

Estimating the Relationship between Serum Electrolytes and COVID-19: A systematic Review and Meta-Analysis

Reza Alizadeh-Navaei¹,
Ghazal Mohseni²,
Keivan Heydari²,
Akbar Hedayatizadeh-Omran¹,
Mahmood Moosazadeh¹

¹ Associate Professor, Gastrointestinal Cancer Research Center, Non-communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Medical Student, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received October 27, 2021 ; Accepted December 19, 2021)

Abstract

Background and purpose: There are controversies on the association between electrolytes and Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and its severity. Studies on these issues may help in resolving ambiguities. The purpose of this study was to assess the association between electrolyte indices and being infected with COVID-19 and developing severe symptoms using a meta-analysis.

Materials and methods: A thorough search was done in national and international electronic databases using Medical Subject Headings (MeSH) terms. Quality assessment was conducted by Newcastle-Ottawa scale (NOS) checklist. We estimated the standardized mean difference between electrolyte indices and the incident of COVID-19 infection and its severity.

Results: After screening the papers, 12 met the inclusion criteria. According to the meta-analysis results, the standardized mean differences for serum level of sodium and potassium between the dead and survived COVID-19 patients was estimated to be 0.22 (95% CI: -0.03, 0.46) and 0.14 (95% CI: -0.22, 0.50), respectively. The standardized mean differences for serum levels of sodium, calcium, and potassium between patients with severe and non-severe COVID-19 were estimated to be -0.28 (95% CI: -0.72, 0.17), -1.07(95% CI: -1.58, -0.55), and -0.10 (95% CI: -0.47, 0.27), respectively.

Conclusion: In this meta-analysis, the standardized mean difference for calcium was significantly lower in severe COVID-19 patients compared to that in patients with mild and moderate forms of the disease.

Keywords: COVID-19, electrolyte, sodium, potassium, calcium, chloride, bicarbonate

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 31 (205): 133-144 (Persian).

* **Corresponding Author: Mahmood Moosazadeh-** Gastrointestinal Cancer Research Center, Non-communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: mmoosazadeh1351@gmail.com)

برآورد ارتباط بین الکتروولت های سرم و کووید ۱۹: یک مطالعه مرور سیستماتیک و متآنالیز

رضا علیزاده نوایی^۱

غزل محسنی^۲

کیوان حیدری^۲

اکبر هدایتی زاده عمران^۱

محمود موسی زاده^۱

چکیده

سابقه و هدف: در خصوص ارتباط بین الکتروولت های بدن با ابتلا به بیماری کووید ۱۹ یا شدت این بیماری شواهد متناقضی وجود دارد، که ترکیب این نتایج می تواند به رفع ابهامات کمک نماید. بر این اساس هدف مطالعه حاضر برآورد ارتباط بین شاخص های الکتروولتی با ابتلا به کووید و شدت بیماری با استفاده از مرور سیستماتیک و متآنالیز است.

مواد و روش ها: در این مطالعه، پایگاه های اطلاعاتی در سطح ملی و بین المللی با استفاده از واژه های کلیدی منتخب MeSH مورد جستجو قرار گرفتند. ارزیابی کیفیت با چک لیست NOS انجام گرفت. میانگین تفاوت استاندارد شده شاخص های الکتروولت ها با پیامدهای ابتلا به کووید ۱۹ و شدت ابتلا به کووید برآورد شد.

یافته ها: پس از غربالگری مستندات، تعداد ۱۲ مقاله واجد معیارهای ورود بودند. بر اساس نتایج متآنالیز، میانگین تفاوت استاندارد شده سطح سرمی سدیم و پتاسیم، بین دو گروه فوت شده و فوت نشده مبتلایان به کووید به ترتیب برابر ۰/۲۲ (۰/۴۶، ۰/۰۳) درصد و ۰/۱۴ (۰/۵۰، ۰/۲۲) درصد برآورد شده است. میانگین تفاوت استاندارد شده سطح سرمی سدیم، کلسیم و پتاسیم بین دو گروه مبتلایان به کووید ۱۹ شدید و غیرشدید برابر ۰/۲۸ (۰/۱۷، ۰/۷۲) CI: -۰/۷۲ (۰/۵۵، -۱/۰۷) درصد، ۰/۱۰ (۰/۲۷، ۰/۴۷) درصد و ۰/۱۰ (۰/۲۷، ۰/۴۷) درصد برآورد شده است.

استنتاج: مطالعه متآنالیز حاضر نشان داد که میانگین تفاوت استاندارد شده کلسیم در مبتلایان به فرم شدید بیماری کووید ۱۹ به طور معنی داری کم تر از مبتلایان با فرم خفیف و متوسط می باشد.

واژه های کلیدی: کووید ۱۹، الکتروولت، سدیم، پتاسیم، کلسیم، کلراید، بیکربنات

مقدمه

در اواخر دسامبر سال ۲۰۱۹، تعدادی از موارد غیر قابل توضیح پنومونی در ووهان چین گزارش شد. ویروس ناشناخته ایجاد کننده این پنومونی سندرم حاد تنفسی (SARS-CoV-2) و عفونت ایجاد شده با این ویروس، توسط سازمان جهانی بهداشت به عنوان بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) نامیده شد (۱). به علت شیوع بالای این بیماری و ابتلای میلیون ها نفر در سرتاسر جهان، سازمان بهداشت جهانی آن را

در اواخر دسامبر سال ۲۰۱۹، تعدادی از موارد غیر قابل توضیح پنومونی در ووهان چین گزارش شد. ویروس ناشناخته ایجاد کننده این پنومونی سندرم حاد تنفسی (SARS-CoV-2) و عفونت ایجاد شده با این

مؤلف مسئول: محمود موسی زاده - ساری: مرکز آموزشی درمانی امام خمینی، پژوهشکده بیماری های غیرواگیر E-mail: mmoosazadeh1351@gmail.com

۱. دانشیار، مرکز تحقیقات سرطان های دستگاه گوارش، پژوهشکده بیماری های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۸/۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۰/۸/۱۰ تاریخ تصویب: ۱۴۰۰/۹/۲۸

یک "همه گیری جهانی" اعلام کرد (۲). عامل بیماری COVID-19 (کووید ۱۹)، یک ویروس RNA دار و دو رشته ای از خانواده کروناویروس ها است (۳).

