

## Comparing Clinical and Para-clinical Findings and Risk Factors among COVID-19 Survived and Deceased Patients in North of Iran, 2019-2020

Farhang Babamahmoodi<sup>1</sup>,  
Fatemeh Ahangarkani<sup>2</sup>,  
Jamshid Yazdani Charati<sup>3</sup>,  
Ahmad Alikhani<sup>4</sup>,  
Mahbobeh Hatami<sup>5</sup>,  
Leila Delavarian<sup>6</sup>,  
Somayeh Emadi<sup>6</sup>,  
Azadeh Nikseresht<sup>7</sup>

- <sup>1</sup> Professor, Department of Infectious Diseases, Antimicrobial Resistance Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
- <sup>2</sup> Assistant Professor, Antimicrobial Resistance Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
- <sup>3</sup> Professor, Department of Biostatistics, Health Sciences Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
- <sup>4</sup> Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Antimicrobial Resistance Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
- <sup>5</sup> PhD Student in Health Information Management, Antimicrobial Resistance Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
- <sup>6</sup> BSC in Nursing, Antimicrobial Resistance Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
- <sup>7</sup> Resident in Infectious Diseases and Tropical Medicine, Antimicrobial Resistance Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received May 10, 2021 ; Accepted August 30, 2021)

### Abstract

**Background and purpose:** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an emerging infectious disease that was first reported in December 2019 in China and spread rapidly around the world. The aim of this study was to compare clinical and laboratory findings and disease outcome between survived and deceased COVID-19 patients admitted to Qaemshahr Razi Hospital, Iran.

**Materials and methods:** In this retrospective study, demographic, clinical, paraclinical, and treatment information of hospitalized COVID-19 patients were analyzed. Logistic regression analysis was performed using SPSS V25.

**Results:** Among 1013 COVID-19 patients, 145 (14.3%) died. Mortality rate was significantly higher in patients older than 65 years of age (54.5%) ( $P= 0.0001$ ). Comorbidities was seen in 631 patients (62.4%). Mortality rate was significantly higher in patients with hypertension ( $P= 0.005$ ), diabetes ( $P<0.05$ ), congestive heart failure ( $P< 0.0001$ ), and chronic kidney disease and chronic lung disease ( $P<0.0001$ ). Most deceased patients had low oxygen saturation ( $<90\%$ ) (25.5%) that required assisted mechanical ventilation (61.4%) and were admitted to Intensive Care Units (66.9%). There were significant differences between survived and deceased COVID-19 patients in leukocytosis ( $P= 0.001$ ) lymphopenia, ( $P= 0.003$ ), creatinine level ( $P< 0.0001$ ), and lactate dehydrogenase  $> 250$  (U/L) ( $P<0.0001$ ).

**Conclusion:** COVID-19 pandemic indicates high infectivity of the virus. Currently, there is no definitive treatment against the virus, so, findings associated with COVID-19 mortality could be of great help in early diagnosis of high-risk individuals and applying appropriate therapeutic interventions.

**Keywords:** COVID-19, comorbidity, survival, mortality

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (201): 70-82 (Persian).

\* **Corresponding Author:** Azadeh Nikseresht - Antimicrobial Resistance Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: dr.niksereshtazadeh079@gmail.com)

## مقایسه یافته های کلینیکی، پاراکلینیکی و عوامل خطر در بیماران بهبودیافته و فوت شده مبتلا به COVID-19 در شمال ایران، 1398-1399

فرهنگ بابامحمودی<sup>1</sup>  
فاطمه آهنگرکانی<sup>2</sup>  
جمشید یزدانی چراتی<sup>3</sup>  
احمد علیخانی<sup>4</sup>  
محبوبه حاتمی<sup>5</sup>  
لیلا دلاوریان<sup>6</sup>  
سمیه عمادی<sup>6</sup>  
آزاده نیک سرشت<sup>7</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** COVID-19 بیماری نوظهوری است که در دسامبر 2019 در چین گزارش شده و به سرعت در سرتاسر جهان گسترش یافت. هدف از این مطالعه، مقایسه یافته های بالینی و آزمایشگاهی و درمان در بیماران بهبود یافته و فوت شده COVID-19 بستری در بیمارستان رازی قائمشهر می باشد.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه گذشته نگر، اطلاعات دموگرافیک، بالینی، آزمایشگاهی و درمانی بیماران COVID-19 بستری در بیمارستان رازی قائمشهر مورد بررسی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک با استفاده از نرم افزار آماری SPSS VER.25 انجام شد.

