



COVID-19 PNÖMONİSİ İLE YOĞUN BAKIMA YATAN HASTALARDA YÜKSEK AKIŞLI NAZAL OKSİJEN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Miray Kübra TURGUT AKSU^{1*}, Emel YILDIZ¹, Canan BALCI¹

¹University of Health Sciences, Department of Anesthesiology and Reanimation, 43030, Kütahya, Türkiye

Özet: COVID-19 pnömonisi nedeniyle yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırılan hastalar yüksek oranda oksijene ihtiyaç duyarlar. Gelişen kanıtlar ışığında hastalarda, invaziv mekanik ventilasyon (IMV) yerine non-invaziv oksijenasyon stratejileri çok büyük öneme sahip olmuştur. Yüksek akışlı nazal oksijen (High Flow Nasal Oxygen (HFNO)) tedavisi bu yöntemlerden birisidir. HFNO tedavisinin mortaliteyi azalttığına dair literatürde çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda COVID-19 pnömonisine bağlı akut solunum yetmezliğinde HFNO tedavisinin etkinliğini ve sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmaya COVID-19 pnömonisi nedeniyle YBÜ'ne kabul edilen, periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) <92 olan ve HFNO başlanan 23 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE) II skorları, ek hastalık varlığı, HFNO verilme süresi ve bu süreçteki hemodinamik parametreleri, laboratuvar sonuçları, PaO₂/FiO₂ oranı, solunum hızı oksijenasyonu (Respiratory Rate Oxygenation (ROX)) indeksi, YBÜ'de kalış süresi, mortalitesi, non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ve IMV'ye geçme süresi kaydedildi. HFNO tedavisi sürecinde; servise çıkan ve YBÜ'de exitus olan hastalar, demografik veriler ve solunum parametreleri açısından değerlendirildi. Hastaların %69,6'sında ek hastalık olup en çok hipertansiyon bulunmaktaydı. Hastaların mortalitesi % 69,6 bulundu. Exitus olanlarda olmayanlara göre yaş ve APACHE-II skorları daha yüksekti (P=0,012; P=0,005). Hastaların HFNO süresi 48,22±26,20 saattir. Hastaların entübasyon zamanı ortalaması 4,94±2,48 gündü. NIMV'ye geçenlerin ROX indeks ortalamaları, IMV'ye geçenlere göre yüksek bulundu (P=0,01). ROX indeksi ve PaO₂/FiO₂ oranı HFNO tedavisinden sonra ilk olarak artmış ancak devam eden tedavi süresince HFNO'dan ayrılma anına kadar oranlarda düşme saptanmıştır. HFNO süresince nötrofil yüzdesi ve PaO₂ ortalamalarında yükselme bulunmuşken (P=0,001), lenfosit yüzdesinde düşme saptandı (P=0,001). Sonuç olarak biz bu çalışmada ek hastalık, cinsiyet, yaş, solunum sayısı, hipoksemi şiddeti, düşük ROX indeks değerinin HFNO başarısını etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Pnömoni, HFNO, ROX indeksi

Retrospective Evaluation of the Efficacy of High-Flow Nasal Oxygen Therapy in Intensive Care Patients with COVID-19 Pneumonia

Abstract: Patients hospitalized in the intensive care unit (ICU) due to COVID-19 pneumonia require high levels of oxygen. In the light of the developing evidence, non-invasive oxygenation strategies instead of invasive mechanical ventilation (IMV) have become of paramount importance in patients. High flow nasal oxygen (High Flow Nasal Oxygen (HFNO)) therapy is one of these methods. There are studies in the literature showing that HFNO treatment reduces mortality. In our study, we aimed to evaluate the efficacy and results of HFNO treatment in acute respiratory failure due to COVID-19 pneumonia. The study included 23 patients who were admitted to the ICU due to COVID-19 pneumonia, had peripheral oxygen saturation (SpO₂) <92%, and were started on HFNO. Patients' age, gender, Acute Physiology and Chronic Health Assessment (APACHE) II scores, presence of additional disease, HFNO administration time and hemodynamic parameters in this process, laboratory results, PaO₂/FiO₂ ratio, respiratory rate oxygenation (ROX) index, length of stay in the ICU, mortality, non-invasive mechanical ventilation (NIMV), and time to switch to IMV were recorded. In the process of HFNO treatment; Patients who went to the ward and died in the ICU were evaluated in terms of demographic data and respiratory parameters. In 69.6% of the patients, comorbidity was the most common hypertension. The mortality of the patients was 69.6%. Age and APACHE-II scores were higher in those who did not have exitus (P=0.012; P=0.005). The HFNO duration of the patients was 48.22±26.20 hours. The mean intubation time of the patients was 4.94±2.48 days. ROX index averages of those who switched to NIMV were higher than those who switched to IMV (P=0.01). ROX index and PaO₂/FiO₂ ratio initially increased after HFNO treatment, but decreased until the moment of weaning from HFNO during continued treatment. While neutrophil percentage and PaO₂ averages increased during HFNO (P=0.001), a decrease was found in lymphocyte percentage (P=0.001). In conclusion, we think that additional disease, gender, age, respiratory rate, hypoxemia severity, and low ROX index value may affect the success of HFNO in this study.

Keywords: COVID-19, Pneumonia, HFNO, ROX index

*Sorumlu yazar (Corresponding author): University of Health Sciences, Department of Anesthesiology and Reanimation, 43030, Kütahya, Türkiye

E mail: miraykturgut@gmail.com (M. K. TURGUT AKSU)

Miray Kübra TURGUT AKSU



<https://orcid.org/0000-0003-4479-0852>

Emel YILDIZ



<https://orcid.org/0000-0003-4493-2099>

Canan BALCI



<https://orcid.org/0000-0002-3318-8455>

Gönderi: 15 Eylül 2022

Kabul: 02 Aralık 2022

Yayınlanma: 01 Ocak 2023

Received: September 15, 2022

Accepted: December 02, 2022

Published: January 01, 2023

Cite as: Turgut Aksu MK, Yıldız E, Balcı C. 2023. Retrospective evaluation of the efficacy of high-flow nasal oxygen therapy in intensive care patients with COVID-19 pneumonia. BSJ Health Sci, 6(1): 152-162.



1. Giriş

2019 yılında başlayan ve tüm dünyada hızla yayılan SARS-CoV-2 (COVID-19) salgını viral pnömoni ve akut hipoksemik solunum yetmezliğine (AHSY) neden olmaktadır. AHSY geliştiğinde ve pulmoner ödemin en şiddetli olduğu akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) başlarında hastalar yüksek oranda oksijene ihtiyaç duymaktadır. Pandeminin başlarında, bazı klinisyenler, artan oksijen ihtiyacı olan veya solunum gücünün artan hastalarda "erken" entübasyonu savundu. Bu durum non-invaziv yöntemlerle ilişkili aerosolizasyonu önlemeyi de amaçlamaktaydı. Fakat bu yaklaşım pandemi koşullarında ventilatör talebini artırmıştır. COVID-19 ilişkili ARDS kliniğinde takip edilen hastalarda entübe olanların mortalitesi entübe olmayanlara oranla daha yüksek bulunmuştur (Patel ve ark., 2020; Hernandez-Romieu ve ark., 2020). YBÜ'si hasta sayısındaki artış ve yüksek mortalite oranları non-invaziv solunum desteği yöntemlerine ilgiyi artırmıştır (Vianello ve ark., 2020) ve hastaların artan oksijen ihtiyaçları için IMV yerine non-invaziv oksijenasyon stratejileri hasta güvenliği açısından çok büyük öneme sahip olmuştur. Bu amaçla HFNO ve NIMV gibi invaziv olmayan yöntemler tercih edilmiştir. HFNO tedavisi entübasyonu ertelemek için bir köprü tedavisi olup mortaliteyi azalttığı çalışmalarda belirtilmiştir (Shen ve Zhang, 2017; Loatta ve ark., 2020). Ancak HFNO'nun erişkin akut solunum yetmezliği hastalarındaki etkinliği tartışmalıdır (Zhu ve ark., 2017; Liu ve ark., 2021). Bu çalışmada COVID-19 pnömonisine bağlı akut solunum yetmezliği olan hastalarda HFNO tedavisinin etkinliğini ve sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

