

High-Flow Nasal Cannula Oxygenation pada Pasien Lanjut Usia dengan Kegagalan Pernapasan Akut Terkait SARS-CoV-2

Faris Putra Haryanto¹, Khadafi Indrawan², Ari Wahyuni³

Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif, RSUD Dr. H. Abdul Moeloek
Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Di dunia saat ini, ada banyak kasus perbandingan antara kematian dan kenyamanan yang terkait dengan metode *high-flow nasal cannula oxygenation* (HFNCO) dan *high-concentration mask* (HCM) pada pasien lanjut usia terinfeksi SARS-CoV-2 yang dirawat dilakukan di rumah sakit bagian unit perawatan non-intensif. Artikel ini menggunakan metode retrospektif dengan memasukkan semua pasien dengan rata-rata usia 75 tahun ke atas yang dirawat di rumah sakit karena *akut respiratory failure* baik di unit geriatri akut atau unit perawatan paru akut, dan dilakukan tes positif untuk SARS-CoV-2. Artikel penelitian ini membandingkan prognosis di rumah sakit antara pasien yang dilakukan pengobatan dengan metode HFNCO dan dengan metode HCM. Untuk menentukan faktor bias lain, jurnal ini membuat nilai penurunan pada HFNCO. Maret 2020 hingga Januari 2021, 67 pasien (usia rata-rata 87 tahun, 41 pria) dirawat di rumah sakit karena akibat terinfeksi SARS-CoV-2, di antaranya 41 (61%) menerima HFNCO dan 26 (39%) tidak. Hasil ditemukan usia dan komorbiditas tidak berbeda secara signifikan pada kedua kelompok, sedangkan presentasi klinis lebih parah pada kelompok HFNCO (skor BARU2: 8 (5-11) vs. 7 (5-8), $P = 0,02$, dan SpO_2/FiO_2 : 88 (98-120) vs. 117 (114-148), $P = 0,03$). Tujuh (17%) vs. dua (5%) pasien masing-masing bertahan dalam 30 hari pada kelompok HFNCO dan HCM. Secara keseluruhan, HFNCO secara signifikan dikaitkan dengan kemungkinan pasien selamat lebih besar (rasio hazard yang disesuaikan (AHR) 0,57, 95% CI 0,33-0,99; $P = 0,04$). Penggunaan HFNCO dikaitkan dengan kebutuhan morfin yang lebih rendah (AHR 0,39, 95% CI 0,21-0,71; $P = 0,005$), tetapi tidak untuk midazolam (AHR 0,66, 95% CI 0,37-1,19; $P = 0,17$). Kesimpulannya, penggunaan HFNCO di unit perawatan non-intensif dapat mengurangi kematian dan ketidaknyamanan pada pasien perawatan lanjut usia dengan gagal pernafasan akut terkonfirmasi positif SARS-CoV-2.

Kata kunci: Covid-19, kenyamanan, kematian pneumonia, virus corona

High-Flow Nasal Cannula Oxygenation in Older Patients with SARS-CoV-2-Related Acute Respiratory Failure