**یافته ها:** از 1013 بیمار COVID-19 بستری شده، 145 نفر (14/3 درصد) فوت شدند. میزان فوت در افراد بالای 65 سال (54/5 درصد) به طور معنی داری نسبت به بهبود یافته ها بالاتر بود ( $P=0/001$ ). 631 نفر (62/4 درصد) بیماری زمینه ای همراه داشتند. میزان فوت در بین بیماران فشارخون بالا ( $P=0/005$ )، دیابت ( $P<0/05$ )، نارسایی قلبی ( $P<0/0001$ )، بیماری مزمن کلیوی و بیماری مزمن ریوی ( $P<0/0001$ )، به طور معنی داری نسبت به بهبود یافته ها بیشتر بود. در کل بیماران بستری، اکثر افراد فوتی میزان اکسیژن خون کم تر از 90 درصد (25/5 درصد) داشته و نیاز به تهویه کمکی (61/4 درصد) و مراقبت ویژه (66/9 درصد) داشتند. تفاوت آماری معنی داری در افراد فوتی نسبت به بهبود یافته ها در پارامترهای آزمایشگاهی، لکوسیتوز ( $P=0/001$ )، لنفوپنی ( $P=0/003$ )، افزایش کراتینین ( $P<0/0001$ ) و لاکتات دهیدروژناز ( $P<0/0001$ ) وجود داشت.

**استنتاج:** پاندمی COVID-19 بیانگر سرایت بالای این ویروس بوده و با توجه به نبود درمان قطعی علیه این ویروس، یافته های مرتبط با فوت بیماران، می تواند به تشخیص زود هنگام افراد پرخطر و اعمال مداخلات درمانی مناسب کمک کند.

**واژه های کلیدی:** COVID-19، بیماری زمینه ای، بهبود یافته، مرگ و میر

### مقدمه

کروناویروس ها نوعی پاتوژن بیماری زا هستند که در طول سال های متمادی بیماری های مختلفی در انسان ایجاد کرده اند. بیماری کووید-19 به نوع جدیدی از کروناویروس ها، نسبت داده می شود که در اوایل دسامبر

**مؤلف مسئول:** آزاده نیک سرشت - ساری: مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، پژوهشکده بیماری های واگیر E-mail: dr.nikereshtazadeh079@gmail.com

1. استاد، گروه بیماری های عفونی، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، پژوهشکده بیماری های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. استادیار، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، پژوهشکده بیماری های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. استاد، گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، پژوهشکده اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
4. دانشیار، گروه بیماری های عفونی، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، پژوهشکده بیماری های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
5. دانشجو دکتری مدیریت اطلاعات سلامت، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، پژوهشکده بیماری های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
6. کارشناس پرستاری، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، پژوهشکده بیماری های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
7. دستیار بیماری های عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، پژوهشکده بیماری های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: 1400/2/20 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1400/3/19 تاریخ تصویب: 1400/6/8

2019 در شهر ووهان در استان هوبئی چین شناسایی شد و در سراسر جهان گسترش پیدا کرد. سازمان جهانی بهداشت (WHO) در فوریه 2020 این بیماری را COVID-19 نامگذاری و به عنوان اورژانس بهداشت عمومی در سطح بین الملل و پاندمی جدی اعلام کرد (1,2). ابتلای دستگاه تنفسی توسط Corona virus 2019 و ناکارآمدی سیستم ایمنی بیمار در مقابله با این ویروس، منجر به تشدید بیماری، ایجاد سندرم نارسایی حاد تنفسی (ARDS) و درگیری چند ارگانی و در نهایت مرگ می شود (3). در مطالعات متعدد، نقش آزاد شدن فاکتورهای التهابی پس از تحریک سیستم ایمنی و ایجاد طوفان سیتوکینی در مرگ ناشی از بیماری کووید-19 مشخص شده است (4). این بیماری می تواند باعث ابتلای افراد مختلف جامعه شود ولیکن سالمندان با سن بالای 65 سال و افراد با بیماری های زمینه ای از جمله فشارخون بالا، دیابت، بیماری های مزمن ریوی و کلیوی، بیماری های قلبی یا بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی، در ریسک بالاتری جهت ابتلا به نوع شدید بیماری COVID-19 و مرگ و میر ناشی از آن قرار دارند (2,5).

