



Özgür Kömürçü,  
Sercan Küllaç,  
Abdurrahman Yılmaz,  
Fatma Ülger

## COVID-19 Akut Respiratuvar Distres Sendromu Fenotiplerinde Mekanik Ventilasyon

### Mechanical Ventilation in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome Phenotypes

Geliş Tarihi/Received : 11.10.2021  
Kabul Tarihi/Accepted : 25.07.2022

©Telif Hakkı 2022 Türk Yoğun Bakım Derneği  
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi  
tarafından yayınlanmıştır.

Özgür Kömürçü, Sercan Küllaç, Abdurrahman Yılmaz,  
Fatma Ülger  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,  
Samsun, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Özgür Kömürçü (✉),  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,  
Samsun, Türkiye

E-posta : zgrkom@gmail.com  
Tel. : +90 505 527 31 80  
ORCID ID : orcid.org/0000-0002-6321-399X

**ÖZ Amaç:** Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) ilişkili akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) hastalarında komplyans açısından ARDS fenotipleri tanımlanmıştır. Çalışmamızda COVID-19 ilişkili ARDS hastalarında mekanik ventilasyon desteği ve sonuçları incelenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Retrospektif olarak planlanan çalışma, hesaplanan statik komplyans değerine göre üç fenotip alt grup belirlenen COVID-19 ilişkili ARDS hastalarında gerçekleştirildi [tip high (H) = Cstat <40 mL/cmH<sub>2</sub>O, tip light (L) = Cstat ≥50 mL/cmH<sub>2</sub>O ve tip intermediate (Int) =40≤ Cstat <50 mL/cm H<sub>2</sub>O]. Mekanik ventilasyon stratejisinin COVID-19 ARDS fenotiplerinde mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ve mortalite üzerindeki etkileri incelendi.

**Bulgular:** Çalışma hastalarının COVID-19 ARDS fenotipi açısından %72,3 tip H, %23,4 tip L ve %4,3 tip Int olduğu tespit edildi. Mekanik ventilasyon stratejisinin mekanik ventilasyon süresi (p=0,357), yoğun bakım ünitesinde kalış süresi (p=0,127) ve ölüm oranını (p=0,583) etkilemediği görüldü.

**Sonuç:** COVID-19 ilişkili ARDS hastalarında, komplyans ilişkili fenotipten bağımsız koruyucu ventilasyon stratejisinin uygun olduğunu düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, akut solunum sıkıntısı sendromu, mekanik ventilasyon, fenotip

**ABSTRACT Objective:** Coronavirus disease-2019 (COVID-19)-related acute respiratory distress syndrome (ARDS) phenotypes in lung compliance have been described in patients with COVID-19-related ARDS. Our study examined mechanical ventilation support and its results in patients with COVID-19-related ARDS.

**Materials and Methods:** The retrospectively planned study was performed in patients with COVID-19-associated ARDS who were determined to have three phenotype subgroups based on the calculated static compliance (Cstat) value [type high (H) = Cstat <40 mL/cmH<sub>2</sub>O, type light (L) = Cstat ≥50 mL/cmH<sub>2</sub>O and type intermediate (Int) =40≤ Cstat <50 mL/cm H<sub>2</sub>O]. The effects of mechanical ventilation strategy on the duration of mechanical ventilation, length of stay in the intensive care unit, and mortality in COVID-19 ARDS phenotypes were investigated.

**Results:** It was determined that the study patients were 72.3% type H, 23.4% type L, and 4.3% type Int in terms of COVID-19 ARDS phenotype. It was observed that the mechanical ventilation strategy did not affect the duration of mechanical ventilation (p=0.357), the length of stay in the intensive care unit (p=0.127), and the mortality rate (p=0.583) in all three phenotypes.

**Conclusion:** We believe that a phenotype-independent protective ventilation strategy defined according to compliance is appropriate in patients with COVID-19-associated ARDS.

**Keywords:** COVID-19, acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, phenotype

## Giriş

Yoğun bakım ünitesinde koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) ilişkili solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilasyon desteğinde takip edilen hastaların, COVID-19 ilişkili olmayan akut solunum yetmezlikli diğer hastalara benzer şekilde mekanik ventilasyon desteğinin planlanması gerektiği, Surviving Sepsis Campaign panelinde önerilmiştir (1). COVID-19 hastalarının büyük bölümü (%67-85) Berlin kriterlerine (2) göre akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) nedeniyle yoğun bakım ünitesine kabul edilmiştir (3,4). Ancak COVID-19 ilişkili ARDS, şiddetli hipoksemi görülse de genellikle normale yakın solunum sistemi kompliyansı olan spesifik bir hastalık olarak karşımıza çıkmıştır (5). Normal kompliyans ve ciddi hipoksemi, normal ARDS hastalarında neredeyse hiç görülmez. ARDS ve kompliyans açısından COVID-19 ARDS'li hastalar ciddi farklılık göstermektedir (6).

