

Evaluation of the Effects of Targeted Oxygen Therapy on the Recovery Outcomes of Patients with COVID-19 Using the Experiences and Capacities of a Military Hospital: A Randomized Clinical Trial

Mojtabi Ferdowsi¹, Yaser Saeed², Mohammad Javad Behzadnia², Esmail Heidarlanlu^{2*},
Mohammad Mehdi Salari³

¹ School of Nursing, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Trauma Research Center, Nursing Faculty, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Health Research Center, Life Style Institute, School of Nursing, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 17 May 2022 Accepted: 14 March 2023

Abstract

Background and Aim: Oxygen therapy is one of the important topics of supportive treatment in COVID-19 patients. The present study aims of determining the effect of targeted oxygen therapy on the recovery outcomes of patients with COVID-19 in a selected military hospital in Tehran in 1400.

Methods: A single-blind clinical trial with a control and intervention group was performed on COVID-19 patients admitted to Baqiyatallah Al-Azam Hospital from October 26 to November 20, 2021. The sampling method was simply random and the sample size of 40 people in both groups was calculated. Data collection (improvement outcomes) using demographic information registration form and checklist of clinical findings (shortness of breath, respiratory retention test, six-minute walk test, laboratory tests (Troponin, CDK, LDH), chest pain, in The period at arrival was 24 hours after admission and discharge time. Data using SPSS software version 25, descriptive statistics (mean, standard deviation, and frequency), and inferential statistics (Chi-square test, paired t-test, Friedman) in 95% confidence level were analyzed.

Results: The results of the present study showed a significant difference between the consequences of shortness of breath, systolic blood pressure, chest pain, and a six-minute walk test ($P<0.05$). Also, there was no significant difference in serum LDH and CPK levels between the intervention and control groups at the time of admission. But there was a significant difference in serum Troponin level ($P<0.05$).

Conclusion: Targeted oxygen therapy has been effective as a supportive strategy to improve oxygen delivery in COVID-19 patients and reduce the consequences of this disease. Given the current need for additional supportive therapy to improve oxygen delivery, targeted oxygen therapy is recommended as a new medical supportive treatment in COVID-19 patients.

Keywords: Coronavirus, Hyperbaric Oxygenation, Hypoxia, Respiratory Distress Syndrome, Ventilation.

*Corresponding author: Esmail Heidarlanlu, Email: ehedarlanlu@gmail.com

بررسی اثرات اکسیژن درمانی هدفمند بر پیامدهای بهبودی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با بکارگیری تجارب و ظرفیت‌های یک بیمارستان نظامی: یک کارآزمایی بالینی

مجتبی فردوسی^۱، یاسر سعید^۲، محمدجواد بهزادنیا^۲، اسماعیل حیدرانلو^{۳*}، محمد مهدی سالاری^۳

^۱ دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

^۲ مرکز تحقیقات تروما، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

^۳ مرکز تحقیقات سلامت، موسسه سبک زندگی، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: اکسیژن درمانی از موضوعات مهم درمان حمایتی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ است. پژوهش حاضر با هدف تعیین تاثیر اکسیژن درمانی هدفمند بر پیامدهای بهبودی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در یک بیمارستان منتخب نظامی تهران در سال ۱۴۰۰ انجام شد. **روش‌ها:** یک مطالعه کارآزمایی بالینی یک سو کور دارای گروه کنترل و مداخله بر روی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بستری شده در بیمارستان بقیه الله الاعظم (عج) از ۵ مهر تا ۳۰ آبان ۱۴۰۰ انجام گرفت. روش نمونه‌گیری به صورت تصادفی ساده و حجم نمونه ۴۰ نفر در هر دو گروه محاسبه گردید. جمع‌آوری داده‌ها بر اساس چک لیستی که شامل متغیرهای (تنگی نفس، تست احتباس تنفس، تست شش دقیقه راه رفتن، تست‌های آزمایشگاهی (Troponin، CDK، LDH)، درد قفسه سینه، شاخص‌های همودینامیک (فشارخون سیستولیک و دیاستولیک، ضربان قلب، تعداد تنفس) در بازه زمانی پذیرش، ۲۴ ساعت بعد از بستری و زمان ترخیص اندازه‌گیری شد. تحلیل داده‌ها به روش قبل و بعد با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۵ در سطح اطمینان ۹۵ درصد مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج مطالعه حاضر نشان داد تفاوت معناداری بین پیامدهای تنگی نفس، فشارخون سیستولیک، درد قفسه سینه، تست شش دقیقه راه رفتن وجود دارد ($P < 0.05$). همچنین بین گروه‌های مداخله و کنترل، در زمان پذیرش، تفاوت معناداری از نظر سطح سرمی LDH و CPK وجود نداشته است. اما تفاوت معناداری از نظر سطح سرمی Troponin مشاهده گردید ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: اکسیژن درمانی هدفمند به عنوان یک راهبرد حمایتی برای بهبود اکسیژن‌رسانی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ و کاهش پیامدهای این بیماری موثر بوده است. با توجه به نیاز فعلی به درمان حمایتی اضافی برای بهبود اکسیژن‌رسانی، اکسیژن درمانی هدفمند به عنوان یک درمان حمایتی پزشکی جدید در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ توصیه می‌گردد.

کلیدواژه‌ها: ویروس کرونا، اکسیژن‌رسانی هیپرباریک، هیپوکسی، سندرم زجر تنفسی، تهویه.

مقدمه

بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) به عنوان یک بیماری مشترک بین انسان و دام آغاز شد و احتمالاً از بازاری در ووهان چین به انسان منتقل شده است (۱). کووید-۱۹ یک بیماری همه گیر ناشی از کرونا ویروس سندرم حاد تنفسی ۲ (SARS-CoV-2) است (۲). کووید-۱۹ متعلق به خانواده کرونا ویروس است که باعث ایجاد طیف گسترده‌ای از عفونت‌ها و علائم سرماخوردگی تا بیماری‌های تنفسی کشنده می‌شود (۳). بنابراین کرونا ویروس به دو گونه بیماری حاد تنفسی و سندرم تنفسی خاورمیانه (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) یا به اختصار MERS-CoV متمایز شده است (۴، ۵). علائم شایع این ویروس عبارتند از علائم تنفسی، تب، سرفه و تنگی نفس، و در موارد شدیدتر عفونت می‌تواند باعث ذات‌الریه، سندرم حاد تنفسی، نارسایی کلیه و حتی مرگ شود. این علائم ممکن است ۲ تا ۱۴ روز پس از قرار گرفتن در معرض ویروس ظاهر شوند (۶).