Abstract

Currently, In this World, many cases about comparing the mortality and comfort associated with method of high-flow nasal cannula oxygenation (HFNCO) and high-concentration mask (HCM) in older SARS-CoV-2 infected patients done hospitalized in non-intensive care units. In this retrospective cohort study, author included all consecutive patients aged 75 years and older who were hospitalized for acute respiratory failure in either an acute geriatric unit or an acute pulmonary care unit, and tested positive for SARS-CoV-2. This journal compared the in-hospital prognosis between patients treated with HFNCO and patients treated with HCM. To determinate another bias factor, this journal created a propensity score for HFNCO. From March 2020 to January 2021, 67 patients (median age 87 years, 41 men) were hospitalized with SARS-CoV-2-related akut respiratory failure, of whom 41 (61%) received HFNCO and 26 (39%) did not. Age and comorbidities did not significantly differ in the two groups, whereas clinical presentation was more severe in the HFNCO group (NEW2 score: 8 (5-11) vs. 7 (5-8), $p = 0.02$, and SpO_2/FiO_2 : 88 (98-120) vs. 117 (114-148), $p = 0.03$). Seven (17%) vs. two (5%) patients survived at 30 days in the HFNCO and HCM group, respectively. Overall, HFNCO was significantly associated with greater survival (adjusted hazard ratio (AHR) 0.57, 95% CI 0.33-0.99; $p = 0.04$). HFNCO use was associated with a lower need for morphine (AHR 0.39, 95% CI 0.21-0.71; $p = 0.005$), but not for midazolam (AHR 0.66, 95% CI 0.37-1.19; $p = 0.17$). In conclusion, HFNCO use in non-intensive care units may reduce mortality and discomfort in older inpatients with SARS-CoV-2-related akut respiratory failure.

Keywords: Comfort, coronavirus, covid-19, mortality, pneumonia,

Pendahuluan

Virus corona 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh sindrom pernapasan akut parah infeksi coronavirus 2 (SARSCoV-2) yang

ditandai dengan dispnea progresif dan hipoksemia dalam waktu 1 minggu setelah munculnya virus¹. Pada kurun waktu, 23 Agustus 2020, lebih dari 1,7 juta pasien baru

COVID-19 dilaporkan dalam 7 hari terakhir menurut WHO. Sebagian besar pasien sembuh dengan terapi oksigen konvensional¹. Namun, beberapa pasien terutama pasien sakit kritis berkembang menjadi gagal nafas dan membutuhkan terapi oksigen lanjutan, termasuk terapi kanula hidung aliran tinggi (HFNC) dan penggunaan masker konsentrasi tinggi (HCM)².

SARS-CoV-2 telah menginfeksi jutaan orang di seluruh dunia, tetapi lebih besar menyerang pada populasi yang lanjut usia dimana hampir sepertiga pasien lanjut usia dirawat di rumah sakit dengan pneumonia SARS-CoV-2 dan meninggal di rumah sakit^{3,4}. Sebagian besar kematian adalah akibat dari kegagalan pernafasan akut yang terkait dengan pneumonia virus, dimana manajemen terapi yang optimal masih menjadi bahan perdebatan. Banyak dari pasien ini dirawat di unit perawatan intensif (ICU) karena pasien memerlukan ventilasi mekanis. Pasien komorbiditas lanjut usia terpengaruh secara tidak proporsional dan pada risiko kematian yang jauh lebih tinggi. Namun, mereka sering ditolak masuk ruang ICU, terutama dalam konteks keterbatasan sumber daya saat ini⁵. Pasien lanjut usia dengan kegagalan pernafasan akut sering dirawat di rumah sakit di luar ICU, dan membutuhkan alternatif untuk intubasi trakea. Dalam artikel penelitian ini, selain terapi obat, oksigenasi kanula hidung aliran tinggi (HFNCO) disarankan sebagai alat non-invasif untuk pasien dengan gangguan pernafasan akut terkait SARS-CoV-2⁶.

HFNCO memberikan hingga 60 L/menit oksigen merupakan perangkat yang terdokumentasi dengan baik dalam perawatan suportif pasien rawat inap dengan kegagalan pernafasan akut, meningkatkan pra-oksigenasi saat intubasi dibutuhkan dan mengurangi kematian^{7,8}. Namun, efek sampingnya diketahui (ulserasi hidung, pneumotoraks, epistaksis)⁹, meskipun hanya dinilai pada sebagian orang dewasa dan lanjut usia yang cenderung lebih lemah. Efek samping ini sebanding dengan perangkat oksigen konvensional: ketidaknyamanan masker, hidung, dan kekeringan mulut, iritasi mata, trauma hidung dan mata,

bronkokonstriksi, dan distensi lambung¹⁰. Beberapa penelitian telah berfokus pada dampak HFNCO pada pasien lanjut usia^{1,11,12} dan sejauh ini, hanya satu dari mereka yang mempelajari dampak HFNCO selama SARS-CoV-2¹¹. Namun, penelitian ini bersifat observasional tanpa kelompok pembanding.