Araştırmacılar, COVID-19 ilişkili ARDS'nin enfeksiyonun şiddeti, konağın enfeksiyona yanıtı, fizyolojik rezerv, varolan ko-morbiditeler, hipoksemiye reaksiyon ve enfeksiyonun süresiyle ilişkili olarak iki farklı akciğer tutulumu ile karşımıza çıkabileceğini ortaya koydular. Tip light (L) düşük elastans (yani yüksek kompliyans), düşük ventilasyon/perfüzyon oranı, düşük akciğer ağırlığı ve düşük recruitment manevrasına cevap verebilirlik ile karakterize edildi. Tip high (H) ise yüksek elastans, yüksek sağdan sola şant, yüksek akciğer ağırlığı ve yüksek rekrutman manevrasına cevap verebilirlik ile tanımlandı (7).

ARDS'li hastalar için, mekanik ventilasyon stratejisi ve sonuçları henüz tam olarak bilinemezken, COVID-19 ARDS'li hastalarda tanımlanan bu iki farklı fenotipte mekanik ventilasyon stratejisinin nasıl olması gerektiği hakkında da henüz yeterli yayın bulunmamaktadır.

Çalışmamızda solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilasyon desteğinde takip edilen COVID-19 ilişkili ARDS hastalarında mekanik ventilasyon uygulamaları ve sonuçları değerlendirilmiştir.

## Gereç ve Yöntem

### Çalışma Protokolü

Retrospektif planlanan çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurul onayı sonrası (karar no: 2021/270, tarih: 20.05.2021) üniversite hastanesi 20 yataklı 3. düzey yoğun bakım ünitesinde 2021 Ocak ve 2021 Haziran tarihleri arasında takip edilen hasta verilerinin incelenmesi ile gerçekleştirildi.

## Hastalar

On sekiz yaş üzeri, Berlin kriterlerine göre ARDS kabul edilen polimeraz zincir reaksiyonu sonucuna göre COVID-19 (+) hastalar çalışmaya dahil edildi, 18 yaşından küçük hastalar, bilinen kronik akciğer hastalığı ya da göğüs deformitesi bulunan, travma sonrası yada acil cerrahi sonrası muhtemel COVID-19 ilişkili ARDS'den bağımsız akciğer veya solunum sistemi kompliyansını etkileyebilecek yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalar, terminal kanser hastaları, strok ya da intrakraniyal kanama sonrası yoğun bakım ünitesine kabul edilen COVID-19 (+) hastalar, ARDS nedeniyle ekstrakorporeal membran oksijenasyonu ihtiyacı bulunan hastalar, yoğun bakıma kabul sonrası ilk 24 saat içinde ölen ve palyatif bakım hastaları çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların medikal tedavi desteği, gelişen sekonder enfeksiyon ve alınan örneklerde üreyen mikroorganizma kültür sonuçlarına, serum C-reaktif protein (CRP), ferritin, D-dimer, prokalsitonin sonuçları ve klinik takip verileri değerlendirilerek düzenlenmiştir.

Kliniğimizde mekanik ventilasyon desteği, ilk kabul sonrası SpO<sub>2</sub>, arter kan gazı değerleri ve koruyucu mekanik ventilasyon stratejisine göre düzenlenmektedir. Buna göre tidal volüm (VT): 6-8 mL/kg, plato basıncı <28 cmH<sub>2</sub>O, ekspirasyon sonu pozitif basınç (PEEP): SpO<sub>2</sub>, 6-8 mL VT sağlayan pressure support (PS) ve buna göre plato basıncı <28 cmH<sub>2</sub>O olacak şekilde ayarlanmaya çalışılmaktadır. Solunum frekansı dakika ventilasyonu ve PaCO<sub>2</sub> değerine göre, basınç-senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (P-SIMV) mod, GE CareScapes R860 mekanik ventilatör ile sağlanmaktadır. Kontrol akciğer direkt grafisi ve 30 dakika sonra alınan arter kan gazı, SpO<sub>2</sub> değerine göre mekanik ventilatör desteği revize edilerek takip ve tedavi süreci düzenlenmiştir.

Yoğun bakım takip sürecinde SpO<sub>2</sub> en az %92 olacak şekilde FiO<sub>2</sub> ve PEEP desteği sağlandı. SpO<sub>2</sub> değerine göre PEEP desteği, PS sonucu VT =6-8 mL/kg'yi sağlayan ve plato basıncı <28 cmH<sub>2</sub>O olacak şekilde düzenlendi. Eğer PEEP desteği ile hedef SpO<sub>2</sub> sağlanamazsa FiO<sub>2</sub><%60'a kadar oksijen desteği artırıldı. PaCO<sub>2</sub> <55 mmHg olacak şekilde dakika ventilasyon düzenlendi. Yüksek PEEP gereksinimi olan ve plato basıncı <28 cmH<sub>2</sub>O olacak şekilde VT 6-8 mL/kg sağlanamaması durumunda oto-PEEP oluşturmamaya inspirasyon/ekspirasyon oranı ayarlanarak solunum frekansı artırıldı ve hedef PaCO<sub>2</sub> değeri için dakika ventilasyonu düzenlendi. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><150 mmHg olan hastalara 8-11 saatlik aralarla prone pozisyonu ile mekanik ventilasyon desteğine devam edildi.