بیماری کووید-19 می تواند به صورت انواع بی علامت، خفیف، متوسط، شدید و بحرانی بروز کند. نوع بی علامت با مثبت شدن تست ویرولوژیک PCR و بدون ایجاد علائم بالینی مشخص می شود. در نوع خفیف، علائم غیر اختصاصی مانند تب و درد عضلات و سرفه، بدون درگیری ریوی وجود دارد. فرم متوسط بیماری کووید-19 با تنگی نفس و درگیری ریه و ایجاد تغییرات مشخصه تصویربرداری ریوی بروز می کند. نوع شدید با تشدید علائم ریوی و افزایش تعداد تنفس بیش از 30 بار در دقیقه و کاهش میزان اشباع اکسیژن شریانی به کم تر از 94 درصد بوده و فرم بحرانی با سندرم نارسایی تنفسی حاد بروز می کند. تشدید علائم بالینی بیماران در چند روز پس از بیماری قابل انتظار است (6). داده های ثبت حیاتی که از گواهی های مرگ ناشی از علل مرگ تهیه شده اند، نشان داده است که مرگ و میر ناشی از همه گیری

COVID-19 به دلایل مختلفی اتفاق می افتد. برخی از مرگ های منتسب به کووید-19 ممکن است به دلایل دیگر مرگ و میر به علت عدم انجام آزمایشات گسترده و مناسب و میزان پایین تشخیص بیماری های دیگر مسبب مرگ در زمان فوت بیماران اختصاص داده شود. علاوه بر این، مرگ های مستقیم ناشی از عوارض ناشناخته COVID-19 مانند افزایش انعقادپذیری خون و ایجاد ترومبوز، میوکاردیت، فرآیندهای التهابی و آریتمی ها ممکن است باعث سردرگمی شده و منجر به انتساب مرگ به علل دیگر، به ویژه در اوایل همه گیری و در افراد مبتلا به بیماری های همزمان شود. از سویی تعداد مرگ و میر ناشی از بیماری کووید-19، پیامدهای غیرمستقیم همه گیری COVID-19 را بر میزان مرگ و میر در نظر نمی گیرد. اثرات غیرمستقیم ممکن است شامل افزایش مرگ و میر ناشی از کاهش دسترسی و استفاده از خدمات مراقبت های بهداشتی و پیامدهای روانی اجتماعی قرنطینه در منزل باشد (7). عدم رعایت بهداشت فردی و عمومی به عنوان عامل موثر در گسترش بیماری در جوامع مختلف در نظر گرفته شده است (8) از دیگر دلایل انتشار سریع COVID-19 در جامعه می توان به دوره کمون (2-14 روز) این بیماری و ناقلین بی علامت اشاره کرد. شناخت عوامل موثر در مرگ و میر ناشی از بیماری کووید-19 می تواند کمک شایانی در مدیریت بیماری و پیشگیری از فوت بیماران نماید. با توجه به امواج مختلف موتاسیون ویروس کووید-19، تفاوت در میزان و علل مرگ و میر بیماران مبتلا قابل انتظار است. قابل ذکر است مطالعه حاضر در موج اول پاندمی COVID-19 صورت گرفته و میزان و دلایل مرگ و میر بیماران متناسب با شرایط آن زمان و عدم واکنش سیون افراد جامعه در اوایل پاندمی و همچنین عدم دسترسی به داروهای ضد ویروسی مناسب می باشد. هدف از این مطالعه، مقایسه یافته های بالینی و آزمایشگاهی و درمان در بیماران بهبود یافته و فوت شده COVID-19 بستری در مرکز آموزشی درمانی رازی قائم شهر می باشد.