Sejak Maret 2020, pasien lanjut usia yang dirawat di rumah sakit pada unit geriatri akut (AGU) atau unit perawatan paru akut (APCU) untuk pasien dengan gangguan pernafasan akut terkait SARS-CoV-2 telah dirawat dengan masker konsentrasi tinggi (HCM) atau dengan HFNCO, tergantung pada kebutuhan dan gejala oksigennya, serta ketersediaan peralatan².

Artikel penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki dampak HFNCO dengan terapi oksigen masker konsentrasi tinggi (HCM) pada kelangsungan hidup dan kenyamanan pasien yang dirawat di rumah sakit untuk pasien dengan gangguan pernafasan akut terkait SARS-CoV-2 di luar ICU.

Isi

Artikel penelitian menggunakan metode retrospektif observasional berdasarkan data rumah sakit dari AGU dan APCU Rumah Sakit Universitas Prancis dengan jumlah 1800 tempat tidur. Pasien dirawat selama dua gelombang pertama pandemi dari Maret 2020 hingga Januari 2021. Peserta (n = 67) dikategorikan menjadi dua kelompok, baik yang menerima HFNCO (n = 41) atau menerima HCM (n = 26). Kelangsungan hidup 30 hari di rumah sakit adalah hasil utama².

Sebanyak 67 pasien rata-rata berusia ≥ 75 tahun dimasukkan (37 dalam kelompok AGU dan 30 dalam kelompok APCU). Pasien-pasien ini dirawat di rumah sakit karena pasien dengan gangguan pernafasan akut terkait SARS-CoV-2. Kegagalan pernafasan akut didefinisikan sebagai tingkat pernafasan yang lebih tinggi dari 30 napas per menit, sesak napas atau paradoksikal, tanda-tanda hiperkapnia, atau kesulitan berbicara¹³. Infeksi SARS-CoV-2 yang dikonfirmasi oleh reaksi berantai polimerase terkonfirmasi positif (RT-PCR) wajib. Pasien dikeluarkan jika ventilasi invasif atau perawatan paliatif eksklusif diputuskan sebelum HFNCO/HCM

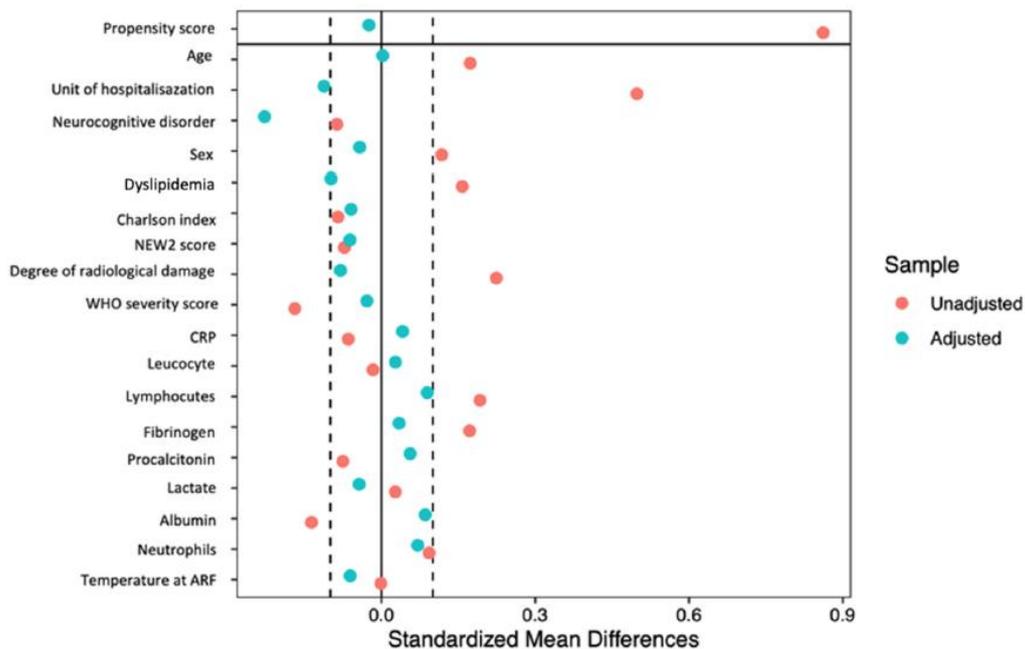
atau jika ada kontraindikasi untuk HFNCO (gangguan kesadaran, klaustrofobia, obstruksi jalan napas bagian atas, trauma atau deformitas wajah, sputum yang banyak, atau emesis)¹⁴. Untuk kenyamanan pasien yang menjalani HFNCO peneliti mempertimbangkan beberapa hasil sekunder diantaranya morfin digunakan untuk meredakan gejala dispnea dan meningkatkan kenyamanan pada pasien. Midazolam digunakan untuk anestesi pasien kritis untuk meredakan gejala kecemasan terutama pada pasien gagal pernafasan akut¹⁵⁻¹⁷.