## Veri Yönetimi

COVID-19 ilişkili ARDS'li hastalar ilk yoğun bakım kabul sonrası P-SIMV modda; Cstat = tidal volüm/(plato basıncı - PEEP) formülü ile hesaplanan statik kompliyans, ARDS fenotipi açısından tip H (Cstat <40 mL/cmH<sub>2</sub>O), tip L (Cstat ≥50 mL/cmH<sub>2</sub>O) ve tip intermediate (Int) (40 ≤ Cstat <50 mL/cmH<sub>2</sub>O) olarak üç gruba ayrıldı (8).

Hastaların ilk kabulündeki Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi-II (APACHE-II) skoru, günlük Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skoru, COVID-19 enfeksiyonu için belirlenen hastalık şiddeti ve gelişebilecek komplikasyonları öngörebileceği düşünülen D-dimer, ferritin, CRP, beyaz kan hücresi (WBC), prokalsitonin değerleri, mekanik ventilatör parametreleri, oksijen saturasyon yüzdesi, kan gazı değerleri, COVID-19 nedeniyle aldığı tedavi rejimi ve süresi, inotrop ihtiyacı, mekanik ventilasyona bağlı kaldığı süre, yoğun bakım süresi, taburculuk şekli (şifa, mortalite), yoğun bakım ünitesinde gelişen organ yetmezlikleri, gelişen komplikasyonlar retrospektif olarak değerlendirildi.

## Sonuçlar

Mekanik ventilasyon desteğinin farklı COVID-19 ARDS fenotiplerinde, mekanik ventilasyon süresine etkisi birinci sonuç; mekanik ventilasyon desteğinin yoğun bakım süresi ve mortalite üzerine etkileri ise ikincil sonuçlar olarak belirlendi.

## İstatistiksel Analiz

Veriler, IBM SPSS V21.0 (IBM, New York, ABD) kullanılarak analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk tüm hastalar için Kolmogorov-Smirnov testi, alt grup normalite analizleri ise Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Üç fenotipik grup arasındaki, kategorik değişkenler ki-kare testi (Pearson chi-square testi) ile, sürekli değişkenler ise Kruskal-Wallis H testi ile değerlendirildi. Mortalite için bağımsız risk faktörlerinin incelenmesinde binary lojistik regresyon analizi kullanıldı.

Subgrup analizlerinde, mekanik ventilasyon desteğinin, mekanik ventilasyon ve yoğun bakım süresine etkisi basit doğrusal regresyon analizi ile, mortalite üzerine etkisi ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Tüm testler için p<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

COVID-19 nedeniyle solunum yetmezliği gelişen ve yoğun bakım ünitesinde takip edilen 118 hastadan 47'si çalışma protokolüne uygun bulunarak çalışmaya dahil edildi

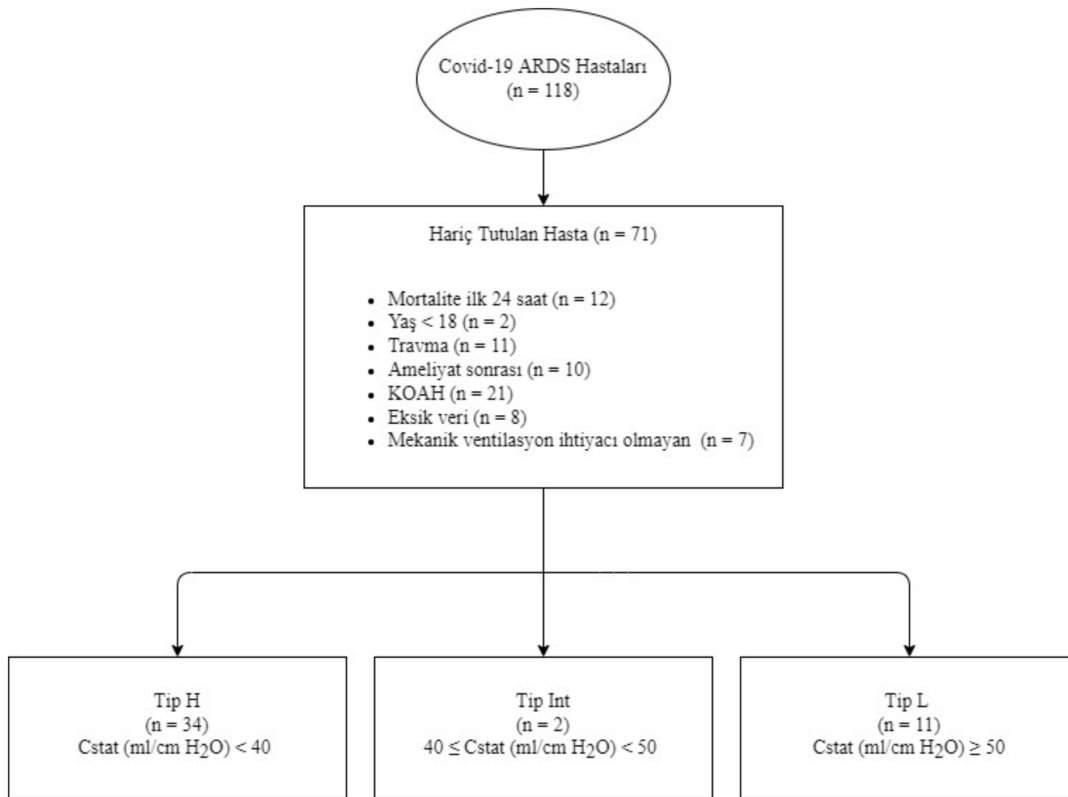
(Şekil 1). İnvaziv mekanik ventilatör desteğinde takip edilen çalışma hastalarının COVID-19 ARDS fenotipi açısından %72,3 tip H, %23,4 tip L, %4,3 tip Int olduğu görüldü. Hastaların demografik verileri, sistemik hastalıkları, yoğun bakım kabulündeki ARDS şiddeti, COVID-19 enfeksiyonu ile mortalite arasında önceki çalışmalara göre (9) ilişkilendirilen laboratuvar değerleri, APACHE-II ve ortalama SOFA skorları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastaların yoğun bakım ünitesinde takipleri sürecinde mekanik ventilatör parametrelerinin ortalama değerleri, prone pozisyon ihtiyacı ve kullanılan medikal tedaviler Tablo 2'de özetlenmiştir. Prone pozisyonu uygulanan hastalar ile uygulanmayan hastalar arasında mekanik ventilasyon süresi (p=0,148), yoğun bakım süresi (p=0,161) ve mortalite (p=0,668) oranı benzerdi. Grup içi analizlerinde de prone pozisyonunun tip H ve tip L fenotiplerinde mekanik ventilasyon süresi (p=0,302 ve 0,788), yoğun bakım süresi (p=0,493 ve 0,412) ve mortaliteyi (p=0,656 ve 0,125) etkilemediği görüldü.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda en sık tercih edilen mekanik ventilatör modunun P-SIMV modu olduğu (%55,3), bu modu sırasıyla havayolu basıncı tahliye ventilasyonu (*airway pressure release ventilation - APRV*) (%23,4), devamlı pozitif hava yolu basıncı (%17) ve hacim-SIMV (%4,3) modlarının takip ettiği görüldü.