## مواد و روش ها

این پژوهش نوعی مطالعه توصیفی-تحلیلی مقطعی گذشته‌نگر است که کل بیماران پنومونی COVID-19 تایید شده بستری در بیمارستان رازی قائم شهر (مرکز ارجاعی بیماری‌های عفونی در استان مازندران) را از تاریخ 1 اسفند 1398 لغایت 31 اردیبهشت 1399 مورد بررسی قرار داده است. بیمارانی که در شرایط ناپایدار، تحت احیای قلبی و تنفسی قرار گرفته و قبل از تایید تشخیص بیماری فوت کرده بودند، از مطالعه خارج شدند. تایید بیماری با رویت تغییرات مشخصه پنومونی COVID-19 در تصویربرداری ریه یا شناسایی RNA ویروس SARS-CoV-2 بر روی نمونه ترشحات حلق و بینی با روش (Real time -polymerase chain reaction) RT-PCR صورت گرفت.

اطلاعات فردی شامل سن، جنس، نمایه توده بدنی (Body Mass Index: BMI)، محل زندگی، شغل، اعتیاد و استعمال دخانیات، بیماری‌های زمینه‌ای شامل دیابت، فشار خون بالا، بیماری‌های قلبی، ریوی، کلیوی، کبدی، سرطان، بیماری‌های روماتولوژیک، تالاسمی و پیوند ارگان، زمان شروع علائم، زمان مراجعه به بیمارستان، یافته‌های آزمایشگاهی و داروهای تجویز شده در حین بستری، اقامت بیمار در بخش مراقبت‌های ویژه (Intensive Care Unit: ICU) و نیاز بیماران به تهویه کمکی، از طریق پرونده خوانی جمع‌آوری و در چک لیست تهیه شده ثبت گردید. هر متغیر با خطر مرگ با استفاده از اطلاعات جمع‌آوری شده و با به کارگیری مدل آماری رگرسیون لجستیک تک متغیره و چند متغیره، Chi-square، T-Test، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای این بررسی از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مجوز رضایت نشر از بازماندگان افراد فوت شده دریافت گردید و پروتکل پژوهش توسط کمیته اخلاق در

پژوهش دانشگاه علوم پزشکی مازندران با کد IR.MAZUMS.REC.1399.7591 تصویب شد.

