

Effect of Airway Pressure Release Ventilation on Pulmonary Function and Oxygenation in Patients with Severe COVID-19

Mitra Abbasifard^{1,2},
Seyed Hamid Pakzad Moghadam³,
Gholamreza Bazmandegan⁴,
Amir Hossein Kermani Nejad⁵,
Arefeh Mehdizade Tehrani⁵,
Mohadeseh Abbasi⁵,
Zahra Kamiab^{6,7}

¹ Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Ali-Ibn Abi-Talib Hospital, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

² Clinical Research Development Unit, Ali-Ibn Abi-Talib Hospital, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

³ Assistant Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine Ali-Ibn Abi-Talib Hospital, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

⁵ Medical Student, Department of Internal Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

⁶ Assistant Professor, Department of Community Medicine, Ali-Ibn Abi-Talib Hospital, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

⁷ Physiology-Pharmacology Research Center, Research Institute of Basic Medical Sciences, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

(Received January 19, 2025; Accepted January 26, 2026)

Abstract

Background and purpose: The lack of specific therapeutic interventions for COVID-19 has compelled clinicians to rely on supportive measures, including mechanical ventilation, in affected patients. This study aimed to assess the impact of Airway Pressure Release Ventilation (APRV) on pulmonary parameters and arterial oxygenation in patients with severe COVID-19.

Materials and methods: In this before-and-after interventional study, 67 patients with severe or critical COVID-19 admitted to Ali Ibn Abi Talib Hospital, Rafsanjan, in 2021 were enrolled using a census sampling method. Baseline pulmonary parameters, including lung compliance, plateau pressure (P_{plateau}), peak airway pressure (P_{peak}), and driving pressure, were recorded from the ventilator. Arterial blood gas (ABG) parameters, including PaO₂, SpO₂, pH, PaCO₂, and HCO₃⁻, were also measured. The ventilator mode was then switched to APRV for a 6-hour period, after which pulmonary parameters and ABG measurements were reassessed. Data were analyzed using SPSS version 24, and paired t-tests were performed with a significance threshold of 0.05.

Results: The mean age of patients was 66.9 ± 17.5 years, and 53.7% (36 patients) were male. Mean PaO₂ increased significantly from 42.9 ± 15.7 mmHg to 61.4 ± 28.0 mmHg (P < 0.001), SpO₂ from 72.6 ± 13.4% to 88.1 ± 9.4% (P < 0.001), and PaCO₂ from 43.8 ± 12.4 mmHg to 47.8 ± 15.8 mmHg (P < 0.001). Pulmonary parameters, including lung compliance, plateau pressure (P_{plateau}), peak airway pressure (P_{peak}), and driving pressure, also showed statistically significant improvements after APRV (all P < 0.001).

Conclusion: The findings of this study indicate that APRV significantly enhances pulmonary mechanics and arterial oxygenation in patients with severe COVID-19. The benefits of this ventilation strategy are particularly pronounced in older patients and those with extensive pulmonary involvement on CT imaging.

Keywords: COVID-19, Respiration, Artificial, Continuous Positive Airway Pressure, Pulmonary Function Index

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 35 (253): 65-77 (Persian).

Corresponding Author: Zahra Kamiab - School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.
(E-mail: dr.kamiab89@gmail.com)

تاثیر تهویه با مد فشاری (رها سازی فشار) APRV بر شاخص های ریوی و اکسیژن خون شریانی در بیماران مبتلا به فرم شدید کووید-۱۹

میترا عباسی فرد^{۱*}

سید حمید پاکزاد مقدم^۳

غلامرضا بازماندگان^۴

امیرحسین کرمانی نژاد^۵

عارفه مهدی زاده تهرانی^۵

محدثه عباسی^۵

زهرا کامیاب^{۷*}

چکیده

سابقه و هدف: عدم وجود درمان های تخصصی برای بیماری نوپدید کووید-۱۹، باعث روی آوردن به درمان های حمایتی از جمله تهویه مکانیکی در بیماران شده است. این مطالعه با هدف بررسی تاثیر روش APRV (Airway Pressure Release Ventilation) بر ایندکس های ریوی و اکسیژن خون شریانی در بیماران مبتلا به فرم شدید کووید-۱۹، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه مداخله ای قبل و بعد ۶۷ نفر از مبتلایان کووید-۱۹ نوع شدید یا بسیار شدید بستری در بیمارستان علی ابن ابیطالب رفسنجان، در سال ۱۴۰۰، به روش سرشماری مورد بررسی قرار گرفتند. در ابتدا اندکس های ریوی بیمار توسط اطلاعات ونتیلاتور (P-peak، P_{plateau}، Compliance و Driving pressure) و آنالیز گازشریانی توسط Arterial Blood Gas (PO₂، SPO₂، PH، PCO₂ و HCO₃) اندازه گیری شد و سپس mood ونتیلاتور به APRV به مدت ۶ ساعت تغییر یافت. در پایان مجدداً اندکس های ریوی و پارامترهای ABG اندازه گیری و ثبت گردید. داده ها وارد نرم افزار spss نسخه ۲۴ شد و با آنالیزهای آماری تی زوجی در سطح معنی داری ۰/۰۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: میانگین سن بیماران ۱۷/۵ ± ۶۶/۹ سال و ۵۳/۷ درصد (۳۶ نفر) مرد بودند. میانگین شاخص PO₂ از mmHg ۴۲/۹ ± ۱۵/۷ به mmHg ۲۸/۰ ± ۶۱/۴ (P < ۰/۰۰۱)، شاخص SPO₂ از ۱۳/۴ ± ۷۲/۶ درصد به ۸۸/۱ ± ۹/۴ درصد و شاخص PCO₂ از mmHg ۱۲/۴ ± ۴۳/۸ به mmHg ۱۵/۸ ± ۴۷/۷ افزایش یافت (P < ۰/۰۰۱). تغییر شاخص های ریوی Compliance (P < ۰/۰۰۱)، P_{plateau} (P < ۰/۰۰۱)، P_{peak} (P < ۰/۰۰۱) و Driving pressure (P < ۰/۰۰۱) قبل و بعد از APRV معنی دار بود.

استنتاج: نتایج مطالعه حاکی از بهبود شاخص های ریوی و اکسیژن خون شریانی در بیماران مبتلا به فرم شدید کووید - ۱۹ با استفاده از روش APRV بود که میزان عملکرد این روش در بیماران با درگیری ریوی شدید بر اساس CT scan و سنین بالاتر قابل توجه می باشد.

