OKB1 ile OKB10, OKB20, OKB30; OKB10 ile OKB20 arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$); diğer ölçümler arasındaki fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

4.4.3 Oksijen Saturasyonu (spO2)

Covid-19 geçirmeyen bireylerde değişik zamanlarda ölçülen spO2 ölçümleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemli bulunmuştur. ($p<0,05$). Ölçümler ikişerli olarak karşılaştırıldığında spO2P ile spO2İ, spO21, spO25, spO210, spO220, spO230 arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$); diğer ölçümler arasındaki fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

Covid-19 geçiren bireylerde değişik zamanlarda ölçülen spO2 ölçümleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemli bulunmuştur. ($p<0,05$). Ölçümler ikişerli olarak karşılaştırıldığında spO2P ile spO2İ, spO21, spO25, spO210, spO220, spO230 arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$); diğer ölçümler arasındaki fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

Tablo 26. Covid-19 geçirmeyen ve geçiren bireylerde değişik zamanlarda ölçülen spO2 ölçümlerine ait verilerin değerlendirme sonuçları

Covid-19 öyküsü	geçirme	Ortalama	Standart sapma	sonuç
Covid geçirmeyen	Preop	97,040	1,01	F=11,44
	İndüksiyon	98,12	1,05	P=0,001*
	1. dk	98,64	,90	
	5. dk	98,28	1,10	
	10. dk	98,48	,71	
	20. dk	98,44	,86	
	30. dk	98,44	,82	
Covid geçiren	Preop	97,03	1,26	F=12,62
	İndüksiyon	98,13	1,30	P=0,001*
	1. dk	98,75	1,02	
	5. dk	98,55	1,08	
	10. dk	98,51	1,29	
	20. dk	98,62	1,08	
	30. dk	98,65	1,20	

4.4.4 Tepe İnspiratuar Basıncı (Ppeak)

Covid-19 geçirmeyen bireylerde değişik zamanlarda ölçülen Ppeak ölçümleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

Covid-19 geçiren bireylerde değişik zamanlarda ölçülen Ppeak ölçümleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemli bulunmuştur. ($p<0,05$). Ölçümler ikişerli

olarak karşılaştırıldığında Ppeak1 ile Ppeak5; Ppeak1 ile Ppeak20 arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$); diğer ölçümler arasındaki fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

Tablo 27. Covid-19 geçirmeyen ve geçiren bireylerde değişik zamanlarda ölçülen Ppeak ölçümlerine ait verilerin değerlendirme sonuçları

Covid-19 öyküsü	geçirme		Ortalama	Standart sapma	sonuç
Covid geçirmeyen	1. dk		19,70	4,28	F=4,05
	5. dk		19,08	3,30	P=0,052
	10. dk		18,50	3,17	
	20. dk		18,16	2,82	
	30. dk		18,20	3,09	
Covid geçiren	1. dk		18,58	2,35	F=4,53
	5. dk		17,72	2,69	P=0,022*
	10. dk		17,93	2,80	
	20. dk		17,62	2,39	
	30. dk		17,68	2,56	

4.4.5 Plato Basıncı (Pplat)

Covid-19 geçirmeyen ve geçiren bireylerde değişik zamanlarda ölçülen Pplat ölçümleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

Tablo 28. Covid-19 geçirmeyen ve geçiren bireylerde değişik zamanlarda ölçülen Pplat ölçümlerine ait verilerin değerlendirme sonuçları

Covid-19 öyküsü	geçirme		Ortalama	Standart sapma	sonuç
Covid geçirmeyen	1. dk		17,50	3,73	F=3,52
	5. dk		17,16	3,13	P=0,073
	10. dk		16,62	3,18	
	20. dk		16,45	2,78	
	30. dk		16,29	2,74	
Covid geçiren	1. dk		16,20	2,61	F=2,09
	5. dk		15,75	2,97	P=0,089
	10. dk		15,68	3,03	
	20. dk		15,62	2,62	
	30. dk		15,68	2,72	

4.4.6 Sürücü Basıncı (ΔP)

Covid-19 geçirmeyen ve geçiren bireylerde değişik zamanlarda ölçülen ΔP ölçümleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

Tablo 29. Covid-19 geçirmeyen ve geçiren bireylerde değişik zamanlarda ölçülen ΔP ölçümlerine ait verilerin değerlendirme sonuçları

Covid-19 öyküsü	geçirme	Ortalama	Standart sapma	Sonuç
Covid geçirmeyen	1.dk	12,50	3,73	F=5,15
	5. dk	12,25	3,08	P=0,063
	10. dk	11,62	3,18	
	20. dk	11,37	2,63	
	30. dk	11,20	2,70	
Covid geçiren	1.dk	11,20	2,62	F=1,65
	5. dk	10,79	3,10	P=0,166
	10. dk	10,82	3,03	
	20. dk	10,58	2,63	
	30. dk	10,68	2,72	

4.4.7 Statik Kompliyan (Cstat)

Covid-19 geçirmeyen ve geçiren bireylerde değişik zamanlarda ölçülen Cstat ölçümleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

Tablo 30. Covid-19 geçirmeyen ve geçiren bireylerde değişik zamanlarda ölçülen Cstat ölçümlerine ait verilerin değerlendirme sonuçları

Covid-19 öyküsü	geçirme	Ortalama	Standart sapma	Sonuç
Covid geçirmeyen	1. dk	40,5625	10,19180	F=4,72
	5. dk	42,0417	9,95555	P=0,054
	10. dk	43,5292	10,53869	
	20. dk	44,6208	10,06276	
	30. dk	45,5542	10,98248	
Covid geçiren	1. dk	45,8448	17,98636	F=2,86
	5. dk	49,6517	25,51541	P=0,101
	10. dk	49,3586	25,23115	
	20. dk	49,6552	24,41350	
	30. dk	49,2862	24,48474	

4.4.8 Dinamik Kompliyan (Cdyn)

Covid-19 geçirmeyen bireylerde değişik zamanlarda ölçülen Cdyn ölçümleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemli bulunmuştur. ($p<0,05$). Ölçümler ikişerli olarak karşılaştırıldığında Cdyn5 ile Cdyn20; Cdyn5 ile Cdyn30 arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$); diğer ölçümler arasındaki fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

Covid-19 geçiren bireylerde değişik zamanlarda ölçülen Cdyn ölçümleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemli bulunmuştur. ($p<0,05$). Ölçümler ikişerli olarak karşılaştırıldığında Cdyn1 ile Cdyn5; Cdyn1 ile Cdyn20; Cdyn1 ile Cdyn30 arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$); diğer ölçümler arasındaki fark önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

Tablo 31. Covid-19 geçirmeyen ve geçiren bireylerde değişik zamanlarda ölçülen Cdyn ölçümlerine ait verilerin değerlendirme sonuçları

Covid-19 geçirme öyküsü		Ortalama	Standart sapma	sonuç
Covid geçirmeyen	1. dk	35,5913	9,24647	F=6,54
	5. dk	35,8043	8,06183	P=0,018*
	10. dk	37,9391	8,10296	
	20. dk	38,6696	7,04088	
	30. dk	39,3087	7,90586	
Covid geçiren	1. dk	35,8724	6,86866	F=4,98
	5. dk	39,0103	8,98985	P=0,036*
	10. dk	38,3655	8,09419	
	20. dk	38,9069	7,29804	
	30. dk	38,7379	7,62751	

4.4.9 Havayolu Rezistansı (R)

Covid-19 geçirmeyen ve geçiren bireylerde değişik zamanlarda ölçülen R ölçümleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$)

Tablo 32. Covid-19 geçirmeyen ve geçiren bireylerde değişik zamanlarda ölçülen R ölçümlerine ait verilerin değerlendirme sonuçları

Covid-19 geçirme öyküsü		Ortalama	Standart sapma	sonuç
Covid geçirmeyen	1. dk	6,67	3,29	F=1,25
	5. dk	6,41	2,79	P=0,296
	10. dk	6,15	2,81	
	20. dk	5,81	2,03	
	30. dk	7,86	6,40	
Covid geçiren	1. dk	8,06	5,19	F=1,99
	5. dk	6,63	4,78	P=0,100
	10. dk	7,39	4,95	
	20. dk	6,68	4,50	
	30. dk	6,59	4,95	

5. TARTIŞMA

Covid-19 hastalarının çoğu asemptomatik ya da hafif semptomları olan hastalar olsa da hastaların % 5-8'inde hipoksemi, kardiyojenik olmayan pulmoner ödeme sekonder bilateral pulmoner infiltrasyon, azalmış akciğer kompliyansı ile seyreden Yetişkin Solunum Sıkıntısı Sendromu gelişebilir(159).

Covid-19, çoğunlukla 3 ila 7 gün arasında değişen, 1-14 günlük bir kuluçka süresine sahiptir(160). Hafif ila orta dereceli hastalarda en sık görülen semptomlar ateş, yorgunluk ve kuru öksürük olup bunu baş ağrısı, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, miyalji ve artralji gibi diğer semptomlar takip eder(2). 1099 Covid-19 hastası üzerinde yapılan çalışmada, vakaların %43,8'inde hastalığın başlangıcında ateş görülmüştür ve bu oran hastaneye yatış sırasında %88,7'ye yükselmiştir(40). Özellikle yaşlı kişilerde veya bağışıklığı baskılanmış kişilerde ateş bazen olmayabilir. Hastaların bir kısmında nefes darlığı ilerleyebilir, genellikle hastalığın ikinci haftasındadır ve hipoksemiye eşlik edebilir veya hipoksemiye ilerleyebilir(62,161). Takipne, göğüste çekilme veya yemek yiyip içememe ile başvuran hastalarda şiddetli pnömoni düşünülmelidir. Ağır hastaların %10 ila %20'sinde, hastalığın 8 ila 14 günleri arasında, solunum hasarının; PaO₂/FiO₂ oranının 300 mmHg'nın altına düşmesi olarak tanımlanan akut respiratuar distress sendromuna dönüşmesi kaçınılmazdır, bu da non-kardiyojenik pulmoner ödem ve mekanik ventilasyon ile sonuçlanır(40,59,62). ARDS, solunum yetmezliğinin ana nedeni olarak yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Ciddi ila kritik vakalara ilerleyebilmenin risk faktörleri arasında ileri yaş, hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık gibi altta yatan komorbiditeler yer alır(62,161,162).

