

Some Paraclinical Factors Associated with Mortality in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis

Yousef Alimohamadi¹, Mojtaba Sepandi^{2,1*}, Mousa Imani¹, Taher Teimoury³, Hadiseh Hosamirudari⁴, Soleyman Heydari⁵

¹ Department of Epidemiology & Biostatistics, School of Public Health, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

² Health Research Center, Life Style Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

³ Rasoul Akram Hospital, Iran university of medical sciences, Tehran, Iran.

⁴ Department of Infectious Diseases, Baharloo Hospital, Railway Square, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

⁵ Trauma Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 15 March 2021 Accepted: 31 May 2021

Abstract

Background and Aim: Identifying the factors that affect the mortality of COVID-19 patients can play an important role in preventing death in these cases. Paraclinical factors can be one of the most effective factors on COVID-19 patients' mortality. Due to the presence of controversy between studies, this study aimed to determine the role of Paraclinical factors on the mortality of COVID-19 patients in a systematic review and meta-analysis.

Methods: The current systematic review and meta-analysis were performed using PRISMA protocol in international databases including Medline/PubMed, Scopus, and Google scholar. Due to the presence of heterogeneity between studies, the random effect model (95% CI)-was used to calculate the pooled odds ratio (OR) and the risk ratio (HR). Data were analyzed using Stata11 software. The Heterogeneity was assessed using Cochran's Q indicators, I² index, and T2 test.

Results: the serum Creatinine, OR:1.95 (1.54-2.47), serum Bilirubin OR: 3.07(1.10-8.57), and urea Nitrogen, OR: 3.52 (1.11-10.09) increase significantly the risk of death from COVID 19(P<0.05), However, Lymphocyte count and serum Albumin didn't show a significant relationship with the mortality of COVID-19 patients(P>0.05).

Conclusion: it seems some Paraclinical factors, such as serum creatinine, serum bilirubin, and high levels of urea nitrogen, are associated with COVID-19 mortality. Therefore, paying attention to these factors can play an important role in reducing the mortality of these patients.

Keywords: Para clinical factors, Mortality, COVID-19, Meta-analysis

*Corresponding author: Mojtaba Sepandi , Email: msepandi@gmail.com

برخی عوامل پاراکلینیکی مرتبط با مرگ و میر بیماری COVID-19 : یک مرور نظام‌مند و متاآنالیز

یوسف علی محمدی¹، مجتبی سپندی^{2*}، موسی ایمانی¹، طاهر تیموری³، حدیثه هوسمی رودسری⁴، سلیمان حیدری⁵

¹گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران.
²مرکز تحقیقات بهداشت نظامی، پژوهشکده سبک زندگی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران.
³بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
⁴گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری، بیمارستان بهارلو، میدان راه آهن، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
⁵مرکز تحقیقات تروما، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: شناسایی عوامل موثر بر میرایی بیماران مبتلا به COVID-19 می‌تواند نقش مهمی در پیشگیری از مرگ در این بیماران داشته باشد. ازجمله عوامل موثر بر میرایی می‌تواند فاکتورهای پاراکلینیکی این بیماران باشد. با توجه به تضادهای موجود بین مطالعات اولیه هدف از مطالعه حاضر شناسایی نقش عوامل پاراکلینیکی بر میرایی بیماران COVID-19 در یک مطالعه مرور نظام‌مند و متاآنالیز هست.

روش‌ها: مطالعه حاضر با استفاده از پروتکل PRISMA در بانک‌های اطلاعاتی بین‌المللی شامل Medline/PubMed، Scopus، Google scholar صورت گرفت. با توجه به میزان ناهمگونی داده‌ها از مدل اثرات تصادفی با فاصله اطمینان 95٪ برای محاسبه نسبت شانس (OR) و نسبت مخاطره (HR)، استفاده شد. داده‌ها با استفاده نرم افزار Stata11 تجزیه و تحلیل شدند. میزان ناهمگونی بوسیله شاخص‌های Q کوکران، شاخص I2 و نیز آزمون T2، برآورد و گزارش شد.