واژه های کلیدی: کووید-۱۹، تهویه مکانیکی، تهویه با مد فشاری، APRV، اندکس های ریوی

Email: dr.kamiab89@gmail.com

مؤلف مسئول: زهرا کامیاب- رفسنجان: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

۱. استادیار روماتولوژی، گروه آموزشی بیماری های داخلی، بیمارستان علی ابن ابیطالب ع، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

۲. واحد توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان علی ابن ابیطالب ع، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

۳. استادیار مراقبت های ویژه پزشکی، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، بیمارستان علی ابن ابیطالب ع، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

۴. استادیار فارماکولوژی، گروه فیزیولوژی-فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

۵. دانشجوی پزشکی، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

۶. استادیار پزشکی اجتماعی، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

۷. مرکز تحقیقات فیزیولوژی-فارماکولوژی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

✉ تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۰/۳۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۱۱/۷ تاریخ تصویب: ۱۴۰۴/۱۱/۶

مقدمه

پاندمی بیماری کووید-۱۹ به عنوان یک عامل تهدید کننده سلامت، به دلیل سرایت بالا به سرعت منتشر شد و در مدت زمان کوتاهی تمام کشورهای جهان را آلوده نمود (۱). گسترش و شیوع بالای این بیماری، مرگ و میر در موارد شدید و نبود درمان تخصصی باعث دشواری در کنترل بیماری در افراد و جوامع گردید. به طوری که سازمان بهداشت جهانی با انتشار بیانیه ای شیوع این بیماری را به عنوان ششمین عامل وضعیت اضطراب بهداشت عمومی در سرتاسر جهان اعلام نمود (۱). همه گیری بیماری کووید-۱۹ تقریباً تمامی جنبه های مهم اقتصادی، اجتماعی و حتی سیاسی کشورهای جهان را تحت تاثیر قرار داده است (۲). طیف بالینی بیماری کووید - ۱۹ از خفیف تا بحرانی متغیر است و این بیماری علایمی همچون تب، سرفه، تنگی نفس، ضعف و گلودرد به همراه دارد (۳). اکثر بیماران آلوده به این ویروس یک بیماری خفیف را تجربه کرده و با سپری شدن علائم محدود عفونت دستگاه تنفسی فوقانی، بهبود می یابند (۴). در ۱۴ درصد از بیماران، بیماری با علائم شدید مثل تنگی نفس، تاکی پنه، هیپوکسمی، نسبت فشار اکسیژن شریانی (arterial oxygen pressure; PaO₂) به کسر اکسیژن دمی (fraction of inspired oxygen; FiO₂) کم تر از ۳۰۰ و یا ارتشاح ریوی نمایان می شود. در ۵ درصد موارد به بیماری بحرانی (تنفسی) با تظاهراتی مثل نارسایی، شوک سپتیک، اختلال عملکرد چند اندام ادامه می یابد و مرگ و میر بیمارانی که به دلیل کووید - ۱۹ نیاز به تهویه تهجمی دارند بسیار بالا (۸۳ درصد) است (۵، ۶). تهویه مکانیکی به عنوان یک راهکار حمایتی در مراحل درمان بیماران مبتلا به شکل شدید کووید-۱۹ که در آن بیماران به دلیل سندرم تنفسی حاد (Acute respiratory distress syndrome; ARDS) یا عوارض دیگر به تنفس کمکی نیاز دارند، مورد استفاده قرار می گیرد (۷). در ۵ تا ۳۰ درصد از بیماران مبتلا به بیماری،

ضرورت تهویه مکانیکی گزارش شده است و در بیماران شدید و نیازمند بستری در بخش ICU (intensive care unit) بیش تر استفاده می شود (۸). تهویه مکانیکی می تواند به بیماران با نارسایی تنفسی با اکسیژن رسانی و حمایت تنفسی کمک کند. همچنین با کاهش کار تنفسی به عضلات تنفسی بیمار فرصت استراحت و بازیابی داده و در موارد شدید، تنفس مکانیکی می تواند نجات دهنده حیات بیمار باشد (۹). در کنار مزیت های این روش، استفاده طولانی مدت آن می تواند برای بیمار خطرناک باشد و عوارضی همچون پنومونی مرتبط با ونتیلاتور، آسیب ریه و باروتروما (آسیب به ریه ها ناشی از تغییرات فشار) و ناراحتی و اضطراب بیمار را به همراه داشته باشد (۱۰). در این میان مرگ و میر بیماران بدحال مبتلا به کووید-۱۹ که تهویه مکانیکی تهجمی دریافت کرده می کنند دور از انتظار نیست (۱۱).

تهویه آزاد کننده فشار راه هوایی (APRV)، یک حالت تهویه مکانیکی مورد استفاده برای حمایت از بیمارانی است که نارسایی تنفسی دارند. این روش از دسته مدهای تنفسی است که شروع و پایان تنفس بر اساس زمان و هدف (target) بر اساس فشار است که زمان دم بسیار طولانی تر از زمان بازدم است و سبب حفظ فشار متوسط راه های هوایی و تخلیه هوا جهت تهویه مناسب در بیماران هیپوکسمی می شود. در APRV، برای بیمار دو سطح فشار مثبت مداوم راه هوایی (Continuous positive airway pressure; CPAP) شامل فشار سطح بالا (CPAP (P High) و فشار سطح پایین (CPAP (P Low) یا رهاسازی برای دوره های زمانی مختلف ایجاد می شود. در مرحله فشار سطح بالا امکان اکسیژناسیون بهتر ریه ها کافی در ریه ها فراهم می شود و به باز کردن آلوئول های کلاپس شده کمک می کند. در مرحله رهاسازی، فشار راه هوایی برای مدت زمان کوتاه تری کاهش می یابد و امکان تهویه بهتر و تبادل دی اکسید کربن از بدن را فراهم می گردد (۱۲، ۱۳). میزان حجم جاری در این روش وابسته

به کمپلایانس ریه و تفاوت فشار حداکثر و حداقل می باشد. امکان تنفس خود به خودی هم در طی P High و P Low وجود دارد اگرچه حداکثر تنفس های خود به خودی در P High رخ می دهد. در این روش باز شدن آلئول ها (Alveolar recruitment) با استفاده از فشار مثبت مداوم راه هوایی به حداکثر می رسد (۱۳).

روش APRV با ایجاد شرایط تنفس خود به خودی محافظت شده در طول چرخه تنفسی می تواند به کاهش خطر آسیب ریه ناشی از ونتیلاتور کمک کند (۱۴). این روش نسبتاً راحت است و تحمل خوبی دارد و با بهبود اکسیژن رسانی در بیماران مبتلا به ARDS نیاز به استفاده از داروهای آرام بخش را کاهش می دهد و از نوسانات قابل توجه فشار راه هوایی جلوگیری می کند (نمودار شماره ۱) (۱۵).