Covid-19 enfeksiyonu geçiren kişilerde, literatürde multisistem tutulumunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Özellikle SARS-CoV-2 virüsünün solunum yollarını tutma oranı çok yüksektir. Hastalığın klinik seyri de daha çok bu tutulum ile paralellik göstermektedir.

Çalışmamıza genel anestezi altında sezaryen olacak Covid-19 enfeksiyonu geçirip iyileşmiş 50 gebe ile Covid-19 enfeksiyon öyküsü olmayan 50 gebe dahil edildi ve bu hastaların vaka boyunca solunum mekanikleri kayıt altına alındı. Çalışmamızda -ARDS öyküsü olsun ya da olmasın-Covid 19 enfeksiyonunun solunum mekanikleri üzerine olası etkilerini ortaya koymayı amaçladık.

Literatürde Covid-19 ilişkili ARDS olgularında, enfeksiyonun akciğer mekanikleri üzerine etkilerini araştıran birkaç çalışma olsa da Covid geçirip iyileşmiş ameliyat olan hastalarda akciğer mekanikleri üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır. Çalışmamızın birinci amacı, ameliyathanede genel anestezi ile sezaryen ameliyatı olacak son 1 yıl içinde Covid-19 enfeksiyonu geçirip iyileşmiş hasta popülasyonunda, enfeksiyonun akciğer solunum mekanikleri üzerine etkisini ve değişimini açıklamaktır. İkinci amacımız ise bu hastalarda olası etkileri açıklayıp, elektif ya da acil cerrahiye alınan Covid-19 geçirmiş hastalarda mekanik ventilasyona yardımcı veriler elde edebilmektir.

Covid-19 hastalarının pulmoner patofizyolojisine ilişkin daha önceki raporlar, pulmoner şant, akciğer statik kompliyans düzeylerinde çelişkili sonuçlar ve aşırı heterojenlik ve akciğer iyileşebilirliğinde önemli heterojenite bildirmiştir(163,164).

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), klinik seyri itibarıyla heterojen olabilen ve %40'lık bir ölüm oranıyla ilişkili birçok nedenden kaynaklanan, kardiyojenik olmayan pulmoner ödeme yol açan karmaşık bir akut akciğer hasarı sendromudur. 1967'deki ilk tanımından bu yana yapılan kapsamlı çalışmalar, altta yatan akciğer hasarının alveolar kollaps, azalmış akciğer kompliyansı, daha yüksek pulmoner vasküler direnç ve gaz değişim bozukluğu gibi birçok fizyolojik değişikliklere bağlı olabildiğini göstermiştir.(165).

ARDS ve pnömoni akciğer kompliyansını azaltan en büyük etkenler olarak karşımıza çıksa da akciğer ödemi ve fibrozisi de akciğer kompliyansını azaltmaktadır. Literatürde Covid-19'a bağlı akciğer hasarı olan hastalarda da yoğun bakımda takipleri sırasında akciğer kompliyansında belirgin azalmaların raporlandığı yayınlar mevcuttur. Bazı Covid-19 ile ilişkili akciğer hasarı vakaları, başlangıçta endişe verici hipokseminin (sessiz hipoksemi olarak adlandırılır) derecesine kıyasla akciğer kompliyansında hafif azalmalar ve buna bağlı olarak daha az dispne ile ortaya çıkmaktadır.

Ziehr ve ark.nın yaptığı bir kohort çalışmasında invaziv mekanik ventilatördeki Covid-19 hastalarının solunum mekanikleri araştırılmıştır. Bu hastaların entübasyon sırasında medyan ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP) 10 cmH₂O (çeyrekler arası aralık [IQR] 8–12), medyan plato basıncı 21 cmH₂O (IQR 19–26), sürücü basıncı 11 cmH₂O (IQR 9–12), statik akciğer kompliyansı 35 mL/H₂O (IQR 30–43) olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada hastaların pron pozisyona alınmasıyla birlikte oksijenizasyonda düzelme, PaO₂ /FiO₂ oranlarında yükselme, akciğer kompliyansında düzelme olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların %2'si HFNO, %2'si NIMV alırken, %98 hastanın IMV (invaziv mekanik ventilasyon) ihtiyacı olmuştur. 28 Nisan 2020 tarihli bu verilerde 41 (%62,1) hasta başarılı şekilde ekstübe edilmiştir, ortalama

IMV süresi 16 gündür (IQR 10–21 gün). Hastaların tamamına yakını yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatışının ilk günü entübe olmuştur. Bu hastaların solunum patofizyolojilerine bakıldığında PaO₂ /FiO₂ oranları, akciğer kompliyansları, PEEP değerleri, plato basınçları, sürücü basınçları klasik ARDS hastalarından farklı seyretnemiştir(166).

Ferrando ve ark. Covid-19'un neden olduğu ARDS'nin klinik özellikleri, ventilasyon yönetimi ve sonuçlarını araştırdıkları çok merkezli bir çalışmada hafif, orta ve şiddetli CARDS hastalarında plato basıncı, sürücü basıncı, akciğer kompliyans gibi parametreler üzerinde çalışmışlardır. Pplat değerlerinin şiddetli, orta ve hafif CARDS hastalarında sırasıyla 25 mmHg (20–29), 26 mmHg (22–29), 24 mmHg (22–26); sürücü basıncı değerleri 13 mmHg (9–16), 12 mmHg (10–16), 12 mmHg (11–14); akciğer kompliyans verileri 32 mL/cmH₂O (25–48), 35 mL/cmH₂O (27–45), 35 mL/cmH₂O (30–49) olarak raporlanmıştır. Çalışmada Pplat değerleri, hafif ARDS olgularında anlamlı olarak düşük bulunmuş, diğer veriler arasında fark bulunamamıştır. Ayrıca aynı çalışmada CARDS hastaları ile non-Covid ARDS hastalarının solunum parametreleri (kompliyans, Pplat, ΔP) benzer bulunmuş ve 28 günlük mortaliteleri arasında fark saptanmamıştır(167). Bu bilgiler, Covid-19 'a bağlı ARDS olgularında, ARDS tablosunun kliniği ağırlaştıkça Pplat değerlerinin yükselebileceğini göstermektedir.

Kasiss ve ark. erken ARDS bulgusu olan 40 hastayı dahil ettikleri bir çalışmada, akciğer kompliyansının 1.günden (31,6 [25,8–39,4] ml/cm H₂O) 3. güne (34,9 [30–43,8] ml/cm H₂O) yükseldiğini ve ardından bir hafta boyunca azaldığını (32,3 (25,8–) 38.9) ml / cm H₂O, $p = 0.010$) göstermişlerdir(168).

Puah ve ark. yaptıkları çalışmada, akut respiratuar distres sendromu ile seyreden Covid 19 hastalarında akciğer kompliyansı fenotipi ile mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu amaçla gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile SARS-CoV-2 pozitif olduğu doğrulanan ve ARDS tanısı ile yoğun bakıma kabul edilen 102 hasta üzerinde çalışılmıştır. ARDS tanısı ve ciddiyeti Berlin kriterlerine göre tanımlanmıştır(76).

Hastalar, Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu Klinik Ağı (ARDSnet) yönergelerinde tanımlandığı gibi bir akciğer koruyucu strateji kullanılarak tedavi edildi (yani, tidal hacim ayarları tahmin edilen vücut ağırlığının 4 ila 8 mL/kg'ı arasında tutularak ve plato basınçları 30cm H₂O'nun altında hedeflenerek). Sürücü basıncı; plato basıncı ile PEEP arasındaki fark olarak tanımlandı. Plato basınçları, hastanın spontan solunumunu önlemek için nöromusküler blokerler veya derin sedasyon kullanılarak inspirasyon sonu nefes tutma manevrası yapılarak

elde edildi. Bu, ventilasyonun ilk 12 saati içinde yapıldı ve tedavi eden doktorun takdirine bağlı olarak tekrarlandı. Bu çalışmada statik kompiyans, ekshale edilen tidal volümlerin sürücü basıncına bölümü kullanılarak hesaplanmıştır. Puah ve ark. bu çalışmada hastaların başlangıç kompiyanslarına göre düşük kompiyans fenotipi ve yüksek kompiyans fenotipine sahip hastalar diye iki gruba ayırmışlardır. Kompiyansı 40 mL/cmH₂O altında olan hastalar düşük kompiyans, 40 cmH₂O üstünde olan hastalar ise yüksek kompiyans fenotipi hastalar olarak belirlenmiştir. Çalışmada belirlenen kriterleri karşılamayan ya da değerlendirilmeye alınmayan hastalar çalışma dışı bırakılınca 24 hasta (%35,8) yüksek kompiyans fenotipi ve 43 hasta (%64,2) düşük kompiyans fenotipi olarak sınıflandırıldı. Yüksek kompiyansa sahip hastalar, düşük kompiyans grubundaki hastalardan önemli ölçüde daha yaşlıydı (sırasıyla ort. 67 ve 58 yaş; $P < 0.01$), ancak iki grup arasında demografik veriler, semptomlar, klinik semptomların gelişmesinden entübasyona kadar geçen günler ve laboratuvar sonuçları açısından fark olmadığını belirtmişlerdir.