کروناویروس ها خانواده بزرگی از ویروس ها هستند که از ویروس سرماخوردگی معمولی تا عامل بیماری های شدیدتری همچون سارس، مرس و کووید ۱۹ را شامل می شود (۴،۳). اگرچه بیش تر عفونت های کروناویروس انسانی خفیف است، اما همه گیری های سندرم تنفسی حاد شدید کروناویروس (SARS-CoV) و سندرم تنفسی کروناویروس خاورمیانه (MERS-CoV) علت بیش از ۱۰۰۰۰ مورد مرگ در دو دهه گذشته بوده است (۱)، هر چند نرخ مرگ در بیماری کووید ۱۹ از مرس کم تر است، اما بسیار قابل انتقال بوده و به سرعت گسترش می یابد (۵). علائم شایع عفونت در بیماری کووید ۱۹ شامل علائم تنفسی، تب، سرفه، تنگی نفس و علائم گوارشی است و در موارد شدیدتر، بیماری می تواند باعث پنومونی، سندرم حاد شدید تنفسی، نارسایی کلیه و حتی مرگ شود. این علائم ممکن است به مدت ۱۴-۲ روز پس از قرار گرفتن در معرض ویروس ظاهر شود (۸،۶-۷). میزان کشندگی کووید ۱۹ در چین برابر ۳/۵ درصد برآورد شده است (۹). تنظیم آب و الکترولیت های بدن (هیدروژن=PH)، سدیم، پتاسیم، کلسیم، فسفات، منیزیم، آهن) نقش بسیار مهمی در عملکرد صحیح سلول ها دارد. اندام های متعددی (کلیه، ریه، دستگاه گوارش، غدد عرق و ...) در تنظیم آب و الکترولیت ها دخیل هستند که در این بین کلیه مسوولیت اصلی را برعهده دارد. اختلالات آب و الکترولیت به معنی افزایش یا کاهش اسیدها و الکترولیت های مایع میان بافتی و خون هستند. از جمله اختلالات الکترولیتی هیپوناترمی، هایپرناترمی، هایپرکالمی و هیپوکالمی، اسیدوز و آلکالوز می باشند (۱۰،۱۱). وضعیت غیرطبیعی در پارامترهای انعقادی مانند افزایش سطح D-dimer تغییرات در پارامترهای آسیب قلبی و عضلانی و اختلال در نشانگرهای زیستی عملکرد کبد و کلیه با شدت و پیامد نامطلوب در کووید ۱۹ مرتبط می باشد (۱۲). در

مطالعه Lippi گزارش شده است که غلظت های پایین سدیم، پتاسیم و کلسیم با شدت بیماری کووید ۱۹ مرتبط است (۱۳). در یک مطالعه مورد-شاهدی بیان شده است که هیپوناترمی و هیپوکالمی به طور مستقل با عفونت کووید ۱۹ در افراد مراجعه کننده به بخش اورژانس ارتباط دارد (۱۴). در خصوص ارتباط بین الکترولیت های بدن با ابتلا به کووید یا شدت این بیماری شواهد متناقضی وجود دارد که ترکیب این نتایج می تواند به رفع ابهامات کمک نماید. یکی از روش های مطالعاتی که می تواند به این تناقضات پاسخ دهد، مرور سیستماتیک و متآنالیز می باشد. یک مطالعه متآنالیز با ترکیب نتایج چند مطالعه اولیه که تعداد نمونه بیش تری را در بر می گیرد، توان بالاتری در اثبات فرضیه خواهد داشت. بر این اساس هدف مطالعه حاضر برآورد ارتباط بین شاخص های الکترولیتی با ابتلا به کووید ۱۹ و شدت بیماری با استفاده از مرور سیستماتیک و متآنالیز می باشد.

مواد و روش ها

این مطالعه بر اساس راهنمای پریسما تدوین شده است. معیارهای ورود و خروج: معیارهای ورود و خروج بر اساس PI(E)CO تعیین شده است که برای هر هدف به شرح زیر بوده است:

جهت هدف ارتباط بین اختلالات الکترولیت با ابتلا به کووید ۱۹، P یا جمعیت شامل بیماران مبتلا به کووید ۱۹ می باشد. مواجهه (E) شامل سطح سرمی شاخص های مختلف الکترولیتی می باشد. گروه مقایسه (C) شامل افرادی که مبتلا به کووید نبودند، O شامل میانگین تفاوت استاندارد شده سطح سرمی شاخص های مختلف الکترولیتی بین مبتلایان به کووید و گروه کنترل بوده است. جهت هدف ارتباط بین اختلالات الکترولیت با مرگ در مبتلایان به کووید ۱۹، P یا جمعیت شامل بیماران مبتلا به کووید ۱۹ می باشد. مواجهه (E) شامل سطح سرمی شاخص های مختلف الکترولیتی می باشد. گروه مقایسه (C) شامل مبتلایان به کووید فوت نشده

بیش تری از مطالعات بررسی گردید. جهت مدیریت منابع از اندنوت بهره گیری شد.

انتخاب مطالعات: ابتدا مستندات تکراری حذف شد. فرایند غربالگری مقالات با بررسی عنوان و چکیده مطالعات اولیه انجام گرفت. بدین ترتیب با بررسی عنوان و چکیده مقالات غیرمرتبط حذف شدند. فول تکست (متن کامل) مقالات جهت تطبیق با معیارهای ورود و خروج دریافت شد. این فرایند توسط دو نفر انجام گرفت. موارد تناقض بین دو نفر توسط نفر سوم (موسی زاده) مورد بررسی قرار گرفت و تصمیم نهایی اتخاذ شد.

استخراج داده‌ها: استخراج داده‌ها توسط دو نفر به طور مستقل انجام گرفت. سه گروه متغیرها استخراج شده از مطالعات اولیه شامل نام فامیلی نویسنده اول، عنوان مقاله، نام ژورنال، سال انتشار، محل انجام مطالعه، زبان انتشار، حجم نمونه در گروه مورد، حجم نمونه در گروه کنترل، میانگین و انحراف معیار سطح سرمی شاخص‌های الکترولیتی، منبع انتخاب موردها و گروه کنترل، متغیرهای همسان سازی شده بین گروه مورد و کنترل بوده است.

Risk of Bias : Risk of Bias با استفاده از چک

لیست The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) انجام گرفته است. این چک لیست سه بخش Selection، Comparability و Exposure دارد. نمره چک لیست بین ۹-۰ می‌باشد. نمره کم‌تر از ۵ از مطالعه خارج شدند. معیار Selection حداکثر ۴ نمره، معیار Comparability حداکثر ۲ نمره و معیار Exposure حداکثر ۳ نمره دارد (۱۵). ارزیابی توسط دو نفر به طور مستقل ارائه شده‌اند.