بیماری کووید-۱۹ به عنوان یک معضل نوپدید باعث محک جدی نظام سلامت در دنیا شد و از جمله معضلات آن نبود یک روش درمانی و واکسن موثر می باشد. از این رو استفاده از روش های درمان حمایتی به ویژه تهویه مکانیکی جزئی از پروتکل درمانی مبتلایان به بیماری کووید-۱۹ مد نظر قرار گرفته است (۹). از آنجایی که روش تهویه APRV مزیت های قابل توجهی در بیمارانی همچون مبتلایان به ARDS نشان داده است (۱۶). مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر تهویه با روش فشاری (رها سازی فشار) زودرس بر شاخص های ریوی و اکسیژن خون شریانی در بیماران مبتلا به فرم شدید کووید-۱۹ انجام گرفت.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر به صورت یک مداخله ای قبل و بعد روی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بیمارستان علی ابن ابیطالب رفسنجان، که طی یک دوره ۳ ماهه در سال ۱۴۰۰ به دلیل تشدید بیماری و درگیری ریوی تحت تهویه مکانیکی قرار گرفتند، پس از تایید و ثبت کد اخلاق IR.RUMS.REC.1400.144 در کمیته اخلاق

دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، انجام شد. معیارهای واجد شرایط شرکت در مطالعه شامل بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با تست PCR مثبت از نوع شدید یا بسیار شدید، عدم ابتلا به بیماری زمینه ای ریوی، عدم نیاز به داروی شل کننده عضلانی، فاقد تغییرات شدید علائم حیاتی، و نداشتن دهیدریشن شدید (عدم وجود هیپوتنشن و تاکی کاردی در معاینات بالینی، چک CVP (فشار ورید مرکزی) و تغییرات اندازه قطر ورید وناکاو در سونوگرافی) در نظر گرفته شد (۱۷). معیارهای نوع شدید بیماری کووید-۱۹ براساس نسخه نهم کشوری راهنمای تشخیص و درمان کووید-۱۹ شامل پیشرفت سریع علائم تنفسی به ویژه تشدید تنگی نفس، تاکی پنه ($RR > 30$)، $SpO_2 < 90\%$ ، $PaO_2/FiO_2 \leq 150$ ، افزایش درگیری بیش از ۵۰ درصد از ریه در سی تی اسکن و معیارهای بیماری بسیار شدید/ بحرانی شامل بروز علائم نارسایی تنفسی علی رغم اکسیژن درمانی غیرتهاجمی، بروز نشانه های شوک سپتیک و بروز نارسایی چند ارگانی می باشد (۱۸). اطلاعات جمع آوری شده به صورت کدبندی شده و فاقد مشخصات هویتی بود و رضایت نامه آگاهانه از تمامی بیماران یا در صورت عدم امکان پاسخ دهی، از همراه بیمار اخذ گردید. در این مطالعه کلیه بیماران مبتلا به نوع شدید و بسیار شدید بیماری کووید-۱۹ که واجد ورود و خروج بودند با روش نمونه گیری سرشماری با تعداد ۶۷ نفر در طی سه ماه از آبان تا دی ۱۴۰۰ وارد مطالعه شدند.

تشخیص و تایید ابتلا به بیماری کووید-۱۹ بر اساس نتیجه مثبت تست PCR (Polymerase chain reaction) با استفاده از دستگاه الایزا (مدل: Qpket، کشور سازنده: china) و تایید پزشک متخصص انجام گرفت. متغیرهای مطالعه شامل سن، جنسیت، سابقه ای اعتیاد و مصرف سیگار، شدت بیماری، یافته های CT Scan، تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس، درجه حرارت، فشار خون سیستولیک، فشار خون دیاستولیک، تعداد گلبول سفید، سابقه ابتلا به بیماری های زمینه ای دیابت، هایپر تنشن، قلبی عروقی،

سرطان، هایپرلیپیدی و بیماری ریوی ثبت گردید. اندکس های ریوی (L/cmH2O) Compliance، P-peak (cmH2O)، P_{plateau} (cmH2O) و Driving pressure (cmH2O) با استفاده از دستگاه ونتیلاتور (مدل medec کشور سازنده: belgium) و متغیرهای ABG (Arterial Blood Gas) شامل (mmHg) PO₂، (درصد) SPO₂، PH، PCO₂ (mmHg)، HCO₃ (meq/L) با استفاده از نمونه خون شریانی و آنالیز توسط دستگاه آنالیز گاز شریانی (مدل: GASTAT-1800، کشور سازنده: Japan) قبل و بعد از APRV اندازه گیری شد. جهت جلوگیری از کاهش حجم ورودی قلب و افت فشار، فشار ورید مرکزی با تجویز مایعات وریدی در محدوده ۸ سانتی متر آب حفظ گردید. سپس mode ونتیلاتور به APRV با تنظیمات (Set same Pplat) Peep T, Peep low : 0- 2 cmH2O, high: 25-30 cmH2O I/E ratio: 8.1- و T low: 0.4 – 0.6 s, high: 4-5 s 10.1 تغییر داده شد (۱۹). به مدت ۶ ساعت بیمار با مانیتورینگ کامل و ثبت علائم حیاتی، پیگیری و ثبت شد. در پایان مجدداً اندکس های ریوی و پارامترهای ABG اندازه گیری و ثبت گردید. نمونه گیری ۱-۰/۵ سی سی خون شریانی توسط پرستار و آنالیز توسط دستگاه آنالیز گاز شریانی در کوتاه ترین زمان انجام شد. در طول مدت انجام مطالعه در صورت نیاز به تجویز داروهای آرام بخش نوع و میزان دارو ثبت گردید. بعد از تغییر مد به APRV بروز عوارض احتمالی مانند باروتروما، افزایش فشار دی اکسید کربن و افت فشار خون یا برادی کاردی شدید به دقت در بیماران ارزیابی گردید تا در صورت بروز بیمار از مطالعه خارج و به تنظیمات قبل بازگردانده شود. لازم به ذکر است در این مطالعه هیچ کدام از عوارض احتمالی ذکر شده رخ نداد.

داده های جمع آوری شده توسط نرم افزار SPSS نسخه ۲۴ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. نتایج برای داده های کمی به صورت "انحراف معیار ± میانگین" و "دامنه تغییرات" و برای داده های کیفی به

صورت "تعداد (درصد)" گزارش شده است. به منظور مقایسه میانگین متغیرهای کمی قبل و بعد از مداخله از آزمون paired T Test استفاده شد. نرمال بودن توزیع فراوانی متغیرهای کمی با آزمون ناپارامتریک کلموگروف-اسمیرنوف (Smirnov-Kolmogorov) و هم چنین با محاسبه شاخص های چولگی (Skewness) و کشیدگی (Kurtosis) مورد ارزیابی قرار گرفت. سطح معنی داری در آزمون ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

در مطالعه حاضر ۶۷ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ با میانگین سنی ۱۷/۵ ± ۶۶/۹ سال (با دامنه سنی ۱۹ تا ۹۴ سال) و توزیع جنسی ۵۳/۷ درصد (۳۶ نفر) مرد بررسی شد. سابقه مصرف سیگار و مواد مخدر به ترتیب ۴/۵ درصد (۳ نفر) و ۹ درصد (۶ نفر) گزارش گردید. بر اساس یافته های CT Scan، ۷۶/۱ درصد (۵۱ نفر) درگیری ریوی شدید، ۱۷/۹ درصد (۱۲ نفر) درگیری ریوی متوسط و ۶/۰ درصد (۴ نفر) درگیری ریوی خفیف داشتند. سابقه ابتلا به دیابت در ۵۳/۷ درصد (۳۶ نفر) و فشارخون بالا در ۴۹/۳ درصد (۳۳ نفر) فراوانی بالاتری در بین بیماری های مزمن در مبتلایان به فرم شدید کووید - ۱۹ داشتند (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی مشخصات بالینی و سوابق بیماری های مزمن در بیماران مبتلا به فرم شدید کووید - ۱۹ (n=67)