Entübasyondan sonra, iki grup arasındaki ortalama PaO₂/FiO₂ (PF oranı) oranı önemli ölçüde farklı değildi (düşük kompiyans: 166 [IQR 137–226] yüksek kompiyans: 176 [IQR 138–220]; $P = 0,53$), yani iki hasta grubunda başlangıçta oksijenasyon açısından fark yoktu, ancak plato ve sürücü basınçları düşük kompiyansı olan hasta grubunda daha yüksekti. Akciğer kompiyans verileri entübasyonun 7.gününde 29 hasta için mevcuttu ve boylamsal değişikliklerin değerlendirilmesine olanak sağlıyordu. Başlangıçta düşük kompiyans olarak sınıflandırılan hastaların akciğer kompiyans değerlerinde, 7. günde önemli bir değişiklik olmamıştır (1,8 mL/cm H₂O [IQR -4,9 ila 3,1], $n=17$). Ancak, başlangıçta yüksek kompiyansa sahip olarak sınıflandırılan hastaların akciğer kompiyanslarında (-10,5 mL/cm H₂O, [IQR -4,9 ila -18,15], $n=12$; $P = 0,01$) önemli ölçüde bir azalma olmuştur. Araştırmacılar bu çalışmada, başlangıçta yüksek kompiyans grubunda olan hastalarda düşük kompiyans grubuna kıyasla mortalitenin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (%33,3'e karşı %11,6; $P = 0,03$). Mekanik olarak ventile edilen Covid-19'lu 102 hastayı içeren bu prospektif çalışmada, mortalitenin ileri yaş, yüksek akışlı nazal kanül (HFNC) kullanımı ve diyaliz gerektiren akut böbrek hasarı gelişimi ile ilişkili olduğu raporlanmıştır. Covid-19 ile ilişkili solunum yetmezliği için HFNC tedavisinin kullanımında artış olmuştur. Ancak Puah ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada HFNC kullanımı artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir. HFNC alan ve almayan hastalar arasında entübasyon sonrası akciğer kompiyansları açısından bir fark olmamasına rağmen, araştırmacılar bu mortalite artışını, hastaların yüksek hacimli nefesler

alıyor olabilmesi ve bu da hastanın kendi kendine akciğer hasarına neden olabileceği ile açıklamışlardır.

Grasselli ve ark., 26 literatür çalışmasını tarayarak yayınladıkları derlemede kritik Covid-19 hastalarında mekanik ventilasyon parametreleri üzerine çalışmışlardır. Dahil ettikleri 26 çalışmanın 20'sinde akciğer kompliyansı üzerine veriler raporlanmıştır. 100'den fazla hastayı içeren çalışmalarda akciğer kompliyans aralığı 27 ile 41 ml/cmH₂O arasında biraz daha dar olmasına rağmen, bildirilen değerler, 24 [27] ila 49 ml/cmH₂O [34 , 39] arasında değişen, geniş bir değişkenlik göstermiştir(169).

Bizim çalışmamızda Covid-19 geçirmeyen bireylerin ortalama Cstat değerleri 44,34 ile 49,59 aralığında değişirken; Covid-19 geçiren bireylerde bu değerler 40,25 ile 52,14 aralığında bulunmuştur.

Çalışmamızda Covid-19 geçiren bireylerin statik kompliyansları değerlendirildiğinde 1.dk'daki Cstat değerleri ortalaması 48,92 $\pm$ 21,94 bulunmuşken; Covid-19 geçirmeyen bireylerde 1.dk Cstat değerleri 44,34 $\pm$ 16,65 olarak bulunmuştur. Aynı şekilde elde edilen veriler 5.dk, 10.dk, 20.dk ve 30.dk'larda Covid-19 geçirmeyen bireylerde Cstat değerleri daha düşük bulunmuştur. 40.dk'da ise Covid-19 geçirmeyen bireylerde ortalama Cstat değeri, (44,92 $\pm$ 8,69) Covid-19 geçiren bireylere kıyasla daha yüksek (40,25 $\pm$ 3,68) bulunmuştur. Ancak bu veriler arasındaki farklılık istatistiksel olarak değerlendirildiğinde fark önemsiz olarak bulunmuştur.

Aynı şekilde dinamik kompliyanslara ait veriler değerlendirildiğinde; Covid-19 geçirmeyen bireylerde 1.dk, 5.dk, 10.dk ve 20.dk'larda ortalama Cdyn değerleri daha yüksek bulunurken; 30.ve 40.dk'larda Covid geçiren bireylerde ortalama Cdyn değerleri yüksek bulunmuştur. Covid-19 geçirmeyenlerde ortalama Cdyn değerleri 36,75 ile 40,32 cmH₂O arasında değişirken; Covid-19 geçirenlerde bu aralık 37,08-40,28 cmH₂O arasında değişmektedir. Çalışmamızda statik ve dinamik kompliyanslara ait elde edilen veriler karşılaştırıldığında, her iki grup arasındaki fark, istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur.

Boscolo ve ark.nın 241 CARDS hastasını dahil ederek yayınladığı bir meta-analiz çalışmada kompliyansın mortalite üzerine etkisi açıklanmaya çalışılmıştır. Bu çalışmada kompliyans ile mortalite arasında doğrusal bir ilişki olmasa bile, kompliyansın 48 cmH₂O'dan düşük olduğu vakalarda mortalitede artış görüldüğü belirtilmiştir(170). Literatürde tanımlanan

Covid 19 ilişkili pnömoni veya ARDS hastalarının kompiyans değerlerindeki heterojenite bizim verilerimizde de görünmektedir.

Longino ve ark. Covid-19 enfeksiyonu sonucu entübe takip edilen 49 hastayı dahil ettikleri bir kohort çalışmasında solunum mekanikleri üzerinde çalışmışlardır. Hastaların 1.ve 35.günler arasındaki ortalama statik kompiyansı 41 ± 11 mL/cm H₂O idi. Hastalar yoğun bakımda ortalama 14 gün entübe kalmıştır. Ortalama entübasyon süresi olan 14.günde, statik kompiyans ortalaması ise 25 ± 12 mL/cm H₂O olarak bildirilmiştir(171).

Aynı çalışmada hayatta kalanlar ve kalmayanlar arasındaki 1-35.günler arasındaki kompiyans değerleri sırasıyla 24 cmH₂O ve 27 cmH₂O olarak bulunmuştur. Aradaki bu küçük farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0,005$). Ancak 1-10.günlerdeki kompiyans değerleri açısından bu gruplar arasında farklılık önemsiz bulunmuştur (28,9 cmH₂O ve 30,7 cmH₂O. $p=0,15$)(171).

Covid-19 hastalarının, L fenotipi olarak adlandırılan, nispeten korunmuş akciğer kompiyansı ve düşük elastansı olan şiddetli hipoksemi ile karakterize "atipik" bir ARDS formu ile başvurma olasılığının daha yüksek olduğu öne sürülmüştür. Bu, ARDS'yi düşük kompiyans ve yüksek elastikiyet ile tanımlayan H fenotipinin aksine, yoğun bakım uzmanlarına daha aşına olan fenotiptir. ARDS fenotipini ayırt etmek önemlidir, çünkü iki fenotipin alveolar rekrutment stratejilerine ve yüksek PEEP'e farklı yanıt verdiği tahmin edilmektedir. Kompiyansı korunmuş olanlarda, bu müdahaleler aşırı gerilme nedeniyle akciğer hasarını kötüleştirme riski taşır.

Covid-19 enfeksiyonu öyküsü olmayan hastalarda intraoperatif kompiyans verileri için, Piriapatsom ve ark. laparoskopik jinekolojik cerrahilerde, intraoperatif uygulanması gereken optimum PEEP düzeyi üzerinde çalışmış, bu amaçla özofageal basınç ölçümüne göre değişken PEEP uyguladıkları ve sabit PEEP uyguladıkları iki hasta grubunda solunum mekaniklerini araştırmışlardır. Kontrol grubuna sabit 5 cmH₂O PEEP uygulayarak hastaların indüksiyon sonrası, 15.dk ve 60.dk'larda solunum mekaniklerini kayıt altına almışlardır. Kontrol grubunda hastaların kompiyans değerlerini indüksiyon sonrası $48,2 \pm 10,5$; 15.ve 60.dk'larda sırasıyla $27,6 \pm 5,1$ ve $27,4 \pm 5,2$ olarak belirtmişlerdir. İndüksiyon sonrası elde edilen kompiyans değeri ile; 15.ve 60.dk'lardaki kompiyans değeri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(172). Ameliyatın ilerleyen zamanlarda, hastaların kompiyans değerlerinde; indüksiyondaki değerlerine göre azalmalar olmuştur.

Piriyapatsom ve ark., çalışmalarında sabit olarak 5 cmH₂O PEEP uyguladıkları kontrol grubunda, indüksiyon sonrası Pplat değerini 13,7±2,0, intraoperatif 15.dk'da 20,0±2,5 ve 60.dk'da 20,2±2,6 olarak raporlamışlardır. 15.dk ve 60.dk'lardaki Pplat değerleri ile indüksiyon sonrası Pplat değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(172). Literatürde bulunan Puah ve ark.nın yayınladıkları çalışmada, başlangıçtaki kompliyansı düşük ve yüksek olarak iki grup şeklinde akciğer mekaniklerini çalıştıkları CARDS hastalarında; kompliyansı başlangıçta yüksek (40 mm/cmH₂O) olan hasta grubunda Pplat değerleri anlamlı olarak düşük (20 cmH₂O) bulunmuştur. Başlangıç kompliyansı düşük olan hasta grubunda bu değer 25 cmH₂O olarak raporlanmıştır(173). Pplato değerlerindeki bu farklılık hastaların akciğer kompliyanslarındaki farklılığın sebebi olmuştur.