یافته‌ها: بر اساس نتایج مقادیر بالای کراتینین سرم (OR1/95 (1/54 - 2/47)، بیلی روبین سرم (OR3/07 (1/10 - 8/57) و نیتروژن اوره (OR3/52 (1/11 - 10/09)، احتمال مرگ و میر ناشی از COVID-19 را بالا می‌برند که این ارتباط‌ها از نظر آماری معنی‌دار بودند (>P0/05). اما شمارش لنفوسیت و آلبومین ارتباط معنی‌داری با میرایی مبتلایان نشان نداد (<P0/05).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد برخی فاکتورهای پاراکلینیکی نظیر کراتینین سرم، بیلی روبین سرم و نیز مقادیر بالای نیتروژن اوره، ارتباط معناداری با میرایی بیماران COVID-19 دارد. بنابر این توجه به این فاکتورها می‌تواند نقش مهمی در کاهش میرایی این بیماران داشته باشد.

کلیدواژه‌ها: عوامل پاراکلینیکی، میرایی، COVID-19، متاآنالیز

* نویسنده مسئول: مجتبی سپندی. پست الکترونیک: msepani@gmail.com

دریافت مقاله: 1399/12/25 پذیرش مقاله: 1400/03/10

مقدمه

در ماه دسامبر سال 2019، تعدادی از موارد بیماری تنفسی بدون علت مشخص، با علائم بالینی شبیه به ذات الریه ویروسی در ووهان و هوبئی، چین تشخیص داده شد. این بیماری توسط سازمان جهانی بهداشت (WHO) تحت عنوان کووید 2019 (COVID-19) نامگذاری شد (1). به دلیل قابلیت سرایت و مرگ و میر بالا، این عفونت به عنوان یک فوریت جهانی توسط WHO در نظر گرفته شده است (2). تا 26 ژانویه سال 2020 بیش از 2000 مورد COVID-19 تایید شده در چین و به طور عمده در استان ووهان شناسایی شد (3). همچنین از تاریخ 15 فوریه 2020، حدود 66580 مورد با 1524 مرگ و میر از چین گزارش شد (4). هر فرد آلوده به این ویروس بیماری را به طور متوسط به سه نفر دیگر در جامعه انتقال می دهد (5، 6) و این عفونت از کشورهایی غیر از چین نیز گزارش گردید (7). بیماری COVID-19 یک بیماری عفونی است که توسط یک کروناویروس جدید ایجاد می شود. این بیماری مشابه SARS است، که قبلاً در سال 2003 همه گیر شده بود (8). اگرچه بیشتر افراد دارای علائم خفیف هستند، اما برخی ممکن است دچار نارسایی تنفسی، آریتمی، شوک، نارسایی کلیوی، آسیب قلبی عروقی یا نارسایی کبدی شوند. در حال حاضر، هیچ درمان ضد ویروسی مؤثری برای این بیماری وجود ندارد، فقط مراقبت های حمایتی مانند تهویه مکانیکی، اکسیژن رسانی غشاء خارج از بدن (ECMO) به بیماران مبتلا به هیپوکسمی ممکن است مفید باشد (9). وضعیت فعلی اپیدمی COVID-19 در سرتاسر جهان همچنان نگران کننده است (10). مقدار کلی نسبت کشندگی (CFR) در بیماران COVID-19 8/3% تخمین زده شده است (11). همچنین این نسبت در بیمارانی که سابقه ابتلا به بیماری های قلبی عروقی، دیابت، فشار خون بالا، بیماری های تنفسی و سرطان را دارند به ترتیب 13/2%، 9/2%، 8/4% و 7/6% گزارش شده است (12). یکی از اهداف مهم مراقبت از بیماران مبتلا به COVID-19 بهبود وضعیت بالینی بیمار و کاهش مرگ و میر آنها است. شناخت عوامل مثر بر وضعیت بقا یا مرگ بیماران میتواند نقش بسیار مهمی در شناخت هر چه بیشتر سیر طبیعی بیماری، اتخاذ تصمیمات درمانی مناسب و نهایتاً کاهش مرگ بیماران داشته باشد. بنابراین مطالعه در زمینه شناخت عوامل تاثیر گزار بر مرگ یا بقای بیماران مبتلا به COVID-19 می تواند اهمیت زیادی در شناخت اتیولوژی مرگ بیماران داشته باشد. اگرچه برخی از مطالعات از چین و سایر کشورها با تمرکز بر عوامل مؤثر بر مرگ و میر ناشی از COVID-19 در مجلات پزشکی منتشر شده است، اما به دلیل وجود اختلاف بین نتایج مطالعات مختلف، انجام یک مرور نظام مند و متا آنالیز و ترکیب این نتایج می تواند در شناخت بهتر عوامل مؤثر بر میرایی این بیماری و دستیابی به