2. Materyal ve Yöntem

Bu çalışma etik kurul izni alınarak Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak 01.10.2020-01.03.2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kültahya Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon COVID-19 YBÜ'sinde gerçekleştirildi. Bu retrospektif çalışmaya COVID-19 pnömonisi tanısı ile YBÜ'ne yatırılan 18 yaş üstü 23 hasta dahil edildi. 18 yaş altı ve YBÜ'ye yatışı olmayan hastalar dahil edilmedi. Çalışmamızdaki hastaların verileri hastanenin tıbbi kayıt sistemi ve hasta dosyasında hasta başı tedavi izlem formu retrospektif olarak incelendi.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalarda HFNO başlandı. Hastaların yaş, cinsiyet, APACHE-II skorları, ek hastalık varlığı, HFNO verilme süresi ve bu süreçteki hemodinamik parametreleri, laboratuvar sonuçları, YBÜ'nde kalış süresi, mortalitesi, NIMV ve IMV geçme süresi incelendi. HFNO tedavisi süresince günlük hesaplanan ROX indeksi, PaO₂/FiO₂ oranı gibi solunum parametreleri de hasta verilerine eklendi. HFNO tedavisi sürecinde servise çıkan ve YBÜ'de exitus olan hastalar demografik veriler ve solunum parametreleri açısından değerlendirildi.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında

yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler için ise hasta sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testiyle kontrol edilmiş, normal dağılıma uygun olmayan 2 grulu değişkenler non-parametrik test yöntemlerinden "Mann Whitney U Testi" ile ikiden çok tekrarlı ölçümün zamanla değişimi ise "Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi" ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t-testiyle incelendi. Kategorik verilerin analizlerinde Fisher'in kesin sonuçlu olasılık veya Fisher Freeman Halton testi kullanıldı. İzlem zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim varlığı Wilks'in Lambda testi ve Friedman testiyle araştırıldı. Bonferroni düzeltmeli çoklu karşılaştırma veya Dunn-Bonferroni testi kullanılarak farka neden olan izlem zamanları saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı korelasyon varlığı Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testiyle değerlendirildi. Aksi belirtilmedikçe P<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular

Bu çalışmadaki 23 hastanın 15'i (%65,2) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 66,30±12,92 (medyan: 69,00) yıl idi. Çalışmamızda hastaların %69,6'sında ek hastalık vardı. En çok Hipertansiyon ve Diabet mevcuttu (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik verilerinin incelenmesi

| Özellik | Değer |
|-------------|---------------|
| Cinsiyet | |
| Kadın | n=8 (%34,8) |
| Erkek | n=15 (%65,2) |
| Yaş (yıl) | |
| Ort ± SS | 66,30 ± 12,92 |
| Minimum | 27 |
| Maksimum | 83 |
| Medyan | 69 |
| Quantil 1 | 5 |
| Quantil 3 | 7 |
| Ek hastalık | n=16 (%69,6) |
| DM | n=8 (%34,8) |
| HT | n=13 (%56,5) |
| Diğer | n=6 (%26,1) |

HT= hipertansiyon, DM= diabetes mellitus, Diğer= atriyal fibrilasyon, akciğer kanseri, hipotiroidi, renal transplantasyon, parkinson, anemi, çölyak hastalığı.

Servise devir ve exitus olan hasta grupları arasında demografik ve bazı klinik özellikleri karşılaştırılmıştır (Tablo 2). Çalışmadaki 23 hastanın 7'si servise devir edilirken %69,6'sı (16 hasta) exitus olmuştur. Exitus olan 16 hastadan 11'i (%68,7) erkekken 5'i (%31,3) kadın olarak tespit edilmiştir. Exitus olanların yaş ortalaması (70,6±9,0) ve APACHE II skorları, servise devredilenlerden (56,4±15,70) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (P=0,012; P=0,005). Ek hastalık varlığı

incelendiğinde exitus olanların 12'sinde (%75) ek hastalık tespit edilmiş, en yüksek ölüm oranına sahip ek hastalık ise hipertansiyon (%62,5) olarak bulunmuştur (P=0,026, P=0,048). Uygulanan ventilasyon desteği yöntemi dağılımı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup servise devredilen olguların hiçbirinde IMV kullanılmazken exitus olanların tamamında HFNO'nun yanında IMV kullanıldığı görüldü (P<0,001). Geliş PaO₂/FiO₂ oranları servise çıkan hastalarda daha yüksek ortalama olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (P=0,308) (Tablo 2).

HFNO alan hastaların IVM ve NIMV'ye geçme oranları verilmiştir (Şekil 1). Çalışmaya dahil edilen 23 hastada başlanan HFNO tedavisi sırasında solunum sıkıntısı gelişmesi üzerine 4 hastada IMV başlandı. Geriye kalan 19 hasta NIMV'ye geçirilmiştir. NIMV uygulanan bu hastaların 7'sinin NIMV ile takibi devam ederken 12 hastada entübasyon ihtiyacı gelişerek mekanik ventilasyona geçilmiştir (Şekil 1).

Hastaların YBÜ kalış süresi, uygulanan akım değerleri, entübasyon zamanı ve uygulanan HFNO/NIMV/IMV

tedavi süreleri karşılaştırılmıştır (Tablo 3). YBÜ kalış süresi ortalaması 11.61±5.66 (medyan (IQR)= 12,00) gündür. HFNO süresi ortalaması 48.22±26.20 (medyan (IQR)= 40,00) saattir. Entübe hastaların entübasyon zamanı ortalaması 4.94±2.48 (medyan (IQR)= 4,5) gündür (Tablo 3).

NIMV 'ye geçenlerle geçmeyenler arasında geliş ROX indeksi ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (P=0,01) (Tablo4). NIMV'ye geçenlerin geliş ROX ortalamaları geçmeyenlere göre yüksek bulunmuştur (P=0.01). IMV'ye geçenlerin geliş ROX ortalamaları IMV'ye geçmeyenlere göre ise düşük bulunmuştur (P=0.05) (Tablo 4).

HFNO süresi ile entübasyon zamanı, geliş PaO₂/FiO₂oranı, geliş ROX indeksi, YBÜ yatış süresi karşılaştırılmıştır (Tablo 5). HFNO süresi ile entübe olma zamanı, geliş ROX indeksi, YBÜ yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (P>0,05). Ancak HFNO süresi ile geliş PaO₂/FiO₂ oranı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır (P=0,02; r=0,46) (Tablo 5).

Tablo 2. Servise devir olan ve exitus olan olguların karşılaştırılması

| n (%) | Exitus 16(69,6) | Servise Devir 7(30,4) | P |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|---------|
| Yaş (yıl), (Ort±SS) | 70,6±9,0 | 56,4±15,7 | 0,012† |
| Cinsiyet, n (%) | | | 0,657‡ |
| Erkek | 11 (68,7) | 4 (57,1) | |
| Kadın | 5 (31,3) | 3 (42,9) | |
| Ek Hastalık, n (%) | | | 0,026‡ |
| DM | 5 (31,3) | 3 (42,9) | 0,657‡ |
| HT | 10 (62,5) | 3 (42,9) | 0,048‡ |
| KAH | 3 (18,8) | 1 (14,3) | >0,999‡ |
| KY | 2 (12,5) | 1 (14,3) | >0,999‡ |
| KOAH | 5 (31,3) | 1 (14,3) | 0,621‡ |
| Diğer | 5 (31,3) | 1 (14,3) | 0,621‡ |
| Ventilasyon Desteği, n (%) | | | <0,001¶ |
| HFNO+NIMV* | 0 (0,0) | 7 (100,0) | |
| HFNO+IMV** | 4 (25,0) | 0 (0,0) | |
| HFNO+NIMV+IMV*** | 12 (75,0) | 0 (0,0) | |
| Geliş PaO ₂ /FiO ₂ Oranı (Medyan (IQR)) | 86,50(84,41-103,85) | 95,56(88,00-97,78) | 0,308¥ |
| APACHE II Skoru (Medyan (IQR)) | 21,875 (19,00-23,75) | 14,71(12,00-16,00) | 0,005¥ |

Tanımlayıcı istatistikler; ortalama ± standart sapma veya medyan (IQR) (25.yüzdilik-75.yüzdelik) biçiminde gösterilmiştir. Ort±SS= ortalama ± standart sapma, n= hasta sayısı, †= Student's t testi, ‡= Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, ¶= Fisher Freeman Halton testi, ¥= Mann Whitney U testi, *= HFNO'dan NIMV'ye geçen hastalar, **= HFNO'dan IMV'ye geçen hastalar, ***= HFNO'dan NIMV'ye ardından IMV'ye geçen hastalar, HFNO= yüksek akışlı nazal oksijen, NIMV= non-invaziv ventilasyon, IMV= invaziv mekanik ventilasyon.