Grasselli ve ark. 26 kohort çalışmayı inceleyerek yaptığı derlemede, 26 yayından 18'inde plato basınçlarına dair veriler yayınlanmış ve bu değerler 20,5 ila 31 cmH₂O arasında raporlanmıştır(169).

Haudebourg ve ark.nın Covid-19 ilişkili ARDS ile klasik ARDS hastalarının solunum mekaniklerini karşılaştırdığı bir çalışmada CARDS (Covid-19 ilişkili ARDS) hastalarında plato basınçları ortalama 21 cmH₂O (20-24) bulunurken, klasik ARDS hastalarında bu değer 20cmH₂O (17-24) olarak bulunmuştur. Ancak bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir(p=0,22)(174). Bu çalışmadan CARDS ve klasik ARDS kıyaslanmış ve her iki ARDS olgularında da plato basınçları üzerine olumlu ya da olumsuz bir etki bulunamamıştır.

Bizim çalışmamızda ise Covid-19 geçiren ve geçirmeyen 50 hastanın ameliyatı boyunca 1.ve 40.dk'lar arasında elde edilen Pplat ölçümleri değerlendirildiğinde Covid-19 geçirmeyenlerin Pplat değerleri ortalama 16,11 cmH₂O (15,68-16,72) bulunurken, Covid-19 geçiren hastaların vaka boyunca Pplat değerleri ortalama 15,6 cmH₂O (15,08-17) olarak bulunmuştur. Bu veriler arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. (p>0,05)

Literatürdeki sürücü basıncı (ΔP) üzerinde çalışılan veriler incelendiğinde; Grasselli ve ark.nın yaptığı çalışmada, dahil edilen 26 yayından 17'sinde sürücü basıncı (ΔP) ile ilgili veriler rapor edilmiştir. ΔP değerlerinin 9,5 ile 15 cmH₂O arasında olduğu bildirilmiştir(169). Haudebourg ve ark.nın yaptığı çalışmada ise Covid-19 geçiren hastalarda ortalama ΔP değerleri

10 cmH₂O (8-12) bulunurken, Covid-19 geçirmeyen hastalarda ise 9 cmH₂O (8-1) olarak bildirilmiştir(174). CARDS hastalarını entübasyonun 1.günündeki kompliance değerlerine göre yüksek ve düşük compliance olarak iki gruba ayıran ve bu compliance farklılığının mortalite üzerine etkisini ortaya koymaya çalışan Puah ve ark. yüksek compliance grubunda ortalama sürücü basıncı (ΔP) değerini 8 mH₂O olarak bulurken, düşük compliance grubunu ise ortalama 13 cmH₂O olarak bulmuşlardır. Sürücü basınçlarındaki bu farklılık, aynı çalışmadaki akciğer complianceları arasındaki farka sebep olmuştur(173).

Pandeminin ortalarında Yıldırım ve ark.nın İzmir Tıp fakültesi Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yaptığı bir çalışmada İMV uygulanan Covid-19 hastalarında sürücü basınçları araştırılmıştır. Ortalama yaşın 64 (IQR 58–72) olduğu hastalarda, 28. gündeki mortalite %60 olarak bulunmuştur. Plato basıncı, sürücü basıncı ve statik compliance, sağ kalan ve ölen hastalarda anlamlı derecede farklı saptanmıştır. Ölen hastalarda Pplat (28 cmH₂O) ve ΔP (18 cmH₂O) anlamlı derecede yüksek bulunurken, akciğer compliance verileri anlamlı olarak düşük (28 mL/cmH₂O) bulunmuştur. Hayatta kalan hastalarda ise Pplat ve ΔP sırasıyla 27 ve 15 cmH₂O; akciğer compliance 36 mL/cmH₂O olarak raporlanmıştır. Hastalar sürücü basıncı 15 cmH₂O'nun altında ve üstünde olacak şekilde ikiye ayrılarak incelendiğinde; sürücü basıncı 15 cmH₂O altında olan grupta 28. gün mortalite oranı daha düşük bulunmuştur [28. gün (%95 CI 19–28) vs. 16. gün (%95 CI 6–25); p=0,026](Yıldırım et al., 2021). Çalışmamızdaki ΔP değerleri ortalama 12 cmH₂O olarak seyretmiştir. Covid-19 geçiren ve geçirmeyen hasta grubu arasında fark bulunmamıştır.

Boscolo ve ark. da ΔP ile mortalite arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışmış ve 241 Covid-19 hastası tarayarak yaptıkları çalışmada ΔP ile mortalite arasında doğrudan bir ilişki olduğunu raporlamışlardır. ΔP 'yi 10'dan 14 cmH₂O'ya artırmak, yoğun bakım ünitesinde ölüm oranlarının önemli ölçüde artmasına neden olmuştur(170).

Çalışmamızda Covid-19 geçirmeyen hastaların, ameliyatlarının 1 ile 40.dk'ları arasında ölçülen ΔP değerleri 10,72 ile 11,78 cmH₂O arasında bulunurken; Covid-19 geçiren bireylere ait ΔP değerleri ise 10,12 ile 12 cmH₂O arasında bulunmuştur. Her iki grupta elde edilen ΔP değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur, her iki gruptaki ΔP değerlerinin vaka boyunca, Boscolo ve ark.nın mortalite ile ilişkilendirdiği 14 cmH₂O üzerine çıkmadığı görülmüştür.

Piriyapatsom ve ark.nın yaptığı çalışmada sabit PEEP uyguladıkları kontrol grubunun ΔP değerlerini indüksiyon sonrası $8,7 \pm 2,0$ bulurken, 15.ve 60.dk'larda sırasıyla $15,0 \pm 2,5$ ve $15,2 \pm 2,6$ olarak bulmuşlardır. Araştırmacılar kontrol grubunda indüksiyon sonrası elde ettikleri

ΔP değeri ile 15.ve 60.dk’larda elde edilen ΔP değerleri arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Piriypatsom ve ark. bu çalışmada postoperatif pulmoner komplikasyonlarla ilgili en önemli faktörün ΔP olduğunun daha önceki çalışmalarda gösterildiğini ve özofageal balon yöntemi ile değişken PEEP uygulamasının kullanılabilir bir yöntem olduğunu ve kompiyans, ΔP gibi solunum mekanikleri üzerine olumlu etkisinin olduğunu göstermişlerdir(172). Bu çalışmada operasyonun başlangıcındaki ΔP değerleri ile 15.dk’sından sonra elde edilen ΔP değerleri farklılık göstermiştir. Çalışmamızda hem Covid-19 geçiren hem de geçirmeyen bireylere ait farklı zamanlarda ölçülen ΔP değerleri arasındaki fark önemsiz bulunmuştur.

Covid-19 geçiren ve geçirmeyen bireylere ait tüm ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Literatürdeki çoğu vaka Covid-19 ilişkili pnömoni ya da ARDS tablosundaki hastalar üzerinde yapılan çalışmalardan oluşmaktadır. CARDS’nin tipik ARDS’den en temel farkı hipoksemi şiddeti ile görece korunan solunum mekanikleridir (84,87). Tipik ARDS ile izlenen hastalarda akciğer kompiyansı düşük iken (genişlemeye karşı çok direnç); CARDS tablosunda akciğer kompiyansı yüksek (genişlemeye karşı az direnç) ya da düşük olabilmektedir(83). CARDS ile izlenen hastalar, akciğer kompiyanslarına göre “L (Low elastance-düşük elastikiyet) tipi” ya da “H (High elastance-yüksek elastikiyet) tipi” olarak tanımlanabilir. Akciğer kompiyansı yüksek (düşük akciğer elastikiyeti), akciğer ağırlığı düşük ve PEEP yanıtı düşük hastalar solunum sıkıntısının başlamasından kısa bir süre sonra, hipoksiye rağmen görece iyi kompiyans göstermektedir. Hastalık ilerlemesi ile L tipi hastaların durumu aynı kalabilmekte ya da akciğer kompiyansı düşük (yüksek akciğer elastikiyeti), yüksek akciğer ağırlığına ve PEEP yanıtına sahip H tipi hastalara dönüşebilmektedir(88). Tüm bu bilgilere göre akciğer kompiyansının etkilenmesi, klinik tablonun ARDS’ye ilerlemesinin bir sonucudur. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler göstermektedir ki; Covid-19 enfeksiyonu geçiren her hastanın akciğerinde parankim hasarı bıraktığı ya da solunum mekaniklerini etkilediği söylenemez.

Gruplara ait farklı zamanlarda elde edilen ölçümler, kendi arasında kıyaslandığında her iki gruba ait ortalama kan basıncı ölçümleri, operasyonun ilk dakikalarında, ilerleyen zamandaki ölçümlere kıyasla yüksek bulunmuş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu farklılığın sebebinin ise hastaların laringoskopi ve endotrakeal entübasyona sempatoadrenarjik yanıt olduğunu düşünüyoruz. Bu yanıt özellikle intrakraniyal ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda yaşamı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilmektedir. Öner ve ark. remifentanil, amiodaron, fentanil, esmolol ve lidokain’in

endotrakeal entübasyonda hemodinamik yanıt üzerindeki göreceli etkinliğini karşılaştırmış ve yanıtı önlemede remifentanilin 0.5 mikrogram/kg/dk infüzyon dozunda diğer ilaç gruplarına en etkin ilaç olabileceğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada 1 mg/kg fentanilin kan basıncı ve kalp hızını anlamlı oranlarda baskıladığı da bildirilmiştir(176). Çalışmamıza dahil edilen sezaryen vakalarında, fentanilin neonatal etkilerinin minimal olduğu bilinse de plasentayı kolaylıkla geçebildiği için, intravenöz olarak fentanil uygulaması, doğum sonrasına bırakılmıştır. Biz de çalışmamızda operasyonların ilerleyen dönemlerinde ortalama kan basınçlarındaki düşüşlerin, uygulanan fentanil ve anestezi derinliği ile birlikte bu yanıtın azalması sonucu olduğunu düşünüyoruz.