مقیاس	مقدار	حد اقل	حد اکثر
ضربان قلب*	۱۰۰/۴ ± ۲۱/۸	۵۵	۱۵۷
تعداد تنفس*	۲۰/۶ ± ۷/۳	۱۰	۵۰
درجه ی حرارت*	۳۶/۱ ± ۹/۸	۳۵/۰	۴۰/۰
فشار خون سیستولیک*	۱۲۲/۲ ± ۱/۰	۷۰/۰	۱۷۰/۰
فشار خون دیاستولی*	۷۵/۹ ± ۱۰/۳	۵۰/۰	۹۰/۰
گلیکول سفید*	۱۱۵۲/۴ ± ۶۴۳/۸	۱۸۲۰/۰	۲۹۱۲۰/۰
دیابت*	۳۶ (۵۳/۷)	-	-
هایپر تنشن*	۳۳ (۴۹/۳)	-	-
بیماری قلبی عروقی*	۲۳ (۳۴/۳)	-	-
سرطان و بدخیمی*	۷ (۱۰/۴)	-	-
هایپر لیپیدی*	۸ (۱۱/۹)	-	-

* مقادیر به صورت انحراف معیار میانگین گزارش شده است.
مقادیر به صورت (درصد) تعداد گزارش شده است.

مطابق با جدول شماره ۲، نتایج مقایسه ی شاخص های اکسیژناسیون قبل و بعد از APRV نشان می دهد میانگین شاخص PO₂ از ۴۲/۹ ± ۱۵/۷ mmHg

pressure ($P < 0/001$) قبل و بعد از APRV اختلاف آماری معنی داری داشتند.

بررسی شاخص های اکسیژناسیون و شاخص های ریوی قبل و بعد از APRV با توجه به شدت درگیری ریوی در بیماران مبتلا به فرم شدید کووید - ۱۹ نشان می دهد در بیماران با درگیری ریوی خفیف تنها شاخص ریوی P -peak تغییر معنی داری داشت و از $32/5 \pm 5/0$ قبل از APRV به $30/5 \pm 5/1$ کاهش یافت ($P < 0/001$). در بیماران با درگیری ریوی متوسط شاخص های اکسیژناسیون PO_2 ($P = 0/022$)، SPO_2 ($P < 0/001$) و از شاخص های ریوی Compliance ($P = 0/010$)، P -peak ($P < 0/001$) و Driving pressure ($P = 0/005$) تغییر معنی داری قبل و بعد از APRV داشتند. در بیماران با درگیری ریوی شدید شاخص های اکسیژناسیون PO_2 ($P < 0/001$)، SPO_2 ($P < 0/010$) و PCO_2 ($P = 0/024$) و از شاخص های ریوی Compliance ($P < 0/001$)، شاخص P -peak ($P < 0/001$)، P -plateau ($P < 0/001$)، و شاخص Driving pressure ($P < 0/001$) تغییر معنی داری قبل و بعد از APRV داشتند (جدول شماره ۳).

به $28/0 \pm 61/4$ ($P < 0/001$)، شاخص SPO_2 از $13/4 \pm 72/6$ درصد به $9/4 \pm 88/1$ درصد و شاخص PCO_2 از $12/4 \pm 43/8$ mmHg به $15/8 \pm 47/7$ افزایش یافت ($P < 0/001$). نتایج هم چنین نشان داد تمامی شاخص های ریوی Compliance ($P < 0/001$)، P -plateau ($P < 0/001$)، P -peak ($P < 0/001$) و Driving pressure ($P < 0/001$) قبل و بعد از APRV معنی دار می باشد.

نتایج به تفکیک جنسیت نشان می دهد در مردان شاخص های اکسیژناسیون شامل میانگین شاخص PO_2 ($P < 0/001$)، شاخص SPO_2 ($P < 0/001$) و شاخص PCO_2 ($P < 0/001$) و شاخص های ریوی شامل Compliance ($P < 0/001$)، P -peak ($P < 0/001$) و Driving pressure ($P < 0/001$) قبل و بعد از APRV اختلاف آماری معنی داری داشتند. در زنان نیز شاخص های اکسیژناسیون شامل میانگین شاخص PO_2 ($P < 0/001$)، شاخص SPO_2 ($P < 0/001$) و شاخص های ریوی شامل Compliance ($P < 0/001$)، P -plateau ($P < 0/001$)، P -peak ($P < 0/001$) و Driving pressure ($P < 0/001$)

جدول شماره ۲: توزیع و مقایسه اندکس های ریوی و اکسیژناسیون قبل و بعد از APRV در بیماران مبتلا به فرم شدید کووید - ۱۹

اندکس ها	کل		مرد		زن	
	قبل	بعد	قبل	بعد	قبل	بعد
PO_2 (mmHg)	$42/9 \pm 15/7$	$61/4 \pm 28/0$	$39/1 \pm 9/7$	$55/2 \pm 8/3$	$46/2 \pm 26/8$	$67/25 \pm 4/0$
SPO_2 (%)	$72/6 \pm 13/4$	$88/1 \pm 9/4$	$69/1 \pm 8/5$	$86/1 \pm 56/0$	$176 \pm 27/9$	$89/6 \pm 9/9$
PH	$7/4 \pm 0/1$	$7/4 \pm 0/1$	$7/0 \pm 37/0$	$7/0 \pm 37/0$	$7/0 \pm 37/0$	$7/0 \pm 37/0$
PCO_2 (mmHg)	$43/8 \pm 12/4$	$47/7 \pm 15/8$	$45/6 \pm 10/5$	$51/0 \pm 14/1$	$41/8 \pm 14/0$	$44/0 \pm 16/9$
HCO_3 (meq/L)	$26/2 \pm 7/8$	$26/2 \pm 7/4$	$28/2 \pm 8/5$	$27/8 \pm 8/1$	$24/7 \pm 6/5$	$24/6 \pm 6/2$
Compliance (L/cmH ₂ O)	$29/8 \pm 6/1$	$31/4 \pm 5/5$	$30/2 \pm 6/6$	$31/2 \pm 5/6$	$29/3 \pm 5/6$	$31/6 \pm 5/4$
P -plateau (cmH ₂ O)	$24/4 \pm 6/3$	$23/4 \pm 3/4$	$24/5 \pm 5/3$	$23/4 \pm 3/5$	$24/3 \pm 2/6$	$22/9 \pm 3/2$
P -peak (cmH ₂ O)	$31/9 \pm 3/6$	$30/1 \pm 3/5$	$32/2 \pm 4/0$	$30/5 \pm 4/0$	$31/5 \pm 3/0$	$29/5 \pm 2/9$
Driving pressure (cmH ₂ O)	$13/9 \pm 2/5$	$11/9 \pm 2/2$	$13/7 \pm 2/4$	$11/7 \pm 2/1$	$14/1 \pm 2/6$	$12/0 \pm 2/2$