روش‌های آماری

برای آنالیز داده‌ها از نرم‌افزار Stata ver. 11 استفاده شد. شاخص ناهمگونی بین مطالعات با استفاده از آزمون کوکران (Q) و I² تعیین گردید. از دستور متان، مدل اثر تصادفی و روش واریانس معکوس و آماره کوهن برای برآورد تفاضل استاندارد شده میانگین سطح سرمی شاخص‌های الکترولیتی در گروه مورد در مقایسه با

است، O شامل میانگین تفاوت استاندارد شده سطح سرمی شاخص‌های مختلف الکترولیتی بین مبتلایان به کووید فوت شده و فوت نشده بوده است. جهت هدف ارتباط بین اختلالات الکترولیت با شدت بیماری در مبتلایان به کووید ۱۹، P یا جمعیت شامل بیماران مبتلا به کووید ۱۹ می‌باشد. مواجهه (E) شامل سطح سرمی شاخص‌های مختلف الکترولیتی می‌باشد. گروه مقایسه (C) شامل مبتلایان به کووید با فرم خفیف و متوسط بیماری (به طور کلی شامل مبتلایان به کووید ۱۹ بدون نیاز به بستری در ICU و یا بدون نیاز به ونتیلاتور) است، O شامل میانگین تفاوت استاندارد شده سطح سرمی شاخص‌های مختلف الکترولیتی بین مبتلایان به کووید ۱۹ با فرم شدید و غیرشدید بوده است. همچنین نوع مطالعات شامل مطالعات که نوع مطالعه را همگروهی، مورد-شاهدی و توصیفی یا مقطعی ذکر کرده‌اند، می‌باشد. لازم به ذکر است، مطالعات مقطعی و توصیفی وارد این مرورسیستماتیک و متآنالیز شده‌اند که نتایج را بر حسب دو گروه مورد و گروه مقایسه گزارش کرده باشند. همچنین مطالعات انتشار شده از دسامبر ۲۰۱۹ تا ۱۳ سپتامبر ۲۰۲۱ جزو معیارهای ورود بوده است. زبان انتشار مستندات انگلیسی و فارسی بوده است. محل انجام مطالعات اولیه شامل تمام کشورها بوده است.

استراتژی جستجو: پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Science direct، Scopus و موتور جستجوی گوگل اسکولار و بانک اطلاعات نشریات ایران با استفاده از کلیدواژه منتخب در MeSH و معادل فارسی آن‌ها و عملگرهای OR، AND و NOT مورد جستجو قرار گرفتند. استراتژی جستجو شامل کلیدواژه‌ها به شرح زیر بوده است:

Sodium، Potassium، Bicarbonate، chloride، Calcium، Hyponatremia، Hypocalcemia، electrolyte، COVID-19، SARS-CoV-2، Cohort، Case-control، Cross-sectional و همچنین لیست منابع مطالعات انتشار یافته برای افزایش حساسیت جستجو و انتخاب تعداد

دولیکشن، تعداد ۵۶۵۸ مستند باقی ماند. با بررسی عنوان و چکیده مستندات باقی مانده، تعداد ۱۵۰ مورد از مستندات مرتبط تشخیص داده شدند. در ادامه با بررسی فول تکست‌ها تعداد ۱۳۸ مقاله خارج شدند. نهایتاً پس از ارزیابی کیفیت و risk of Bias تعداد ۱۲ مقاله وارد فرایند مرور سیستماتیک و متاآنالیز شدند (فلوچارت شماره ۱ و جدول شماره ۱). لازم به ذکر است، بر اساس نتایج ارزیابی کیفیت، هر ۱۲ مقاله، نمره حداقلی را کسب نمودند.

گروه کنترل استفاده شد. برآورد نقطه‌ای تفاضل استاندارد شده میانگین سطح سرمی شاخص‌های الکترولیتی با فاصله اطمینان ۹۵ درصد در نمودار انباشت (forest plots) محاسبه شدند که در این نمودار اندازه مربع نشان دهنده وزن هر مطالعه و خطوط دو طرف آن فاصله اطمینان ۹۵ درصد را نشان می‌دهد. مواردی که فاصله اطمینان صفر را در بر نگرفته است، تفاوت مشاهده شده از نظر آماری معنی‌دار قلمداد شد.

یافته‌ها

نتایج جستجو

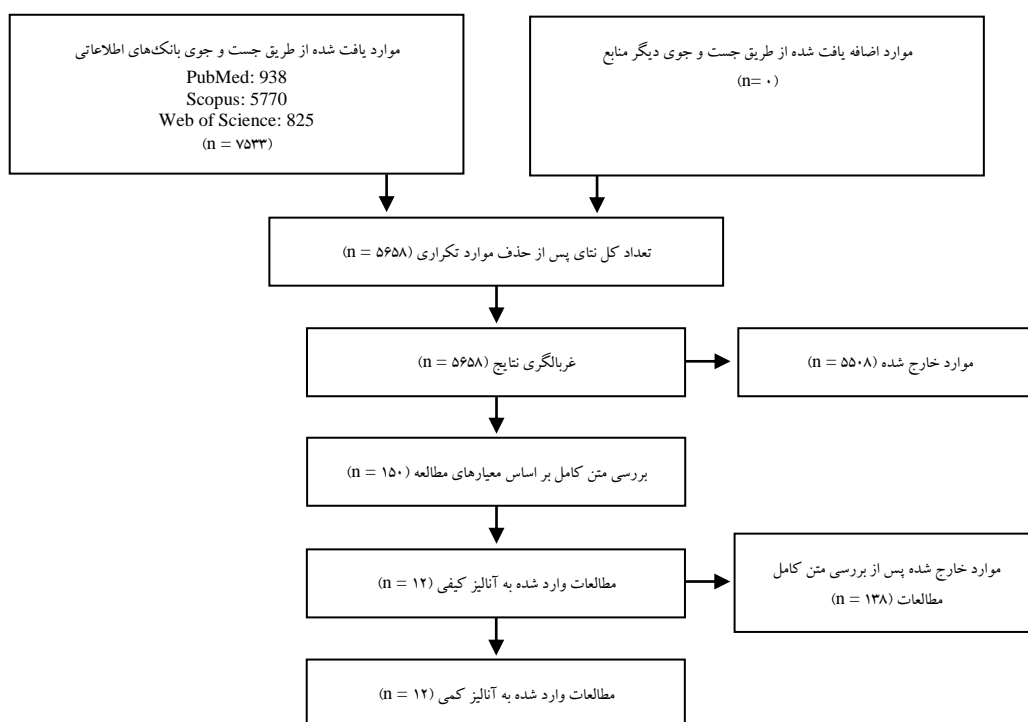
با جستجو در پایگاه‌های ذکر شده در بخش روش کار، تعداد ۷۵۳۳ مستند شناسایی شد که بعد از حذف

الف: ارتباط بین اختلالات الکترولیت با فوت مبتلایان به کووید ۱۹

در سه مطالعه ارتباط بین سطح سرمی سدیم با فوت مبتلایان به کووید مورد بررسی قرار گرفت.