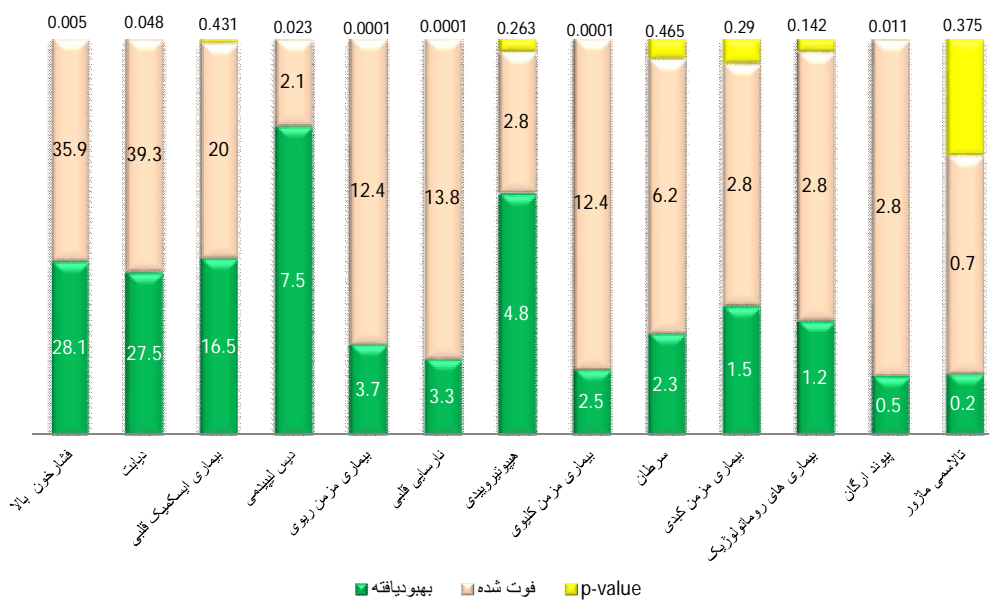
## یافته ها

از 27120 بیمار مراجعه کننده به بیمارستان، تعداد 1013 بیمار با پنومونی COVID-19 مورد تایید قرار گرفته و بستری شدند. از بین موارد بستری، 145 بیمار فوت شده و 868 نفر بعد از بهبودی ترخیص شدند. 36 بیمار در شرایط ناپایدار، تحت احیای قلبی و تنفسی قرار گرفته و قبل از تایید تشخیص براساس تست RT-PCR یا تصویر برداری ریه، فوت شده و از مطالعه خارج شدند. محاسبه خام مرگ بیماران بستری (Crude fatality ratio: CFR)، 14/3 درصد بوده و با در نظر گرفتن کل بیماران مراجعه کننده به بیمارستان، محاسبه نسبتا واقعی تر (Infection fatality ratio: IFR) مطابق با 0/53 درصد می‌باشد. میانگین سنی بیماران بستری  $57/9 \pm 17/3$  سال بوده و محدوده سنی از 18 تا 98 سال بود ( $P < 0/0001$ ). اکثر بیماران مرد بوده و نسبت مرگ و میر مرد به زن 1/7 به 1 بود. سابقه مصرف سیگار بیش از 25 پاکت در سال، در بیماران متوفی (8/27 درصد) نسبت به بیماران بهبود یافته (0/57 درصد) افزایش داشت. مشخصات دموگرافیک و عادات و رفتارهای پر خطر از جمله اعتیاد بیماران بستری در جدول شماره 1 آورده شده است.

631 نفر (62/4 درصد) بیماری زمینه ای همراه داشتند. در بین موارد فوتی و بهبود یافته، فشارخون بالا (OR: 1/18-2/44، 95 CI: 1/69 درصد)، دیابت (OR: 1/0-2/09، 95 CI: 1/45 درصد)، نارسایی قلبی (OR: 2/67-8/75، 95 CI: 4/84 درصد)، بیماری مزمن کلیوی (OR: 3/41-11/5، 95 CI: 3/43 درصد)، بیماری مزمن ریوی (OR: 1/85-6/35، 95 CI: 3/43 درصد) و سابقه پیوند ارگان (OR: 1/5-24/5، 95 CI: 6/06 درصد) از ارتباط معنی داری برخوردار بود (نمودار شماره 1).

جدول شماره 1: مشخصات دموگرافیک و مصرف دخانیات و اعتیاد به مواد مخدر بیماران بستری مبتلا به پنومونی COVID-19

سطح معنی داری	OR95CI			فوتی تعداد (درصد)	بهبود یافته تعداد (درصد)	مجموع تعداد (درصد)	بیماران بستری
	OR	Lower	Upper				
0/07	1/45	0/97	2/17	(100) 145	(100) 868	(100) 1013	جنس
0/166	1/14	0/95	1/36	(63/4) 93	(55/8) 484	(57) 577	مرد
0/166	0/78	0/54	1/11	(36/6) 53	(44/2) 382	(43) 436	زن
0/0001	0/3	0/17	0/52	(13/1) 19	(41/2) 357	(37/1) 376	سن (سال)
0/75	1/03	0/86	1/24	(32/4) 47	(32) 278	(32/2) 326	50>
0/001	1/25	1/09	1/42	(54/5) 79	(26/8) 232	(30/7) 311	65-50
							65<
0/05	0/7	0/47	1/01	(31/7) 46	(43/5) 378	(42/3) 428	شغل
0/8	0/94	0/79	1/12	(34/5) 50	(53/5) 464	(50/3) 510	خانه دار
0/008	1/38	1/09	1/78	(10/3) 15	(0/8) 7	(2/2) 22	آزاد
0/0001	1/27	1/13	1/44	(4/23) 34	(2/2) 19	(5/2) 53	کارمند
				81	394	475	بازنشسته
0/85	0/95	0/55	1/63	(72/8) 59	(73/8) 291	(34/6) 350	نمایه توده بدنی kg/mm2
0/85	1/03	0/78	1/34	(27/2) 22	(26/2) 103	(12/3) 125	30>
							30<
0/85	0/95	0/55	1/63	(44/8) 65	(43/6) 379	(43/8) 444	محل سکونت
0/85	1/03	0/78	1/34	(55/2) 80	(56/4) 489	(56/2) 569	شهر
0/16	2/11	0/75	5/92	(11) 16	(1/9) 17	(3/3) 33	روستا
0/01	3/64	1/33	15/13	(8/27) 12	(0/57) 5	(1/7) 17	اعتیاد به مواد مخدر
							مصرف سیگار <125کت در سال