ویروس کووید-۱۹ نگرانی‌های جدی جامعه جهانی و نظام‌های مراقبت سلامت را در مورد مقیاس همه‌گیری و نحوه واکنش به آن ایجاد کرده است (۷). تقریباً ۱۵ تا ۲۰ درصد از بیماران بستری در بیمارستان با نارسایی تنفسی هیپوکسیک همراه با نیاز به اکسیژن مراجعه می‌کنند (۸). یکی از علتهای اصلی مرگ و میر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ آسیب تنفسی و هیپوکسی است. اکسیژن درمانی به عنوان یک رویکرد درمانی جایگزین برای مقابله با هیپوکسی مرتبط با کووید-۱۹ پیشنهاد شده است (۹، ۱۰). اکسیژن درمانی هدفمند یک درمان اصلی برای بیماران تنفسی ناشی از ویروس کووید-۱۹ است و در روش‌های مختلف برای کاهش مرگ و میر استفاده شده است. به همین دلیل اکسیژن درمانی در بیماران مبتلا به ویروس کووید-۱۹ جایگاه ویژه‌ای دارد (۱۱). با توجه به تاثیر شدید ویروس کووید-۱۹ بر سیستم تنفسی بیماران، در بسیاری از موارد نیاز به اکسیژن درمانی به شدت احساس می‌شود، اما در این راستا، سازمان بهداشت جهانی (WHO) و دستورالعمل‌های درمانی وزارت بهداشت کشور ایران معیار قطعی و یکسانی بین اشباع اکسیژن خون بیماران و شروع اکسیژن درمانی ارائه نکردند و یک فرآیند اکسیژن درمانی هدفمند به طور واضح بیان نشده است (۱۲).

اکسیژن درمانی لیبرال متداول‌ترین روش مورد استفاده در بیماران تنفسی ناشی از ویروس کووید-۱۹ با حجم کمتر از ۱۵ لیتر در دقیقه است که در حال حاضر یکی از روش‌های رایج در بیمارستان‌ها و بیماران سرپایی است. اولین هدف از اکسیژن درمانی بهبود هیپوکسمی و جلوگیری از هیپراکسمی است. هیپراکسمی عارضه‌ای است که غالباً از آن چشم پوشی شده است (۱۳). در مطالعات اخیر اکسیژن تراپی هدفمند در بیماران قلبی و تنفسی پیشنهاد شده است و هیپراکسمی را برای بیماران تنفسی مانند هیپوکسمی مضر می‌دانند (۱۴). در نتیجه پالس اکسیمتری (Pulse Oximeter) بین ۸۸ تا

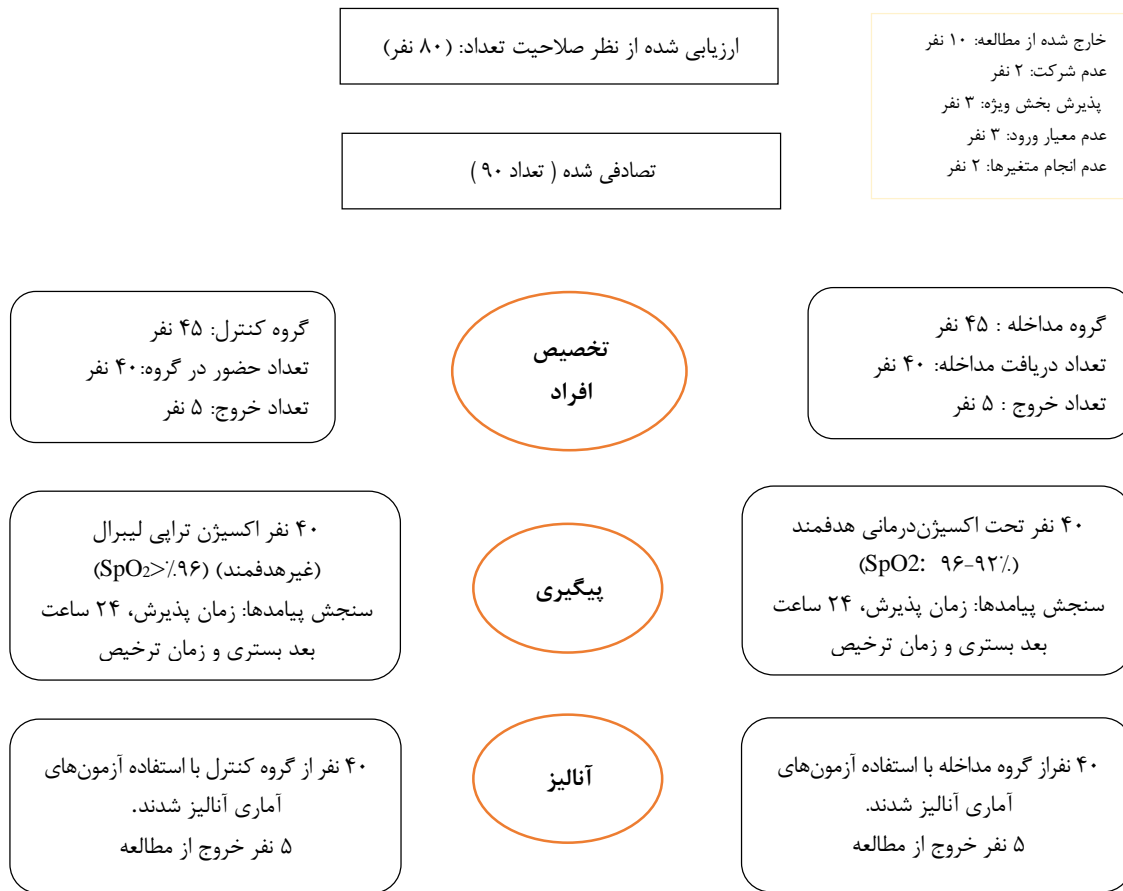
۹۲ درصد برای بیماران تنفسی در معرض افزایش سطح شریانی دی‌اکسید کربن و پالس اکسیمتری بین ۹۰ تا ۹۴ درصد برای سایر بیماران تنفسی توصیه شده است (۱۳). در آن دسته از بیماران که دچار سندرم زجر تنفسی حاد می‌شوند، ممکن است نیاز به غلظت زیاد اکسیژن برای مدت طولانی داشته باشند، بنابراین هیپراکسی اگرچه در کوتاه مدت نجات‌دهنده و ضروری است، اما در طولانی مدت ممکن است پیامد نامطلوبی بر ساختار و عملکرد پارانشیمی ریه داشته باشد (۱۵). سمیت اکسیژن ناشی از تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد، انقباض عروق کرونر، پنوموتوراکس و اتلکتازی جذبی از عوارض شایع اکسیژن درمانی لیبرال به شمار می‌آیند (۱۶). تجویز اکسیژن درمانی لیبرال ممکن است خطر آسیب اندوتلیال ریوی را افزایش دهد (۱۷، ۱۸). در سندرم تنفسی حاد شدید کرونا ویروس ۲ بسیاری از بیماران هیپوکسی را تجربه خواهند کرد. از طرفی هیپوکسی ($SpO_2 < 92\%$) اثرات سوء زیادی بر سلامتی داشته و در شرایط حاد، می‌تواند خطر آریتمی کشنده و آسیب به اندام و حوادث ترومبوآمبولی را افزایش دهد (۱۹). مطالعات انجام شده نشان دادند که غالباً اکسیژن درمانی لیبرال به طور مکرر در بیماران مبتلا به سندرم زجر تنفسی حاد و بیماران مبتلا به تنگی نفس ناشی از بیماری کووید-۱۹ بدون توجه به میزان سطح اشباع اکسیژن داده می‌شود (۲۰). توسط کارکنان آموزش دیده و نظارت دقیق، درمان اکسیژن لیبرال را می‌توان حتی برای بیماران بدحال انجام داد، مگر اینکه اقدامات احتیاطی دقیق انجام شود. علاوه بر این، اکسیژن درمانی با سایر درمان‌های مورد استفاده در درمان بیماران کووید-۱۹ تداخلی ایجاد نکرده است (۲۱، ۲۲). اکسیژن درمانی برای برخی از بیماران کووید-۱۹ که سطح اشباع اکسیژن نرمالی دارند بی فایده است، علاوه بر عوارض ذکر شده، می‌تواند هزینه‌های زیادی را بر نظام بهداشتی-درمانی کشورها تحمیل کند که این امر یکی دیگر از موارد حائز اهمیت است (۲۳).