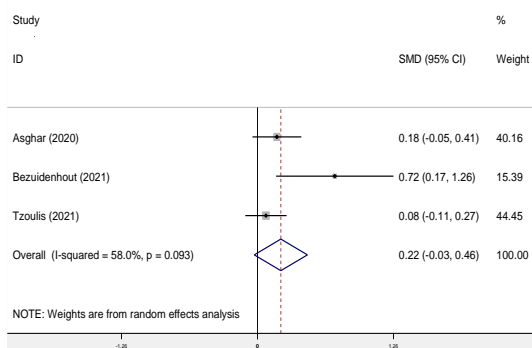
جدول شماره ۱: ویژگی‌های مطالعات اولیه وارد شده به مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز ارتباط بین اختلالات الکترولیت و کووید

ردیف	نام فامیلی نویسنده اول	زمان انتشار	مکان انجام مطالعه	نمره ارزیابی کیفیت	متغیر مورد بررسی (سدیم، پتاسیم و ...)	نوع پیامد (ابتلا، مرگ، بستری در ICU و ...)	تعداد نمونه	میانگین	انحراف معیار	تعداد نمونه	میانگین	انحراف معیار	گروه کنترل	انحراف معیار
۱	De carvalho	۲۰۲۱	فرانسه	سدیم	ابتلا	۵۹۴	۱۳۸	۴,۴۴	۵۹۴	۱۳۹	۲,۹۶۲	۱۳۹	۲,۹۶۲	۱۳۹
				پتاسیم	ابتلا	۵۹۴	۳,۹۳	۰,۵۱۸	۵۹۴	۴,۰۱۶	۰,۳۰۷	۴,۰۱۶	۰,۳۰۷	۴,۰۱۶
				کلر	ابتلا	۵۹۴	۱۰۰,۳۳	۵,۱۸۵	۵۹۴	۱۰۲	۴,۴۴۴	۱۰۲	۴,۴۴۴	۱۰۲
۲	Pal	۲۰۲۱	هند	کلسیم	ابتلا	۷۲	۲,۱۵	۰,۱	۷۲	۲,۳۷۵	۰,۱۲۵	۲,۳۷۵	۰,۱۲۵	۲,۳۷۵
۳	Raesi	۲۰۲۰	ایران	سدیم	ابتلا	۹۱	۱۳۶,۹۷	۳,۳۴	۱۶۹	۱۴۱,۶	۱,۳	۱۴۱,۶	۱,۳	۱۴۱,۶
				کلسیم	ابتلا	۹۱	۲,۰۹	۰,۱۴۲۵	۱۶۹	۲,۱۹۷۵	۰,۳۵	۲,۱۹۷۵	۰,۳۵	۲,۱۹۷۵
				پتاسیم	ابتلا	۹۱	۴,۰۸	۰,۳۷	۱۶۹	۴,۴۶	۰,۵۷	۴,۴۶	۰,۵۷	۴,۴۶
۴	Asghar	۲۰۲۰	پاکستان	سدیم	مرگ	۱۰۴	۱۳۹,۲۵	۸,۵۴	۲۶۹	۱۳۸,۰۹	۵,۴۴	۱۳۸,۰۹	۵,۴۴	۱۳۸,۰۹
				پتاسیم	مرگ	۱۰۴	۴,۰۵	۰,۸۳	۲۶۹	۴,۱۹	۰,۹۳	۴,۱۹	۰,۹۳	۴,۱۹
				کلر	مرگ	۱۰۴	۱۰۲,۵	۷,۲۳	۲۶۹	۱۰۳,۱۴	۵,۴۷	۱۰۳,۱۴	۵,۴۷	۱۰۳,۱۴
				بی کریئات	مرگ	۱۰۴	۱۹,۰۴	۴,۳۱	۲۶۹	۲۰,۳۶	۳,۵۱	۲۰,۳۶	۳,۵۱	۲۰,۳۶
۵	Bezuidenhout	۲۰۲۱	آفریقای جنوبی	سدیم	مرگ	۲۵	۱۴۴,۳۳	-۱۱,۱۱	۳۱	۱۳۸,۶۶	۳,۷۰۳۷	۱۳۸,۶۶	۳,۷۰۳۷	۱۳۸,۶۶
				پتاسیم	مرگ	۲۵	۴,۳۶	۰,۸۸	۳۱	۴,۱۳	۰,۵۱۸	۴,۱۳	۰,۵۱۸	۴,۱۳
				بی کریئات	مرگ	۲۵	۲۶,۱۶	۲,۶۶	۳۱	۲۷,۵	۲,۲۹۶	۲۷,۵	۲,۲۹۶	۲۷,۵
۶	Cui	۲۰۲۰	چین	کلسیم	مرگ	۱۹۹	۲۰,۷۶	۰,۱۲۵	۶۳۷	۲,۱۵	۰,۱۱۸	۲,۱۵	۰,۱۱۸	۲,۱۵
۷	Tzoulis	۲۰۲۱	بریتانیا	سدیم	مرگ	۱۵۲	۱۳۷,۶۶	۵,۱۸۵	۳۳۶	۱۳۷,۳۳	۳,۷	۱۳۷,۳۳	۳,۷	۱۳۷,۳۳
				پتاسیم	مرگ	۱۵۲	۴,۳۱	۰,۵۷	۳۳۶	۴,۱۶	۰,۴۴	۴,۱۶	۰,۴۴	۴,۱۶
۸	Bennouar	۲۰۲۰	الجزایر	سدیم	بیماری شدید	۱۴۳	۱۳۲,۴	۵,۹	۱۸۷	۱۳۵	۴,۲	۱۳۵	۴,۲	۱۳۵
				پتاسیم	بیماری شدید	۱۴۳	۴,۳	۰,۹۵	۱۸۷	۴,۰۷	۰,۵	۴,۰۷	۰,۵	۴,۰۷
۹	Feng	۲۰۲۰	چین	سدیم	بیماری شدید	۲۰	۱۴۲,۷۲	۵,۹۸۵	۹۴	۱۳۸,۶۲	۷,۶۶۸	۱۳۸,۶۲	۷,۶۶۸	۱۳۸,۶۲
				کلسیم	بیماری شدید	۲۰	۲,۰۴	۰,۲	۹۴	۲,۱۷	۰,۱۶	۲,۱۷	۰,۱۶	۲,۱۷
				پتاسیم	بیماری شدید	۲۰	۳,۹۷۳	۰,۵۷	۹۴	۴,۱	۰,۵۸۵	۴,۱	۰,۵۸۵	۴,۱
				کلر	بیماری شدید	۲۰	۱۰۲,۶۱	۷,۲	۹۴	۱۰۰,۰۳	۴,۴۵	۱۰۰,۰۳	۴,۴۵	۱۰۰,۰۳
۱۰	Lu	۲۰۲۰	چین	سدیم	بیماری شدید	۱۰۸	۱۳۹,۶	۳,۷۷	۱۹۶	۱۴۰,۱۳	۳,۰۳۷	۱۴۰,۱۳	۳,۰۳۷	۱۴۰,۱۳
				کلسیم	بیماری شدید	۱۰۸	۲,۱	۰,۱۴۸	۱۹۶	۲,۲۶	۰,۰۷۴	۲,۲۶	۰,۰۷۴	۲,۲۶
				پتاسیم	بیماری شدید	۱۰۸	۴	۰,۵۹۲	۱۹۶	۴,۰۳	۰,۵۱۸	۴,۰۳	۰,۵۱۸	۴,۰۳
۱۱	Xiong	۲۰۲۰	چین	سدیم	بیماری شدید	۵۵	۱۳۷,۳۶	۳,۳۳	۶۱	۱۳۹,۹۶	۲,۵۹۲	۱۳۹,۹۶	۲,۵۹۲	۱۳۹,۹۶
				کلسیم	بیماری شدید	۵۵	۲,۰۷۳	۰,۰۸۱	۶۱	۲,۱۷	۰,۱۴	۲,۱۷	۰,۱۴	۲,۱۷
				پتاسیم	بیماری شدید	۵۵	۴	۰,۵۱۸	۶۱	۳,۹	۰,۵۹۲	۳,۹	۰,۵۹۲	۳,۹
				کلر	بیماری شدید	۵۵	۱۰۱,۷۳	۳,۴۰۷	۶۱	۱۰۳,۸۶	۳,۶۲۹	۱۰۳,۸۶	۳,۶۲۹	۱۰۳,۸۶
۱۲	Chen	۲۰۲۰	چین	پتاسیم	بیماری شدید	۴۰	۳,۲	۰,۳	۱۳۵	۳,۵	۰,۴	۳,۵	۰,۴	۳,۵