جدول شماره ۳: توزیع و مقایسه اندکس های ریوی و اکسیژناسیون قبل و بعد از APRV در بیماران مبتلا به فرم شدید کووید - ۱۹ با توجه به شدت درگیری ریوی

اندکس ها	درگیری ریوی خفیف		درگیری ریوی متوسط		درگیری ریوی شدید	
	قبل	بعد	قبل	بعد	قبل	بعد
PO_2 (mmHg)	$37/3 \pm 22/5$	$55/0 \pm 22/1$	$45/5 \pm 17/8$	$72/25 \pm 8/2$	$41/6 \pm 14/9$	$58/0 \pm 20/6$
SPO_2 (%)	$78/3 \pm 7/0$	$86/3 \pm 14/5$	$74/7 \pm 13/4$	$91/1 \pm 6/7$	$71/6 \pm 13/8$	$87/8 \pm 9/8$
PH	$7/5 \pm 0/1$	$7/5 \pm 0/1$	$7/4 \pm 0/1$	$7/3 \pm 0/1$	$7/4 \pm 0/1$	$7/4 \pm 0/1$
PCO_2 (mmHg)	$38/0 \pm 3/6$	$35/7 \pm 3/1$	$44/0 \pm 17/2$	$54/8 \pm 23/0$	$44/1 \pm 11/4$	$46/7 \pm 13/6$
HCO_3 (meq/L)	$27/7 \pm 6/8$	$27/3 \pm 4/7$	$24/6 \pm 8/8$	$25/7 \pm 7/4$	$26/6 \pm 7/6$	$26/1 \pm 7/5$
Compliance (L/cmH ₂ O)	$31/5 \pm 6/0$	$32/5 \pm 5/5$	$29/3 \pm 5/0$	$31/8 \pm 4/0$	$29/8 \pm 6/5$	$31/2 \pm 5/9$
P -plateau (cmH ₂ O)	$26/5 \pm 3/0$	$25/0 \pm 3/7$	$23/6 \pm 7/8$	$24/2 \pm 3/9$	$24/4 \pm 2/1$	$23/1 \pm 2/3$
P -peak (cmH ₂ O)	$32/5 \pm 5/0$	$30/5 \pm 5/1$	$32/3 \pm 4/1$	$29/8 \pm 4/1$	$31/7 \pm 3/4$	$30/1 \pm 3/4$
Driving pressure (cmH ₂ O)	$13/5 \pm 2/6$	$12/0 \pm 1/8$	$14/3 \pm 2/8$	$12/3 \pm 2/4$	$13/8 \pm 2/5$	$11/8 \pm 2/2$

بررسی شاخص‌های اکسیژناسیون و شاخص‌های ریوی قبل و بعد از APRV در بیماران مبتلا به فرم شدید کووید ۱۹ با توجه به سن آن‌ها نشان می‌دهد در سنین کم‌تر از ۶۰ سال شاخص‌های اکسیژناسیون PO_2 ($P = 0/005$) و SPO_2 ($P < 0/010$) و از شاخص‌های ریوی P_{-peak} ($P = 0/001$) و $Driving\ pressure$ ($P = 0/001$) تغییر معنی‌داری قبل و بعد از APRV داشتند. در بیماران با سن بیش‌تر یا مساوی ۶۰ سال، شاخص‌های اکسیژناسیون PO_2 ($P = 0/001$) و SPO_2 ($P < 0/010$) و PCO_2 ($P = 0/002$) و از شاخص‌های ریوی $Compliance$ ($P = 0/001$)، شاخص P_{-peak} ($P = 0/001$) و $Driving\ pressure$ ($P = 0/001$) تغییر معنی‌داری قبل و بعد از APRV داشتند (جدول شماره ۴).

جدول شماره ۴: توزیع و مقایسه اندکس‌های ریوی و اکسیژناسیون قبل و بعد از APRV در بیماران مبتلا به فرم شدید کووید - ۱۹ با توجه به سن بیماران

اندکس‌ها	سن > ۶۰ سال		سن ≤ ۶۰ سال	
	قبل	بعد	قبل	بعد
$mmHg/PO_2$	41.9 ± 12.6	57.9 ± 24.9	43.4 ± 16.9	62.9 ± 29.4
SPO_2 (درصد)	72.9 ± 12.9	88.4 ± 5.3	72.5 ± 13.8	88.0 ± 10.9
PH	7.4 ± 0.1	7.4 ± 0.1	7.4 ± 0.1	7.4 ± 0.1
$mmHg/PCO_2$	43.4 ± 10.1	47.6 ± 15.8	44.0 ± 13.4	47.7 ± 16.0
$(meq/L) HCO_3$	27.0 ± 8.2	26.0 ± 7.2	25.9 ± 7.6	26.3 ± 7.5
$Compliance (L/cmH_2O)$	30.8 ± 5.2	31.6 ± 5.1	29.4 ± 6.2	31.3 ± 5.7
$cmH_2O/P_{-plateau}$	24.5 ± 3.7	23.4 ± 3.8	24.4 ± 4.5	23.4 ± 3.3
$(cmH_2O) P_{-peak}$	31.5 ± 3.3	29.6 ± 3.6	32.0 ± 3.7	30.3 ± 3.5
$Driving\ pressure (cmH_2O)$	13.9 ± 2.3	12.1 ± 0.0	13.9 ± 2.6	11.8 ± 2.2

بحث

بیماری کووید-۱۹ علیرغم توانایی ایجاد عارضه در سیستم‌های مختلف بدن، بیش‌ترین درگیری را در ریه‌ها و دستگاه تنفسی ایجاد می‌کند (۲۰). در حال حاضر هیچ روش پیشگیری قطعی و داروی تخصصی برای درمان این عفونت شناسایی نشده و مدیریت این بیماران چالشی برای کادر درمان می‌باشد. درمان حمایتی از جمله راهکارهای موجود برای بیماران مبتلا به کووید - ۱۹ است (۹). بازتوانی عملکرد ریه می‌تواند باعث بهبود

الگوی تنفسی و استفاده بهینه از عملکرد تنفسی بیمار گردد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد استفاده از روش APRV در بیماران مبتلا به فرم شدید بیماری کووید - ۱۹، تاثیر مفیدی بر شاخص‌های اکسیژناسیون و شاخص‌های ریوی بیماران دارد. به طوری که شاخص‌های PO_2 و SPO_2 بعد از استفاده از APRV افزایش یافت. نتایج نشان داد که مقدار شاخص CO_2 نیز بعد از مداخله بیش‌تر شده است. هم‌چنین $Compliance$ ریوی بیماران افزایش و سایر شاخص‌های $P_{-plateau}$ ، P_{-peak} و $Driving\ pressure$ کاهش معنی‌داری داشتند.