APRV modunda uygulanan yüksek basınç düzeyi, çalışma hastalarında ortalama PEEP düzeyini artırdığı ve ortalama PEEP (cmH<sub>2</sub>O) [ortalama ± standart sapma (SS)] düzeyinin, 13,08±8,27 olduğu tespit edildi. APRV uygulanan hastalar değerlendirme dışı bırakıldığında, hastaların ortalama PEEP (cmH<sub>2</sub>O) (ortalama ± SS) değeri 8,72±2,27 olarak kaydedilmiştir. APRV modunda uygulanan yüksek basınç değeri tüm hastaların ortalama sürüş basıncı (*driving pressure*) değerinin de düşük hesaplanmasına neden olabileceği düşünülmüştür. Hastaların sürüş basıncı (cmH<sub>2</sub>O) (ortalama ± SS) düzeyi 15,08±7,35 iken APRV uygulanan hastalar değerlendirme dışı bırakıldığında sürüş basıncı değerinin (cmH<sub>2</sub>O) (ortalama ± SS) 18,62±3,60 olduğu görülmüştür. APRV uygulanan hastalar değerlendirme dışı bırakıldığında COVID-19 ARDS fenotipi açısından uygulanan mekanik ventilatör parametreleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 47 hastanın ortalama mekanik ventilasyon süresinin (saat) (ortalama ± SS) 204,5±139,2, yoğun bakım süresinin (gün) (ortalama ± SS) 9,6±6,6, mortalite oranının ise %70,2 olduğu görüldü. COVID-19 ilişkili ARDS fenotipi açısından ortalama mekanik ventilasyon



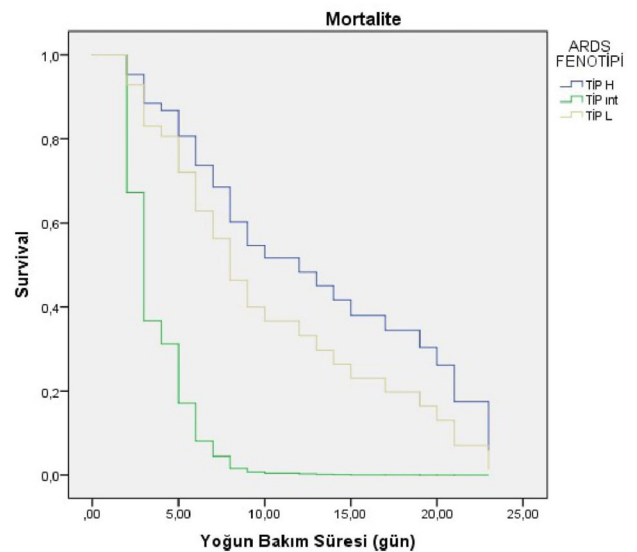
**Şekil 1.** Hasta seçimini gösteren akış şeması

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, COVID-19: koronavirüs hastalığı-2019, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, tip H: tip high, tip L: tip light, tip Int: tip intermediate

sürelerinin (saat) (ortalama ± SS) tip H (218,8±145), tip L (161,4±117,6), tip Int (84±50) (p=0,255); yoğun bakım sürelerinin (gün) (ortalama ± SS) tip H (10,7±7,1), tip L (7,6±4,8), tip Int (3,5±2,1) (p=0,157) ve mortalite (%) oranlarının tip H (70,6), tip L (63,6), tip Int (100) (p=0,583, Şekil 2) benzer olduğu tespit edildi.