فلوجارت شماره ۱: فرایند جستجو و انتخاب مقالات

نتایج مطالعات اولیه قابل ملاحظه بوده است ($P=0/007$)، $Q: 9/96$ ، $I^2: 79/9$ درصد) ترکیب نتایج این سه مطالعه با مدل اثر تصادفی، میانگین تفاوت استاندارد شده سطح سرمی پتاسیم بین دو گروه فوت شده و فوت نشده مبتلایان به کووید برابر ($0/50$ ، $CI: -0/22$ ، 95 درصد) $0/14$ برآورد شده است (نمودار شماره ۲).

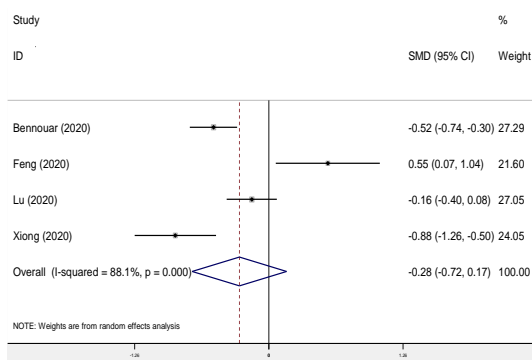


نمودار شماره ۱: نمودار انباشت میانگین تفاوت استاندارد شده سطح سرمی سدیم بین دو گروه مبتلایان به کووید فوت شده و فوت نشده در هر یک از مطالعات اولیه و برآورد کلی

در هر سه مطالعه میزان سدیم در افراد فوت شده بیش تر از افراد فوت نشده بوده است که در یک مطالعه (مطالعه Bezuidenhout) این تفاوت از نظر آماری معنی دار بوده است. همچنین براساس نتایج آزمون های Q و I^2 ناهمگونی بین نتایج مطالعات اولیه بینابینی بوده است ($P=0/093$ ، $Q: 4/76$ ، $I^2: 58$ درصد). ترکیب نتایج این سه مطالعه با مدل اثر تصادفی، میانگین تفاوت استاندارد شده سطح سرمی سدیم بین دو گروه فوت شده و فوت نشده مبتلایان به کووید برابر ($0/46$) برآورد شده است (نمودار شماره ۱).

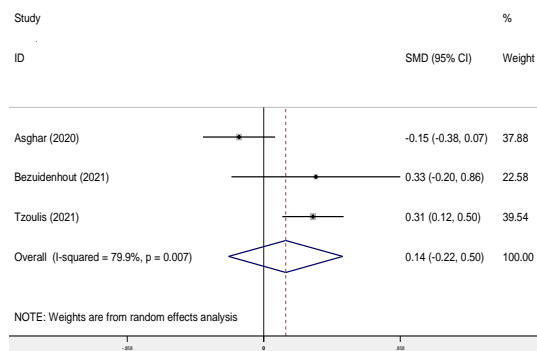
در سه مطالعه ارتباط بین سطح سرمی پتاسیم با فوت مبتلایان به کووید مورد بررسی قرار گرفت. در هر سه مطالعه میزان پتاسیم در افراد فوت شده بیش تر از افراد فوت نشده بوده است که در یک مطالعه (مطالعه Tzoulis) این تفاوت از نظر آماری معنی دار بوده است. همچنین براساس نتایج آزمون های Q و I^2 ناهمگونی بین

Bennouar و Xiong این تفاوت از نظر آماری معنی دار بوده است. لازم به ذکر است در یک مطالعه نیز (مطالعه Feng) میزان سدیم در افراد با بیماری شدید به طور معنی داری بیش تر از مبتلایان به کووید متوسط و خفیف بوده است. همچنین براساس نتایج آزمون‌های Q و I-square ناهمگونی بین نتایج مطالعات اولیه زیاد بوده است ($P < 0.001$, $Q: 25/23$, $I\text{-square}$: درصد ۸۸/۱). با ترکیب نتایج این چهار مطالعه با مدل اثر تصادفی، میانگین تفاوت استاندارد شده سطح سرمی سدیم بین دو گروه مبتلایان به کووید شدید و غیر شدید برابر $(0/17, -0/72)$ CI ۹۵ درصد $0/28$ برآورد شده است (نمودار شماره ۳).



مودار شماره ۳: نمودار انباشت میانگین تفاوت استاندارد شده سطح سرمی سدیم بین دو گروه مبتلایان به کووید شدید و غیر شدید در هر یک از مطالعات اولیه و برآورد کلی

در سه مطالعه ارتباط بین سطح سرمی کلسیم با شدت بیماری کووید مورد بررسی قرار گرفت. در هر سه مطالعه میزان کلسیم در افراد با بیماری شدید به طور معنی داری کم تر از مبتلایان به کووید متوسط و خفیف بوده است. همچنین براساس نتایج آزمون‌های Q و I-square ناهمگونی بین نتایج مطالعات اولیه زیاد بوده است ($P = 0.003$, $Q: 11/48$, $I\text{-square}$: درصد ۸۲/۶). با ترکیب نتایج این سه مطالعه با مدل اثر تصادفی، میانگین تفاوت استاندارد شده سطح سرمی کلسیم بین دو گروه مبتلایان به کووید شدید و غیر شدید برابر $(0/55, -1/58)$ CI ۹۵ درصد $1/07$ برآورد شده است (نمودار شماره ۴).