در همین راستا نتایج مطالعه Mahmoud و همکاران نشان داد استفاده از APRV به طور قابل توجهی نسبت P/F را بهبود بخشید و نیاز به FIO_2 را کاهش داد. $PaCO_2$ و نسبت تهویه بیماران بهبود یافت و در تجزیه و تحلیل چند متغیره، نسبت دمی به بازدم بالاتر (I: E) و فشار راه هوایی با بهبود بیش‌تر در نسبت P/F همراه بود. از این رو APRV با بهبود اکسیژن رسانی، تهویه آلوئولار و کلیرانس CO_2 در بیماران مبتلا به کووید - ۱۹ و هیپوکسمی مقاوم به درمان تاثیر گذار بود (۲۱). نتایج مطالعه Babai و همکاران نشان داد استفاده از روش APRV در بیماران مبتلا به کووید - ۱۹ بین گروه مداخله و کنترل از نظر کسر اکسیژن دمی (fraction of inspired oxygen)، volume minute per minute و اشباع اکسیژن مویرگی (peripheral capillary oxygen saturation) تفاوت معنی‌داری وجود نداشت، اما در گروه مداخله میانگین PIP کاهش معنی‌داری داشت (۲۲). نتایج مطالعه Sathyanarayanan و همکاران نشان داد کاربرد روش APRV باعث بهبود قابل توجه در اکسیژن رسانی با افزایش میانگین نسبت P/F از ۶۲ به ۱۱۰ رسید که افزایش ۷۷ درصدی پس از شروع APRV داشت. هم‌چنین افزایش ۳۴ درصدی در میانگین فشار راه هوایی مشاهده شد ولی هیچ تغییر قابل توجهی در PAP ; peak airway pressures یافت نشد. نویسندگان خاطر نشان کردند که اگر چه هیپوکسمی

بیماران بهبود یافت و اکثر بیماران به تهویه LTV بازگشتند، اما APRV هیچ مزیتی در کاهش مرگ و میر نداشت و با حجم آزادسازی (release volumes) و فشار متوسط راه هوایی بالاتر همراه بود (۲۳). در مطالعه Jia-Qiong Li و همکاران نتایج نشان داد فشار بالای APRV باعث باز شدن بیش تر ریه شده، اکسیژن رسانی را به طور قابل توجهی بهبود می‌بخشد، همودینامیک پایدار را حفظ می‌کند و oxygen delivery را بهبود می‌بخشد (۲۴). در یک کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده، Pehlivanlar Küçük و همکاران نشان دادند که استفاده پیشگیرانه از تهویه با فشار رها سازی راه هوایی (APRV) در بیماران با ریسک بالای ابتلا به ARDS، باعث بهبود اکسیژن رسانی (نسبت PaO_2 / FiO_2) و کاهش مدت زمان بستری در ICU نسبت به تهویه معمولی شد. با این حال، تفاوت معنی داری در مرگ و میر بیماران مشاهده نشد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که APRV می‌تواند به عنوان یک استراتژی تهویه پیشگیرانه در بیماران پرخطر مفید باشد (۲۵).

علیرغم مطالعات همسو با نتایج مطالعه حاضر، نتایج مطالعه Zorbas و همکاران نشان داد که در بیماران بزرگسال مبتلا به COVID-19 که نیاز به تهویه مکانیکی تهاجمی در ICU داشتند، APRV با کاهش قابل توجهی در بقای ۹۰ روزه در مقایسه با تهویه معمولی همراه بود و با driving pressure و حجم جاری بالاتر و انطباق تنفسی کمتری نسبت به تهویه معمولی داشت (۲۶). در مطالعه دیگری که Ibarra-Estrada انجام داد، نتایج نشان داد در طی ۷ روز اول، بیماران در تهویه آزاد کننده فشار راه هوایی، Pao_2 / Fio_2 بالاتری داشتند و انطباق استاتیک H_2O ، فشار متوسط راه هوایی و tidal volume بالاتر داشتند. هم چنین تعداد بیش تری از بیماران در تهویه رها سازی فشار راه هوایی، هیپرکاپنی شدید گذرا با افزایش PCO_2 مرگ و میر کلی مشابه بود و به طور کلی APRV با روزهای بدون ونتیلاتور بیش تر یا بهبود سایر پیامدهای مرتبط در بیماران مبتلا به بیماری

شدید کووید - ۱۹ مرتبط نبود (۲۷). این اختلاف می‌تواند در طولانی مدت رخ دهد، اما با توجه به این که مدت زمان مطالعه حاضر کوتاه تر بود، لازم است در مطالعات با مدت زمان پیگیری بیش تر مورد بررسی قرار گیرد. هم چنین معمولاً روش APRV در بیماران با درگیری شدید ریوی و هایپوکسی مقاوم به سایر روش ها که پیش آگهی بدتری دارند یک روش انتخابی است و به طور کلی مرگ و میر در بیماران تحت تهویه مکانیکی با نارسایی حاد تنفسی شدید ناشی از بیماری کرونا به رغم افزایش پذیرش تهویه محافظ ریه و موقعیت‌های مستعد، به طور قابل توجهی بالا است (۲۸). در روش APRV، زمان صرف شده روی فشار انتهایی بازدمی مثبت پایین (PEEP یا P_{low}) حداقل است و با افزایش زمان صرف شده در P بالا، فشار متوسط راه هوایی (Paw) را به حداکثر ممکن افزایش می‌دهد. روش APRV از زمان دم طولانی تری استفاده می‌کند و در نتیجه فشار متوسط راه هوایی را افزایش می‌دهد (۲۹). نتایج بررسی اندکس‌های ریوی و اکسیژناسیون قبل و بعد از APRV بر حسب شدت درگیری ریوی بر اساس یافته‌های CT scan نشان داد استفاده از APRV در بیمارانی که درگیری ریوی شدیدتری داشتند، تاثیر بهتری نسبت به سایر بیماران با شدت درگیری متوسط و خفیف داشت. روش‌های تصویر برداری، از جمله سی تی اسکن قفسه سینه نقش مهمی در تشخیص اولیه بیماری دارد و به منظور پیگیری روند درمان و تشخیص عوارض احتمالی ثانویه، کاربرد فراوان دارند. از اینرو آشنایی با یافته‌های شایع رادیولوژیک بیماری و هم چنین تظاهرات رادیولوژیک عوارض ثانویه جهت انجام اقدامات درمانی مناسب ضروری است (۳۰). اگر چه علت هیپوکسمی در مبتلایان به کرونا به طور کامل مشخص نشده است اما مکانیسم‌های متعددی از جمله ایجاد شنت داخل ریوی، ترومبوز داخل عروقی با افزایش تهویه فضای مرده، و عدم تطابق تهویه-پرفیوژن به دلیل انقباض عروق ریوی هیپوکسیک مطرح می‌باشد (۳۱). استفاده از APRV با