Sebanyak 67 pasien rata-rata berusia \geq 75 tahun dimasukkan (37 dalam kelompok AGU dan 30 dalam kelompok APCU) yang dirawat di rumah sakit karena pasien dengan gangguan pernafasan akut terkait SARSCoV-2 dari 3 Maret 2020 dan 27 Januari 2021. Usia rata-rata adalah 86 tahun (kisaran 77-99 tahun; (IQR) 84-89 tahun. Tidak ada perbedaan usia yang signifikan antara pasien dalam kelompok HCM dan HFNCO².

Perbedaan secara signifikan antara kedua kelompok (27 pasien (66%) menerima

HFNCO di APCU dibandingkan 14 (34%) di AGU $P < 0,001$). Jika dibandingkan untuk pasien AGU, pasien APCU lebih sering laki-laki (23 (77%) vs 18 pasien (46%), $P = 0,037$) dan lebih jarang tinggal di panti jompo (5 (17%) vs 19 pasien (51%), $P = 0,025$). Kortikosteroid lebih sering diberikan pada awal di APCU (29 pasien (96%) dibandingkan 23 (64%) $P = 0,003$ dan ada kecenderungan kelangsungan hidup di rumah sakit yang lebih baik (tujuh pasien (33%) di APCU dibandingkan dua pasien (5%) di AGU, $P = 0,08$). Perbandingan pasien HCM dan HFNCO menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan pada komorbiditas kecuali gangguan neurokognitif, yang lebih jarang terjadi pada kelompok HFNCO (5 pasien (12%) vs 14 pasien (54%) pada kelompok HCM, $P < 0,001$).

Tingkat pernafasan dasar meningkat pada kedua kelompok (26 (21-35) per menit vs 31 (24-36) per menit, $P = 0,3$). Namun, median SpO₂/FiO₂ lebih rendah pada kelompok HFNCO (88 (98-120) dibandingkan 117 (114-148) pada kelompok HCM, $P = 0,03$)².



Gambar 1. Perbedaan rata-rata standar mean dengan probabilitas

Secara keseluruhan tujuh pasien (17%) di HFNCO masih hidup pada 30 hari dibanding hanya dua pasien (5%) dalam kelompok HCM. Kematian di rumah sakit terkait dengan

kegagalan pernafasan COVID-19 dalam semua kasus. Selama tinggal di rumah sakit, 49 (73%) pasien menerima morfin (26 (68%) pada kelompok HFNCO berbanding 23 (92%)

pada kelompok HCM), dengan waktu rata-rata sebelum pengenalan 4 (1-31) hari, dan 46 (69%) menerima midazolam (26 (67%) pada kelompok HFNCO berbanding 20 (80%) pada kelompok HCM), dengan waktu rata-rata untuk pengenalan 6 (2-31) hari².