نمودار شماره ۴: نمودار انباشت میانگین تفاوت استاندارد شده سطح سرمی پتاسیم بین دو گروه مبتلایان به کووید فوت شده و فوت نشده در هر یک از مطالعات اولیه و برآورد کلی

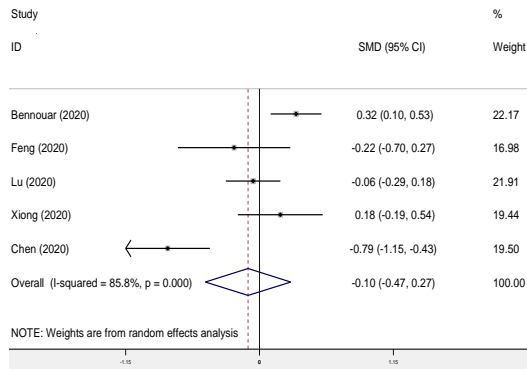
در دو مطالعه Asghar و Bezuidenhout ارتباط

بین سطح سرمی بیکربنات با فوت مبتلایان مورد بررسی قرار گرفت که در هر دو مطالعه میانگین سطح سرمی بیکربنات در گروه مبتلایان به کووید فوت شده به طور معنی داری کم تر از مبتلایان به کووید فوت نشده بوده است. با ترکیب نتایج این دو مطالعه، میانگین تفاوت استاندارد شده این سرم بین مبتلایان به کووید فوت شده و فوت نشده برابر $(0/17, -0/59)$ CI ۹۵ درصد $0/38$ بوده است. در یک مطالعه (مطالعه Cui) ارتباط بین سطح سرمی کلسیم با فوت مبتلایان مورد بررسی قرار گرفت که میانگین تفاوت استاندارد شده این سرم بین مبتلایان به کووید فوت شده و فوت نشده برابر $(0/46, -0/78)$ CI ۹۵ درصد $0/62$ بوده است. در یک مطالعه هم (مطالعه Asghar) ارتباط بین سطح سرمی کلراید با فوت مبتلایان بررسی شد که میانگین تفاوت استاندارد شده این سرم بین مبتلایان به کووید فوت شده و فوت نشده برابر $(0/12, -0/33)$ CI ۹۵ درصد $0/11$ بوده است.

ب: ارتباط بین اختلالات الکترولیت با شدت بیماری در مبتلایان به کووید ۱۹

در چهار مطالعه ارتباط بین سطح سرمی سدیم با شدت بیماری کووید مورد بررسی قرار گرفت. در سه مطالعه میزان سدیم در افراد با بیماری شدید کم تر از مبتلایان به کووید متوسط و خفیف بوده است که در مطالعه

است. با ترکیب نتایج این دو مطالعه با مدل اثر تصادفی، میانگین تفاوت استاندارد شده سطح سرمی کلراید بین دو گروه مبتلایان به کووید ۱۹ شدید و غیرشدید برابر (۱/۰۴، -۱/۱۵ CI: ۹۵ درصد) ۰/۰۶ برآورد شده است.

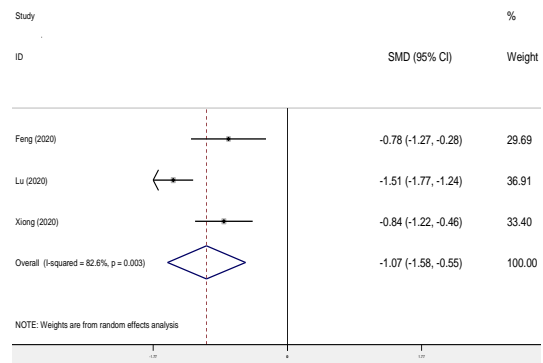


نمودار شماره ۵: نمودار انباشت میانگین تفاوت استاندارد شده سطح سرمی پتاسیم بین دو گروه مبتلایان به کووید شدید و غیرشدید در هر یک از مطالعات اولیه و برآورد کلی

ج: ارتباط بین اختلالات الکترولیت با ابتلا به کووید ۱۹

در دو مطالعه De Carvalho و Raesi ارتباط بین سطح سرمی سدیم مبتلایان به کووید با گروه کنترل مورد مقایسه گرفت که در هر دو مطالعه سطح سرمی سدیم در گروه مورد به طور معنی داری کم تر از گروه کنترل بوده است. با ترکیب نتایج این دو مطالعه، میانگین تفاوت استاندارد شده سطح سرمی سدیم مبتلایان به کووید با گروه کنترل برابر (۰/۶۲، -۲/۹۳ CI: ۹۵ درصد) ۱/۱۶ بوده است.

در دو مطالعه Pal و Raesi ارتباط بین سطح سرمی کلسیم مبتلایان به کووید با گروه کنترل مورد مقایسه گرفت که در هر دو مطالعه سطح سرمی کلسیم در گروه مورد به طور معنی داری کم تر از گروه کنترل بوده است. با ترکیب نتایج این دو مطالعه، میانگین تفاوت استاندارد شده سطح سرمی کلسیم مبتلایان به کووید با گروه کنترل برابر (۰/۰۰، ۱/۴۵ CI: ۹۵ درصد) ۰/۷۲ بوده است. همچنین در یک مطالعه (مطالعه De Carvalho) ارتباط بین سطح سرمی کلراید مبتلایان به کووید با



نمودار شماره ۴: نمودار انباشت میانگین تفاوت استاندارد شده سطح سرمی کلسیم بین دو گروه مبتلایان به کووید شدید و غیرشدید در هر یک از مطالعات اولیه و برآورد کلی

در پنج مطالعه ارتباط بین سطح سرمی پتاسیم با شدت بیماری کووید مورد بررسی قرار گرفت. در سه مطالعه میزان پتاسیم در افراد با بیماری شدید کم تر از مبتلایان به کووید متوسط و خفیف بوده است که در مطالعه Chen این تفاوت از نظر آماری معنی دار بوده است. لازم به ذکر است در دو مطالعه هم میزان پتاسیم در افراد با بیماری شدید بیش تر از مبتلایان به کووید متوسط و خفیف بوده است که این تفاوت در مطالعه Bennouar از نظر آماری معنی دار بوده است. همچنین براساس نتایج آزمون های Q و I-square ناهمگونی بین نتایج مطالعات اولیه زیاد بوده است (P < ۰/۰۰۱، Q: ۲۸/۱۱، I-square: ۸۵/۸ درصد). با ترکیب نتایج این پنج مطالعه با مدل اثر تصادفی، میانگین تفاوت استاندارد شده سطح سرمی پتاسیم بین دو گروه مبتلایان به کووید شدید و غیرشدید برابر (۰/۲۷، -۰/۴۷ CI: ۹۵ درصد) ۰/۱۰ برآورد شده است (نمودار شماره ۵). همچنین در دو مطالعه ارتباط بین سطح سرمی کلراید با شدت بیماری کووید مورد بررسی قرار گرفت. در یک مطالعه (مطالعه Xiong) میزان کلراید در افراد با بیماری شدید به طور معنی داری کم تر از مبتلایان به کووید ۱۹ متوسط و خفیف بوده است و در یک مطالعه دیگر (مطالعه Feng) میزان کلراید در افراد با بیماری شدید به طور معنی داری بیش تر از مبتلایان به کووید ۱۹ متوسط و خفیف بوده

نتیجه گرفته شد که سدیم از جمله مهم ترین نشانگرها برای مرگ میر و تهویه تهاجمی در مبتلایان به کووید ۱۹ است به طوری که کاهش حیات در بیماران با سدیم افزایش یافته در آن‌ها مرتبط است (۱۷،۱۶).