اعمال فشار مثبت مداوم راه هوایی، اکسیژن‌رسانی، تهویه آلئولار و کلیرانس CO₂ را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ و هیپوکسمی مقاوم به درمان بهبود می‌بخشد که این اثرات با فشار بیش‌تر راه هوایی و زمان دم بیش‌تر مشخص می‌شود (۲۱). APRV بیش‌تر به عنوان یک استراتژی تهویه نجات موقت در بیماران مبتلا به هیپوکسمی مقاوم و ARDS مورد استفاده قرار می‌گیرد. اگر چه اکثر بیماران مبتلا به کرونا معیارهای ARDS را دارند، این سندرم بالینی به طور قابل توجهی با ARDS سستی متفاوت است زیرا بیماران اغلب با هیپوکسمی شدید و مقاوم به درمان و تغییرات قابل توجه در انطباق سیستم تنفسی مراجعه می‌کنند (۳۲). Liu و همکاران از CT scan برای شناسایی تراکم‌های رادیوگرافی مربوط به کلاپس آلئولی بیماران مبتلا به ARDS استفاده نمودند. تنفس خود به خودی مداوم در APRV که برای بهبود توزیع تهویه در نواحی وابسته ریه و در نتیجه تطابق تهویه/پرفیوژن (VA/Q) در نظر گرفته شده است، احتمالاً با انقباض دیافراگمی مخالف فشرده‌سازی آلئولی است که نشان می‌دهد انقباضات در دیافراگم ناشی از تحریک عصب فرنیک به توزیع تهویه در نواحی وابسته و پرفیوژن ریه کمک می‌کند و تشکیل آتلکتازی را کاهش می‌دهد. در بیمارانی که در معرض خطر ابتلا به ARDS هستند، حفظ تنفس خود به خودی با APRV در مقایسه با تهویه مکانیکی کنترل شده، منجر به شانت (ترکیب شریانی و وریدی) کم‌تر و اکسیژن‌رسانی بهتر خون شریانی می‌شود. همچنین در بیمارانی که نیاز به حمایت تهویه ای دارند، حفظ تنفس خود به خود با فشار متوسط راه هوایی می‌تواند با وخامت پیش‌رونده تبادل گاز ریوی مقابله کند (۳۳).

نتایج مطالعه حاضر در استفاده از APRV در بیماران مبتلا به کووید - ۱۹ شدید نشان داد در سنین بالای ۶۰ سال APRV موثرتر عمل کرده است. افزایش سن از پارامترهای متناسب به پیامدهای نامطلوب در بیماران مبتلا به کووید - ۱۹ می‌باشد (۳۴). بیماران مسن‌تر نسبت به

بزرگسالان جوان، پاسخ‌های ذاتی قوی‌تری به عفونت ویروسی داشته و با افزایش بیان متفاوت ژن‌های مرتبط با التهاب روبرو هستند (۳۵). ارتباط افزایش سن با افزایش تعداد لوب‌های درگیر به خصوص افزایش درگیری لوب‌های راست (بالا /وسط/پای) و چپ بالا نیز مشاهده شده است (۳۶). در مطالعه‌ی Zirpe و همکاران خاطر نشان شد که سن بالاتر می‌تواند بیانگر شدت بیش‌تر درگیری و اختلال در اکسیژناسیون بیماران مبتلا به کووید - ۱۹ باشد (۳۷). از این رو استفاده از روش APRV به عنوان یک استراتژی تهویه محافظ ریه (protective lung ventilation) برای جلوگیری از آسیب ریه ناشی از ونتیلاتور، می‌تواند بر اساس استراتژی باز ریوی (pulmonary open strategy)، به تدریج آلئول‌های کلاپس شده را با فشار بالاتر راه هوایی جمع کند و در عین حال تنفس خود به خودی بیمار را حفظ نماید (۳۸). از این رو با توجه به افزایش شدت بیماری کووید-۱۹ در سنی بالاتر و با توجه به عملکرد روش APRV، به نظر دور از انتظار نیست که در سنین بالاتر موثرتر واقع گردد. این مطالعه دارای نوآوری‌هایی هم بود از جمله بررسی اندکس‌های ونتیلیشن PCO₂, ph در کنار اکسیژنیشن، بررسی اندکس‌های ریوی compliance, Pplat, driving pressure و تطابق علایم با سن و میزان درگیری در رادیوگرافی در صورتی که سایر مطالعات اکثراً بر اندکس‌های اکسیژناسیون و پیامد متمرکز بودند. از جمله محدودیت‌های مطالعه حاضر مدت زمان کوتاه بررسی مداخله با استفاده از روش APRV و زمان محدود اعمال APRV که به دلیل بررسی این مطالعه در یک مرکز و عدم امکان بررسی چند مرکزی، عدم به کارگیری گروه کنترل در مطالعه، تعداد نمونه پایین، بوده است. لازم به ذکر است در این مطالعه مورتالیتی و زمان مکانیکال ونتیلیشن نیز بررسی نشد. لذا پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آتی با طراحی طولی و حجم نمونه بالاتر به صورت چند مرکزی این موارد بررسی گردند.

مورد استفاده قرار گرفت، با این وجود این مطالعه در مدت زمان کوتاهی انجام شد و لازم است جهت بررسی پیامدهای طولانی مدت و سایر عوارض نامطلوب همچون مرگ بیماران، در مدت زمان طولانی، مطالعات با حجم نمونه بالا انجام گردد.

در مطالعه حاضر نتایج حاکی از بهبود شاخص های ریوی و اکسیژن خون شریانی در بیماران مبتلا به فرم شدید کووید - ۱۹ با استفاده از روش APRV بود که میزان عملکرد این روش در بیماران با درگیری ریوی شدید بر اساس CT Scan و سننن بالاتر قابل توجه می باشد. اگر چه این روش در بیماران با حالت وخیم

References

1. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55(3): 105924 PMID: 32081636.
2. Shahyad S, Mohammadi MT. Psychological impacts of Covid-19 outbreak on mental health status of society individuals: a narrative review. *J Military Med* 2020; 22(2): 184-192.
3. Villarreal-Fernandez E, Patel R, Golamari R, Khalid M, DeWaters A, Haouzi P. A plea for avoiding systematic intubation in severely hypoxemic patients with COVID-19-associated respiratory failure. *Crit Care* 2020; 24(1):337 PMID: 32532318.
4. Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC, Yazdanpanah Y, Timsit JF. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med* 2020;46(4):579-582 PMID: 32103284.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323(13): 1239-1242 PMID: 32091533.
6. Potere N, Valeriani E, Candeloro M, Tana M, Porreca E, Abbate A, et al. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020;24(1):389 PMID: 32616077.
7. Kondili E, Makris D, Georgopoulos D, Rovina N, Kotanidou A, Koutsoukou A. COVID-19 ARDS: points to be considered in mechanical ventilation and weaning. *J Pers Med* 2021; 11(11): 1109 PMID: 34834461.
8. Lutz MR, Charlamb J, Kenna JR, Smith A, Glatt SJ, Araos JD, et al. Inconsistent methods used to set airway pressure release ventilation in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-regression analysis. *J Clin Med* 2024; 13(9): 2690 PMID: 38731219.
9. Chen C, Zhen J, Gong S, Yan J, Li L. Efficacy of airway pressure release ventilation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2021; 10(10): 10349-10359 PMID: 34412492.
10. Gosangi B, Rubinowitz AN, Irugu D, Gange C, Bader A, Cortopassi I. COVID-19 ARDS: a review of imaging features