یک نتیجه قابل اتکا مفید باشد. در مطالعات مختلف نقش عوامل آزمایشگاهی بر مرگ و میر بیماران ارزیابی شده است اما هر کدام از این مطالعات با توجه به شرایط مختلف از جمله حجم نمونه های مختلف و سایر عوامل، نقاط ضعف و قوت مربوط به خود را دارند. با توجه به اهمیت شناسایی عوامل مؤثر بر میرایی بیماران مبتلا به COVID-19 و وجود تناقضات بین نتایج مطالعات اولیه هدف از مطالعه حاضر بررسی تاثیر برخی از عوامل پاراکلینیکی بر میرایی بیماران مبتلا به COVID-19 در یک مطالعه مرور نظام مند و متا آنالیز می باشد.

روش ها

این مطالعه به صورت مرور نظام مند متون و با استفاده از پروتکل PRISMA در بانک های اطلاعاتی بین المللی در فروردین ماه سال 1399 به منظور بررسی ارتباط مرگ و میر در بیماران مبتلا به COVID-19 با فاکتور های پاراکلینیکی انجام شد.

استراتژی جستجو

کلمات کلیدی برای جستجو شامل:

“risk factors”, “covid-19”, “coronavirus disease 2019”, “coronavirus disease-2019”, “2019 novel coronavirus disease”, “severe acute respiratory syndrome coronavirus”, “mortality”, “death”, “Laboratory findings” Para clinical characteristics" که به کمک سرعنوان پزشکی (Mesh) استخراج گردید. جستجو در سه پایگاه بین المللی شامل Medline/PubMed, Scopus, and Google scholar با استفاده از ترکیب کلمات کلیدی و کلیدهای عملکردی (AND OR) صورت گرفت.

جستجو، غربالگری و انتخاب مقالات: ابتدا مطالعات جستجو شده براساس عنوان مورد بررسی و مطالعه قرار گرفت. در گام بعدی مقالات انتخاب شده برحسب چکیده مورد بررسی مجدد قرار گرفت و سپس با مطالعه اجمالی متن کامل مستندات انتخاب شده بر حسب چکیده، مقالات نهائی برای ورود به مطالعه انتخاب گردید. در گام نهایی کیفیت مقالات استخراج شده متناسب با نوع مطالعه با استفاده از چک لیست Newcastle Ottawa Scale مورد ارزیابی قرار گرفتند و نتایج با مطالعه محتوای متن کامل مقالات انتخابی ارائه گردید. جهت اطمینان از فرآیند صورت گرفته، فرد دیگری نیز به صورت مستقل جستجوهای صورت گرفته را انجام داد که در اکثر موارد باهم انطباق داشتند. فلوچارت مطالعه در شکل شماره 1 نمایش داده شده است.

معیارهای ورود و خروج: معیارهای ورود مقالات شامل بازه زمانی مقاله (سال 2020)، زبان مقاله (انگلیسی) و موضوع مقاله (فاکتور های پاراکلینیکی مؤثر بر مرگ و میر بیماران مبتلا به COVID-19) بود و معیارهای خروج شامل عدم دسترسی

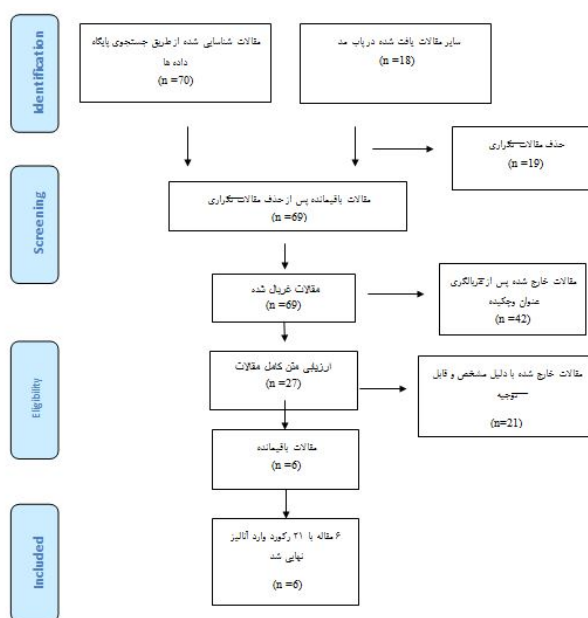
به متن کامل مقاله، عدم ارتباط موضوع مورد نظر و مقالات چاپ شده در محدوده زمانی قبل از سال 2020 بود.