اکسیژن درمانی به عنوان یک مداخله ایمن و کم خطر در نظر گرفته می‌شود و به عنوان سنگ بنای درمان کووید-۱۹ عمل می‌کند و چندین روش تاکنون به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است (۲۴). مطالعات اخیر نشان داده است که اکسیژن درمانی می‌تواند یک درمان تعیین کننده برای بهبود نتایج در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بویژه در مراحل اولیه باشد، و همچنین می‌تواند در طول دوره لوله‌گذاری مفید باشد. با توجه به کمبود مطالعات در زمینه تاثیر اکسیژن درمانی هدفمند در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در ایران، مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر اکسیژن درمانی هدفمند بر پیامدهای بهبودی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بستری شده در بیمارستان بقیه الله الاعظم (عج) تهران در سال ۱۴۰۰ انجام گرفت.

روش‌ها

پژوهش حاضر، یک مطالعه کارآزمایی بالینی قبل و بعد با گروه کنترل و گروه مداخله است که در مرکز کارآزمایی بالینی ایران به

شماره IRCT20211116053079N1 ثبت گردیده است. به منظور استاندارد سازی مطالعات کارآزمایی بالینی، بیانیه کانسورت (CONSORT) که دستورالعملی حاوی بر مراحل طراحی، اجرا و گزارش نتایج است، ارائه گردید (شکل ۱).



شکل-۱. نمودار جریان همسو CONSORT در مطالعات مداخله کارآزمایی بالینی در اکسیژن درمانی هدفمند (۲۵)

همکاری در انجام مطالعه توسط بیمار، حوادث ناگوار مانند (کاهش سطح هوشیاری، تنگی نفس شدید و سکنه قلبی و ...) و بیمارانی که پذیرش بخش مراقبت‌های ویژه داشتند. بعد از تشریح نحوه اجرای پژوهش، رضایت آگاهانه شفاهی و کتبی از بیماران اخذ گردید. به مشارکت‌کنندگان در مورد محرمانه ماندن اطلاعات اطمینان داده شد. همچنین شرکت‌کنندگان در هر مرحله از اجرای پژوهش از اختیار کامل جهت انصراف از ادامه همکاری برخوردارند.

اجرای پژوهش

جمع آوری داده‌ها بر اساس چک لیستی که شامل متغیرهای تنگی نفس، تست احتباس تنفس، تست شش دقیقه راه رفتن، مدت بستری در بیمارستان، تست‌های آزمایشگاهی، میزان درگیری ریوی، علائم قلبی و شاخص همودینامیک بود، انجام گرفت. بیمارانی که میزان اشباع اکسیژن خون کمتر از ۹۲ درصد داشتند به صورت هدفمند (SpO₂: %۹۲-۹۶) در گروه مداخله طبقه‌بندی و تحت اکسیژن درمانی با سوند نازل در حجم ۲-۴ لیتر در دقیقه قرار گرفتند. سپس ۲۴ ساعت بعد از بستری (T₁) اندازه‌گیری متغیرها انجام شد. (T₂) نیز در زمان ترخیص بود که در آن متغیرها

جامعه آماری پژوهش

جامعه پژوهش شامل بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با آزمایش PCR قطعی مثبت و با درگیری خفیف در سی تی اسکن ریه (درگیری یک لوب ریه) و سطح اشباع اکسیژن خون کمتر از ۹۲ درصد مراجعه‌کننده به بیمارستان بقیه الله الاعظم (عج) در سال ۱۴۰۰ بود. نمونه‌گیری به صورت تصادفی ساده و حجم نمونه طبق محاسبات آماری برآورد شده و در هر دو گروه مداخله و کنترل منظور گردید. با احتساب $\alpha = 5\%$ و $\beta = 0.2$ و $\sigma = 15/11$ و $\Delta = 7/8$ درصدی، هر دو گروه مداخله و کنترل از ۴۵ نفر تشکیل شد.

$$n = \frac{z^2 pq}{d^2} = 45$$

با توجه به اطلاعات جمعیت‌شناختی افراد مبتلا به کووید-۱۹ با درگیری خفیف در سی تی اسکن ریه (درگیری یک لوب ریه) و با آزمایش PCR مثبت معیار ورود به مطالعه را داشتند. معیارهای خروج از مطالعه نیز عبارت بودند از: عدم مشارکت و تمایل به

من ویتی در نرم افزار SPSS نسخه ۲۵ استفاده شد. برای مقایسه تفاوت بین میانگین نمرات دو گروه پس از مداخله با کنترل تأثیر مقادیر پایه از تحلیل کوواریانس (ANCOVA) استفاده شد. در پژوهش حاضر سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

در مطالعه حاضر، حداقل سن ۲۱ سال و حداکثر سن ۸۶ سال و میانگین سنی ۵۲ سال بود. میانگین سنی گروه مداخله و کنترل به ترتیب ۵۰ سال و ۵۴ سال بود. همچنین جنسیت مرد در گروه مداخله ۳۱ نفر و در گروه کنترل ۲۱ نفر بوده است. در این مطالعه