COVID-19 ilişkili ARDS fenotiplerinde, mortalite ile sürüş basıncı düzeyi arasında istatistiksel ilişki yoktu. Ancak, mortalite oranının, APRV uygulanan hastalar değerlendirme dışı bırakıldığında (uygulanan yüksek basıncın, sürüş basıncı düzeyini etkilemesi nedeniyle) sürüş basıncı düzeyi ile ilişkili olduğu görüldü (p=0,023).

Subgrup analizine tip Int (n=2) grubu, hasta sayısının az olması nedeniyle dahil edilmedi. Tip H fenotipe sahip hastalarda mekanik ventilasyon desteğinde uygulanan PEEP (p=0,128), sürüş basıncı (p=0,377), FiO<sub>2</sub> (p=0,233), solunum frekansı (p=0,078) ile mekanik ventilasyon süresi arasında ilişki yoktu. Tip L fenotipe sahip hastalarda da mekanik ventilasyon desteğinde uygulanan PEEP (p=0,407), sürüş basıncı (p=0,291), FiO<sub>2</sub> (p=0,246), solunum frekansı



**Şekil 2.** Yoğun bakım ünitesinde hasta fenotipleri ve mortalite  
ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu

**Tablo 1. COVID-19 ilişkili ARDS fenotipleri ve hasta özellikleri**

	Tip H (n=34)	Tip L (n=11)	Tip Int (n=2)	p
Yaş (yıl) ortalama ± SS	64,8±11,5	59,3±14,6	67±12,7	0,404
Cinsiyet (kadın) (%)	41,2	81,8	50	0,064
VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) ortalama ± SS	28,4±3,5	24,1±3,9	26,1±5,0	0,042
<b>Sistemik hastalık (%)</b>				
Diabetes mellitus	41,2	54,5	50	0,732
Koroner arter hastalığı	23,5	36,4	-	0,488
Hipertansiyon	55,9	61,6	50	0,882
Kronik böbrek yetmezliği	8,8	-	-	0,542
APACHE-II ortalama ± SS	23,5±10,4	24,1±8,8	36,5±6,3	0,181
SOFA ortalama ± SS	12,8±2,9	10,1±2,1	13,4±5,0	0,127
Cstat (ml/cmH <sub>2</sub> O) ± SS	26,2±5,4	93,5±18,6	44,8±4,4	0,000001
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ortalama ± SS	134,3±66,1	122,8±48,5	98,6±13,6	0,838
ARDS şiddeti (%)				0,938
Şiddetli	45,5	35,3	50	
Orta	45,5	50	50	
Hafif	9,1	14,7	-	
WBC (mCL) ortalama ± SS	10,5±5,6	11,7±5,3	9,5±2,6	0,760
CRP (mg/L) ortalama ± SS	107,1±87,3	85,1±60,1	104,2±51,9	0,820
D-dimer (ng/mL) ortalama ± SS	2635±2725	4078±4022	1609±1699	0,624
Ferritin (ng/mL) ortalama ± SS	4519±1727	1034±1097	2937±2328	0,261
Prokalsitonin (ng/mL) ortalama ± SS	4,07±13,6	0,55±0,59	0,41±0,03	0,630
COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019, ARDS: akut solunum sıkıntısı sendromu, SS: standart sapma, APACHE-II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi-II, SOFA: Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi, WBC: beyaz kan hücresi, CRP: C-reaktif protein, tip H: tip high, tip L: tip light, tip Int: tip intermediate, PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> : parsiyel arterial oksijen basıncı/fraksiyonel inspire oksijen				

(p=0,636) ile mekanik ventilasyon süresi arasında ilişki olmadığı tespit edildi. Tip H ve tip L fenotiplerinde yoğun bakım süresi ile PEEP (p=0,135 ve 0,298), sürüş basıncı (p=0,362 ve 0,264), FiO<sub>2</sub> (p=0,117 ve 0,197) ve solunum frekansı (p=0,084 ve 0,454) arasında ilişki gösterilemedi. Mekanik ventilasyon desteği tip H ve tip L fenotiplerinde [(PEEP: p=0,684 ve 0,180), (sürüş basıncı: p=0,133 ve 0,849), (FiO<sub>2</sub>: p=0,213 ve 0,487), (solunum frekansı: p=0,646 ve 0,394)] mortaliteyi etkilemedi. Çalışmamızda tüm hastalar için mortaliteyi etkileyen faktörler Tablo 4'te özetlenmiştir. Bu faktörlerin grup içi analizlerinde ise mortaliteyi etkilemediği tespit edildi (p>0,05).

## Tartışma

Çalışmamızda her üç fenotipte uygulanan mekanik ventilasyon desteğinin, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım süresi ve mortalite üzerine etkisinin olmadığı görüldü.