نمودار شماره 1: بیماری های زمینه ای بیماران پنومونی COVID-19 بهبود یافته و فوت شده (اعداد درج شده در نمودار به درصد می باشد).

خشک و تب بوده است (جدول شماره 2). اکثر بیماران در بدو مراجعه، میزان اکسیژناسیون خون (Saturation O2) بیش تر از 93 درصد (69/5 درصد) داشتند، در حالی که این میزان در بیماران فوتی به 48/9 درصد رسید. فشار خون سیستولی (Systolic Blood Pressure: SBP) کم تر از 90mmhg به صورت چشمگیری در بیماران فوتی نسبت به کل بیماران مشاهده شد (25/5 درصد در مقابل

بیش ترین شکایات بالینی در بدو مراجعه، لرز (80/5 درصد)، تب (دمای بدن  $\leq 38/3$  درجه سانتی گراد) (63 درصد)، سرفه خشک (58/5 درصد) و تنگی نفس (52/8 درصد) بوده و گلودرد (3/3 درصد) و درد شکم (3/6 درصد) از کم ترین درصد برخوردار بودند. شایع ترین شکایات بالینی در بین افراد متوفی، خستگی (95 CI: 2/33- 8/9 P<0/0001)، سرفه

در بین داروهای ضد ویروس، kaletro Lupinavir-Ritonavir (73/1 درصد) و Ribavirin (24/1 درصد) با درصد بالاتری در افراد متوفی تجویز شده است. بیماران متوفی نسبت به بهبود یافته‌ها بیشتر تحت درمان با آنتی بیوتیک قرار گرفتند (93/1 درصد در مقابل 86/8 درصد). افراد فوت شده نسبت به بهبود یافته، بیشتر در هفته اول شروع بیماری با وخامت حال به بیمارستان مراجعه کرده بودند ( $P < 0/0001$ ،  $95\text{CI}$  1/55-3/66،  $\text{OR}$  2/38). در مجموع بیماران بستری (11/6 درصد) تحت درمان با تهویه غیر تهاجمی (Non Invasive Ventilation) قرار گرفتند که در افراد متوفی نسبت به بیماران بهبود یافته (61/4 درصد در مقابل 3/3 درصد) از درصد بالاتری برخوردار بود. اکثریت بیماران فوت شده در همان روزهای ابتدای مراجعه نیاز به NIV و بستری در ICU داشتند ( $P < 0/0001$ ) (جدول شماره 4).

11 درصد). تعداد تنفس در دقیقه (Respiratory Rate) بیشتر یا مساوی 30 در مجموع بیماران (11/7 درصد) و در بیماران فوتی (44/1 درصد) بود ( $P < 0/0001$ ) (جدول شماره 2). در پارامترهای آزمایشگاهی، در افراد فوتی نسبت به افراد بهبود یافته، لکوسیتوز ( $\text{WBC} < 11000$ ) (4/8 درصد در مقابل 3/7 درصد) ( $P = 0/001$ ) و لنفوپنی (لنفوسیت  $> 1100$ ) (41/4 درصد در مقابل 16/9 درصد) بیش‌تر بود ( $P = 0/003$ ). افزایش میزان کراتینین (Cr) ( $P < 0/0001$ )،  $95\text{CI}$  3/32-7/36،  $\text{OR}$  4/94) و لاکتات دهیدروژناز بالا ( $\text{LDH} > 250\text{ U/L}$ )، ( $P < 0/0001$ )،  $95\text{CI}$  1/36-2/9،  $\text{OR}$  1/99) و پروتئین واکنشی C (CRP) مثبت و افزایش ترانس آمینازهای کبدی (AST,ALT) و آلکالن فسفاتاز (ALP) در بین دو گروه بهبود یافته و فوت شده دارای تفاوت معنی‌داری بود (جدول شماره 3).