دوباره اندازه گیری شدند. در گروه کنترل بیماران اکسیژن را به صورت لیبرال با اشباع اکسیژن $SpO_2 > 96\%$ دریافت نمودند. در گروه اکسیژن درمانی لیبرال، اکسیژن به طور مداوم از طریق دستگاه اکسیژن کم جریان یا ترکیبی از آن (نازل بینی، ماسک با یا بدون مخزن اکسیژن، سیستم های ماسک ونچوری) اعمال می شد. همه بیماران در سه نوبت (زمان پذیرش، ۲۴ ساعت بعد از بستری و زمان ترخیص) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

تجزیه و تحلیل آماری داده ها

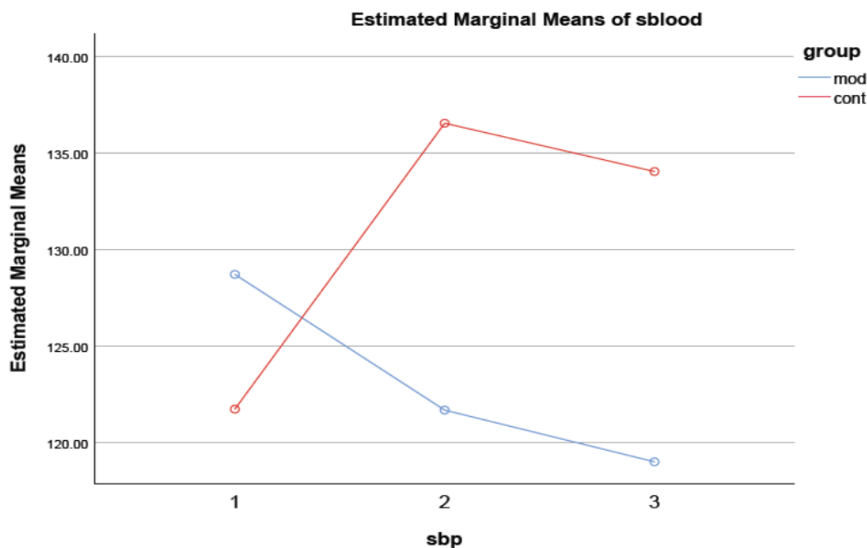
برای تجزیه و تحلیل داده ها از آمار توصیفی (میانگین، انحراف معیار) و روش های آماری تحلیلی شامل آزمون هایویل کاکسون و

جدول-۱. وضعیت جمعیت شناختی و علائم بالینی بیماران بستری شده در دو گروه مداخله و کنترل

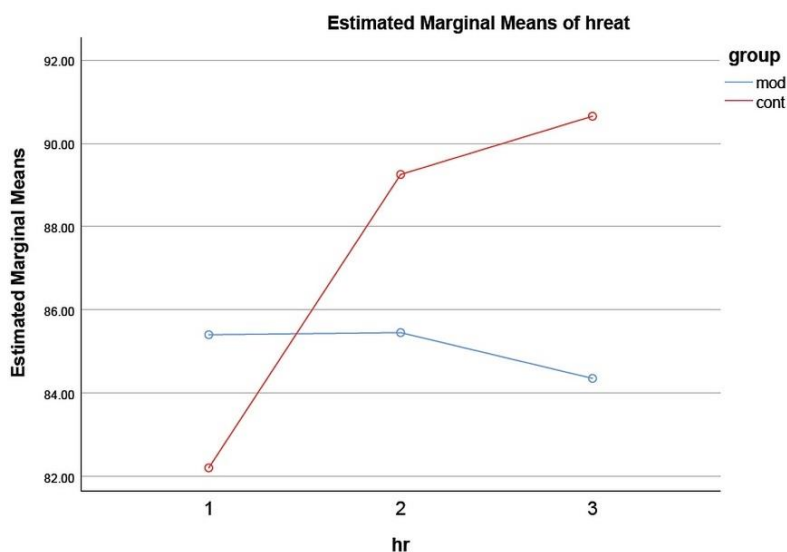
عامل	میانگین	انحراف معیار	P-value	
سن	گروه کنترل (n=۴۰)	۵۴/۲۱	۰/۱۵۹	
	گروه مداخله (n=۴۰)	۵۰/۰۰		
جنسیت	مرد	گروه کنترل (n=۲۱)	۰/۰۱	
		گروه مداخله (n=۳۱)		
	زن	گروه کنترل (n=۱۹)		
		گروه مداخله (n=۹)		
فشار خون سیستولیک	زمان پذیرش	گروه کنترل (n=۴۰)	۰/۰۶۵	
		گروه مداخله (n=۴۰)		
	۲۴ ساعت پس از بستری	گروه کنترل (n=۴۰)	۰/۰۰	
		گروه مداخله (n=۴۰)		
	زمان ترخیص	گروه کنترل (n=۴۰)	۰/۰۰	
		گروه مداخله (n=۴۰)		
	فشار خون دیاستولیک	زمان پذیرش	گروه کنترل (n=۴۰)	۰/۰۱
			گروه مداخله (n=۴۰)	
۲۴ ساعت پس از بستری		گروه کنترل (n=۴۰)	۰/۴	
		گروه مداخله (n=۴۰)		
زمان ترخیص		گروه کنترل (n=۴۰)	۰/۰۰۸	
		گروه مداخله (n=۴۰)		
ضربان قلب		زمان پذیرش	گروه کنترل (n=۴۰)	۰/۱۷۵
			گروه مداخله (n=۴۰)	
	۲۴ ساعت پس از بستری	گروه کنترل (n=۴۰)	۰/۰۰۳	
		گروه مداخله (n=۴۰)		
	زمان ترخیص	گروه کنترل (n=۴۰)	۰/۰۰	
		گروه مداخله (n=۴۰)		
	تنفس	زمان پذیرش	گروه کنترل (n=۴۰)	۰/۰۱۸
			گروه مداخله (n=۴۰)	
۲۴ ساعت پس از بستری		گروه کنترل (n=۴۰)	۰/۱۸۵	
		گروه مداخله (n=۴۰)		
زمان ترخیص		گروه کنترل (n=۴۰)	۰/۰۱۹	
		گروه مداخله (n=۴۰)		
درد قفسه سینه		زمان پذیرش	گروه کنترل (n=۴۰)	۰/۱۷
			گروه مداخله (n=۴۰)	
	۲۴ ساعت پس از بستری	گروه کنترل (n=۴۰)	۰/۰۰	
		گروه مداخله (n=۴۰)		
	زمان ترخیص	گروه کنترل (n=۴۰)	۰/۰۰	
		گروه مداخله (n=۴۰)		

شرکت کنندگان در جدول ۱ گزارش شده است. در کل جمعیت مورد بررسی از نظر سطح فشار خون سیستولیک، در زمان پذیرش، ۲۴ ساعت پس از بستری و زمان ترخیص، تفاوت معناداری وجود نداشته است ($P = ۰/۰۹۳$). ولی در هر یک از گروه‌های مداخله و کنترل، بین این سه زمان، تفاوت معناداری مشاهده شد. به این صورت که در گروه مداخله، فشار خون سیستولیک، ۲۴ ساعت پس از بستری و زمان ترخیص، نسبت به زمان پذیرش، به صورت معناداری کاهش پیدا کرده است ($P = ۰/۰۰$). در گروه کنترل نیز، فشار خون ۲۴ ساعت پس از بستری، نسبت به زمان پذیرش، افزایش و زمان ترخیص نیز کاهش داشته است ولی نسبت به زمان پذیرش افزایش چشمگیری داشته است ($P = ۰/۰۰$) (شکل ۲).