با انجام جستجوی اولیه با استفاده از کلید واژه ها، ابتدا 88 مقاله مرتبط با موضوع در این حوزه بدست آمد. سپس همه این مقالات وارد برنامه Endnote شد و مورد غربالگری قرار گرفت (شکل 1)

استخراج داده ها: داده های شامل تاریخ انتشار، کشور، اندازه نمونه و نوع مطالعه و فاکتورهای پاراکلینیکی توسط دو محقق مستقل استخراج شد. یک محقق سوم لیست مقاله ها و همچنین داده ها را بررسی کرد تا اطمینان حاصل شود که هیچ مقاله تکراری وجود ندارد و همچنین در موارد اختلاف نظر دو نفر مذکور در مورد کنارگذاشتن و یا نگذاشتن مقالات تصمیم نهایی را می گرفت.

ارزیابی کیفی و سوگیری انتشار: به منظور ارزیابی کیفیت، از مقیاس نیوکاسل او تواو برای مطالعات همگروهی استفاده شد (13). مطابق با این چک لیست ها، مطالعات می توانند به سه گروه (کیفیت مناسب، کیفیت عادلانه و کیفیت پایین) تقسیم شوند. سوگیری انتشار با استفاده از آزمون های Egger و Begg بررسی شد.

تجزیه و تحلیل آماری: با توجه به میزان ناهمگونی داده ها از مدل اثرات تصادفی با فاصله اطمینان 95٪ برای محاسبه نسبت شانس (OR) و نسبت مخاطره (HR)، استفاده شد. داده ها با استفاده از نرم افزار stata11 تجزیه و تحلیل شدند. میزان ناهمگونی بوسیله شاخص های Q کوکران، شاخص I² و نیز آزمون تاو، برآورد و گزارش شد.



شکل 1- نحوه انتخاب و غربالگری مقالات وارد شده به آنالیز نهایی

کنترل نداشتند. تمام مطالعات شامل مطالعات چاپ شده در کشور چین در طول سال 2020 بود. میانگین اندازه نمونه 321 با دامنه ی 36 تا 701 نمونه بود. ویژگی های مطالعات شامل در جدول 1 نشان داده شده است.

ارزیابی عوامل مؤثر در مرگ COVID-19

درمجموع، 4 رکورد تأثیر شمارش لنفوسیت بر مرگ و میر ناشی از COVID-19 را بررسی کرده بودند. نتیجه متآنالیز نشان داد که شمارش لنفوسیت بالا، احتمال مرگ و میر ناشی از COVID-19 را کاهش می دهد اما این ارتباط از نظر آماری معنی دار نبود (0/04 - 2/04) OR/43. شاخص های بررسی ناهمگونی در رابطه فوق به صورت ($P < 0/001$, $I^2 = 3/9512$) بود. در 8 رکورد تأثیر مقدار کراتینین سرم بر مرگ و میر COVID-19 را بررسی شده بود. نتیجه متآنالیز نشان داد که

نتایج

انتخاب مطالعه و ویژگی های توصیفی

در بررسی سیستماتیک متآنالیز حاضر، 6 مطالعه با 21 رکورد که عوامل پاراکلینیکی مؤثر بر مرگ و میر COVID-19 را ارزیابی کرده بودند وارد تحلیل نهایی شدند. پس از جستجوی بانکهای اطلاعاتی الکترونیکی PubMed و Google Scholar، 88 مقاله مرتبط شناسایی شدند. 19 مقاله به دلیل تکرار حذف شد. از 69 مقاله باقیمانده، 42 مورد پس از بررسی براساس چکیده و عنوان حذف شدند. از 27 مقاله باقیمانده، 21 مقاله را پس از اعمال معیارهای ورود و خروج از مطالعه حذف کردیم. 3 مقاله شامل گزارش موارد، 16 مقاله اطلاعاتی در مورد پارامترهای مورد علاقه گزارش نکرده و 2 مقاله گروه

این ارتباط نیز از نظر آماری معنی دار نبود (0/25 - 4/85) OR/11. شاخص های بررسی ناهمگنی در رابطه فوق به صورت ($P < 0/001$, $8/93I2 = \%$) بود.

سوگیری انتشار

بر اساس نتایج تست Eggers مقدار P برای متغیر های مختلف بدین صورت بود: شمارش لنفوسیت: 0/42، کراتینین سرم 0/91، بیلی روبین: 0/001، نیتروژن اوره 0/07 و آلبومین 0/94 بود. بدین ترتیب نتایج این تست برای بیلی روبین از نظر آماری معنی دار بود.