Şekil 1. HFNO alan hastalarda NIMV /IMV geçme durumları.

Tablo 3. Hastaların YBÜ kalış süresi, entübasyon zamanı ve uygulanan HFNO/NIMV/IMV tedavi sürelerinin verileri

| | n | Ort ±SS | Min | Max | Medyan IQR | | |
|-------------------------|----|-------------|-----|-----|------------|----------------|-------------------------|
| YBÜ kalış süresi (gün) | 23 | 11.61 ±5.66 | 3 | 23 | 12,00 | 25 50 75 | 7,00 12,00 14,00 |
| HFNO süresi (Saat) | 23 | 48.22±46.20 | 20 | 120 | 40.00 | 25 50 75 | 30.00 40.00 63.00 |
| NIMV süresi (Gün) | 19 | 5.62 ±4.09 | 1 | 11 | 5.00 | 25 50 75 | 1.50 5.00 10.00 |
| IMV süresi (Gün) | 16 | 5.19 ± 4.69 | 1 | 18 | 4.50 | 25 50 75 | 1.00 4.50 6.75 |
| Entübasyon zamanı (Gün) | 16 | 4.94±2.48 | 2 | 12 | 4.50 | 25 50 75 | 3.00 4.50 6.75 |

Tanımlayıcı istatistikler; Ort±SS= ortalama±standart sapma, max-min= maksimum-minimum, Medyan (IQR)= 25. yüzdilik-75. yüzdilik, n= hasta sayısı olarak belirtilmiştir.

Tablo 4. HFNO'dan NIMV/IMV'ye geçme durumu ile geliş PaO₂/FiO₂ oranı-geliş ROX indeksleri arasındaki ilişki

| | | n | Ort± SS | P* |
|------------------------------------------|------|-------|---------|--------------|
| Geliş PaO ₂ /FiO ₂ | NIMV | Evet | 19 | 85,53 ± 2,01 |
| | | Hayır | 4 | 85,75 ± 4,57 |
| | IMV | Evet | 16 | 85,19 ± 2,66 |
| | | Hayır | 7 | 86,43 ± 1,90 |
| Geliş ROX İndeksi | NIMV | Evet | 19 | 2,74 ± 0,25 |
| | | Hayır | 4 | 2,50 ± 0,08 |
| | IMV | Evet | 16 | 2,64 ± 0,25 |
| | | Hayır | 7 | 2,83 ± 0,19 |

Ort±SS= ortalama±standart sapma, n= hasta sayısı, *Mann Whitney U testi ile P<0,05 olup anlamlı kabul edilenler, PaO₂/FiO₂= parsiyel oksijen basıncının inspire edilen oksijen fraksiyonuna oranı, ROX İndeksi= SpO₂/FiO₂/solunum sayısı.

Tablo 5. HFNO süresi ile entübasyon zamanı-geliş PaO₂/FiO₂ oranı-geliş ROX indeksi, YBÜ yatış süresi arasındaki ilişki

| | n | Ort±SS | r* | P |
|------------------------------------------------|----|---------------|------|------|
| HFNO Süresi (Saat) | 16 | 48,22±26,20 | 0,01 | 0,94 |
| Entübasyon Zamanı | | 118,50±59,73 | | |
| HFNO Süresi (Saat) | 23 | 48,22 ± 26,20 | 0,46 | 0,02 |
| Geliş PaO ₂ /FiO ₂ Oranı | | 85,57 ± 2,48 | | |
| HFNO Süresi (Saat) | 23 | 48,22 ± 26,20 | 0,03 | 0,86 |
| Geliş ROX İndeksi | | 2,99 ± 0,3 | | |
| HFNO Süresi (Saat) | 23 | 48,22 ± 26,20 | 0,18 | 0,41 |
| YBÜ Yatış Süresi ** (Saat) | | 278,6 ± 135,9 | | |

Ort±SS= ortalama±standart sapma, n= hasta sayısı, * Spearman Korelasyon Testi ile P<0,05 olup anlamlı kabul edilenler, **yoğun bakım yatış süresi saat olarak hesaplanmıştır.

HFNO kullanım süresine göre hastaların entübasyon ve mortalite açısından dağılımları verilmiştir. 48 saatten az ve 48 saatten fazla HFNO kullananlar arasında gerek entübasyon gerekse mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark görülmemiştir (P=0,657) (Tablo 6).

Hastaların HFNO süresince günlük ROX indeksi, PaO₂/FiO₂ oranı karşılaştırılmış olup bu değerlerin değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P<0,001) (Tablo 7).

İzlem zamanlarına göre PaO₂/FiO₂ oranlarında

istatistiksel olarak anlamlı farklı olup (P<0,001), söz konusu farka neden olan durum geliş ve çıkışa göre sırasıyla; 1.gün ve 2.gün PaO₂/FiO₂ oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olmasıdır (P<0,001). Aynı şekilde günlük ROX ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup (P<0,001), söz konusu farka neden olan durum gelişe göre sırasıyla; 1. gün ve 2. gün ROX düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olmasıdır (P<0,001). Ayrıca, diğer tüm izlem zamanlarına göre çıkış ROX düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (P<0,001) (Tablo 7) (Şekil 2).

Tablo 6. HFNO kullanım süresine göre hastaların entübasyon ve mortalite açısından dağılımları

| | <48 saat (n=14) | >48 saat (n=9) | P † |
|-------------------|-----------------|----------------|-------|
| Entübasyon, n (%) | | | |
| Yok | 5 (35,7) | 2 (22,2) | 0,657 |
| Var | 9 (64,3) | 7 (77,8) | |
| Sonuç, n (%) | | | |
| Servise devir | 5 (35,7) | 2 (22,2) | 0,657 |
| Exitus | 9 (64,3) | 7 (77,8) | |

n (%)= hasta sayısı, †Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

Tablo 7. HFNO'daki izlem zamanlarına göre hastaların günlük ROX indeksi, PaO2/FiO2oranı değerleri

| | Geliş | 1.GÜN | 2.GÜN | HFNO ÇIKIŞ | P |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------|
| ROX İndeksi (Ort±SS) | 2,99±0,30 ^{a,b,c} | 3,66±0,37 ^{a,d} | 3,67±0,46 ^{b,e} | 2,78±0,27 ^{c,d,e} | <0,001† |
| PaO2/FiO2 Oranı (Medyan)(25.yüzdilik-75.yüzdilik)(IQR) | 89,47 (85,00 - 97,78) ^{a,b} | 97,89 (92,00 - 103,33) ^{a,d} | 96,84 (91,00 - 106,67) ^{b,e} | 87,00 (83,00 - 95,56) ^{d,e} | <0,001‡ |

†Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi, Wilks'in Lambda testi, ‡Friedman testi. ^aGeliş ile 1.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (P<0,001), ^bGeliş ile 2.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), ^cGeliş ile çıkış arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (P<0,01), ^d1.gün ile çıkış arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (P<0,001), ^e2.gün ile çıkış arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (P<0,001).