Hubungan antara HFNCO dan hasil utama dan sekunder, sebelum dan sesudah SIPW. Kelangsungan hidup 30 hari di rumah sakit (HR 0,57 (95% CI 0,33-0,99), P = 0,04) dan

waktu pengenalan morfin (HR 0,39 (95% CI 0,21-0,71), P = 0,002) secara signifikan terkait dengan HFNCO setelah SIPW. Waktu untuk pengenalan midazolam (HR 0,66 (95% CI 0,37-1,19), P = 0,17) tidak berbeda secara signifikan antara kedua kelompok. Setelah stratifikasi oleh unit rumah sakit, HR tertimbang untuk kematian di rumah sakit serupa di AGU (HR 0,62 (95% CI 0,25-1,10), P = 0,09) dan APCU (HR 0,43 (95% CI 0,13-1,37), P = 0,15)².

Variable	Crude Hazard Ratio		Weighted Hazard Ratio	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Survival at 30 days	0.58 (0.34–0.99)	0.04	0.57 (0.33–0.99)	0.04
Morphine introduction	0.40 (0.23–0.70)	0.002	0.39 (0.21–0.71)	0.002
Midazolam introduction	0.71 (0.40–1.28)	0.26	0.66 (0.37–1.19)	0.17

Tabel 1. Hubungan High-Flow Nasal Cannula Oxygenation (HFNCO) dan kegagalan pernapasan akut terkait SARS-CoV-2, sebelum dan sesudah penyesuaian dengan probabilitas².

Dalam artikel ini, pasien lanjut usia yang dirawat di rumah sakit di luar ICU untuk pasien dengan gagal pernafasan akut terkait SARS-CoV-2, hanya 13% yang bertahan dalam 30 hari, sebagian besar kematian terjadi dalam 10 hari setelah RT-PCR positif SARS-CoV-2 pertama. Pada sebagian besar pasien, ketidaknyamanan pernapasan selama tinggal di rumah sakit memerlukan pemberian morfin dan midazolam untuk anestesi/ansiolisis. Hasil pengamatan pada artikel menunjukkan bahwa HFNCO dapat meningkatkan prognosis baik karena kematian berkurang hampir setengahnya².

Beberapa peneliti lain telah menggambarkan prognosis buruk pasien lanjut usia dengan SARS-CoV-2, penelitian ini merupakan studi pertama yang berfokus pada penggunaan HFNCO pada orang dewasa yang lebih tua. Temuan ini sangat penting bagi pasien yang menolak masuk ICU, situasi bermasalah etis yang sering terjadi selama pandemi karena kemacetan ICU mengikuti variasi ekstrim dalam tingkat kejadian^{1,4}.

Dalam situasi dengan prognosis yang buruk, perawatan akut harus berfokus setidaknya pada kualitas hidup pasien seperti pada kelangsungan hidup. Dalam penelitian ini tidak hanya bertujuan untuk menilai apakah HFNCO meningkatkan mortalitas tetapi dikaitkan juga dengan penurunan

ketidaknyamanan pasien dalam pernapasan². Mortalitas dengan kegagalan pernapasan COVID-19 terjadi pada semua kasus. Diketahui tidak ada efek samping dari perangkat oksigen pada kedua kelompok¹⁸. Penelitian ini menunjukkan bahwa HFNCO cenderung mengurangi kebutuhan morfin, penanda pengganti ketidaknyamanan dalam penelitian ini².

Penelitian lain mengevaluasi dampak HFNCO pada kenyamanan¹⁸⁻²⁰, dengan membandingkan bagian dryness ENT atau skala analogis visual^{18,19}, yang memperoleh hasil kontradiktif dan tidak ada yang berfokus pada pasien usia lanjut. Artikel penelitian ini juga yang pertama menyelidiki dampak HFNCO pada pasien yang terinfeksi COVID-19¹⁸.