دو گروه کنترل و مداخله از نظر فشار خون سیستولیک، فشار خون دیاستولیک، ضربان قلب، تعداد تنفس و درد قفسه سینه در سه زمان، پذیرش به بیمارستان، ۲۴ ساعت پس از بستری و در زمان ترخیص مورد بررسی قرار گرفتند. در بررسی هر یک از متغیرها از آزمون آماری واریانس برای تکرار مشاهدات استفاده شد. میانگین فشار خون سیستولیک در گروه‌های مداخله و کنترل، به طور کلی در این سه زمان گزارش شده است. مقایسه فشار خون سیستولیک در زمان پذیرش بین گروه‌های مداخله و کنترل معنادار نبوده است ($P = ۰/۰۶۵$)، ولی ۲۴ ساعت بعد از بستری و زمان ترخیص بین گروه‌های مداخله و کنترل تفاوت معناداری مشاهده شد ($P = ۰/۰۰$). فشار خون در گروه مداخله، به طور معناداری نسبت به گروه کنترل نزدیک به نرمال بود. سایر اطلاعات مربوط به



شکل-۲. مقایسه بین گروه مداخله و کنترل از نظر فشار خون سیستولیک در زمان‌های مختلف (۱. زمان پذیرش، ۲. ۲۴ ساعت بعد از بستری، ۳. زمان ترخیص)



شکل-۳. مقایسه بین گروه مداخله و کنترل از نظر میانگین ضربان قلب در زمان‌های مختلف (۱. زمان پذیرش، ۲. ۲۴ ساعت بعد از بستری، ۳. زمان ترخیص)

جدول-۲. موارد گزارش شده در چک لیست شرکت کنندگان حاضر در پژوهش

P-value	خوب	متوسط	ضعیف			
۰/۰۶	۱	۵	۳۴	مداخله	زمان پذیرش	تست احتباس تنفس
	۲	۰	۳۸	کنترل		
۰/۳	۶	۳۳	۱	مداخله	۲۴ ساعت پس از بستری	
	۲	۳۷	۱	کنترل		
۰/۲۹۳	۱۰	۳۰	-	مداخله	زمان ترخیص	
	۷	۳۳	-	کنترل		
۰/۵		۲		مداخله دارد	زمان پذیرش	تغییرات نوار قلب
		۳۸		ندارد		
		۱		کنترل دارد		
		۳۹		ندارد		
۰/۰۷		۲		مداخله دارد	۲۴ ساعت پس از بستری	
		۳۸		ندارد		
		۷		کنترل دارد		
		۳۳		ندارد		
۰/۰۷		۱		مداخله دارد	زمان ترخیص	
		۳۹		ندارد		
		۱		کنترل دارد		
		۳۹		ندارد		
۰/۱۳۲				زمان پذیرش	تست ۶ دقیقه راه رفتن	
۰/۳۶۸				۲۴ ساعت بعد از بستری		
۰/۴۳۶				زمان ترخیص		
۰/۰۰				زمان پذیرش	CT اسکن	
۰/۰۰				۲۴ ساعت بعد از بستری		
۰/۰۰				زمان ترخیص		

با توجه به جدول ۳، بین گروه‌های مداخله و کنترل، در زمان پذیرش، تفاوت معناداری از نظر سطح سرمی LDH وجود نداشت ($P = ۰/۰۵۸$)، ولی ۲۴ ساعت بعد از بستری و زمان ترخیص، تفاوت معناداری مشاهده شد به طوری که سطح سرمی LDH در گروه مداخله کاهشی و در گروه کنترل افزایشی بود. همچنین بین گروه‌های مداخله و کنترل در زمان پذیرش و ۲۴ ساعت بعد از بستری، تفاوت معناداری از نظر سطح سرمی CPK وجود نداشت. ولی هنگام ترخیص تفاوت معناداری مشاهده شد ($P = ۰/۰۱$) و سطح سرمی CPK در گروه مداخله کاهشی و در گروه کنترل افزایشی بود. سایر اطلاعات علائم آزمایشگاهی در جدول ۳ گزارش شده است.

با توجه به جدول ۴، مدت بستری بین دو گروه مداخله و کنترل معنادار بود ($P = ۰/۰۰۷$) و مدت بستری در گروه مداخله کمتر بود.

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که اکسیژن درمانی هدفمند در بیماران مبتلا به کووید-۱۹، حفظ سطح اشباع اکسیژن خون در محدوده ۹۶-۹۲ درصد است. مشخصات جمعیت‌شناختی در گروه مداخله و کنترل از نظر آماری تفاوت معناداری نداشته است (به جز جنسیت). بین گروه‌های مداخله و کنترل در زمان‌های پذیرش،

در کل جمعیت مورد بررسی از نظر ضربان قلب، در زمان پذیرش، ۲۴ ساعت بعد از بستری و زمان ترخیص، تفاوت معناداری وجود داشت ($P = ۰/۰۰۵$). در گروه کنترل، در ۲۴ ساعت بعد بستری ضربان قلب به صورت معناداری بالاتر بود. در زمان ترخیص نیز، ضربان قلب بالاتر بوده ولی نسبت به قبل معنادار نبوده است. در هر یک از گروه‌های مداخله و کنترل نیز، بین این سه زمان، تفاوت معناداری مشاهده می‌شود. به این صورت که در گروه مداخله، ضربان قلب، هنگام ترخیص به طور معناداری کاهش یافته است ($P = ۰/۰۰$). در گروه کنترل نیز، ۲۴ ساعت بعد از بستری، افزایش معناداری مشاهده شد ($P = ۰/۰۳$). همانطور که در شکل ۲ نشان داده شده است سیر ضربان قلب در گروه مداخله کاهشی و در گروه کنترل افزایشی بوده است. علاوه بر این تفاوت معناداری بین ضربان قلب در گروه مداخله و کنترل، ۲۴ ساعت بعد از بستری و زمان ترخیص وجود داشت (شکل ۳).

با توجه به جدول ۲، بین گروه‌های مداخله و کنترل در زمان‌های پذیرش، ۲۴ ساعت بعد از بستری و زمان ترخیص، تفاوت معناداری از نظر شیوع تغییرات نوار قلبی وجود نداشت ($P = ۰/۱۷$). همچنین از نظر تست ۶ دقیقه راه رفتن بین گروه‌های مداخله و کنترل در زمان‌های پذیرش، ۲۴ ساعت بعد بستری و زمان ترخیص، تفاوت معناداری یافت نشد.