جدول شماره 2: علایم بالینی و علایم حیاتی بیماران بستری مبتلا به پنومونی COVID-19

معنی داری	OR95CI			فوتی تعداد (درصد) (100) 145	بهبود یافته تعداد (درصد) (100) 868	مجموع تعداد (درصد) (100) 1013	
	OR	Lower	Upper				
0/014	2/08	1/16	3/72	(45/5) 66	(64/8) 563	(63) 639	بیماران بستری علایم بالینی
0/62	1/85	0/97	3/52	(24/8) 36	(43/6) 379	(80/5) 815	تب
0/001	2/34	1/43	3/8	(4/1) 60	(61/2) 532	(58/5) 592	لرز
0/85	1/08	0/47	2/5	(7/8) 14	(5/8) 74	(8/7) 88	سرفه خشک
0/0001	4/5	2/33	8/9	(11) 16	(27) 235	(24/8) 251	تولید خلط
0/27	1/59	0/7	3/6	(8/9) 13	(14/6) 127	(13/8) 140	خشکی
0/47	1/55	0/47	5/11	(4/1) 6	(7) 61	(6/6) 67	بی‌اشتهایی
0/003	6/75	1/96	23/33	(2/7) 4	(13/6) 118	(12) 122	تعریق
0/36	1/3	0/74	2/27	(22) 32	(38/5) 334	(36/1) 366	سر درد
0/1	2/55	0/83	7/85	(4/1) 6	(12) 104	(10/8) 110	درد عضلات/مفاصل
0/92	1/1	0/16	7/46	(6/2) 9	(3/1) 27	(3/6) 36	اسهال
0/34	3/05	0/313	29/65	(0/7) 1	(4/1) 36	(3/7) 37	درد شکم
0/002	25/65	3/35	196/44	(0/7) 1	(25/5) 221	(21/9) 222	سرگیجه
0/0001	26/51	12/4	56/84	(8/3) 12	(60/1) 522	(52/8) 534	تهوع
0/75	0/84	0/29	2/43	(8/2) 12	(7/7) 67	(7/8) 79	تنگی نفس
0/49	1/98	0/39	9/95	(1/4) 2	(3/6) 31	(3/3) 33	درد قفسه سینه
0/001	0/34	0/24	0/49	(48/9) 71	(72/3) 628	(69/5) 703	گلودرد
0/03	1/25	1/02	1/53	(26/9) 39	(18/4) 159	(19/5) 198	اکسیژن خون
0/0001	1/15	1/34	1/8	(25/5) 37	(8/6) 75	(11) 112	SO2 > 93%
0/0001	3/23	2/01	5/2	(20/6) 03	(7/6) 65	(9/5) 96	SO2 = 90-93%
0/0001	0/68	0/57	0/82	(61/5) 89	(76/7) 666	(74/5) 755	SO2 < 90%
0/17	1/11	0/95	1/31	(16/5) 24	(13) 113	(13/5) 137	فشار خون سیستولی
0/39	0/58	0/59	1/32	(1/4) 2	(2/7) 24	(2/4) 24	SBP < 100 mmHg
0/0001	0/09	0/06	0/13	(55/8) 81	(4/93) 811	(87/9) 892	SBP = 100-144 mmHg
0/0001	3/4	2/74	4/19	(44/1) 64	(6/5) 57	(11/7) 121	SBP = 145-180 mmHg
0/003	0/59	0/41	0/48	(53/1) 77	(67/1) 583	(65/1) 660	SBP > 180 mmHg
0/003	1/31	1/09	1/56	(46/9) 68	(32/9) 285	(34/9) 353	تعداد تنفس در دقیقه
							24 >
							24 ≤
							تعداد ضربان قلب در دقیقه
							100 >
							100 ≤