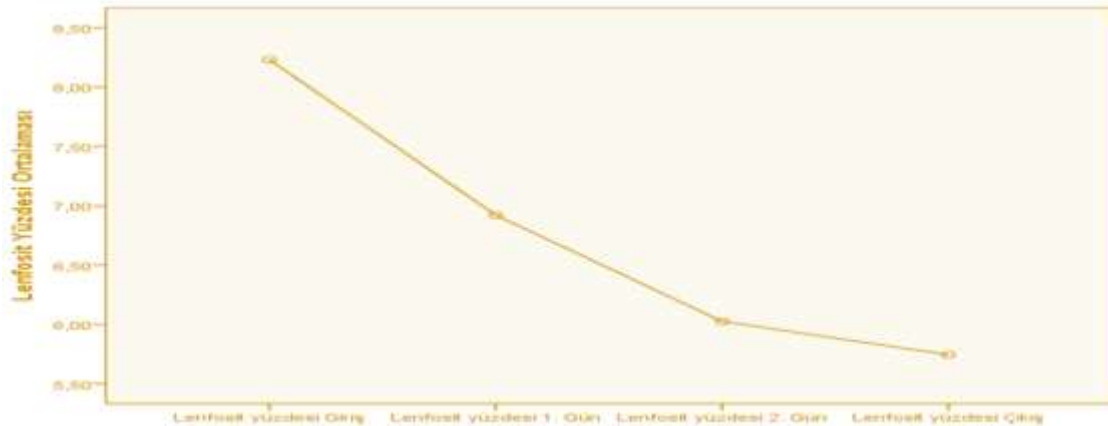
Hastaların geliş, 1. Gün, 2. gün ve HFNO'dan çıkışında laboratuvar değerleri incelenmiştir (Şekil 3, 4 ve 5). Lenfosit yüzdesi geliş ile çıkış değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (P=0,001). Hastaların ve PaO2 ve PaCO2 değerlerinin geliş, 1. gün, 2. gün ve çıkış günü ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (P<0,001, P=0,01). Lenfosit, PaO2, PaCO2 değerlerinin

değişimi Şekil 3, 4 ve 5'de gösterilmiştir.

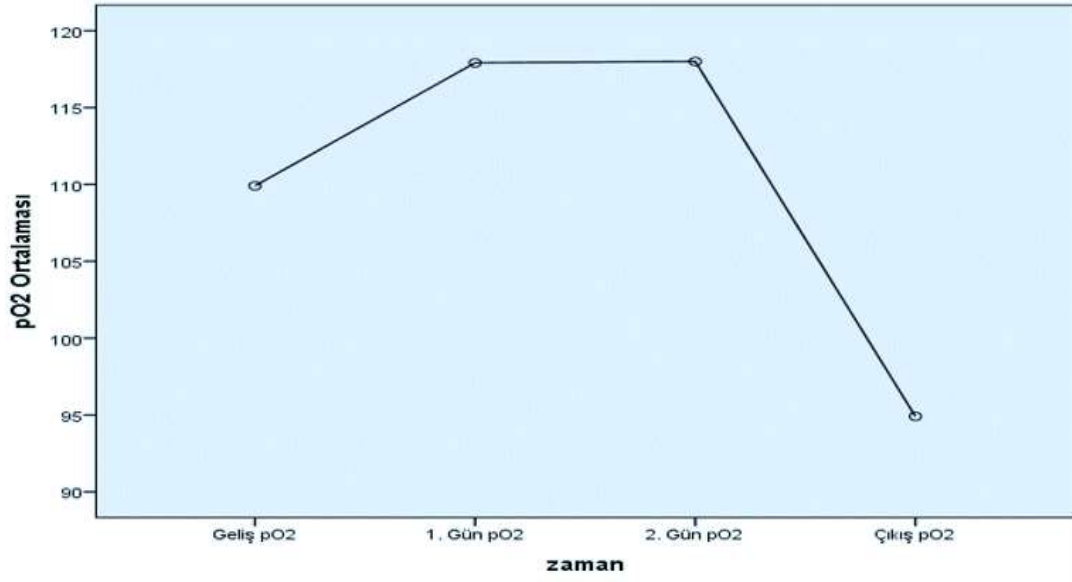
Geliş HFNO'daki 1. gün, 2. gün ve HFNO'dan çıkış hemodinamik değerleri karşılaştırılmıştır. Solunum sayısı, SpO2, nabız verilerinin değişimi Şekil 6, 7 ve 8'de gösterilmiştir. Hastaların izlemlerinde solunum sayısı, nabız, SpO2 değerleri dışında diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamıştır.



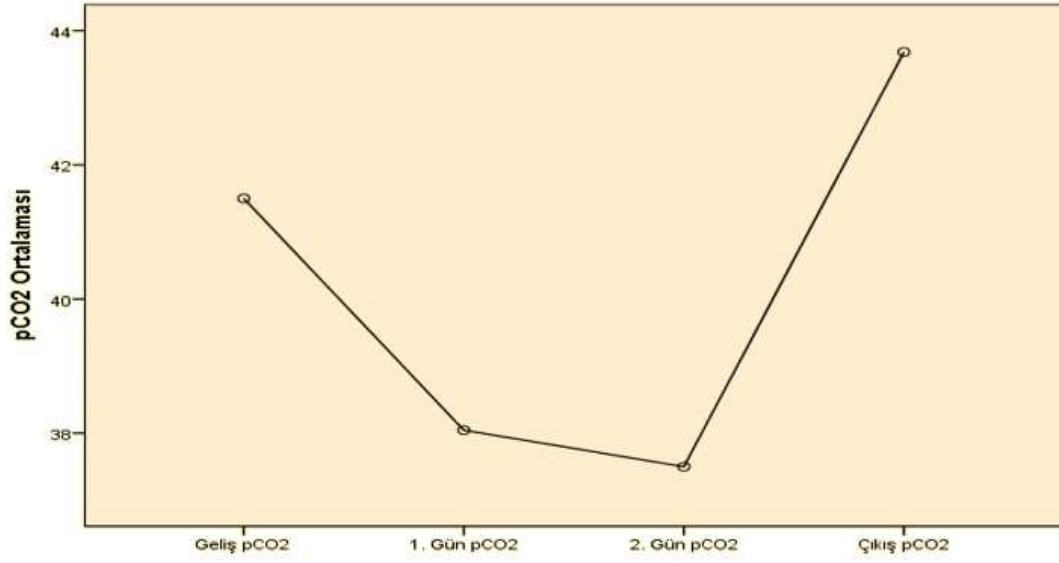
Şekil 2. İzlem zamanlarına göre ROX ölçümlerine ilişkin grafik.



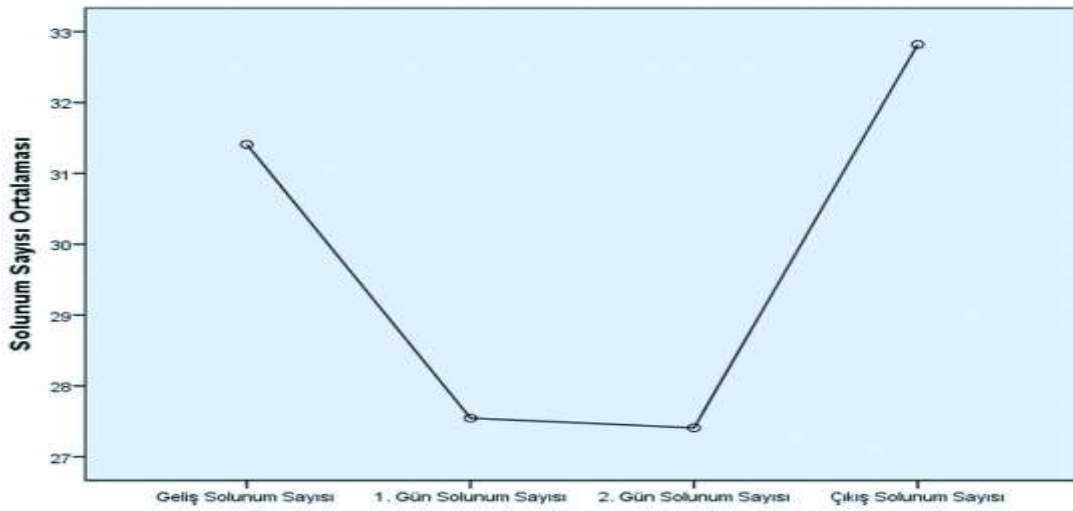
Şekil 3. HFNO süresince lenfosit yüzdesi değişimi.