جدول-۳. وضعیت بیماران از نظر اختلالات آزمایشگاهی در زمان پذیرش، ۲۴ ساعت بعد از بستری و زمان ترخیص

P-value	انحراف معیار	میانگین	مداخله	زمان پذیرش	LDH
۰/۵	۱۷۸/۷۷	۶۰۱/۲۲	مداخله	زمان پذیرش	LDH
	۱۹۱/۴۱	۶۰۱/۸۵	کنترل		
۰/۳۷	۱۸۰/۸۴	۵۰۶/۵۷	مداخله	۲۴ ساعت بعد از بستری	
	۱۸۴/۹۷	۶۷۳/۸۵	کنترل		
۰/۰۰	۱۵۷/۱۰	۴۱۵/۹۵	مداخله	زمان ترخیص	
	۱۷۸/۱۰	۷۳۴/۹۵	کنترل		
۰/۵	۱۶۱/۹۰	۱۹۷/۲۱	مداخله	زمان پذیرش	CPK
	۱۵۰/۲۸	۱۸۰/۵۷	کنترل		
۰/۳	۱۴۰/۲۶	۱۷۳/۶۱	مداخله	۲۴ ساعت بعد از بستری	
	۱۶۳/۹۱	۱۹۵/۱۰	کنترل		
۰/۰۳	۱۲۳/۹۵	۱۵۰/۷۵	مداخله	زمان ترخیص	
	۱۷۷/۶۵	۲۱۰/۸۷	کنترل		
۰/۲	۰/۰۰۳۶۷	۰/۰۰۳۵	مداخله	زمان پذیرش	Troponin
	۰/۰۰۱۳۷	۰/۰۰۲۷	کنترل		
۰/۱	۰/۰۰۳۶۷	۰/۰۰۳۵	مداخله	۲۴ ساعت بعد از بستری	
	۰/۰۰۱۳۸	۰/۰۰۲۷	کنترل		
۰/۱	۰/۰۰۳۷۱	۰/۰۰۳۴	مداخله	زمان ترخیص	
	۰/۰۰۱۳۸	۰/۰۰۲۷	کنترل		

جدول-۴. مقایسه مدت اقامت در بیمارستان بین گروه مداخله و کنترل

متغیر	گروه	میانگین	انحراف معیار	تعداد	آزمون کای دو
مدت اقامت در بیمارستان	مداخله	۶/۷۰۰	۱/۸۹	۴۰	$P = ۰/۰۰۷$
	کنترل	۱۱/۴۷۵	۲/۷۰	۴۰	

داشت (۲۸). در مطالعه‌ای توسط Srinivasan و همکاران در سال ۲۰۲۱ نشان داده شده است که ۶۳/۵ درصد از بیماران ریوی که غیرهدفمند اکسیژن دریافت می‌کنند، هیپراکسی می‌تواند باعث ایجاد رادیکال‌های آزاد، انقباض عروق، آسیب بافتی، افزایش فشار خون، افزایش تعداد تنفس، ایجاد اتلکتازی در بیماران و افزایش ضربان قلب گردد (۲۹). همچنین در مطالعه Cammisotto و همکاران در سال ۲۰۲۱ با عنوان نقش مکمل آنتی‌اکسیدان‌ها در عمل بالینی، تمرکز بر عوامل خطر قلبی عروقی نشان داد که مصرف آزادانه و غیر هدفمند اکسیژن در بیماران باعث رها شدن رادیکال‌های آزاد در بدن و در نتیجه آسیب سلولی و تاکی کاردی و حوادث قلبی و عروقی خواهد گردید که آثار مضر بر روی سیستم‌های ریوی و قلبی عروقی، گردش خون، واحدهای عصبی عضلانی، متابولیسم بدن و گردش محیطی می‌گذارد که با مطالعه حاضر همسو بوده است (۳۰). همچنین، در مطالعه Jakubczyk و همکاران در سال ۲۰۲۰ با عنوان تاثیر گونه‌های فعال اکسیژن بر بدن نشان داده شد ۴۲/۳ درصد از بیمارانی که با مشکلات تنفسی به طور غیرهدفمند اکسیژن دریافت می‌کنند، باعث ایجاد واکنش‌های التهابی در ریه شده و با هدفمند کردن اکسیژن درمانی در این بیماران می‌توان واکنش‌های التهابی وارد شده به ریه را کنترل نمود و شاهد بهبود وضعیت تنفسی بود (۳۱). مطالعه Chu و همکاران در سال ۲۰۱۸ با عنوان تاثیر اکسیژن درمانی هدفمند و

۲۴ ساعت بعد از بستری و زمان ترخیص، تفاوت معناداری از نظر تست ۶ دقیقه راه رفتن وجود نداشته است. میانگین سه زمان از نظر تست ۶ دقیقه راه رفتن، تفاوت معناداری وجود داشته است ($P = ۰/۰۰$). به طوری که در گروه مداخله و کنترل بعد از شروع اکسیژن درمانی مسافت راه رفتن در این بیماران افزایش پیدا کرد. مطالعه‌ای توسط Hui و همکاران در سال ۲۰۲۱ با عنوان تاثیر اکسیژن درمانی با جریان بالا در بیماران سرطانی بستری با تنگی نفس نشان داد که در بیماران مبتلا به مشکلات تنفسی می‌توان با استفاده از پالس اکسیمتری و تست احتباس تنفس میزان تنگی نفس را تعیین کرد و بر اساس آن سطح اکسیژن درمانی را تنظیم نمود (۲۶). در مطالعه Jalilvand و همکاران در سال ۲۰۲۱ با عنوان عوامل مؤثر بر بستری شدن و طول مدت بستری در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نشان داد که ۴۱/۹۱ درصد بیماران تنگی نفس دارند و با اکسیژن درمانی به موقع می‌توان تنگی نفس بیماران را برطرف و سرعت درمان را افزایش داد که این مطالعات با مطالعه حاضر همسو بود (۲۷). مطالعه Liaqat و همکاران در سال ۲۰۲۲ با عنوان استراتژی‌های تهویه مکانیکی مبتنی بر شواهد در ARDS نشان داد که اکسیژن درمانی، درمان به موقع در بیماران ARDS دچار تنگی نفس می‌باشد اما مصرف آزادانه آن می‌تواند باعث افزایش فشار انتهایی بازدمی شود و عوارض و مرگ و میر را در این بیماران بالا ببرد که با مطالعه حاضر همخوانی