- and overview of mechanical ventilation and its complications. *Emerg Radiol* 2022; 29(1):23-34 PMID: 34698956.
11. Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, Robichaux C, Kraft C, Jacob JT, et al. ICU and ventilator mortality among critically ill adults with coronavirus disease 2019. *Critical care medicine*. 2020.
 12. Daoud EG, Farag HL, Chatburn RL. Airway pressure release ventilation: what do we know? *Respir Care* 2012; 57(2):282-292 PMID: 21762559.
 13. Kollisch-Singule M, Jain S, Andrews P, Smith BJ, Hamlington-Smith KL, Roy S, et al. Effect of airway pressure release ventilation on dynamic alveolar heterogeneity. *JAMA Surg* 2016; 151(1): 64-72 PMID: 26444302.
 14. Fredericks AS, Bunker MP, Gliga LA, Ebeling CG, Ringqvist JR, Heravi H, et al. Airway pressure release ventilation: A review of the evidence, theoretical benefits, and alternative titration strategies. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2020; 14: 1179548420903297 PMID: 32076372.
 15. Zhou Y, Jin X, Lv Y, Wang P, Yang Y, Liang G, et al. Early application of airway pressure release ventilation may reduce the duration of mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2017; 43(11): 1648-1659 PMID: 28936695.
 16. Emr B, Gatto LA, Roy S, Satalin J, Ghosh A, Snyder K, et al. Airway pressure release ventilation prevents ventilator-induced lung injury in normal lungs. *JAMA Surg* 2013;148(11):1005-1012.
 17. Ibarra-Estrada MÁ, García-Salas Y, Mireles-Cabodevila E, López-Pulgarín JA, Chávez-Peña Q, García-Salcido R, et al. Use of airway pressure release ventilation in patients with acute respiratory failure due to COVID-19: Results of a single-center randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2022;50(4):586-594 PMID: 34593706.
 18. Shahid Beheshti University of Medical Sciences. COVID-19 Treatment Flowchart and Guidelines. [Internet]. July 2020 [cited 2026 Feb 1]. Available from: https://treatment.sbmu.ac.ir/uploads/oldfile/7__dastoor_flochart_treatment_covid_19.pdf.
 19. Stoll SE, Leupold T, Drinhaus H, Meyer T, Weber S, Albrecht D, et al. Comparison of airway pressure release ventilation versus biphasic positive airway pressure ventilation in COVID-19 associated ARDS using transpulmonary pressure monitoring. *BMC Anesthesiol* 2025; 25(1): 52 PMID: 39893363.
 20. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* 2020; 581(7807): 221-224 PMID: 32225175.
 21. Mahmoud O, Patadia D, Salonia J. Utilization of Airway Pressure Release Ventilation as a Rescue Strategy in COVID-19 Patients: A Retrospective Analysis. *J Intensive Care Med* 2021; 36(10): 1194-1200 PMID: 34231408.
 22. Babaii A, Abbasinia M, Ahmadi A, Adeli SH, Foroghi Ghomi SY, Pakzaban S. The effect of APRV-LTV mechanical ventilation mode on SpO2 and ventilation indices in patients with COVID-19. *Nurs. pract. today*. 2023;10(2):99-107.
 23. Sathyanarayanan SP, Hamid K, Hamza M, Jamous F. Airway pressure release

- ventilation use in COVID-19 ARDS: a single center observational study. *Chest* 2021;160(4):A1089-A1090.
24. Li JQ, Xu HY, Li MQ, Chen JY. Effect of setting high APRV guided by expiratory inflection point of pressure-volume curve on oxygen delivery in canine models of severe acute respiratory distress syndrome. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016;12(3):1445-1449 PMID: 27588065.
 25. Pehlivanlar Küçük M, Öztürk ÇE, Köylü İlkaya N, Küçük AO, Ergül DF, Ülger F. The effect of preemptive airway pressure release ventilation on patients with high risk for acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Braz J Anesthesiol* 2022; 72(1):29-36 PMID: 33905798.
 26. Zorbas JS, Ho KM, Litton E, Wibrow B, Fysh E, Anstey MH. Airway pressure release ventilation in mechanically ventilated patients with COVID-19: a multicenter observational study. *Acute Crit Care* 2021; 36(2): 143-150 PMID: 33940775.
 27. Ibarra-Estrada MÁ, García-Salas Y, Mireles-Cabodevila E, López-Pulgarín JA, Chávez-Peña Q, García-Salcido R, et al. Use of Airway Pressure Release Ventilation in Patients With Acute Respiratory Failure Due to COVID-19: Results of a Single-Center Randomized Controlled Trial*. *Crit Care Med* 2022; 50(4): 586-594 PMID: 34593706.
 28. Ñamendys-Silva SA, Gutiérrez-Villaseñor A, Romero-González JP. Hospital mortality in mechanically ventilated COVID-19 patients in Mexico. *Intensive Care Med* 2020;46(11):2086-2088 PMID: 33000290.
 29. Swindin J, Sampson C, Howatson A. Airway pressure release ventilation. *BJA Educ* 2020; 20(3):80-88 PMID: 33456934.
 30. Iranpour P, Ghaderian Jahromi M. Radiologic Manifestations of Pulmonary and Cardiovascular Complications of COVID-19: A Narrative Review. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences* 2021; 20(3): 339-352.
 31. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht B. The pathophysiology of “happy” hypoxemia in COVID-19. *Respir Res* 2020;21:198 PMID: 32723327.
 32. 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(6): 1099-1102 PMID: 32291463.
 33. Liu L, Tanigawa K, Ota K, Tamura T, Yamaga S, Kida Y, Kondo T, Ishida M, Otani T, Sadamori T, Tsumura R, Takeda T, Iwasaki Y, Hirohashi N. Practical use of airway pressure release ventilation for severe ARDS--a preliminary report in comparison with a conventional ventilatory support. *Hiroshima J Med Sci*. 2009 Dec;58(4):83-8. PMID: 20349751.
 34. Li Lq, Huang T, Wang Yq, Wang Zp, Liang Y, Huang Tb, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 92(6): 577-583 PMID: 32162702.
 35. 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. The Lancet 2020; 395(10229): 1054-1062.
36. Shafiei G, Barati E, Zarei AP, Hekmatnia F, Almasi M, Hekmatnia A, et al. The Value of Chest CT Scan As A Prognostic Tool in Patients With COVID-19. Sarem Journal of Medical Research 2021;6(1):53-60.
37. Zirpe KG, Tiwari AM, Gurav SK, Deshmukh AM, Suryawanshi PB, Wankhede PP, et al. Timing of invasive mechanical ventilation and mortality among patients with severe COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. Indian J Crit Care Med 2021; 25(5): 493-498 PMID: 34177166.
38. Sahetya SK, Goligher EC, Brower RG. Fifty years of research in ARDS. Setting positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195(11): 1429-1438 PMID: 28146639.