بر اساس نتایج تست Beggs مقدار P برای متغیر های مختلف بدین صورت بود: شمارش لنفوسیت: 0/17، کراتینین سرم 0/26، بیلی روبین: 0/09، نیتروژن اوره 0/73 و آلبومین 0/60 بود. بدین ترتیب نتایج این تست برای هیچ کدام از متغیرهای مورد بررسی از نظر آماری معنی دار نبود.

تحلیل متا رگرسیون

بر اساس نتایج متا رگرسیون اندازه نمونه در مطالعات مختلف تاثیر معنی داری بر روی اندازه مشترک بین نمونه ها (Pooled measure) نشان نداد ($P > 0/05$)

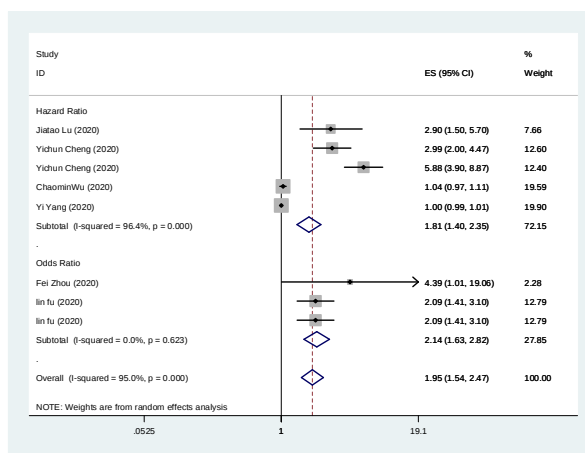
مقادیر بالای کراتینین سرم احتمال مرگ و میر ناشی از COVID-19 را افزایش می دهد و این ارتباط از نظر آماری معنی دار بود (0/54 - 2/47) OR/95. شاخص های بررسی ناهمگنی در رابطه فوق به صورت ($P < 0/001$, $95I2 = \%$) بود. بر اساس نتایج جست و جو در 3 رکورد تاثیر شمارش بیلی روبین سرم بر مرگ و میر ناشی از COVID-19 را بررسی شده بود. نتیجه متاآنالیز نشان داد که مقادیر بالای بیلی روبین سرم احتمال مرگ و میر ناشی از COVID-19 را بالا می برد و این ارتباط از نظر آماری معنی دار بود (1/10 - 8/57) OR/3. شاخص های بررسی ناهمگنی در رابطه فوق به صورت ($P < 5/83I2 = \%$) بود. همچنین در در 3 رکورد تاثیر مقدار نیتروژن اوره بر مرگ و میر COVID-19 مورد بررسی قرار گرفته بود. نتیجه متاآنالیز نشان داد که مقادیر بالای نیتروژن اوره احتمال مرگ و میر ناشی از COVID-19 را بالا می برد و این ارتباط از نظر آماری معنی دار بود (1/11 - 10/09) OR/3/52. همچنین شاخص های بررسی ناهمگنی در رابطه فوق به صورت ($P < 0/001$, $6/97I2 = \%$) بود. و نهایتا در 3 رکورد تاثیر مقدار آلبومین بر مرگ و میر COVID-19 بررسی شده بود. نتیجه متاآنالیز نشان داد که مقادیر بالای آلبومین احتمال مرگ و میر ناشی از COVID-19 را بالا می برد اما