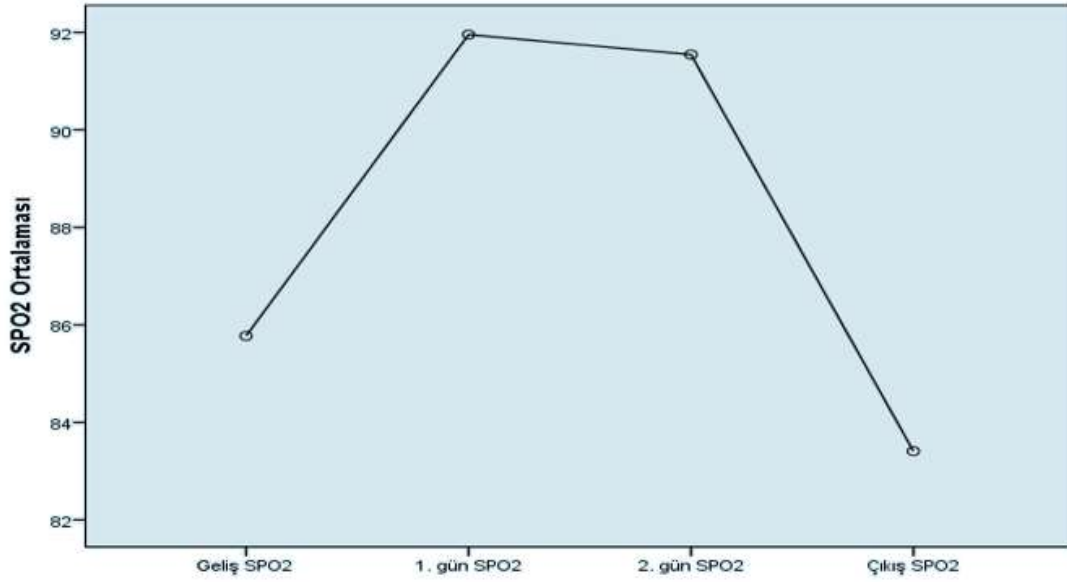
Şekil 4. HFNO süresince PaO2 değişimi.



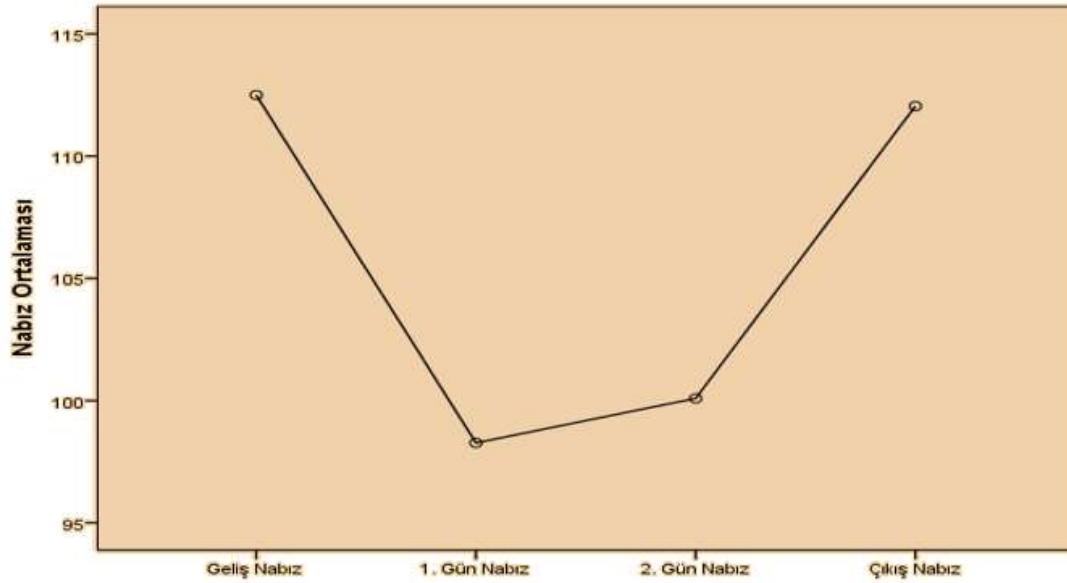
Şekil 5. HFNO süresince PaCO2 değişimi.



Şekil 6. HFNO süresince solunum sayısı değişimi.



Şekil 7. HFNO süresince SpO2 değişimi.



Şekil 8. HFNO süresince nabız değişimi.

4. Tartışma

Solunum yetmezliği olan COVID-19 hastalarının yönetiminin; tedavideki gelişmeler ve yapılan çalışmalarla daha da şekilleneceğini düşünüyoruz.

HFNO, COVID-19 akut solunum yetmezliği olan hastalarda umut verici sonuçlar vermiş olsa da en iyi oksijenasyon stratejisini belirlenerek COVID-19 solunum yetmezliğindeki hasta yönetiminde yeni algoritmalar elde etmek için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde HFNO tedavisinin entübasyonu ertelediği, mortaliteyi azalttığına dair çalışmalar olduğu gibi; entübasyon öncesi ARDS'li hastalarda HFNO kullanımını öneren mevcut kanıtların yeterli olmadığını belirten çalışmalar da vardır (Shen ve Zhang, 2017; Liotta ve ark., 2020; Pfortmueller ve ark., 2021). Erken HFNO hafif/orta şiddetli AHSY'si olan COVID-19 hastaları için etkili bir solunum destek yöntemi olarak entübasyon ihtiyacını

azaltabilir. Ancak HFNO başarısızlığı kötü prognoz göstereceğinden HFNO tedavisinin başlama ve bitirme kararı önemlidir. HFNO'ya devam etme kararı seri laboratuvar ölçümlerine ve hastanın klinik stabilitesine bağlı olacağını düşünmekteyiz.

COVID-19 hastalarının erkek cinsiyet, 60 yaş üzeri, ek hastalıklar ve sekonder ARDS gibi faktörlerin kötü prognozla ilişkisi vurgulanmıştır (Hu ve ark., 2020; Cheng ve ark., 2020). Birçok çalışmada olduğu gibi çalışmamızda da erkek hastaların çoğunlukta olduğunu gördük. Jin JM. Ve arkadaşları çalışmalarında erkeklerde kadınlara oranla daha kötü prognoz görüldüğü (Jin ve ark., 2020) ve mortalitenin artan yaşla ilişkili olduğu belirtilmiştir (Zhou ve ark., 2020). Çalışmamızda ölüm oranı erkeklerde kadınlara göre daha fazla saptadık. Yaş ve ek hastalığın; daha zayıf imünite ve yüksek proinflatuar sitokin seviyeleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Ambrosino ve

ark., 2020; Madabhavi ve ark., 2020; Onofrio ve ark., 2020). Çalışmamızda Jin ve ark. (2020) ile Zhou ve ark. (2020) çalışmalarını destekler şekilde exitus olanların yaş ortalamasını daha yüksek olarak saptadık. Çalışmamızda hastaların %69,6'sında en az bir ek hastalık bulunmaktaydı. Ek hastalığı olan hastaların %75'inin mortaliteyle sonuçlandığını gördük. Sayan ve ark. (2021) çalışmasında hastanede yatış gerektiren hastaların %41'i oksijen tedavisine ihtiyaç duyarken, hastalarda ek hastalık varlığında bu oran %70 olarak görülmüştür. Güncel bilgilere göre kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında ölüm oranı %49 iken IMV varlığında yüksek bir oran görülmektedir (Chang ve ark., 2021; Sayan ve ark., 2021). Bizim çalışmamızda mortalite %69,5 iken IMV alanlarda bu oranının %100 olduğunu gördük.

Çalışmamızda exitus olanların ortalama APACHE II skorunu servise gidenlerin ortalamasından daha düşüktür. Hu M. ve arkadaşlarının çalışmasında HFNO başarısızlığı olanların skoru daha yüksek ölçülmüştür. Ancak literatürde APACHE II'nin düşük değerlerine karşılık yüksek ölüm oranları görülen çalışmalar da vardır (Zou ve ark., 2020). COVID-19 hastalarındaki olası ani klinik değişikliklerin görülmesi ve tedavi kılavuzlarına eklemeler nedeniyle APACHE II skorunun risk sınıflandırmasındaki rolünü anlamak için ek çalışmalar gerekmektedir.