Tip H fenotipe sahip hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da mekanik ventilasyon ve yoğun bakım süresi, tip L ve tip Int'den daha uzundu. Bazı yazarlar tanımlanan bu farklı fenotipleri hastalığın seyri sırasında oluşan akciğer hasarı ile açıklamakta ve tip H'nin aslında tip L'nin ilerlemiş formu olabileceğini öne sürmektedir (6). Tip H fenotipinde görülen uzun mekanik ventilasyon ve yoğun bakım süresi, hastalığın akciğer üzerinde daha uzun süre etki göstermesi nedeni ile açıklanabileceğini düşündürmüştür. Gattinoni ve ark. (10) da COVID-19 ARDS hastalarında başlangıçta akciğer kompliyansının korunmasına rağmen hipoksi görüldüğünü, hastalığın ilerleyen seyrinde ise hastaların bir kısmında akciğer kompliyansının azalabildiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda tip H fenotipine sahip hastaların daha fazla olduğunu gördük. Bu hastalarımızın ilerleyen dönemde yoğun bakım ünitesine kabulleri sonucu COVID-19 pnömonisinin tip L'den tip H formuna dönüşme olasılığı nedeniyle meydana gelmiş olabilir.

**Tablo 2. ARDS fenotiplerinde mekanik ventilasyon yönetimi ve tıbbi tedavi desteği**

	Tip H (n=34)	Tip L (n=11)	Tip Int (n=2)	p
Mekanik ventilatör modu (%)				0,141
CPAP	27,3	14,7	-	
P-SIMV	18,2	67,6	50	
V-SIMV	9,1	2,9	-	
APRV	45,5	14,7	50	
<b>Mekanik ventilatör parametreleri</b>				
PEEP (cmH <sub>2</sub> O) ortalama ± SS	11,5±7,3	16,9±9,8	17,5±10,2	0,344
PS (cmH <sub>2</sub> O) ortalama ± SS	13,4±5,7	9±7,9	9,5±10,6	0,271
Pplat (cmH <sub>2</sub> O) ortalama ± SS	28,0±3,4	28,0±5,1	30,0±4,3	0,522
DP (cmH <sub>2</sub> O) ortalama ± SS	16,5±7,0	11,1±7,6	12,5±3,5	0,118
Frekans/dakika ortalama ± SS	20,0±3,6	20,3±4,8	15,2±5,7	0,221
FiO <sub>2</sub> (%)	63,5±18,8	65,8±28,2	70,8±15,5	0,092
<b>Tıbbi tedavi (%)</b>				
Tocilizimab	20,6	9,1	50	0,369
Anakinra	5,9	8,9	-	0,867
İmmün plazma	2,9	-	-	0,823
Prone pozisyon (%)	44,1	27,3	50	0,589

ARDS: akut solunum sıkıntısı sendromu, SS: standart sapma, CPAP: devamlı pozitif hava yolu basıncı, P-SIMV: basınç-senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon, V-SIMV: hacim-senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon, APRV: havayolu basıncı tahliye ventilasyonu, PEEP: ekspirasyon sonu pozitif basınç, PS: pressure support, Pplat: plato basıncı, FiO<sub>2</sub>: fraksiyonel inspire oksijen

**Tablo 3. APRV modu hariç ARDS fenotip gruplarında mekanik ventilasyon yönetimi**

	Tip H (n=19)	Tip L (n=9)	Tip Int (n=1)	p
Mekanik ventilatör modu (%)				0,184
CPAP	17,2	50	-	
P-SIMV	79,3	33,3	100	
V-SIMV	3,4	11,7	-	
<b>Mekanik ventilatör parametreleri</b>				
PEEP (cmH <sub>2</sub> O) ortalama ± SS	8,7±2,3	8,5±1,9	10	0,790
PS (cmH <sub>2</sub> O) ortalama ± SS	15,5±2,9	15,6±3,4	17	0,942
Pplat (cmH <sub>2</sub> O) ortalama ± SS	27,7±3,6	25,6±6,1	25	0,562
DP (cmH <sub>2</sub> O) ortalama ± SS	19±3,3	17,1±4,4	15	0,346
Frekans/dakika ortalama ± SS	19,6±3,6	20,8±5,1	16	0,435
FiO <sub>2</sub> (%) ortalama ± SS	64,6±20	69,1±27,6	60	0,985

APRV: havayolu basıncı tahliye ventilasyonu, ARDS: akut solunum sıkıntısı sendromu, SS: standart sapma, CPAP: devamlı pozitif hava yolu basıncı, P-SIMV: basınç-senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon, V-SIMV: hacim-senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon, PEEP: ekspirasyon sonu pozitif basınç, PS: pressure support, Pplat: plato basıncı, FiO<sub>2</sub>: fraksiyonel inspire oksijen, DP: sürüş basıncı

2012 Berlin tanımına göre ARDS bilateral akciğer opasiteleri, kardiyojenik bir neden veya aşırı sıvı yüklenmesi ile tam olarak açıklanmayan akut hipoksi (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı <300 mmHg) durumudur (2). Berlin tanımlamasında ARDS

hastalarında akciğer kompliyansı herhangi bir sınıflama için dikkate alınmamaktadır. Ashbaugh ve ark. (11) tarafından 1967 tarihli orijinal ARDS tanımında, incelenen 12 hastanın tümünde akciğer kompliyansı 20 mL/cmH<sub>2</sub>O'dan azdı. Yaygın