Midazolam sering digunakan untuk meredakan kecemasan atau anestesi pada pasien usia lanjut dengan gangguan pernafasan akut. Namun, penggunaannya tidak berbeda secara signifikan antara kelompok HFNCO dan HCM. Tingginya tingkat perawatan teknis, kurangnya kehadiran keluarga dalam isolasi dan ketakutan akan kematian dalam kondisi tersebut menyebabkan tingkat kecemasan yang semakin parah pada pasien²¹. Kecemasan tidak dapat diatasi hanya dengan alat bantu nafas dan pengobatan seperti pemberian

midazolam terkadang diperlukan. Selain itu, midazolam digunakan pada dosis tinggi untuk mengatasi kegagalan pengobatan anestesi sampai kematian pada pasien kritis dalam kasus gangguan yang resistan terhadap perawatan²², sebagaimana menurut Hukum Prancis. Sebagian besar laporan kasus gagal nafas akut terkonfirmasi SARS-CoV-2 diperoleh dari ICU, akan tetapi pasien lanjut usia sering kali tidak mendapatkan akses ke ruang ICU. Salah satu penguatan penelitian ini adalah penggunaan data non-ICU, dimana hasil penelitian ini dapat diekstrapolasikan ke sebagian besar rumah sakit yang menerima pasien usia lanjut dengan kondisi kritis terkonfirmasi COVID-19².

Hasil temuan pada artikel ini memiliki beberapa keterbatasan, yaitu ukuran sampel yang tidak besar hanya sebesar 67 pasien dengan rata-rata usia ≥ 75 tahun yang memiliki gangguan pernafasan akut terkonfirmasi SARS-CoV-2. Pasien cenderung memiliki keadaan lebih buruk berada di ruangan APCU daripada di AGU. Namun, nilai penurunan HFNCO memungkinkan peneliti untuk memperhitungkan faktor bias pada penelitian termasuk gangguan neurokognitif dan unit rawat inap. Penyesuaian untuk faktor bias tidak dilakukan pengecualian oleh peneliti bahwa pasien dari pemberian pengobatan morfin dan midazolam memiliki prognosis yang berbeda, mengingat penelitian ini merupakan jenis desain observasional. Namun, pendekatan observasional dan pragmatis lebih baik daripada uji coba secara acak, yang akan menimbulkan masalah kelayakan dan etika yang serius mengingat desain retrospektif dan ukuran yang terbatas.

Simpulan

Penggunaan *high flow nasan canunula oksigen* di unit perawatan non-intensif dapat mengurangi kematian dan ketidaknyamanan pada pasien rawat inap lanjut usia dengan gangguan pernafasan akut yang terkonfirmasi positif SARS-CoV-2. Memastikan kenyamanan pasien dan menimbang keseimbangan manfaat dan risiko adalah bagian utama dari pekerjaan dokter ketika dihadapkan dengan gangguan pernafasan akut terkait SARS-CoV-2 pada pasien lanjut usia yang tidak dapat