جدول شماره 1- ویژگیهای توصیفی مطالعات وارد شده به متا آنالیز نهایی

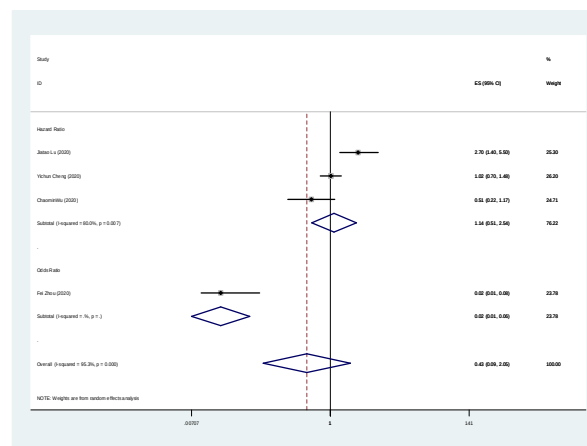
نویسنده اول	سال	کشور	حجم نمونه	فاکتور پاراکلینیکی	نوع مطالعه
Jiatao Lu, et al(14)	2020	چین	577	شمارش لنفوسیت، بیلی روبین کراتینین سرم ($\mu\text{mol/L}$) آلبومین	کوهورت گذشته نگر
Fei Zhou, et al(15)	2020	چین	191	شمارش لنفوسیت، نیتروژن اوره کراتینین سرم ($\mu\text{mol/L}$) آلبومین	کوهورت گذشته نگر
Yichun Cheng, et al(16)	2020	چین	701	شمارش لنفوسیت نیتروژن اوره کراتینین سرم ($\mu\text{mol/L}$)	کوهورت گذشته نگر
ChaominWu, et al(17)	2020	چین	201	شمارش لنفوسیت، بیلی روبین آلبومین، نیتروژن اوره کراتینین سرم ($\mu\text{mol/L}$)	کوهورت گذشته نگر
Yi Yang, et al(18)	2020	چین	36	آلبومین کراتینین سرم ($\mu\text{mol/L}$)	کوهورت گذشته نگر
lin fu, et al(19)	2020	چین	220	بیلی روبین نیتروژن اوره کراتینین سرم ($\mu\text{mol/L}$)	مورد - همگروهی

جدول شماره 2- نتایج متاآنالیز برخی فاکتورهای پاراکلینیکی بر میرایی ناشی از COVID-19

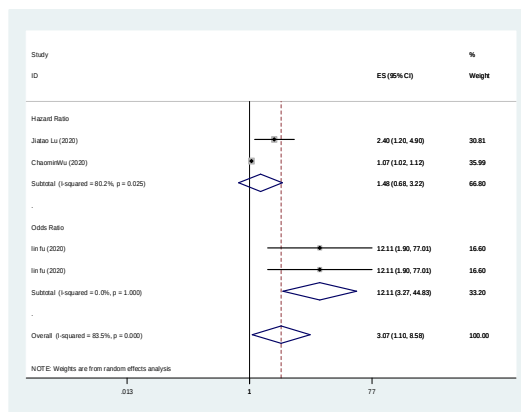
متغیر	روش اندازه گیری ارتباط	تعداد مطالعات	برآورد	Q	I ²	T ²
شمارش لنفوسیت	نسبت مخاطره (95% CI)	3	1/14(0/51- 2/54)	0/007	80	0/39
	نسبت شانس (95% CI)	1	0/02(0/007- 0/05)	-	-	-
	برآورد مشترک	4	0/43(0/09- 2/04)	<0/001	95/3	2/37
کراتینین سرم	نسبت مخاطره (95% CI)	5	1/81(1/40- 2/35)	<0/001	96/4	0/06
	نسبت شانس (95% CI)	3	2/14(1/63- 2/82)	0/63	0	0
	برآورد مشترک	8	1/95(1/54- 2/47)	<0/001	95	0/07
بیلی روبین کل	نسبت مخاطره (95% CI)	2	1/48(0/68- 3/21)	<0/001	82/2	0/26
	نسبت شانس (95% CI)	1	12/11(3/27- 44/83)	-	-	-
	برآورد مشترک	3	3/07(1/10- 8/57)	<0/001	83/5	0/76
نیتروژن اوره	نسبت مخاطره (95% CI)	2	2/81(0/46- 17/16)	<0/001	98/9	1/68
	نسبت شانس (95% CI)	1	4/04(2/74- 5/94)	-	0	0
	برآورد مشترک	3	3/52(1/11- 10/09)	<0/001	97/6	1/21
آلبومین	نسبت مخاطره (95% CI)	3	1/11(0/25- 4/85)	<0/001	93/8	1/56
	نسبت شانس (95% CI)	-	-	-	-	-
	برآورد مشترک	3	1/11(0/25- 4/85)	<0/001	93/8	1/56