**Tablo 4. Mortalite ilişkili faktörler**

	Olasılık oranı	95% CI	p
APACHE-II ortalama	2,978	1,053-858,659	0,048
SOFA ortalama	1,584	1,136-2,209	0,007
Prokalsitonin (ng/mL) ortalama	2,051	1,011-4,158	0,047

APACHE-II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi-II, SOFA: Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi, CI: güven aralığı

görüş ARDS hastalarında azalmış kompliyans beklentisi olsa da bu netlik kazanamamıştır. Çalışmamızda ortalama Cstat (mL/cmH<sub>2</sub>O) (ortalama ± SS)=42,8±30,2 bulunmuş, COVID-19 ARDS hastalarında yapılan çalışmalar ile benzer olduğu görülmüştür (12-14). Her üç fenotipte de Cstat azalsa da, azalan kompliyans ile PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Kronik akciğer hastalıkları, ARDS gibi birçok faktör akciğer kompliyansını etkileyebilir (15). Yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) bulunan, COVID-19 ilişkili ARDS'li hastalarda yapılan çalışmalar bu hastaların gerekli tidal volüm ve ventilasyonu sağlayabilmek için daha yüksek basınç desteği, daha yüksek PEEP'ye ihtiyaç duyduğunu ve artan VKİ ile akciğer kompliyansının azaldığı göstermişlerdir (16,17). Demografik veriler ve Cstat karşılaştırıldığında çalışmamızda da tip H fenotipindeki hastaların diğer iki fenotipe göre daha yüksek VKİ'lerinin olduğu görülmüştür.

COVID-19 ARDS'sinde akciğer hasarı doğrudan viral hasar, trombotik, inflamatuvar reaksiyonlar ve konak savunma yanıtı sonrasında gelişmektedir (18). Enflamasyon açısından hiperenflamatuvar ve hipoenflamatuvar ARDS fenotip modelleri de tanımlanmıştır (19). COVID-19 enflamatuvar alt fenotipleri ile, ARDS kompliyans fenotipleri arasında ilişki olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Çalışmamızda enflamasyon belirteçleri olan ve çalışmalarda da mortalite ile ilişkilendirilen (13,20-23) WBC, CRP, ferritin ve D-dimer düzeyleri ile COVID-19 kompliyans fenotipleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Hastaların klinik takipleri, enflamatuvar belirteçleri doğrultusunda düzenlenen interlökin 1 ve interlökin 6 blokör tedavilerinin de benzer olması, her üç fenotip gelişiminde immün reaksiyon ile ilişki olmadığını düşündürmüştür.

Bilgisayarlı tomografi bulgularına göre üç fenotip tanımlanan [tip 1: Subplevral bölgede fokal tutulum (tip L), tip 2: Homojen olmayan şekilde dağılmış atelektazi ve peribronşiyal opasiteler (tip Int), tip 3: Düzensiz yaygın tutulum (tip H)] COVID-19 ilişkili ARDS hastalarında, mekanik ventilasyon stratejisinin tip 1 hastalarında 6 mL/kg VT, orta düzey PEEP, tip 2 hastalarında yüksek PEEP, tip 3 hastalarında

ise 6 mL/kg tidal volüm ve uygun PEEP stratejisi önerilmiştir (24). Çalışmamızda da ilk kabul sonrası P-SIMV mekanik ventilasyon modunda tüm hastalarımızı koruyucu mekanik ventilasyon stratejisine göre solunum desteği sağladık. Sonraki arter kan gazı PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH, SpO<sub>2</sub> değerlerine ve koruyucu mekanik ventilasyon stratejisine göre mekanik ventilatör desteğimizi revize ettik. COVID-19 ARDS Cstat ilişkili üç alt fenotipte de kan gazı değerlerine göre mekanik ventilatör basınçları, frekans ve FiO<sub>2</sub> (%) ihtiyacı arasında anlamlı fark olmadığını gördük. Her üç fenotipte de mekanik ventilasyon stratejisi sonrası PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> değerine göre prone pozisyon ihtiyacı açısından da anlamlı fark yoktu. Tip H ARDS fenotipli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da diğer iki fenotipe göre APRV modunun daha sık kullanıldığı görüldü. APRV modunda uygulanan yüksek basınç desteği, PEEP ve driving pressure düzeyini etkileyebileceğinden APRV uygulanmayan hastalarda da her üç fenotipte mekanik ventilatör parametreleri arasında istatistiksel fark yoktu.

COVID-19 ARDS hastalarında koruyucu mekanik ventilasyon stratejisinin mortaliteyi azalttığı ve önceki çalışmalara benzer sürüş basıncı ile mortalite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (8,25,26). Çalışmamızda her üç fenotip için mekanik ventilasyon stratejisi ile mortalite arasında herhangi bir ilişki gösteremesek de tüm çalışma hastalarında önceki çalışmalara benzer şekilde, ancak APRV modu uygulanan hastalar değerlendirme dışı bırakıldığında sürüş basıncı ile mortalite arasında ilişki olduğunu gördük.