COVID-19 ARDS hastalarının non-covid ARDS hastalarına göre mekanik ventilasyon süresinin daha uzun olduğu belirtilmiştir (Bain ve ark., 2021). YBÜ kalış süresinin ise mekanik ventilasyon desteğine bağlı uzayabileceği tahmin edilmektedir. COVID-19 pnömonisindeki mortalite ve YBÜ ihtiyacının yüksek olması nedeniyle ventilatör ve yatak doluluk oranı pandemi koşullarında NIMV başarısının önemi daha artmaktadır. Çalışmamızda hastalara uygulanan HFNO ve diğer ventilasyon desteği sürelerini ve YBÜ kalış sürelerini inceledik. Calligaro ve ark. (2020) çalışmasında HFNO başarısı %47 iken HFNO'nun medyan süresi başarıyla tedavi edilenlerde (6 gün) başarısız olanlara göre (2 gün) daha uzun bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise HFNO medyan süresi 2 gün olup hastalarımızın tümünde başka bir ventilasyon desteğine geçilmiştir. Çalışmamızda kontrol grubunun olmayışının yanı sıra COVID-19 pnömonisinin olası komplikasyonlardan dolayı klinik değişkenliği sonuçları etkileyebilmektedir. Çalışmamızda hastalarımızın YBÜ kalış süresi ortalamasını 11,61±5,66 (Medyan:12(7-14) gündü. Çalışmamızda HFNO süresi ile YBÜ yatış süresi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Sayan ve ark. (2021) çalışmasında da HFNO'nun YBÜ kalış süresini değiştirmedeği sonucuna varmışlardır. Bunun nedeninin sadece mekanik ventilasyonla ilgili olmayıp aynı zamanda ek hastalık, yaş gibi bağımsız risk faktörlerine de bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Başka çalışmalarda HFNO'nun, YBÜ kalış süresini kısalttığını bildirilmiştir (Jhou ve ark., 2020; Teng ve ark., 2021).

HFNO'nun entübasyon gereksinimini azaltmadaki etkinliğinde değişken görüşler mevcuttur. Franco ve ark. (2020) çalışmasında COVID-19 ilişkili pnömoni ile takipli

hastalarda uygulanan HFNO ve sürekli pozitif hava yolu basıncı (Continuous Positive Airway Pressure: CPAP) tedavilerini karşılaştırmıştır. Çalışmalarında toplam entübasyon oranı HFNO, CPAP için sırasıyla %30 ve %27 olarak bulunmuştur. Xia ve ark. (2020) ile McDonough ve ark. (2020) yaptığı iki farklı çalışmada ise HFNO tedavisi alanlarda entübasyon oranları sırayla %30,2 ve %69,9 olarak gösterilmiştir. Çalışmamızdaki entübasyon oranını %69,56 idi. Calligaro ve ark. (2020) çalışmasında HFNO'nun NIMV ile kombinasyon halinde uygulanabilir olduğunu ve COVID-19 ile ilişkili AHSY'li hastalarının önemli bir kısmında solunum desteği sağlamak için başarıyla kullanılabileceğini göstermişlerdir. HFNO'dan NIMV'ye geçilen ve dönüşümlü uygulanan 7 hasta (%30,4) entübe olmadan servise çıkabildiğinden bizim çalışmamızda da bu durumu destekler nitelikte sonuçlanmıştır.

Literatürde COVID-19'da IMV ihtiyacı olan hastaların ölüm oranlarının yüksek olduğu görülmektedir (Hernandez-Romieu ve ark., 2020). Bir çalışmada IMV ihtiyacı olan hastaların mortalite oranı % 51 iken, IMV dışı solunum desteği alan hastalarda bu oranın %17,5 olduğu belirtilmiştir (Jhou ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda HFNO desteği başlandıktan sonra entübe olan hastaların tümü exitus olmuştur. IMV dışı solunum desteği alan 7 hastanın ise tümü servise devir edilmiştir. Çalışmamızda entübasyon ve mortalite oranlarını %69,56 olarak hesapladık. Entübasyon zamanı ortalaması 4,94±2,48 gündür (Medyan: 4.50(3,00-6,75)). Panadero ve ark. (2020) HFNO tedavisi başlanan çalışmalarında %52,5 oranında başarısızlık görülerek ortalama entübasyon süresi ise iki gün olarak kaydedilmiştir. Aynı çalışmada mortalite oranı %22,5 ölçülmüş ve ölümlerin tümü entübe olan hastalarda görülmüştür. Çalışmamızda COVID-19 pnömonisine bağlı akut solunum yetmezliğinde takip edilenlerde entübe olanların mortalitesinin entübe olmayanlara oranla daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalarla benzer sonuç elde ettik (Patel ve ark., 2020; Hernandez-Romieu ve ark., 2020). Yang ve ark. (2020) çalışmasında YBÜ hastalarının %63,5'i HFNO ile tedavi edildiğini belirtmişlerdir. Tüm bu çalışmaların ışığında COVID 19 hastalarında HFNO tedavisinin etkinliği ve güvenliği için ek çalışmaların gerekmektedir.

Çalışmamızda HFNO'dan NIMV'ye geçme durumu ortalama 48 saatten sonra olmuştur. Bunun en olası nedeni, bu çalışmaya dahil edilen YBÜ'ye şiddetli hipoksemi ile gelen hastaların daha fazla olmasından kaynaklı olabilir. NIMV desteği başladıktan 48 saat sonraki entübasyonun kötü prognozla ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (Ozyilmaz ve ark., 2014; Kang ve ark., 2015; Kang ve ark., 2018). Kang ve ark. (2015) yaptığı çalışmada HFNO'dan 48 saat içinde entübe edilen HFNO başarısız olan hastalarda HFNO başlangıcından 48 saatten sonra entübe edilenlere göre genel mortalitede daha düşük olarak saptamışlardır. Çalışmamızda 48 saatten az ve 48 saatten fazla HFNO kullanan gruplar arasında gerek entübasyon gerekse mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi

bir fark görülmedi. Ancak, geç NIMV başarısızlığının (NIMV başladıktan >48 saat sonra) özellikle yüksek mortalite (%67,7) ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir (Moretti ve ark., 2000; Ozyılmaz ve ark., 2014; Koyachi ve ark., 2018). Klinik iyileşme olmadığında HFNO tedavisinin uzatılması gecikmiş entübasyon riskiyle artan mortaliteye maruz bırakabilir. NIMV başarısızlığının kötü sonuçlarla güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiş olup erken veya geç klinikte bozulma belirtileri saptanırsa hemen entübasyonun yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Literatürde Vianello ve ark. (2020) COVID-19'a bağlı AHRF hastalarında uygulanan HFNO çalışmasında, hipoksemi şiddetinin HFNO başarısızlığı ile korele olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada geliş PaO₂/FiO₂ ≤100 mmHg olmasını önemli ölçüde HFNO tedavi başarısızlığıyla ilişkilendirilirken prognostik olarak önemsenmiştir. Bizim çalışmamızda da servise gönderilenlerin geliş PaO₂/FiO₂ oranını exitus olanlara göre daha yüksek saptadık. Bir çalışmada PaO₂/FiO₂<200 olan hastalarda HFNO başarısızlık %63 oranı ile daha fazla izlenmiştir (Shang ve Wang, 2021). Çalışmamızda izlem zamanlarına göre PaO₂/FiO₂ oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup HFNO tedavisiyle PaO₂/FiO₂ oranında artış görülmesine rağmen hastalarımızın tümünde ikinci bir ventilasyon desteğine geçilmiştir. Çalışmamızda pandemi YBÜ'de HFNO'nun COVID-19 hastalarının tedavisinde etkili bir solunum desteği yolu olduğunu göstermemiştir. Hastalarımızın önceki çalışmalarla uyumlu olarak geliş PaO₂/FiO₂≤100 mmHg olmasının tedavi başarısızlığı riskini artırmış olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda geliş PaO₂/FiO₂ oranları ile HFNO uygulanırken NIMV/IMV'ye geçme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. HFNO tedavisi sırasında tedavinin devamı veya NIMV/IMV'ye geçilme kararı özellikle pandemide endişe kaynağı olmuştur. Bazı çalışmalar, HFNO'da gecikmiş entübasyonun mortalite artışına yol açabileceğini belirtmişlerdir (Kang ve ark., 2021).