Xiong و همکاران در سال ۲۰۲۰ به منظور ارائه توضیحات به روز از ویژگی های بالینی و وضعیت قلبی-عروقی بیماران مبتلا به کووید ۱۹، مطالعه‌ای بر روی ۱۱۶ بیمار بستری مبتلا به کووید ۱۹ انجام دادند. در این مطالعه که پیامد شدت ابتلا به کووید مورد بررسی قرار گرفت، میانگین سدیم، پتاسیم، کلراید و کلسیم در گروه بیماری شدید، به ترتیب کم تر، کم تر، بیش تر و کم تر از گروه بیماری غیر شدید بوده است (۱۸).

Nakanishi و همکاران در سال ۲۰۲۰ علائم و پارامترهای هماتولوژیکی و بیوشیمیایی را در بیماران مبتلا به کووید با PCR مثبت و افراد سالم با PCR منفی را با یکدیگر مقایسه کردند. در بیماران مبتلا به کووید ۱۹، تیترا پتاسیم به طور قابل توجهی بیش تر و تیترا کلراید و کلسیم به طور قابل توجهی کم تر از گروه کنترل گزارش شد. همچنین تیترا سدیم بیش از ۳۰ درصد دچار کاهش شد. بیان علل پاتولوژیکی آن شاید آسان نباشد، اما می توان آن را اینگونه توجیه کرد که به این دلیل که ویروس Sars-CoV2 بیان ژن ACE2 را کاهش می دهد، در نتیجه به علت افزایش آنژیوتانسین ۲، باز جذب مایعات در توبول های کلیوی افزایش میابد (۱۹). در مطالعه مورد-شاهدی توسط ریسی و همکاران در سال ۲۰۲۱، به منظور مقایسه یافته های آزمایشگاهی به ویژه سطح الکترولیت ها بین گروه شاهد سالم و گروه مورد مبتلا به کووید ۱۹، ۲۶۰ بیمار وارد مطالعه شدند. مشاهده شد میانگین سطح سرمی کلسیم هنگام پذیرش در مبتلایان به کووید ۱۹ به طور قابل توجهی کم تر از گروه کنترل بود. همچنین مبتلایان به کووید ۱۹ سطح سرمی پتاسیم و سدیم کم تری در مقایسه با گروه کنترل داشتند. نتیجه گرفته شد که بیماران با سطح سرمی کلسیم پایین تر (هایپو کلسیمیا)، فرم شدیدتری از بیماری کووید ۱۹،

گروه کنترل مورد مقایسه گرفت که میانگین تفاوت استاندارد شده سطح سرمی کلراید مبتلایان به کووید با گروه کنترل برابر (۰/۲۳، ۰/۴۶ CI: ۹۵ درصد) ۰/۳۵ بوده است.

بحث

در این مطالعه متاآنالیز، ارتباط بین اختلالات الکترولیت با پیامدهای ابتلا به کووید، شدت بیماری در کووید و فوت به علت کووید مورد ارزیابی قرار گرفت. تعداد ۱۲ مطالعه وارد فرایند مرور سیستماتیک و متاآنالیز شدند. نتایج نشان داد سطح سرمی سدیم، کلسیم، پتاسیم و کلراید در مبتلایان به فرم شدید کووید ۱۹ به ترتیب ۰/۲۸، ۱/۰۷، ۰/۴۷ و ۰/۰۵ واحد کم تر از افراد مبتلا به فرم خفیف و متوسط (افراد بدون نیاز به ICU یا ونتیلاتور) می باشد که تفاوت های مشاهده شده در سطح سرمی کلسیم بین دو گروه از نظر آماری معنی دار بوده است. همچنین سطح سرمی سدیم و پتاسیم در مبتلایان به کووید ۱۹ فوت شده به ترتیب ۰/۲۲ و ۰/۱۴ واحد بیش تر از افراد مبتلا به فرم خفیف و متوسط (افراد بدون نیاز به ICU یا ونتیلاتور) و سطح سرمی بیکربنات در مبتلایان به کووید ۱۹ فوت شده ۰/۳۸ واحد کم تر از افراد مبتلا به فرم خفیف و متوسط می باشد که تفاوت های مشاهده شده در سطح سرمی بیکربنات بین دو گروه از نظر آماری معنی دار بوده است. لازم به ذکر است که سطح سرمی سدیم و کلسیم در مبتلایان به کووید ۱۹ به ترتیب ۱/۱۶ و ۰/۷۲ واحد کم تر از گروه کنترل (افراد غیر از کووید) بوده که تفاوت های مشاهده شده علیرغم بزرگ بودن اندازه اثر، از نظر آماری معنی دار نبوده است.

یکی از مقالات وارد شده به این مطالعه متاآنالیز، مطالعه Asghar و همکاران بود که در سال ۲۰۲۰ با حجم نمونه ۳۷۳ شامل بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با هدف شناسایی نقش نشانگرهای بیوشیمیایی مهم در پیش بینی نیاز به تهویه تهاجمی انجام شد. در این مطالعه

از دستگاه تنفسی است، در نتیجه بیماری های کلیوی ممکن است به علت ورود کووید ۱۹ به سلول های کلیه از طریق ACE2 ایجاد شود. دوم، رسوب کمپلکس های ایمنی از آنتی ژن ویروسی یا مکانیسم های موثر ایمونولوژیکی ناشی از ویروس ممکن است به کلیه آسیب برساند (۲۲). در نتیجه با دلایل گفته شده، آسیب به کلیه به علت بیماری کووید ۱۹ می تواند علتی در جهت توجیه اختلالات الکترولیت در افراد مبتلا به بیماری، مبتلایان به فرم شدید بیماری و افراد فوت شده در مقایسه با گروه کنترل باشد، هر چند که مطالعات پیش تری در این زمینه جهت بررسی علل پاتوفیزیولوژیکی این فرضیه مورد نیاز است.

از محدودیت های این متآنالیز تعداد اندک شواهد می باشد. با وجود این که اندازه اثر جهت بیش تر شاخص های الکترولیتی برآورد شده، بزرگ بوده است، ولی تفاوت ها از نظر آماری معنی دار نشده اند. همچنین مبهم بودن تقدم و تاخر زمانی بین شدت بیماری و تغییرات احتمالی آب و الکترولیت ها در بین مطالعات اولیه وارد شده به متآنالیز یکی دیگر از محدودیت های این متآنالیز بوده است که می بایست در در زمان طراحی مطالعات اولیه به این موضوع مهم توجه شود.