Çalışmanın önemli kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışma az sayıda hasta ile retrospektif planlanmış ve üç fenotipte hasta sayılarının benzer olmaması çalışmanın istatistiksel olarak gücünü azaltmıştır. Ayrıca hastaların yoğun bakım ünitesine ilk kabul edildikleri mekanik ventilatör değerlerine göre Cstat belirlenmiş ve fenotip sınıflaması yapılmıştır. COVID-19 ARDS fenotiplendirmesinde tanımlanan ventilasyon perfüzyon oranları ve akciğer ağırlıkları (6) dikkate alınmadan fenotip sınıfları belirlenmeye çalışılmıştır. Elde edilen veriler ile mekanik ventilatör parametrelerinin ilişkisi geriye dönük incelendiğinden standardize edilemez.

## Sonuç

Görebildiğimiz kadarıyla çalışmamız haricinde literatürde, COVID-19 ilişkili ARDS hastalarında akciğer kompliyansını etkileyebilecek diğer nedenleri dışlayarak yapılan kompliyans ve mekanik ventilatör stratejisini inceleyen başka çalışma yoktur. Bu nedenle verilerimizin, COVID-19 ARDS ilişkili fenotipler ve mekanik ventilasyon ilişkisini doğru yansıtabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda her üç fenotipte de mekanik ventilasyon stratejisinin mekanik ventilasyon ihtiyacı, yoğun bakım süresi ve mortalite üzerine anlamlı etkisini gösteremedik. Verilerimiz Surviving Sepsis Campaign panelinde önerilen COVID-19 ARDS hastalarında mekanik ventilasyon stratejisini desteklemektedir.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: 2021/270, tarih: 20.05.2021).

**Hasta Onamı:** Retrospektif çalışma.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: Ö.K., Dizayn: Ö.K., Veri Toplama veya İşleme: S.K., A.Y., F.Ü., Analiz veya Yorumlama: Ö.K., A.Y., F.Ü., Literatür Arama: Ö.K., S.K., A.Y., Yazan: Ö.K., F.Ü.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.



## Kaynaklar

- Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;46:854-87.
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-33.
- 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* 2020;395:497-506.
- 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* 2020;8:475-81.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020;323:1574-81.
- 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* 2020;46:1099-102.
- 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* 2020;201:1299-300.
- Panwar R, Madotto F, Laffey JG, van Haren FMP. Compliance Phenotypes in Early Acute Respiratory Distress Syndrome before the COVID-19 Pandemic. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:1244-252.
- Kiss S, Gede N, Hegyi P, Németh D, Földi M, Dembrovszky F, et al. Early changes in laboratory parameters are predictors of mortality and ICU admission in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Med Microbiol Immunol* 2021;210:33-47.
- Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care* 2020;24:154.
- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-23.
- 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* 2020;201:1560-4.
- Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med* 2020;382:2012-22.
- Bos LDJ, Paulus F, Vlaar APJ, Beenen LFM, Schultz MJ. Subphenotyping Acute Respiratory Distress Syndrome in Patients with COVID-19: Consequences for Ventilator Management. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:1161-3.
- Desai JP, Moustarah F. Pulmonary compliance. *StatPearls* 2021.
- Schavemaker R, Schultz MJ, Lagrand WK, van Slobbe-Bijlsma ER, Serpa Neto A, Paulus F; The PRoVENT-Covid Collaborative Group. Associations of Body Mass Index with Ventilation Management and Clinical Outcomes in Invasively Ventilated Patients with ARDS Related to COVID-19-Insights from the PRoVENT-COVID Study. *J Clin Med* 2021;10:1176.
- Kalra SS, Siuba M, Panitchote A, Mireles-Cabodevila E, Chatburn RL, Krishnan S, et al. Higher Class of Obesity Is Associated With Delivery of Higher Tidal Volumes in Subjects With ARDS. *Respir Care* 2020;65:1519-26.
- Dorward DA, Russell CD, Um IH, Elshani M, Armstrong SD, Penrice-Randal R, et al. Tissue-Specific Immunopathology in Fatal COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:192-201.
- Sinha P, Delucchi KL, McAuley DF, O'Kane CM, Matthay MA, Calfee CS. Development and validation of parsimonious algorithms to classify acute respiratory distress syndrome phenotypes: a secondary analysis of randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2020;8:247-57.
- 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* 2020;395:1054-62.
- Ullah W, Thalambedu N, Haq S, Saeed R, Khanal S, Tariq S, et al. Predictability of CRP and D-Dimer levels for in-hospital outcomes and mortality of COVID-19. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2020;10:402-8.
- Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol* 2020;13:1265-5.
- Zhu B, Feng X, Jiang C, Mi S, Yang L, Zhao Z, et al. Correlation between white blood cell count at admission and mortality in COVID-19 patients: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 2021;21:574.
- Robba C, Battaglini D, Ball L, Patroniti N, Loconte M, Brunetti I, et al. Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. *Respir Physiol Neurobiol* 2020;279:103455.
- Ferreira JC, Ho YL, Besen BAMP, Malbouisson LMS, Taniguchi LU, Mendes PV, et al. Protective ventilation and outcomes of critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Ann Intensive Care* 2021;11:92.
- Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG; ARDS Clinical Trials Network. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1241-5.