خون در محدوده (۹۶-۹۲ درصد) است. اکسیژن درمانی هدفمند یک درمان حمایتی امیدوارکننده با عوارض جانبی ناچیز در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ است. در این مطالعه گروه مداخله با اکسیژن درمانی هدفمند، فشار خون سیستولیک، فشار خون دیاستولیک، ضربان قلب، تنگی نفس، درد قفسه سینه، درگیری در سی تی ریه، مدت بستری، سطح تروپونین، CPK، LDH، نسبت به گروه کنترل، کاهش معناداری داشته است. تست احتباس تنفس، تغییرات نوار قلب، تست ۶ دقیقه راه رفتن، در گروه مداخله نسبت به کنترل تفاوت معناداری نداشته است. و با توجه به مطالعات پیشین و یافته‌های مطالعه حاضر نتیجه گرفته می‌شود، اکسیژن درمانی هدفمند موضوع مهمی در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ است که می‌تواند باعث کاهش مدت بستری بیماران و کاهش هزینه‌های ناشی از مصرف لیبرال (غیر هدفمند) اکسیژن و بهبود پیامدهای بالینی بیماران شود. با این حال، دانش و شواهد محدودی در مورد اثرات و کارکرد اکسیژن درمانی در درمان کووید-۱۹ وجود دارد، و ارزیابی‌های بیشتر نیازمند مطالعات گسترده‌تر است. از آنجایی که هنوز درمان قطعی مشخص نشده است، راهبردهای پیشگیرانه و حمایتی پایه اصلی مدیریت ویروس کووید-۱۹ هستند.

نکات بالینی کاربردی برای جوامع نظامی

- بیمارستان‌های نظامی در خط اول پاسخ به حوادث و بلايا از جمله تهدیدات بیولوژیک مثل کووید-۱۹ می‌باشند. وجود یک دستورالعمل استاندارد برای هدفمندسازی اکسیژن درمانی در بیمارستان‌های نظامی علاوه بر مراقبت و درمان علمی بیماران، از نظر اقتصادی نیز می‌تواند با صرفه جویی در مصرف اکسیژن، در بهبود و ارتقای هزینه‌های بیمارستانی در حوزه سلامت نقش بسزایی ایفا نماید.

تشکر و قدردانی: این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) تهران با کد IR.BMSU.BAQ.REC.1400.037 مورد تصویب قرار گرفته است. بدین وسیله از حمایت‌های معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) و همکاری صمیمانه تمامی کارکنان بیمارستان بقیه الله (عج) و شرکت کنندگان، تقدیر و سپاسگزاری می‌نمایم.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*.

غیر هدفمند بر مرگ و میر بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نشان داد، گاز اکسیژن ۸۵ درصد سطح اکسیژن خون را بالا می‌برد اما اکسیژن درمانی مکمل در بیماران با $SpO_2 > 94\%$ مفید نبوده و مرگ و میر در بیمارانی که به صورت لیبرال اکسیژن دریافت نموده‌اند در طی ۳۰ روز بیشتر بوده است (۳۲). در مطالعه Alhazzani و همکاران در سال ۲۰۲۰، اکسیژن درمانی در بزرگسالان مبتلا به کووید-۱۹ و نارسایی حاد تنفسی هیپوکسمیک توصیه شد که اگر SpO_2 پایین تر از ۹۲ درصد باشد اکسیژن مکمل شروع و سطح اکسیژن خون کمتر از ۹۶ درصد حفظ شود که همسو با مطالعه حاضر بود (۳۳). James و همکاران در سال ۲۰۲۰ مطالعه‌ای را با هدف تاثیر اکسیژن درمانی بر قلب و عروق بر اساس میزان SpO_2 بر روی ۵۰۱۰ بیمار مبتلا به انفارکتوس میوکارد انجام دادند که نشان داد اکسیژن درمانی لیبرال در بیماران دچار STEMI و دارای سطح اکسیژن خون نرمال که تحت مداخله غیر جراحی شریان کرونر از راه پوست قرار گرفتند، بر میزان مرگ و میر یک ساله، بستری مجدد بر اثر سکته قلبی، شوک کاردیوژنیک و ترومبوز در نتیجه استنت گذاری، تاثیر معناداری نداشته است. با توجه به نتایج مطالعه حاضر، اکسیژن درمانی هدفمند برای بیماران مبتلا به کووید-۱۹ توصیه می‌شود اما در بیماران تحت تهویه مکانیکی نیاز به مطالعات بیشتری است (۳۴). در بحث آمادگی بیمارستان‌ها در مواجهه با انواع بحران‌ها از جمله کووید-۱۹، داشتن آمادگی از منظر دانش و مهارت نیروی انسانی و همچنین تجهیزات و گازهای پزشکی از جمله شاخص‌های مورد بحث ارزیابی می‌باشد (۳۵،۳۶). حجم نمونه در این پژوهش بر محدودیت اولیه مطالعه تاکید می‌کند و در برون‌یابی داده‌های جمعیت به طور کلی نیاز به کارآزمایی‌های بالینی آینده‌نگر با قدرت بیشتری است. همچنین عدم دست بودن کامل اطلاعات و آزمایشات بیماران و عدم تمایل برخی بیماران برای شرکت در مطالعه از دیگر محدودیت‌های این طرح به شمار می‌رفت. پیشنهاد می‌گردد آموزش‌های لازم برای پرستاران و کادر درمان جهت جلوگیری از هدر رفتن منابع اکسیژن و عوارض ناشی از اکسیژن درمانی لیبرال برگزار گردد. اکسیژن با فشار بالا با تولید رادیکال‌های آزاد ممکن است پروسه‌های التهابی را تشدید کند، بنابراین تجویز هدفمند اکسیژن به بیماران مبتلا به کووید-۱۹ توصیه می‌گردد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد، دستور العمل اکسیژن درمانی هدفمند در بیماران مبتلا به کووید-۱۹، حفظ سطح اشباع اکسیژن

2020;24:91-8. doi:10.1016/j.jare.2020.03.005

2. Senniappan K, Jeyabalan S, Rangappa P, Kanchi M. Hyperbaric oxygen therapy: Can it be a novel supportive therapy in COVID-19?. *Indian Journal of*