این متآنالیز نشان داد که پایین بودن سطح سرمی کلسیم و بیکربنات پیش بینی کننده های فرم شدید ابتلا به کووید از قبیل فوت، بستری در ICU و وابستگی به ونتیلاتور می باشد. نکته قابل ذکر این که هر چند تفاوت های مشاهده شده بین دو گروه مورد و کنترل جهت برخی شاخص های الکترولیتی علی رغم بزرگ بودن اندازه اثر معنی دار نشده، ولی مقادیر برآورد شده از نظر کلینیکی قابل توجه می باشد.

نرخ بالاتر بستری شدن در ICU و مرگ و میر را نشان دادند. سطح سرمی کلسیم می تواند به عنوان یک نشانگر پیش آگهی دهنده برای نرخ مرگ و میر مورد استفاده قرار گیرد (۲۰). در این مطالعه ارتباط بین کلسیمو کووید از نظر آماری قابل ملاحظه بوده است. در مطالعه Zhang و همکاران که بر روی بیماران مبتلا به کووید ۱۹ بستری در ICU انجام گرفت، بیان شد مکمل یاری کلسیم در این بیماران با کاهش ریسک مرگ همراه است. هر چند که هنوز با توجه به نقش های متنوع کلسیم در بدن و ناشناخته بودن آن ها، با قطعیت نمی توان علت این ارتباط را مشخص کرد و شواهد مشخصی برای آن وجود ندارد. به نظر می رسد با بررسی های انجام شده توسط مطالعات مختلف، علت آن ارتباط متقابل سطح سرمی کلسیم با نشانگر های التهابی از جمله اینترلوکین ۱ و اینترلوکین ۶ باشد که از جمله تنظیم کننده های مهم پاسخ های حاد در بیماری بحرانی هستند (۲۱).

در یک مطالعه کوهورت، شیوع بالای بیماری های کلیوی (۴۰ درصد) در بیماران بستری مبتلا به کووید ۱۹ مشاهده شد (۲۲). درگیری چند عضو از جمله کلیه، سیستم گوارشی، سیستم عصبی و ... مواردی است که در بیماری کووید ۱۹ اتفاق می افتد و حتی ممکن است منجر به نارسایی چند عضو شود (۲۳). بروز بیماری های کلیوی در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ ممکن است علل متفاوتی داشته باشد. اول این که، ممکن است ویروس کرونای جدید اثرات سیتوپاتیک مستقیم بر بافت کلیه اعمال کند. ویروس کرونا از طریق آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2) وارد سلول ها می شود. در توالی RNA در بافت انسانی بیان ژن ACE2 در اندام های ادراری تقریباً چند برابر بیش تر

References

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506.
- Novelli G, Biancolella M, Mehrian-Shai R, Erickson C, Godri Pollitt KJ, Vasiliou V, et al. COVID-19 update: the first 6 months of the pandemic. *Hum Genomics* 2020; 14(1): 48.

3. Liu Z, Magal P, Seydi O, Webb G. Understanding Unreported Cases in the COVID-19 Epidemic Outbreak in Wuhan, China, and the Importance of Major Public Health Interventions. *Biology* 2020; 9(3): 50.
4. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
5. Alsharif W, Qurashi A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. *Radiography* 2021; 27(2): 682-687.
6. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* 2020; 7(1): 4.
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18): 1708-1720.
8. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr* 2020; 87(4): 281-286.
9. Wilson N, Kvalsvig A, Barnard LT, Baker MG. Case-Fatality Risk Estimates for COVID-19 Calculated by Using a Lag Time for Fatality. *Emerg Infect Dis* 2020; 26(6): 1339-1441.
10. Balcı AK, Koksall O, Kose A, Armagan E, Ozdemir F, Inal T, et al. General characteristics of patients with electrolyte imbalance admitted to emergency department. *World J Emerg Med* 2013; 4(2): 113-116.
11. Tezcan ME, Dogan Gokce G, Sen N, Zorlutuna Kaymak N, Ozer RS. Baseline electrolyte abnormalities would be related to poor prognosis in hospitalized coronavirus disease 2019 patients. *New Microbes New Infect* 2020; 37: 100753.
12. Hou W, Zhang W, Jin R, Liang L, Xu B, Hu Z. Risk factors for disease progression in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Infect Dis (Lond)* 2020; 52(7): 498-505.
13. Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Clin Biochem* 2020; 57(3): 262-265.
14. De Carvalho H, Richard MC, Chouihed T, Goffinet N, Le Bastard Q, Freund Y, et al. Electrolyte imbalance in COVID-19 patients admitted to the Emergency Department: a case-control study. *Intern Emerg Med* 2021; 16(7): 1945-1950.
15. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010; 25(9): 603-605.
16. Asghar MS, Kazmi SJH, Khan NA, Akram M, Jawed R, Rafaey W, et al. Role of biochemical markers in invasive ventilation of coronavirus disease 2019 patients: multinomial regression and survival analysis. *Cureus* 2020; 12(8): e10054.
17. Fominskiy EV, Scandroglio AM, Monti G, Calabrò MG, Landoni G, Dell'Acqua A, et al. Prevalence, characteristics, risk factors, and outcomes of invasively ventilated COVID-19 patients with acute kidney injury and renal replacement therapy. *Blood Purification* 2021; 50(1): 102-109.
18. Xiong S, Liu L, Lin F, Shi J, Han L, Liu H, et al. Clinical characteristics of 116 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *BMC Infect Dis* 2020; 20(1): 787.

19. Nakanishi H, Suzuki M, Maeda H, Nakamura Y, Ikegami Y, Takenaka Y, et al. Differential diagnosis of COVID-19: importance of measuring blood lymphocytes, serum electrolytes, and olfactory and taste functions. *Tohoku J Exp Med* 2020; 252(2): 109-119.
20. Raesi A, Dezaki ES, Moosapour H, Saeidifard F, Habibi Z, Rahmani F, et al. Hypocalcemia in Covid-19: a prognostic marker for severe disease. *Iran J Pathol* 2021; 16(2): 144-153.
21. Zhang Z, Chen K, Ni H. Calcium supplementation improves clinical outcome in intensive care unit patients: a propensity score matched analysis of a large clinical database MIMIC-II. *Springer Plus* 2015; 4(1): 594.
22. 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 Int* 2020; 97(5): 829-838.
23. Thakur V, Ratho RK, Kumar P, Bhatia SK, Bora I, Mohi GK, et al. Multi-organ involvement in COVID-19: beyond pulmonary manifestations. *J Clin Med* 2021; 10(3): 446.