mengakses ICU. *high flow nasan canunula oksigen* dapat membantu menurunkan angka kematian pada pasien lanjut usia yang menderita situasi klinis berat, sekaligus mengurangi ketidaknyamanan dengan pemberian morfin dosis rendah. Studi lebih lanjut perlu dilakukan pada skala yang lebih besar untuk mengetahui lebih luas terkait penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Xu J, Yang X, Huang C, Zou X, Zhou T, Pan S, et al. A Novel Risk-Stratification Models of the High-Flow Nasal Cannula Therapy in COVID-19 Patients With Hypoxemic Respiratory Failure. *Front Med*. 2020.
2. Hacquin A, Perret M, Manckoundia P, Bonniaud P, Beltramo G, Georges M, et al. High-flow nasal cannula oxygenation in older patients with sars-cov-2-related acute respiratory failure. *J Clin Med*. 2021;10(16).
3. Zerah L, Baudouin É, Pépin M, Mary M, Krypciak S, Bianco C, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of 821 Older Patients with SARS-Cov-2 Infection Admitted to Acute Care Geriatric Wards. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2021.
4. Mendes A, Serratrice C, Herrmann FR, Genton L, Périvier S, Scheffler M, et al. Predictors of In-Hospital Mortality in Older Patients With COVID-19: The COVIDAge Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2020.
5. Farrell TW, Ferrante LE, Brown T, Francis L, Widera E, Rhodes R, et al. AGS Position Statement: Resource Allocation Strategies and Age-Related Considerations in the COVID-19 Era and Beyond. *J Am Geriatr Soc*. 2020.
6. Franco C, Facciolo N, Tonelli R, Dongilli R, Vianello A, Pisani L, et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. *Eur Respir J*. 2020.
7. Papazian L, Corley A, Hess D, Fraser JF, Frat JP, Guitton C, et al. Use of high-flow nasal cannula oxygenation in ICU adults:

- a narrative review. *Intensive Care Medicine*. 2016.
8. Mellado-Artigas R, Mujica LE, Ruiz ML, Ferreyro BL, Angriman F, Arruti E, et al. Predictors of failure with high-flow nasal oxygen therapy in COVID-19 patients with acute respiratory failure: a multicenter observational study. *J Intensive Care*. 2021.
 9. M. N, W. F, L. W, M. W, W. W, K. K. Spontaneous pneumothorax in covid-19 patients treated with high-flow nasal cannula outside the ICU: A case series. *Int J Environ Res Public Health*. 2021.
 10. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults: Physiological benefits, indication, clinical benefits, and adverse effects. *Respir Care*. 2016.
 11. Lagier JC, Amrane S, Mailhe M, Gainnier M, Arlotto S, Gentile S, et al. High-flow oxygen therapy in elderly patients infected with SARS-CoV2 with a contraindication for transfer to an intensive care unit: A preliminary report. *Int J Infect Dis*. 2021.
 12. Lee JY, Kim HA, Huh K, Hyun M, Rhee JY, Jang S, et al. Risk factors for mortality and respiratory support in elderly patients hospitalized with COVID-19 in Korea. *J Korean Med Sci*. 2020.
 13. Hakim R, Watanabe-Tejada L, Sukhal S, Tulaimat A. Acute respiratory failure in randomized trials of noninvasive respiratory support: A systematic review of definitions, patient characteristics, and criteria for intubation. *J Crit Care*. 2020.
 14. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults. *Journal of Intensive Care*. 2015.
 15. Soffler MI, Rose A, Hayes MM, Banzett R, Schwartzstein RM. Treatment of acute dyspnea with morphine to avert respiratory failure. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017.
 16. Prommer E. Midazolam: an essential palliative care drug. *Palliative Care and Social Practice*. 2020.
 17. Young CC, Prielipp RC. Benzodiazepines in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2001.
 18. Cuquemelle E, Pham T, Papon JF, Louis B, Danin PE, Brochard L. Heated and humidified high-flow oxygen therapy reduces discomfort during hypoxemic respiratory failure. *Respir Care*. 2012.
 19. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2015.
 20. Lewis SR, Baker PE, Parker R, Smith AF. High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021.
 21. Muntsant A, Giménez-Llort L. Impact of Social Isolation on the Behavioral, Functional Profiles, and Hippocampal Atrophy Asymmetry in Dementia in Times of Coronavirus Pandemic (COVID-19): A Translational Neuroscience Approach. *Front Psychiatry*. 2020.
 22. Zaporowska-Stachowiak I, Szymański K, Oduah MT, Stachowiak-Szymczak K, Łuczak J, Sopata M. Midazolam: Safety of use in palliative care: A systematic critical review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2019.