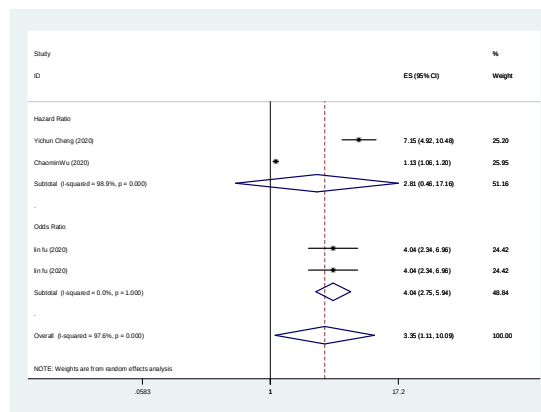
شمارش لنفوسیت



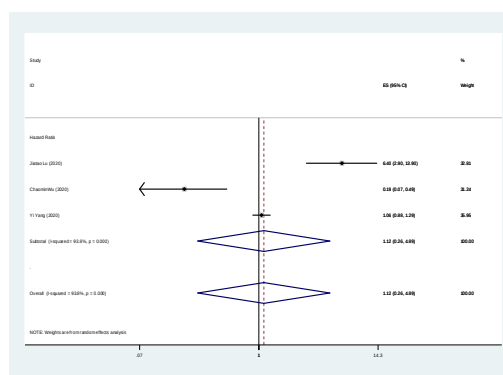
کراتینین سرم



بیلی روبین کل



نیتروژن اوره



آلبومین

شکل شماره 2- نمودار مربوط به آنالیز عوامل و موثر بر مرگ بیماران مبتلا به COVID-19

بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد مقادیر بالای کراتینین احتمال مرگ و میر ناشی از کووید-19 را افزایش می دهد. Cheng و همکاران در مطالعه خود نشان دادند بیماران مبتلا به بیماری های کلیوی خطر قابل توجهی برای مرگ و میر داشتند بطوریکه بیمارانی که ناهنجاری های کلیوی داشتند سطح کراتینین سرم آنها بالاتر و بیماری آنها شدید تر بود (16). همچنین در مطالعه دیگری بالا رفتن کراتینین سرم با میرایی بیشتر در بیماران کووید-19 همراه بود (20). مطالعات در حوزه کووید-19 نشان می دهد، شدت بیماری و مرگ بیماران با افزایش سطح بیلی روبین بیشتر می شود (21, 22). همچنین تعدادی از مطالعات نشان دادند که آسیب کبدی در بیماران مبتلا به سارس منجر به افزایش سطح بیلی روبین سرم می شود (23, 24). کالبد شکافی افرادی که به دلیل ابتلاء به سارس فوت شده بودند نشان داد تعداد زیادی از این ویروس در بافت کبد وجود دارد (25). نتایج مطالعه حاضر در راستای این مطالعات است. بنابراین لازم است اقدامات لازم و به موقع برای محافظت از عملکرد کبد در جهت جلوگیری از مرگ و میر در بیماران کووید-19 انجام شود.

همچنین نتایج مطالعه حاضر نشان داد که کاهش سطح آلبومین با ریسک مرگ و میر ناشی از کووید-19 ارتباط دارد. اگرچه این ارتباط از لحاظ آماری معنادار نبود. همچنین نتایج یک مطالعه بر روی مبتلایان به مرس نشان داده است که سطوح پایین آلبومین سرم با ابتلاء به شکل شدید بیماری مرتبط است (26). چنین ارتباطی در بیماران سارس نیز گزارش شده است (27). در مطالعه ای که در کشور چین بر روی مبتلایان به کووید-19 انجام شد بیش از 40 درصد بیماران شواهدی از بیماری کلیوی با مقادیر نیتروژن اوره بالا داشتند و این بیماران نسبت به بیماران دارای مقادیر نرمال نیتروژن اوره میرایی درون بیمارستانی بیشتری را داشتند (16). همچنین Chao و همکاران نشان دادند نیتروژن اوره در کسانی که به دلیل آنفلوآنزا فوت کرده بودند به طور قابل توجهی بالاتر از بیماران زنده مانده بوده است (28). نتایج بررسی ما رابطه معناداری بین کاهش مرگ و میر بر اثر کووید-19 و تعداد شمارش بالای لنفوسیت نشان نداد. در یکی از مطالعات انجام شده در بیماران کووید-19 کاهش شمارش لنفوسیت تا زمان وقوع مرگ ادامه داشته است (21). همچنین لنفوپنی (کاهش تعداد لنفوسیت ها) در مبتلایان به

تشکر و قدردانی: از تمامی نویسندگان که در مراحل مختلف تهیه این مقاله مساعدت نمودند نهایت تشکر به عمل می آید. با تشکر از همکارها، راهنمایها و مشاوره های واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان بقیه الله (عج)

تضاد منافع: نویسندگان تصریح میکنند که هیچ گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد

منابع

1. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. 2020;395(10223):514-23.
2. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*. 2020;395(10226):809-15.
3. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565-74.
4. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine*. 2020;8(4):420-2.
5. Alimohamadi Y, Taghdir M, Sepandi M. The Estimate of the Basic Reproduction Number for Novel Coronavirus disease (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Preventive Medicine Public Health*. 2020.
6. Alimohamadi Y, Sepandi M. Basic Reproduction Number: An important Indicator for the Future of the COVID-19 Epidemic in Iran. *Journal Mil Med*. 2020;22(1):96-7.
7. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*. 2020;395(10223):470-3.
8. Bonilla-Aldana D, Dhama K, Rodriguez-Morales A. Revisiting the one health approach in the context of COVID-19: a look into the ecology of this emerging disease. *Adv Anim Vet Sci*. 2020;8(3):234-7.

سارس و مرس هم مشاهده می شود (29). Cheng و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که بیشتر بیماران مبتلا به آنفلوآنزای شدید لنفوپنی داشته اند (30). به نظر می رسد برخی فاکتورهای پاراکلینیکی نظیر کراتینین سرم، بیلی روبین سرم و نیز مقادیر بالای نیتروژن اوره، ارتباط معناداری با میرایی بیماران COVID-19 دارد. بنابر این توجه به این فاکتورها و انجام اقدامات لازم در این زمینه می تواند نقش مهمی در کاهش میرایی این بیماران داشته باشد. البته اثبات این روابط نیازمند مطالعات مشاهده ای با حجم نمونه بسیار بالا دارد.

9. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military Medical Research*. 2020;7(1):1-10.
10. Farnoosh G, Alishiri G, Hosseini Zijoud SR, Dorostkar R, Jalali Farahani A. Understanding the 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) and coronavirus disease (COVID-19) based on available evidence—a narrative review. *Journal of Military Medicine*. 2020;22(1):1-11.
11. Rajgor DD, Lee MH, Archuleta S, Bagdasarian N, Quek SC. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020.
12. Organization WH: Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020.
13. Wells G, Shea B. O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Non-Randomized Studies in Meta-Analysis Applied Engineering in Agriculture. 2014;18(6):727-34.
14. Lu J, Hu S, Fan R, Liu Z, Yin X, Wang Q, et al. ACP risk grade: a simple mortality index for patients with confirmed or suspected severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 disease (COVID-19) during the early stage of outbreak in Wuhan, China. 2020.
15. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020.
16. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*. 2020.

17. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*. 2020.
18. Yang Y, Shi J, Ge S, Guo S, Xing X, Wang Y, et al. Effect of continuous renal replacement therapy on all-cause mortality in COVID-19 patients undergoing invasive mechanical ventilation: a retrospective cohort study. *medRxiv*. 2020.
19. Fu L, Fei J, Xiang H-X, Xiang Y, Tan Z-X, Li M-D, et al. Influence factors of death risk among COVID-19 patients in Wuhan, China: a hospital-based case-cohort study. *medRxiv*. 2020.
20. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. *MedRxiv*. 2020.
21. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020.
22. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020.
23. LU Y-c, YIN C-b, TANG X-p, YANG Z, LEI C-l, CHEN W-s, et al. Clinical characteristics and mechanism of liver function injury in 250 patients with severe acute respiratory syndrome. *China Journal of Modern Medicine*. 2004;14(23):121-3.
24. File TM, Tsang KW. Severe acute respiratory syndrome. *Treatments in respiratory medicine*. 2005;4(2):95-106.
25. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2004;203(2):622-30.
26. Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014;29:301-6.
27. Yang Z, Xu M, Yi J, Jia W. Clinical characteristics and mechanism of liver damage in patients with severe acute respiratory syndrome. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT*. 2005;4(1):60-3.
28. Chao C-M, Lai C-C, Chan K-S, Cheng K-C, Chou W, Yuan K-S, et al. Outcomes of patients with severe influenza infection admitted to intensive care units: a retrospective study in a medical centre. *Journal of medical microbiology*. 2017;66(10):1421-8.
29. Zhou J, Chu H, Chan JF-W, Yuen K-Y. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: virus-host cell interactions and implications on pathogenesis. *Virology journal*. 2015;12(1):218.
3. Cheng Y, Zhao H, Song P, Zhang Z, Chen J, Zhou Y-H. Dynamic changes of lymphocyte counts in adult patients with severe pandemic H1N1 influenza A. *Journal of infection and public health*. 2019;12(6):878-83.