Covid-19 geçiren ve geçirmeyen bireylere ait, farklı zamanlarda elde edilen spO₂ ölçümlerine bakıldığında; her iki grupta da indüksiyon sonrası elde edilen spO₂ ölçümlerinin tamamı, indüksiyon öncesindeki ölçümlere kıyasla yüksek bulunmuş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu farklılığa, indüksiyonun başlangıcında %100 FiO₂ ile uygulanan insuflasyonun, entübasyon ve sonrasındaki %50 FiO₂ değerleri ile pozitif basınçlı ventilasyonun sebep olduğu söylenebilir.

Covid-19 geçiren ve geçirmeyen bireylerde değişik zaman aralıklarında ölçülen dinamik kompiyans değerleri, ameliyatın ilerleyen zamanlarında, başlangıca göre artmış olarak bulundu. Her iki grupta anlamlı farklılık mevcuttu. Ameliyatın ilerleyen zamanlarında azalan Ppeak değerleri, artan kompiyansı açıklamaktadır. Ayrıca Öz ve ark.nın yayınladığı derlemede de, CPAP ve PEEP uygulamanın akciğer kompiyansını artıracak belirtilmektedir(177). Dinamik kompiyansa dair elimizdeki verilerle, Covid-19 öyküsünden bağımsız olarak, operasyonun ilerleyen dönemlerinde akciğer kompiyansının arttığı sonucuna varmaktayız.

6. SONUÇ

2019 yılının aralık ayında Çin’de başladığı düşünülen, başlangıç nedeni ve lokalizasyonu hala tam olarak belirlenemeyen ve SARS benzeri klinik bulgular gösteren, iki yıl içinde yaklaşık 170 milyon kişiyi enfekte eden, üç milyon kişinin ölümüne neden olan ve hala da etkileri devam eden Covid-19 patojeni, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2019-nCoV olarak isimlendirilmiştir. Enfekte ettiği kişilerde primer olarak solunum sistemini tutmuştur. Klinik tablosu hafif semptomlarla seyreden hastalıktan, ARDS’ye giden akciğer tutulumuna kadar değişmektedir. Bu çalışmada, Covid-19 enfeksiyonunun, hastalarda ARDS tablosu olmadan solunum mekaniklerinde meydana getirdiği olası değişiklikleri ortaya koymayı amaçladık. Bu amaçla son 1 yıl içinde Covid-19 enfeksiyonu geçirip iyileşmiş hastalarda intraoperatif solunum mekaniklerini araştırdık. Çalışmamıza dahil edilen ve Covid-19 enfeksiyonu öyküsü olan 50 hastanın sadece 2’sinin hastaneye yatış öyküsü bulunmakta, hiçbir hastanın ARDS tablosuna ilerleyen ağır bir kliniği bulunmamaktadır.

ARDS hastalarında, etkilenen akciğer parankimi nedeniyle akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri uygulanması önerilmektedir. Covid-19 enfeksiyonu geçirip iyileşmiş hastalarda, olası akciğer tutulumunun devam eden etkileri sonucu, bu hastaların elektif veya acil ameliyatlarında nasıl bir mekanik ventilasyon stratejileri izlenmesi gerektiği sorusu ile yola çıktık.

Covid-19 geçiren hastaların sayısının kümülatif artması bu hastalara elektif ve acil ameliyatlar için giderek daha fazla sayıda anestezi uygulanmasını gerektirmektedir. Covid-19 geçirip iyileşmiş hasta popülasyonu ile ilgili intraoperatif anestezi altında solunum mekanikleri ile ilgili yapılan çalışmaların yetersiz olması bizi bu çalışmayı yapmaya yöneltmiştir. Literatürde bulunan çalışmaların büyük çoğunluğunu CARDS hastaları üzerinde yapılan çalışmalar oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, Covid-19 enfeksiyonu geçirmiş hasta grubu ile kontrol grubu bireylerinin solunum mekanikleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Her iki hasta grubunda da farklı zamanlarda ölçülen, spO₂, OKB, C_{dyn}. gibi değerlerdeki farklılıklar ise; laringoskopi, endotrakeal entübasyon ve PEEP uygulama gibi genel anesteziye ait rutin uygulamalarla birlikte beklenen değişiklikler olarak düşünülmektedir. Covid-19 enfeksiyonu geçirip iyileşmiş hastalarda Covid-19’un uzun dönem akciğer etkilerinin aydınlatılabilmesi için daha fazla sayıda hastayı içeren, daha çok sayıda ve geniş çaplı klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. 2020 [cited 2022 May 15]; Available from: <https://doi.org/10.1016/S2213->
2. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2020 Apr 17 [cited 2022 May 15];69(15):458–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298251/>
3. Ulaşlı M, Bayraktar R, Bozgeyik İ, Üniversitesi G, Fakültesi T, Biyoloji Anabilim Dalı T. Coronavirüslerin replikasyonları Replication of coronavirus. Gaziantep Tıp Derg Gaziantep Med J Gaziantep Tıp Derg [Internet]. 2013 [cited 2022 Dec 29];19(3):141–8. Available from: <http://gul6.bim.gantep.edu.tr/~tipdergi>
4. Lai MMC, Cavanaght D. The Molecular Biology Of Coronviruses. 1997;(48):1–100.
5. Pasternak AO, Spaan WJM, Snijder EJ. Nidovirus transcription: How to make sense...? J Gen Virol [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2022 Dec 29];87(6):1403–21. Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/vir.0.81611-0>
6. Gorbalenya AE, Enjuanes L, Ziebuhr J, Snijder EJ. Nidovirales: Evolving the largest RNA virus genome. Virus Res [Internet]. 2006 [cited 2022 Dec 29];117(1):17. Available from: </pmc/articles/PMC7114179/>
7. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2009 [cited 2022 Dec 29];7(6):439. Available from: </pmc/articles/PMC2830095/>
8. Zhao GP. SARS molecular epidemiology: a Chinese fairy tale of controlling an emerging zoonotic disease in the genomics era. Philos Trans R Soc B Biol Sci [Internet]. 2007 Jun 6 [cited 2022 Dec 29];362(1482):1063. Available from: </pmc/articles/PMC2435571/>
9. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1967 [cited 2022 May 15];57(4):933–40. Available from:

<https://www.pnas.org>

10. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2018 173 [Internet]. 2018 Dec 10 [cited 2022 Dec 29];17(3):181–92. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41579-018-0118-9>
11. Sohrabi C, Alsafi Z, O’Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 May 15];76:71–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.02.034>
12. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis [Internet]. 1st ed. Vol. 81, *Advances in Virus Research*. Elsevier Inc.; 2011. 85–164 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2>
13. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Dec 29];24(6):490. Available from: [/pmc/articles/PMC7125511/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7125511/)
14. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 22 [cited 2022 Dec 29];395(10224):565–74. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620302518/fulltext>
15. NIAID Media Team. NIAID-RML/National Institutes of Health/Science Photo Library [Internet]. 2020. Available from: <https://www.flickr.com/photos/niaid/49534865371/in/album-72157712914621487/>
16. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020 Apr 1;92(4):418–23.
17. Erensoy S. COVID-19 Pandemisinde SARS-CoV-2 ve Mikrobiyolojik Tanı Dinamikleri. *Mikrobiyol Bul*. 2020;54(3):497–509.
18. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020 Apr 1;10(2):102–8.
19. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* [Internet]. 2020 Apr 16 [cited 2022 Dec 1];181(2):271–280.e8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651/>

20. Narayanan K, Huang C, Makino S. SARS coronavirus accessory proteins. *Virus Res* [Internet]. 2008 [cited 2022 Dec 30];133(1):113. Available from: [/pmc/articles/PMC2720074/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1780074/)
21. Nal B, Chan C, Kien F, Siu L, Tse J, Chu K, et al. Differential maturation and subcellular localization of severe acute respiratory syndrome coronavirus surface proteins S, M and E. *J Gen Virol* [Internet]. 2005 May 1 [cited 2022 Jun 6];86(5):1423–34. Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/vir.0.80671-0>
22. McIntosh K, Perlman S. Coronaviruses, Including Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS). In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* [Internet]. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 2072–80. Available from: <http://clik.dva.gov.au/rehabilitation-library/1-introduction-rehabilitation%0Ahttp://www.scrip.org/journal/doi.aspx?DOI=10.4236/as.2017.81005%0Ahttp://www.scrip.org/journal/PaperDownload.aspx?DOI=10.4236/as.2012.34066%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.pbi.201>
23. Beniac DR, Andonov A, Grudeski E, Booth TF. Architecture of the SARS coronavirus prefusion spike B R I E F C O M M U N I C A T I O N S. *Nat Struct Mol Biol* [Internet]. 2006;13(8). Available from: <http://nature.com/nsmb/>
24. Seza İnal A, Gül Duman Z, Kurtaran B. SARS-CoV-2 Mikrobiyoloji ve Patogenez. *Arch Med Rev J*. 2020;29:11–23.
25. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses Methods Protoc* [Internet]. 2015 Feb 26 [cited 2022 Dec 29];1282:1–23. Available from: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-2438-7_1
26. Santos I de A, Grosche VR, Bergamini FRG, Sabino-Silva R, Jardim ACG. Antivirals Against Coronaviruses: Candidate Drugs for SARS-CoV-2 Treatment? *Front Microbiol*. 2020;11(August).
27. Becker, WB, McIntosh K, Dees JH, Chanock RM. Morphogenesis of Avian Infectious Bronchitis Virus and a Related Human Virus (Strain 229E). *J Virol*. 1967;1(5):1019–27.

28. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DHW, Müller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* [Internet]. 2013 Mar 14 [cited 2022 Dec 31];495(7440):251–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23486063/>
29. Williams RK, Jiang GS, Holmes K V. Receptor for mouse hepatitis virus is a member of the carcinoembryonic antigen family of glycoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1991 [cited 2022 Dec 31];88(13):5533–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1648219/>
30. Hofmann H, Pyrc K, Van Der Hoek L, Geier M, Berkhout B, Pöhlmann S. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2005 May 31 [cited 2022 Dec 31];102(22):7988–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15897467/>
31. Scialo F, Daniele A, Amato F, Pastore L, Matera MG, Cazzola M, et al. ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung* [Internet]. 2020;198(6):867–77. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00408-4>
32. Sharifi H, Khalili M, Karamouzian M, Nasiri N, Javadi S, Mirzazadeh A. Epidemiology and Infection Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Available from: <https://doi.org/10.1017/>
33. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* [Internet]. 2020 Aug 25 [cited 2022 May 15];324(8):782–93. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768391>
34. Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J, et al. ACE2 Receptor Expression and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Depend on Differentiation of Human Airway Epithelia. *J Virol* [Internet]. 2005 Dec 15 [cited 2022 Jun 6];79(23):14614. Available from: [/pmc/articles/PMC1287568/](https://pmc/articles/PMC1287568/)
35. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. *Nat Med* 2005 118 [Internet]. 2005 Jul 10 [cited 2022 Jun 6];11(8):875–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/nm1267>
36. İlhan AŞ. Sars-Cov-2 ve Covid-19 Patogenezi. *Gazi Sağlık Bilim Derg.* 2020;2020:78–

87.

37. Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2009 Apr 7 [cited 2023 Jan 1];106(14):5871–6. Available from: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.0809524106>
38. Li Y, Zhang Z, Yang L, Lian X, Xie Y, Li S, et al. The MERS-CoV Receptor DPP4 as a Candidate Binding Target of the SARS-CoV-2 Spike. *iScience* [Internet]. 2020 Jun 26 [cited 2023 Jan 1];23(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32405622/>
39. Goldsmith CS, Miller SE, Martines RB, Bullock HA, Zaki SR. Electron microscopy of SARS-CoV-2: a challenging task. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10238):e99. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31188-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31188-0)
40. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
41. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* [Internet]. 2004 Jun [cited 2022 Dec 1];203(2):631–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15141377/>
42. Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng C-TK. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus-Induced Lung Epithelial Cytokines Exacerbate SARS Pathogenesis by Modulating Intrinsic Functions of Monocyte-Derived Macrophages and Dendritic Cells. *J Virol* [Internet]. 2009 Apr [cited 2023 Jan 2];83(7):3039. Available from: </pmc/articles/PMC2655569/>
43. Fujimoto I, Pan J, Takizawa T, Nakanishi Y. Virus Clearance through Apoptosis-Dependent Phagocytosis of Influenza A Virus-Infected Cells by Macrophages. *J Virol* [Internet]. 2000 Apr [cited 2023 Jan 2];74(7):3399. Available from: </pmc/articles/PMC111841/>
44. Jeffers SA, Tusell SM, Gillim-Ross L, Hemmila EM, Achenbach JE, Babcock GJ, et al. CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2004 Nov 11 [cited 2023 Jan 2];101(44):15748. Available from: </pmc/articles/PMC524836/>

45. Marzi A, Gramberg T, Simmons G, Möller P, Rennekamp AJ, Krumbiegel M, et al. DC-SIGN and DC-SIGNR Interact with the Glycoprotein of Marburg Virus and the S Protein of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Virol* [Internet]. 2004 Nov [cited 2023 Jan 2];78(21):12090. Available from: [/pmc/articles/PMC523257/](#)
46. Yang Z-Y, Huang Y, Ganesh L, Leung K, Kong W-P, Schwartz O, et al. pH-Dependent Entry of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Is Mediated by the Spike Glycoprotein and Enhanced by Dendritic Cell Transfer through DC-SIGN. *J Virol* [Internet]. 2004 Jun [cited 2023 Jan 2];78(11):5642. Available from: [/pmc/articles/PMC415834/](#)
47. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 2];7(6). Available from: <https://academic.oup.com/nsr/article/7/6/998/5804736>
48. Small BA, Dressel SA, Lawrence CW, Drake DR, Stoler MH, Enelow RI, et al. CD8+ T Cell-mediated Injury In Vivo Progresses in the Absence of Effector T Cells. *J Exp Med* [Internet]. 2001 Dec 12 [cited 2023 Jan 2];194(12):1835. Available from: [/pmc/articles/PMC2193585/](#)
49. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Jan 2];8(4):420. Available from: [/pmc/articles/PMC7164771/](#)
50. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Hear Lung Transplant*. 2020 May 1;39(5):405–7.
51. Sutton D, Fuchs K, D’Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 May 28 [cited 2023 Jan 1];382(22):2163–4. Available from: [/pmc/articles/PMC7175422/](#)
52. Field Briefing: Diamond Princess COVID-19 Cases [Internet]. Japanese National Institute of Infectious Diseases. 2020 [cited 2023 Jan 1]. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9407-covid-dp-fe-01.html>
53. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al.

- Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2022 Jun 19 [cited 2022 Jun 11];69(24):759–65. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6924e2.htm>
54. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. Ann Intern Med [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Jun 11];174(5):655–62. Available from: [/pmc/articles/PMC7839426/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3417426/)
55. Bakanlığı TCS. 2019-nCoV HASTALIğI SAğLIK ÇALIŞANLARI REHBERİ (Bilim Kurulu Çalışması). 2020 [cited 2022 Dec 29]; Available from: www.hsgm.saglik.gov.tr
56. Jiehao C, Jing X, Daojiong L, Zhi Y, Lei X, Zhenghai Q, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. Oxford Univ Press Infect Dis Soc Am. 2020;
57. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA - J Am Med Assoc. 2020;323(13):1239–42.
58. Çelik D, Köse Ş. COVID-19 in Adults: Clinical Findings. J Tepecik Educ Res Hosp. 2020;30:43–8.
59. Living guidance for clinical management of COVID-19 [Internet]. [cited 2022 Jun 11]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>
60. Şenyiğit A. COVID-19 Pandemisi. Klinik, Tanı, Tedavi ve Korunma. Dicle Tıp Derg. 2021;48:176–86.
61. Chaimayo C, Kaewnaphan B, Tanlieng N, Athipanyasilp N, Sirijatuphat R, Chayakulkeeree M, et al. Rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay in comparison with real-time RT-PCR assay for laboratory diagnosis of COVID-19 in Thailand. Virol J [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Jan 3];17(1):177. Available from: [/pmc/articles/PMC7665091/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3417426/)
62. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2022 Dec 1];395(10223):497–506. Available from:

<http://www.thelancet.com/article/S0140673620301835/fulltext>

63. Amato MK, Hennessy C, Shah K, Mayer J. Multisystem Inflammatory Syndrome in an Adult. *J Emerg Med* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Jan 3];61(1):e1. Available from: </pmc/articles/PMC8026263/>
64. Gupta Dch S, Chopra Md N, Singh Md A, Gera R, Chellani Md H, Pandey Phd R, et al. Unusual Clinical Manifestations and Outcome of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in a Tertiary Care Hospital of North India. *J Trop Pediatr* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Jan 3];67(1):1–9. Available from: </pmc/articles/PMC7928672/>
65. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Jun 6];202(5):756–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32663409/>
66. Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Trilogy of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2010 Oct [cited 2022 Dec 1];128(1):119–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20599443/>
67. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med* 2020 142 [Internet]. 2020 Apr 2 [cited 2022 Jun 12];14(2):126–35. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11684-020-0767-8>
68. Ufuk F, Savaş R. Chest CT features of the novel coronavirus disease (COVID-19). *Turkish J Med Sci* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 12];50(4):664–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32394687/>
69. Kansu A. Covid 19 Pandemisinde Akciğer ve Göğüs Hastalıkları. *REWİE Med Res Rep*. 2020;3:11–6.
70. Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A, Reddy S, Myers L. Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. <https://doi.org/102214/AJR2022969> [Internet]. 2020 Feb 28 [cited 2022 Jun 12];214(5):1078–82. Available from: www.worldometers.info/coronavirus/.
71. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new

- coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Jun 12];30(8):1. Available from: [/pmc/articles/PMC7088323/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33246294/)
72. Angeles Montero-Fernandez M, Pardo-Garcia R. Histopathology features of the lung in COVID-19 patients. *Diagnostic Histopathol*. 2021 Mar 1;27(3):123–7.
73. Zhong L, Zhang S, Wang J, Zhao X, Wang K, Ding W, et al. Analysis of Chest CT Results of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients at First Follow-Up. *Can Respir J*. 2020;2020.
74. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respir Med* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Jan 4];176. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33246294/>
75. Karabacak P, Kirdemir P. COVID-19 HASTALARINDA AKUT SOLUNUM SIKINTISI SENDROMU YÖNETİMİ. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 4];Özel sayı-:51–6. Available from: <https://web.s.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=bd3e5fa5-10a8-413b-92d0-21d8d122223d%40redis>
76. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* [Internet]. 2012 Jun 20 [cited 2022 Dec 15];307(23):2526–33. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1160659>
77. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020 Mar 28 [cited 2023 Jan 4];395(10229):1054–62. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620305663/fulltext>
78. Maiese A, Manetti AC, La Russa R, Di Paolo M, Turillazzi E, Frati P, et al. Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review. *Forensic Sci Med Pathol* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Jan 4];17(2):279–96. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12024-020-00310-8>
79. Arrossi AV, Farver C. The pulmonary pathology of COVID-19. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2020 Sep 23 [cited 2023 Jan 4]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/32967859>
80. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B.

- Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020;29–30:100639. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100639>
81. Chi G, Lee JJ, Jamil A, Gunnam V, Najafi H, Montazerin SM, et al. Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients with COVID-19 Undergoing Thromboprophylaxis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2020, Vol 9, Page 2489 [Internet]. 2020 Aug 3 [cited 2023 Jan 4];9(8):2489. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/8/2489/htm>
 82. Orraine L, Are BW, Atthay AM. The Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2000;1334.
 83. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA* [Internet]. 2020 Jun 9 [cited 2022 Nov 30];323(22):2329–30. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765302>
 84. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2020 May 15 [cited 2022 Nov 30];201(10):1299–300. Available from: www.atsjournals.org.
 85. Goh KJ, Choong MC, Cheong EH, Kalimuddin S, Duu Wen S, Chee Phua G, et al. Rapid Progression to Acute Respiratory Distress Syndrome: Review of Current Understanding of Critical Illness from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. 2020;
 86. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Nov 30];8(5):475–81. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213260020300795/fulltext>
 87. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care* [Internet]. 2020 Apr 16 [cited 2022 Nov 30];24(1):1–3. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-02880-z>
 88. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care*

- Med [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Nov 30];46(6):1099–102. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06033-2>
89. Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Nov 30];8(5):433–4. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213260020301272/fulltext>
 90. Jalaber C, Lapotre T, Morcet-Delattre T, Ribet F, Jouneau S, Lederlin M. Chest CT in COVID-19 pneumonia: A review of current knowledge. *Diagn Interv Imaging*. 2020 Jul 1;101(7–8):431–7.
 91. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev* [Internet]. 2012 Mar [cited 2022 Dec 1];76(1):16–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22390970/>
 92. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Dec 1];80(6):607–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283152/>
 93. Hotchkiss RS, Opal SM. Activating Immunity to Fight a Foe — A New Path. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar 26 [cited 2022 Dec 1];382(13):1270–2. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcibr1917242>
 94. Schulert GS, Zhang M, Fall N, Husami A, Kissell D, Hanosh A, et al. Whole-Exome Sequencing Reveals Mutations in Genes Linked to Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Macrophage Activation Syndrome in Fatal Cases of H1N1 Influenza. *J Infect Dis* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2022 Dec 1];213(7):1180–8. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/213/7/1180/2912147>
 95. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: A primer*. *Crit Care Med* [Internet]. 2009 [cited 2022 Dec 1];37(1):291–304. Available from: https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2009/01000/Molecular_biology_of_inflammation_and_sepsis__A.40.aspx
 96. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity* [Internet]. 2019 Apr 16 [cited 2022 Dec 1];50(4):1007–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30995492/>
 97. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, et al.

- Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics* [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 1];11(1):316–29. Available from: <http://www.thno.org//creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
98. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 Aug 1;54:62–75.
 99. Diamanti AP, Rosado MM, Pioli C, Sesti G, Laganà B. Cytokine Release Syndrome in COVID-19 Patients, A New Scenario for an Old Concern: The Fragile Balance between Infections and Autoimmunity. *Int J Mol Sci* 2020, Vol 21, Page 3330 [Internet]. 2020 May 8 [cited 2022 Dec 1];21(9):3330. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/9/3330/htm>
 100. Becker RC. Covid-19 treatment update: follow the scientific evidence. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020 [cited 2022 Sep 25];50:43–53. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02120-9>
 101. Hamid S, Mir MY, Rohela GK. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New microbes new Infect* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Sep 25];35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32322401/>
 102. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2022 Sep 25];395(10223):473–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043983/>
 103. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Sep 25];180(7):934–43. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
 104. Antithrombotic Therapy | COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. [cited 2022 Sep 25]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/>
 105. Pharmacologic Interventions | COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. [cited 2022

- Sep 25]. Available from:
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/critical-care-for-adults/pharmacologic-interventions-for-critically-ill-patients/>
106. Erişkin Hasta Tedavisi [Internet]. [cited 2022 Sep 25]. Available from:
<https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html>
 107. Yıldız PA, Dizbay M. COVID-19'un Klinik Bulguları ve Tedavisi. *Gazi Med J*. 2020;31(2A):255–9.
 108. McKee DL, Sternberg A, Stange U, Laufer S, Naujokat C. Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacol Res* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Jan 5];157:104859. Available from: [/pmc/articles/PMC7189851/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511898/)
 109. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID- 19 patients: a pilot study. 2020 [cited 2023 Jan 5]; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20036145v1>
 110. Covid- 19 immün (konvalesan) plazma tedarik ve klinik kullanım rehberi. 2020;1–21. Available from: <https://shgm.saglik.gov.tr/Eklenti/39179/0/covid-19-immun-konvalesan-plazma-tedarik-ve-klinik-kullanım-rehberipdf.pdf>
 111. Akay Cizmecioglu H, Goktepe MH, Demircioglu S, Tekinalp A, Cizmecioglu A, Tuna AK, et al. Efficacy of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Transfus Apher Sci*. 2021;60(4):203–9.
 112. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. Brief Report: A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 2 [cited 2023 Jan 6];382(8):727. Available from: [/pmc/articles/PMC7092803/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32014714/)
 113. Yavuz E. COVID-19 Aşıları. 2020;24(4):227–34.
 114. WHO. COVID-19 vaccine tracker and landscape [Internet]. 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
 115. Dayan S. COVID-19 ve Aşı. *Dicle Tıp Derg*. 2021;48:98–113.
 116. Conte C, Sogni F, Affanni P, Veronesi L, Argentiero A, Esposito S. Vaccines against coronaviruses: The state of the art. *Vaccines*. 2020;8(2):1–21.
 117. Catalona WJ. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination

- To. Cancer Res. 2009;202–6.
118. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* [Internet]. 2020 Dec 19 [cited 2023 Jan 7];396(10267):1979–93. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620324661/fulltext>
 119. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Jan 7];21(1):39–51. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1473309920308318/fulltext>
 120. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği. KLİMİK DERNEĞİ'NDEN COVID-19'A KARŞI GÜNCEL BAĞIŞIKLAMA ÖNERİLERİ TABLOSU. 2022;2022.
 121. Aksoy E, Kürşat A, Üniversitesi AK, Fakültesi V, Dalı VA, Kırıkkale T. COVID-19 aşılıları: güncel veriler ve gelecek perspektifi COVID-19 vaccines: current data and future perspective. *Derleme / Rev Artic J Med Top Updat (Journal MTU)*. 2022;1(2):2822–4094.
 122. Ozdarendeli A, Sezer Z, Pavel STI, Inal A, Yetiskin H, Kaplan B, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated whole virion SARS-CoV-2 vaccine, TURKOVAC, in healthy adults: Interim results from randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 and 2 trials. *Vaccine* [Internet]. 2023 Jan 9 [cited 2023 Jan 7];41(2):380–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X22013809>
 123. Sağlık Bakanı Fahrettin Koca, Turkovac Aşısı Oldu [Internet]. [cited 2023 Jan 7]. Available from: <https://www.saglik.gov.tr/TR,87006/saglik-bakani-fahrettin-koca-turkovac-asisi-oldu.html>
 124. Özdemir Ö, Pala A. Çocuklarda COVID-19 Enfeksiyonunun Tanısı, Tedavisi ve Korunma Yolları. *J Biotechnol Strateg Heal Res*. 2020;(1(Özel sayı)):14–21.
 125. Bilgin TE. ANESTEZİDE ÖNCÜLER VE KEŞİFLER TARİHİ History of Pioneers and Discoveries at Anesthesia. [cited 2022 Sep 25]; Available from:

<http://lokmanhekim.mersin.edu.tr>

126. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3rd ed. Ankara: Logos Yayıncılık; 2004.
127. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, Ortega R, et al. Klinik Anestezi Temelleri. Yıldız K, editor. Ankara; 2017.
128. Keçik Y, Alkış N, Yörükoğlu D, Alanoğlu Z. Temel Anestezi. 2nd ed. Keçik Y, editor. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016. 81–83 p.
129. Morgan G, Mikhail M, Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan&Mikhail Klinik Anesteziyoloji. 5.th. Cuhruk FH, editor. Ankara: McGraw-Hill; 2015.
130. Uhlig C, Bluth T, Schwarz K, Deckert S, Heinrich L, De Hert S, et al. Effects of Volatile Anesthetics on Mortality and Postoperative Pulmonary and Other Complications in Patients Undergoing SurgeryA Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Jan 7];124(6):1230–45. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/124/6/1230/14460/Effects-of-Volatile-Anesthetics-on-Mortality-and>
131. Kitaguchi K, Ohsumi H, Kuro M, Nakajima T, Hayashi Y. Effects of Sevoflurane on Cerebral Circulation and Metabolism in Patients with Ischemic Cerebrovascular Disease. *Anesthesiology* [Internet]. 1993 Oct 1 [cited 2023 Jan 7];79(4):704–9. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/79/4/704/33706/Effects-of-Sevoflurane-on-Cerebral-Circulation-and>
132. Cho S, Fujigaki T, Uchiyama Y, Fukusaki M, Shibata O, Sumikawa K. Effects of Sevoflurane with and without Nitrous Oxide on Human Cerebral CirculationTranscranial Doppler Study. *Anesthesiology* [Internet]. 1996 Oct 1 [cited 2023 Jan 7];85(4):755–60. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/85/4/755/35693/Effects-of-Sevoflurane-with-and-without-Nitrous>
133. Young WL. Effects of desflurane on the central nervous system. *Anesth Analg* [Internet]. 1992 Oct 1 [cited 2023 Jan 7];75(4 Suppl):S32-7. Available from: <https://europepmc.org/article/med/1524238>
134. Viswanath R, Pulickal R, Chirayath J, Mullapilly K. Comparison of vital capacity rapid inhalation and tidal ventilation induction with sevoflurane in adults: a prospective