- Anaesthesia. 2020;64(10):835-41. doi:10.4103/jja.IJA_613_20
3. Geier MR, Geier DA. Respiratory conditions in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Important considerations regarding novel treatment strategies to reduce mortality. *Medical Hypotheses*. 2020; 140:109760. doi:10.1016/j.mehy.2020.109760
 4. Daniel J. Education and the COVID-19 pandemic. *Prospects*. 2020;49(1):91-6. doi:10.1007/s11125-020-09464-3
 5. Mehraeen E, Alinaghi SAS, Nowroozi A, Dadras O, Alilou S, Shobeiri P, et al. A systematic review of ECG findings in patients with COVID-19. *Indian Heart Journal*. 2020;72(6):500-7. doi:10.1016/j.ihj.2020.11.007
 6. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology*. 2020;108427. doi:10.1016/j.clim.2020.108427
 7. Ahmad T, Khan M, Musa TH, Nasir S, Hui J, Bonilla-Aldana DK, et al. COVID-19: Zoonotic aspects. *Travel medicine and infectious disease*. 2020;36:101607. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101607
 8. Levina O, Evseev A, Shabanov A, Kulabukhov V, Kutrovskaia N, Goroncharovskaya I, et al. The safety of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of Covid-19. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2020;9(3):314-20. doi:10.23934/2223-9022-2020-9-3-314-320
 9. McFee R. COVID-19: therapeutics and interventions currently under consideration. *Disease-a-Month*. 2020;66(9):101058. doi:10.1016/j.disamonth.2020.101058
 10. El Hawa AAA, Charipova K, Bekeny JC, Johnson-Arbor KK. The evolving use of hyperbaric oxygen therapy during the COVID-19 pandemic. *Journal of Wound Care*. 2021;30(Sup2):S8-S11.
 11. Usher AD. Medical oxygen crisis: a belated COVID-19 response. *The Lancet*. 2021;397(10277): 868-9. doi:10.1016/S0140-6736(21)00561-4
 12. Dzieciatkowski T, Szarpak L, Filipiak KJ, Jaguszewski M, Ladny JR, Smereka J. COVID-19 challenge for modern medicine. *Cardiology Journal*. 2020;27(2):175-83. doi:10.5603/CJ.a2020.0055
 13. Hanidziar D, Robson SC. Hyperoxia and modulation of pulmonary vascular and immune responses in COVID-19. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2021;320(1):L12-L6. doi:10.1152/ajplung.00304.2020
 14. de Graaff AE, Dongelmans DA, Binnekade JM, de Jonge E. Clinicians' response to hyperoxia in ventilated patients in a Dutch ICU depends on the level of FiO₂. *Intensive Care Medicine*. 2011;37:46-51. doi:10.1007/s00134-010-2025-z
 15. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(2):120-8. doi:10.1056/NEJMoa2015432
 16. Moon R, Camporesi E. Miller's anesthesia. 2005.
 17. Goyal DK, Mansab F, Bhatti S. Room to breathe: the impact of oxygen rationing on health outcomes in SARS-CoV2. *Frontiers in Medicine*. 2021;7: 573037. doi:10.3389/fmed.2020.573037
 18. Serrano R, Corbella X, Rello J. Management of hypoxemia in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: lessons learned from one year of experience, with a special focus on silent hypoxemia. *Journal of Intensive Medicine*. 2021; 1(1):26-30.
 19. Michiels C. Physiological and pathological responses to hypoxia. *The American Journal of Pathology*. 2004;164(6):1875-82. doi:10.1016/S0002-9440(10)63747-9
 20. Cumpstey AF, Oldman AH, Smith AF, Martin D, Grocott MP. Oxygen targets in the intensive care unit during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome: a rapid review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020; 9(9):CD013708. doi:10.1002/14651858.CD013708
 21. Millar IL. Hyperbaric intensive care technology and equipment. *Diving and Hyperbaric Medicine*. 2015;45(1):50-6.
 22. Mathieu D, Ratzenhofer-Komenda B, Kot J. Hyperbaric oxygen therapy for intensive care patients: position statement by the European Committee for Hyperbaric Medicine. *Diving and Hyperbaric Medicine*. 2015;45(1):42-6.
 23. Wilkerson RG, Adler JD, Shah NG, Brown R. Silent hypoxia: a harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(10):2243-e5. doi:10.1016/j.ajem.2020.05.044
 24. Oliaei S, SeyedAlinaghi S, Mehrtak M, Karimi A, Noori T, Mirzapour P, et al. The effects of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) on coronavirus disease-2019 (COVID-19): a systematic review. *European Journal of Medical Research*. 2021;26(1): 96. doi:10.1186/s40001-021-00570-2
 25. Schulz KF, Altman DG, Moher D, the CG. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Medicine*. 2010;8(18):7015-8. doi:10.1186/1741-7015-8-18
 26. Hui D, Hernandez F, Urbauer D, Thomas S, Lu Z, Elsayem A, et al. High-Flow Oxygen and High-Flow Air for Dyspnea in Hospitalized Patients with Cancer: A Pilot Crossover Randomized Clinical Trial. *The Oncologist*. 2021;26(5):e883-e92. doi:10.1002/onco.13622
 27. Jalilvand H, Abdi M, Zadeh NH, Jalilvand A, Pourrahimi M, Pirzadeh F, et al. Factors Affecting Hospitalization and Length of Hospitalization of the Patients with Covid-19. *Depiction of Health*. 2021; 12(4):320-32. doi:10.34172/doh.2021.31
 28. Liaqat A, Mason M, Foster BJ, Kulkarni S, Barlas A, Farooq AM, et al. Evidence-based mechanical ventilatory strategies in ARDS. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(2):319. doi:10.3390/jcm11020319
 29. Srinivasan S, Panigrahy AK. COVID-19 ARDS: Can Systemic Oxygenation Utilization Guide Oxygen Therapy? *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2021;

- 25(2):115. doi:10.5005/jp-journals-10071-23740
30. Cammisotto V, Nocella C, Bartimoccia S, Sanguigni V, Francomano D, Sciarretta S, et al. The role of antioxidants supplementation in clinical practice: focus on cardiovascular risk factors. *Antioxidants*. 2021;10(2):146. doi:10.3390/antiox10020146
31. Jakubczyk K, Dec K, Kałduńska J, Kawczuga D, Kochman J, Janda K. Reactive oxygen species-sources, functions, oxidative damage. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2020;48(284):124-7.
32. Chu DK, Kim LH, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2018;391(10131):1693-705. doi:10.1016/S0140-6736(18)30479-3
33. 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 Medicine*. 2020;46(5):854-87. doi:10.1007/s00134-020-06022-5
34. James SK, Erlinge D, Herlitz J, Alfredsson J, Koul S, Fröbert O, et al. Effect of oxygen therapy on cardiovascular outcomes in relation to baseline oxygen saturation. *Cardiovascular Interventions*. 2020;13(4):502-13. doi:10.1016/j.jcin.2019.09.016
35. Heidarlanlu E, Ebadi A, Ardalan A, Khankeh H. A scrutiny of tools used for assessment of hospital disaster preparedness in Iran. *American Journal of Disaster Medicine*. 2015;10(4):325-38. doi:10.5055/ajdm.2015.0215
36. Heidarlanlu E, Habibi F, Moradi A, Lotfian L. Determining Functional Preparedness of Selected Military Hospitals in Response to Disasters. *Trauma Monthly*. 2020;25(6):249-53. doi:10.30491/TM.2021.229013.1106