Literatürde HFNO yüksek başarısızlık oranları rapor edilen aksine (34,35) Franco ve ark. (2020) COVID-19'lu hastalarda HFNO alanlarda entübasyon oranlarının düşük olduğunu bildirmiştir. Liu ve ark. (2020) çalışmasında COVID-19 hastalarında entübasyon gereksinim tahmini için bağımsız risk faktörlerinin; artan yaş, ek hastalık sayısı, düşük geliş ROX indeksi, düşük glaskow koma skoru (GKS) olarak belirlemişlerdir. Benzer şekilde oksijenasyonda klinik iyileşme veya solunum hızında azalma olmaması gibi durumlar, HFNO yetmezliği ve ardından IMV ihtiyacı ile ilişkilendirilmiştir. Hu ve ark. (2020) COVID-19'lu hastalarda HFNO'nun etkinliğini değerlendirmek ve tedavi başarısının erken prediktif faktörleri belirlemek için bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Roca ve ark. (2016) yaptığı çalışmada düşük ROX indeksinin HFNO tedavisi başarısızlığını tahmin etmede önemli bir gösterge olduğunu belirtmişlerdir. Pnömoni hastalarda 4,88 veya daha yüksek ROX değeri HFNO başarısını gösterirken,

3,85'ten düşük değerse HFNO başarısızlığının belirleyicisi olduğunu ifade etmişlerdir (Roca ve ark. 2016; Calligaro ve ark., 2020; Mellado-Artigas ve ark., 2021). Çalışmamızda izlem zamanlarına göre ROX ölçümlerinde Roca ve ark. (2016) destekler şekilde HFNO süresince ROX değerlerinde artış gözlemlenirse de hesapladığımız tüm ROX değerleri <3.85 değeri altında idi ve tüm hastalarımızda HFNO'dan sonra ikinci bir ventilasyon desteğine ihtiyaç duyduk. Mellado-Artigas ve ark. (2021) çalışmasına benzer IMV'ye geçenlerin geliş ROX ortalamalarını daha düşük bulduk. ROX indeksinin uygulanan solunum desteğine yanıtını değerlendirmek ve entübasyonu öngörmede yararlı olabileceği kanaatindeyiz.

Literatürde HFNO ile oksijenasyonda düzelleme, solunum hızında azalma, hasta konforunda iyileşme gözlemlendi ancak PaCO₂ değerinde herhangi bir değişiklik olmadığı görülmektedir (Xia ve ark., 2020; Sayan ve ark., 2021). Xia ve ark. (2020) çalışmasında HFNO tedavisinden sonraki 3 gün içinde solunum hızında artış gözlenmesi üzerine CPAP'a geçilme ihtiyacı geliştiğini belirtmişlerdir. Hastaların solunum sayısında HFNO tedavisi başladıktan sonra azalma gözlemledik. Ancak hastalarımızın 3 günden sonraki solunum sayısında Xia ve ark. (2020) çalışmasına benzer artış olduğunu ve CPAP ile ventilasyon yöntemi değişikliği geliştiğini saptadık. Bir çalışmada HFNO'dan sonra, solunum hızında düşüş ve PaCO₂'de belirgin azalma görülmüştür (Plotnikow ve ark., 2021). Çalışmamızda hastaların PaO₂ve PaCO₂ değerlerinde HFNO süresince anlamlı bir fark bulduk. HFNO ile oksijenasyonda düzelleme olurken PaCO₂ değerinde ve solunum hızında bir azalma saptadık.

Bilindiği üzere COVID-19 ciddi hastalık durumunda lenfosit sayısı azalırken; nötrofil seviyeleri yükselmektedir (Henry ve ark., 2020). HFNO tedavisi alan hastalarda lenfosit değerinin düzeldiği sonucuna ulaşılmıştır (Teng ve ark., 2021). Ancak biz Hu ve ark. (2020) çalışmasındaki gibi hastaların lenfosit yüzdesi ortalamalarını HFNO süresince tüm ölçümlerde düşme gördük. COVID-19 hastalarında, düşük lenfosit yüzdesinin yüksek mortaliteyi gösterdiğine dair çalışmalar vardır (Mellado-Artigas ve ark., 2021). Bu çalışmalarla ilerleyici lenfopeninin COVID-19'da klinik prognostik özellik göstermesi (Vianello ve ark., 2020; Mellado-Artigas ve ark., 2021) nedeniyle HFNO süresince takip edilmelidir. Çalışmamızda hastaların HFNO ile hemodinamik parametrelerindeki değişimini inceledik. Xia ve ark., (2020) ile Roca ve ark. (2016) iki ayrı çalışmada SpO₂'nin HFNO başarılı olanlarda olmayanlara göre hasta kabulünden itibaren yükselmiştir. Çalışmamızda hastaların geliş kliniğine göre HFNO'nun ilk 24 saatte nabız, SpO₂, solunum sayısı değerlerinde anlamlı olarak düzelleme gördük. Ancak sonraki günlerde klinik ve laboratuvar değerlerinin değişmesiyle başka ventilasyon desteğine geçtik.

5. Sonuç

HFNO tedavisinin başlama ve bitirme kararı önemlidir. HFNO'ya devam etme kararı seri laboratuvar ölçümlerine ve hastanın klinik stabilitesine bağlı olacaktır. Sonuç olarak ek hastalık, erkek cinsiyet, artan yaş, düşük PaO₂/FiO₂ oranı, düşük ROX indeksi gibi faktörlerin HFNO başarısını kısıtlayabildiği sonucuna vardık. Bu ilişkiyi daha sağlıklı kurabilmek için bu değerlerin hastalar HFNO süresince yakın hemodinami takibiyle sık bakılan laboratuvar/klinik değerleri (kan gazı, ROX indeksi vb.) birlikte değerlendirmek gerektiği sonucuna varılmaktadır. HFNO'dan fayda görebilecek hastaların mekanik ventilasyon gereken hastalardan erken ayırt edilmeli, gerekirse NIMV desteği ile dönüşümlü kombine kullanımıyla mekanik ventilasyon ihtiyacı ve YBÜ doluluk oranı azaltılabilir.

Çalışmamızda Sağlık Bakanlığı tarafından önerilen tedavi protokolü uygulanmış olup HFNO'dan NIMV ve/veya IMV'ye geçişle ilgili karar primer hekim tarafından verilmiştir. Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen tedavi algoritmaları ışığında hastanemizde CE standartlarına uygun HFNO cihazı ile oksijen tedavisi uygulanmıştır. Herhangi bir finansal destek/ilişki olmayıp çalışmamız bakanlık, başhekimlik, etik kurul onayı alınarak yapılmıştır.

Katkı Oranı Beyanı

Yazar(lar)ın katkı yüzdesi aşağıda verilmiştir. Tüm yazarlar makaleyi incelemiş ve onaylamıştır.

| | M.K.T.A. | E.Y. | C.B. |
|-----|----------|------|------|
| K | 40 | 30 | 30 |
| T | 40 | 30 | 30 |
| Y | 40 | 30 | 30 |
| VTI | 40 | 30 | 30 |
| VAY | 40 | 30 | 30 |
| KT | 40 | 30 | 30 |
| YZ | 40 | 30 | 30 |
| KI | 40 | 30 | 30 |
| GR | 40 | 30 | 30 |
| PY | 40 | 30 | 30 |
| FA | 40 | 30 | 30 |

K= kavram, T= tasarım, Y= yönetim, VTI= veri toplama ve/veya işleme, VAY= veri analizi ve/veya yorumlama, KT= kaynak tarama, YZ= Yazım, KI= kritik inceleme, GR= gönderim ve revizyon, PY= proje yönetimi, FA= fon alımı.

Çatışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Etik Onay/Hasta Onamı

Bu çalışma 31.03.2021 tarih ve 2021/06-20 sayılı karar ile yerel etik komite tarafından onaylandı. Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak yürütüldü.

Kaynaklar

- Ambrosino I, Barbagelata E, Ortona E, Ruggieri A, Massiah G, Giannico OV. 2020. Gender differences in patients with COVID-19: a narrative review. *Arch Chest Diseases*, 90(2). DOI: 10.4081/monaldi.2020.1389.
- Bain W, Yang H, Shah FA, Suber T, Drohan C, Al-Yousif N. 2021. COVID-19 versus Non-COVID-19 acute respiratory distress syndrome: comparison of demographics, physiologic parameters, inflammatory biomarkers, and clinical outcomes. *Ann Amer Thorac Soc*, 18(7): 1202-1210.
- Calligaro GL, Lalla U, Audley G, Gina P, Miller MG, Mendelson M. 2020. The utility of high-flow nasal oxygen for severe COVID-19 pneumonia in a resource-constrained setting: A multi-centre prospective observational study. *E Clin Med*, 28: 100570. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100570.
- Chang R, Elhousseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. 2021. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes-A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 16(2): e0246318.
- Cheng H, Wang Y, Wang GQ. 2020. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol*, 92(7): 726-730.
- Franco C, Facciolongo N, Tonelli R, Dongilli R, Vianello A, Pisani L. 2020. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. *Eur Respir J*, 56(5): 2002130.
- Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G. 2020. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*, 180(10): 1345-1355.
- Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. 2020. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*, 58(7): 1021-1028.
- Hernandez-Romieu AC, Adelman MW, Hockstein MA, Robichaux CJ, Edwards JA, Fazio JC. 2020. Timing of intubation and mortality among critically ill Coronavirus disease 2019 patients: A single-center cohort study. *Crit Care Med*, 48(11): 1045-1053.
- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. 2020. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*, 19: 141-154.
- Jhou HJ, Chen PH, Lin C, Yang LY, Lee CH, Peng CK. 2020. High-flow nasal cannula therapy as apneic oxygenation during endotracheal intubation in critically ill patients in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 10(1): 3541.
- Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM. 2020. Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. *Front Pub Health*, 8: 152.
- Kang BJ, Koh Y, Lim C-M, Huh JW, Baek S, Han M. 2015. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med*, 41(4): 623-632.
- Kang YS, Choi SM, Lee J, Park YS, Lee CH, Yoo CG. 2018. Improved oxygenation 48 hours after high-flow nasal cannula oxygen therapy is associated with good outcome in immunocompromised patients with acute respiratory failure. *J Thorac Dis*, 10(12): 6606-6615.
- Koyachi T, Hasegawa H, Kanata K, Kakutani T, Amano Y, Ozawa Y. 2018. Efficacy and tolerability of high-flow nasal cannula oxygen therapy for hypoxemic respiratory failure in patients with interstitial lung disease with do-not-intubate orders: A retrospective single-center study. *Respiration*, 96(4): 323-329.
- Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS. 2020. Frequent neurologic manifestations and

- encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Trans Neurol*, 7(11): 2221-2230.
- Liu L, Xie J, Wu W, Chen H, Li S, He H. 2021. A simple nomogram for predicting failure of non-invasive respiratory strategies in adults with COVID-19: a retrospective multi centre study. *Lancet Digit Health*, 3(3): e166-e174.
- Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S. 2020. Detection of Covid-19 in children in early January 2020 in Wuhan. *Engl J Med*, 382(14): 1370-1371.
- Madabhavi I, Sarkar M, Kadakol N. 2020. COVID-19: A review. *Arch Chest Diseases*, 90(2). DOI: 10.4081/monaldi.2020.1298.
- McDonough G, Khaing P, Treacy T, McGrath C, Yoo EJ. 2020. The use of high-flow nasal oxygen in the ICU as a first linetherapy for acute hypoxemic respiratory failure secondary to Coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor*, 2(10): e0257.
- Mellado-Artigas R, Ferreyro BL, Angriman F, Hernández-Sanz M, Arruti E, Torres A. 2021. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Crit Care*, 25(1): 58.
- Moretti M, Cilione C, Tampieri A, Fracchia C, Marchioni A, Nava S. 2000. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success, *Thorax*, 55(10): 819-825.
- Onofrio L, Caraglia M, Facchini G, Margherita V, Placido SD, Buonerba C. 2020. Toll-like receptors and COVID-19: A two-faced story with an exciting ending. *Future Sci*, 6(8). DOI: 10.2144/fsoa-2020-0091.
- Ouyang L, Yu M, Zhu Y, Gong J. 2021. Respiratory supports of COVID-19 patients in intensive care unit: A systematic review. *Heliyon*, 7(4): e06813.
- Ozyilmaz E, Ugurlu AO, Nava S. 2014. Timing of noninvasive ventilation failure: causes, risk factors, and potential remedies. *BMC Pulm Med*, 14: 19.
- Panadero C, Abad-Fernández A, Rio-Ramirez MT, AcostaGutierrez CM, Calderon-Alcala M, Lopez-Riolobos C. 2020. High-flow nasal cannula for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) due to COVID-19. *Multidis Respir Med*, 15(1): 693.
- Patel M, Gangemi A, Marron R, Chowdhury J, Yousef I, Zheng M. 2020. Retrospective analysis of high flow nasal therapy in COVID-19 related moderate to severe hypoxaemic respiratory failure. *BMJ Open Respir*, 7(1): 000650.
- Pfortmueller CA, Spinetti T, Urman RD, Luedi MM, Schefold JC. 2021. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (CARDS): Current knowledge on pathophysiology and ICU treatment – A narrative review. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 35(3): 351-368.
- Plotnikow GA, Accoce M, Fredes S, Tiribelli N, Setten M, Dorado J. 2021. High-flow oxygen therapy application in chronic obstructive pulmonary disease patients with acute hypercapnic respiratory failure: A multi center study. *Crit Care Explor*, 3(2): e0337.
- Roca O, Messika J, Caralt B, García-de-Acilu M, Sztrymf B, Ricard J-D. 2016. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: Theutility of the ROX index. *J Crit Care*, 35: 200-205.
- Sayan İ, Altınay M, Çınar AS, Türk HŞ, Peker N, Şahin K. 2021. Impact of HFNC application on mortality and intensive care length of stay in acute respiratory failure secondary to COVID-19 pneumonia, *Heart Lung*, 50(3): 425-429.
- Shang X, Wang Y. 2021. Comparison of outcomes of high-flow nasal cannula and noninvasive positive-pressure ventilation in patients with hypoxemia and various APACHE II scores after extubation. *Ther Adv Respir Dis*, 15: 175346662110042.
- Shen Y, Zhang W. 2017. High-flow nasal cannula versus noninvasive positive Pressure ventilation in acute respiratory failure: interaction between PaO₂/FiO₂ and tidal volume. *Crit Care*, 21(1): 285.
- Teng X, Shen Y, Han M, Yang G, Zha L, Shi J. 2021. The value of high-flow nasal cannula oxygen therapy in treating novel coronavirus pneumonia. *Eur J Clin Invest*, 51(3): e13435. DOI: 10.1111/eci.13435.
- Vianello A, Arcaro G, Molena B, Turato C, Sukthi A, Guarnieri G. 2020. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection. *Thorax*, 75(11): 998-1000.
- Xia J, Zhang Y, Ni L, Chen L, Zhou C, Gao C. 2020. High-flow nasal oxygen in Coronavirus disease 2019 patients with acute hypoxemic respiratory failure: A multi center, retrospective cohort study. *Crit Care Med*, 48(11): e1079-86.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H. 2020. 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*, 8(5): 475-481.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z. 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*, 395(10229): 1054-1062.
- Zhu Y, Yin H, Zhang R, Wei J. 2017. High-flow nasal cannula oxygen therapy versus conventional oxygen therapy in patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pulm Med*, 17(1): 201.
- Zou X, Li S, Fang M, Hu M, Bian Y, Ling J. 2020. Acute physiology and chronic health evaluation II score as a predictor of hospital mortality in patients of Coronavirus disease 2019. *Crit Care Med*, 48(8): e 657-65.