- cohort study. Med Gas Res [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Jan 7];11(3):100. Available from: /pmc/articles/PMC8174405/
135. Sivaci R, Orman A, Yilmazer M, Yilmaz S, Ellidokuz H, Polat C. The Effect of Low-Flow Sevoflurane and Desflurane on Pulmonary Mechanics During Laparoscopic Surgery. <https://home.liebertpub.com/lap> [Internet]. 2005 May 17 [cited 2023 Jan 7];15(2):125–9. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/lap.2005.15.125>
136. Berkel Yıldırım G. Yeni İnhalasyon Anesteziklerinden Desfluran. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastan Tıp Derg. 2022;13(3):213–5.
137. Zhou T, Guo S, Wang S, Li Q, Zhang M. Protective effect of sevoflurane on myocardial ischemia-reperfusion injury in rat hearts and its impact on HIF-1 α and caspase-3 expression. Exp Ther Med [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2023 Jan 7];14(5):4307. Available from: /pmc/articles/PMC5658739/
138. Komai H, Rusy BF. Negative inotropic effects of isoflurane and halothane in rabbit papillary muscles. Anesth Analg. 1987;66(1):29–33.
139. Guyton AC, Hall JE. Solunum. In: Çavuşoğlu H, Çağlayan Yelen B, editors. Tıbbi Fizyoloji. 11th ed. Nobel Tıp Kitapevleri; 2007. p. 471–80.
140. Dikmen Y. Solunum Mekaniklerinin Monitörizasyonu. Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi. 2006;4(2):11–3.
141. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Critical Care Perspective Meta-Analysis of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome Trials Testing Low Tidal Volumes. Available from: www.atsjournals.org
142. Yarkın T. Mekanik Ventilasyon Sırasında Solunum Monitörizasyonu Tülay YARKIN*
* SB Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL. Yoğun Bakım Derg. 2007;7(7):322–7.
143. Ünal N. Solunum Sistemi Mekanikleri. In: Tüzüner F, Alkış N, Yılmaz AA, editors. Aneztesi Yoğun Bakım Ağrı. İstanbul: MN Medikal Nobel Tıp Kitap Sarayı; 2010. p. 1277–88.
144. Levitzky MG. Pulmonary Physiology. 8th ed. McGraw-Hill; 2013.
145. Levitzky MG, Hall S, Kaye AD, McDonough K. Solumanın Mekanığı. In: Dikmen Y,

- editor. Anestezi Uygulamasında Klinik Fizyoloji. 1st ed. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2021. p. 175–84.
146. Dikmen Y. Mekanik Ventilasyon-Klinik Uygulama Temelleri. Dikmen Y, editor. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2012.
147. Sharma KC, Brandstetter RD, Brensilver JM, Jung LD. Cardiopulmonary physiology and pathophysiology as a consequence of laparoscopic surgery. *Chest* [Internet]. 1996 Sep 1 [cited 2022 Oct 1];110(3):810–5. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369216410883/fulltext>
148. Parikh K. Differentiating Peak and Plateau Pressures [Internet]. 2021. Available from: <https://criticalcarenow.com/differentiating-peak-and-plateau-pressures/>
149. Alviar CL, Miller PE, McAreavey D, Katz JN, Lee B, Moriyama B, et al. Positive Pressure Ventilation in the Cardiac Intensive Care Unit. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Sep 25;72(13):1532–53.
150. Ak HY, Yıldız M. Mekanik Ventilasyona Pratik Yaklaşım. *Koşuyolu Hear J* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Sep 29];21(1):65–9. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/khj/issue/37460/496192>
151. Muench E, Bauhuf C, Roth H, Horn P, Phillips M, Marquetant N, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation. *Crit Care Med* [Internet]. 2005 [cited 2023 Jan 10];33(10):2367–72. Available from: https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2005/10000/Effects_of_positive_end_expiratory_pressure_on.31.aspx
152. Georgiadis D, Schwarz S, Baumgartner RW, Veltkamp R, Schwab S. Influence of Positive End-Expiratory Pressure on Intracranial Pressure and Cerebral Perfusion Pressure in Patients With Acute Stroke. *Stroke* [Internet]. 2001 Sep 1 [cited 2023 Jan 10];32(9):2088–92. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/hs0901.095406>
153. Beyer J, Conzen P, Schosser R, Messmer K. The effect of PEEP ventilation on hemodynamics and regional blood flow with special regard to coronary blood flow. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1980;28(2):128–32.
154. Fournell A, Scheeren TWL, Schwarte LA. Peep decreases oxygenation of the intestinal

- mucosa despite normalization of cardiac output. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 1998 [cited 2023 Jan 10];454:435–40. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4615-4863-8_52
155. Baldomero AK, Skarda PK, Marini JJ. Driving Pressure: Defining the Range. *Respir Care* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2022 Sep 29];64(8):883–9. Available from: <https://rc.rcjournal.com/content/64/8/883>
 156. Bugeo G, Retamal J, Bruhn A. Driving pressure: A marker of severity, a safety limit, or a goal for mechanical ventilation? *Crit Care*. 2017;21(1):1–7.
 157. Robb J. Physiological changes occurring with positive pressure ventilation: part one. *Intensive Crit Care Nurs*. 1997 Oct 1;13(5):293–307.
 158. Gal TJ, Suratt PM. Resistance to breathing in healthy subjects following endotracheal intubation under topical anesthesia. *Anesth Analg*. 1980;59(4):270–4.
 159. COVID-19: Management of the intubated adult - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Dec 1]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-of-the-intubated-adult>
 160. Xu Y, Chen Y, Tang X. Guidelines for the diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China. *Glob Heal Med* [Internet]. 2020 Apr 4 [cited 2022 Dec 1];2(2):66. Available from: [/pmc/articles/PMC7731342/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/321342/)
 161. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061–9.
 162. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Dec 1];8(5):475–81. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213260020300795/fulltext>
 163. Beloncle FM, Pavlovsky B, Desprez C, Fage N, Olivier PY, Asfar P, et al. Recruitability and effect of PEEP in SARS-Cov-2-associated acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2020 May 12 [cited 2022 Dec 7];10(1):55–55. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC7215140>
 164. Pan C, Chen L, Lu C, Zhang W, Xia JA, Sklar MC, et al. Lung recruitability in

- COVID-19–associated acute respiratory distress syndrome: A single-center observational study. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2020 May 15 [cited 2022 Dec 7];201(10):1294–7. Available from: [/pmc/articles/PMC7233342/](#)
165. Swenson KE, Swenson ER. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. [cited 2022 Dec 15]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2021.05.003>
 166. Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, Maley JH, Moskowitz A, Medoff BD, et al. Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: A cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2020 Jun 15 [cited 2022 Dec 16];201(12):1560–4. Available from: [/pmc/articles/PMC7301734/](#)
 167. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Arruti E, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2200–11.
 168. Baedorf Kassis E, Schaefer MS, Maley JH, Hoenig B, Loo Y, Hayes MM, et al. Transpulmonary pressure measurements and lung mechanics in patients with early ARDS and SARS-CoV-2. *J Crit Care*. 2021 Jun 1;63:106–12.
 169. Grasselli G, Cattaneo E, Florio G, Ippolito M, Zanella A, Cortegiani A, et al. Mechanical ventilation parameters in critically ill COVID-19 patients: a scoping review. *Crit Care* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Dec 6];25(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33743812/>
 170. Boscolo A, Sella N, Lorenzoni G, Pettenuzzo T, Pasin L, Pretto C, et al. Static compliance and driving pressure are associated with ICU mortality in intubated COVID-19 ARDS. 2020 [cited 2022 Dec 7]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03667-6>
 171. Longino A, Riveros T, Risa E, Hebert C, Krieger J, Coppess S, et al. Respiratory Mechanics in a Cohort of Critically Ill Subjects With COVID-19 Infection. *Respir Care* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Dec 10];66(10):1601. Available from: [/pmc/articles/PMC8576110/](#)
 172. Piriyaatsom A, Phetkampang S. Effects of intra-operative positive end-expiratory pressure setting guided by oesophageal pressure measurement on oxygenation and

- respiratory mechanics during laparoscopic gynaecological surgery: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Dec 9];37(11):1032–9. Available from: https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Fulltext/2020/11000/Effects_of_intra_operative_positive_end_expiratory.11.aspx
173. Puah SH, Cove ME, Phua J, Kansal A, Venkatachalam J, Ho VK, et al. Association between lung compliance phenotypes and mortality in covid-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Ann Acad Med Singapore* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Dec 15];50(9):686–94. Available from: <https://annals.edu.sg/association-between-lung-compliance-phenotypes-and-mortality-in-covid-19-patients-with-acute-respiratory-distress-syndrome/>
174. Haudebourg AF, Perier F, Tuffet S, De Prost N, Razazi K, Dessap AM, et al. Respiratory Mechanics of COVID-19- versus Non-COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2020 Jul 15 [cited 2022 Apr 14];202(2):287–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32479162/>
175. Yildirim S, Cinleti BA, Saygili SM, Senel E, Ediboglu O, Kirakli C. The effect of driving pressures in COVID-19 ARDS: Lower may still be better as in classic ARDS. *Respir Investig*. 2021;59(5):628–34.
176. Öner Ö, Yıldız E. Entübasyona Hemodinamik Yanıtı Önlemede Remifentanil, Fentanil, Esmolol, Lidokain, ve Amiodaronun Etkilerinin Karşılaştırılması. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*. 2020;15(3):22–9.
177. Öz H, Köksal GM. Mekanik Ventilasyon. 2006;8(1):37–46.