SO2: saturation O2

RR: Respiratory rate

PR: Pulse rate

جدول شماره 3: یافته های آزمایشگاهی بیماران بستری مبتلا به پنومونی COVID-19

سطح معنی داری	OR95CI			فوتی تعداد (درصد)	بهبود یافته تعداد (درصد)	مجموع تعداد (درصد)	بیماران بستری
	OR	Lower	Upper				
				(100) 145	(100) 868	(100) 1013	WBC
0/001	2/44	1/45	4/12	(34/8) 36	(7/3) 63	(9/8) 99	>11000/mcl
							Lymph
0/003	1/29	1/09	1/53	(41/4) 60	(12/8) 111	(16/9) 171	<1100mcl
0/0001	39/34	5/38	44/287	(71/7) 104	(74/7) 648	(74/2) 752	ESR>20 (mm/h)
0/0001	1/99	1/36	2/92	(71/7) 104	(54/1) 470	(56/7) 574	LDH>250 (U/l)
0/317	1/01	0/99	1/034	(44/1) 64	(28/5) 247	(30/7) 311	CPK > 170 (U/L)
0/038	951	1/037	3/66	(64/1) 93	(61/8) 536	(62/1) 629	CRP (quality)
0/0001	5/5	3/89	8/65	(47/6) 69	(13/6) 118	(18/5) 187	Urea > 44 (mg/dl)
0/0001	4/94	3/31	7/36	(82) 119	(6/8) 59	(17/6) 178	Cr > 1/3 (mg/dl)
0/0001	310	0/17	0/56	(12/4) 18	(4/1) 36	(5/6) 57	ALP > 307 (U/L)
0/028	1/66	1/05	2/61	(19/3) 28	(13/1) 114	(14/0) 142	ALT > 45 (U/L)
0/0001	0/28	0/19	0/417	(36/6) 53	(14/9) 130	(18) 183	AST > 42 (I)

CPK: Craetin phosphokinase

ESR: Erythrocyte sedimentation rate

WBC: white Blood Cell

جدول شماره 4: داروهای تجویزی و پیامد بیماری بیماران بستری مبتلا به پنومونی COVID-19

سطح معنی داری	OR95CI			فوتی تعداد (درصد)	بهبود یافته تعداد (درصد)	مجموع تعداد (درصد)	بیماران بستری
	OR	Lower	Upper				
				(100) 145	(100) 868	(100) 1013	داروهای تجویزی
0/02	1/62	1/07	2/46	(73/1) 106	(60/1) 522	(61/9) 628	Kaletra
0/0001	08/3	91/1	98/4	(24/1) 35	(10/8) 94	(12/7) 129	Ribavirin
0/11	26/4	701/0	91/25	(2) 3	(0/3) 3	(0/6) 6	Remdesivir
0/53	49/0	051/0	71/4	(0/7) 1	(0/8) 7	(0/8) 8	Favipiravir
0/0001	404/0	0/25	64/0	(20/7) 30	(30/5) 265	(29/2) 295	Oseltamivir
0/23	47/1	77/0	81/2	(12/4) 18	(2/6) 54	(7/1) 72	Sovodak
0/19	134	0/007	2/73	(19) 28	(22/8) 285	(30/9) 313	Arbidol
1/000	1/67	0/25	0/68	(18/6) 27	(37/3) 324	(34/6) 351	HCQ
0/0001	5/07	0/346	0/74	(93/1) 135	(86/8) 755	(97/8) 990	Antibiotic
1/000	1/71	0/42	6/92	(19/3) 28	(1/9) 16	(4/4) 44	IVIG
0/533	3/15	0/085	116/8	(6/9) 10	(0/9) 8	(1/8) 18	Methyl prednisolone-
0/237	3/84	0/41	35/68	(24/8) 36	(6/3) 55	(31/1) 91	Beta interferon
0/041	5/33	3/46	8/21	(20/7) 30	(56/2) 494	(51/8) 524	NSAID
0/253	1/42	0/77	2/63	(11/7) 17	(8/6) 75	(9/1) 92	Atorvastatin
0/0001	2/384	1/552	3/662	(77/9) 113	(61/4) 533	(63/7) 646	شروع علائم تا بستری
0/0001	0/632	0/515	0/776	(22/1) 32	(38/6) 335	(36/2) 367	>7 روز
0/0001	6/726	5/144	8/794	(61/4) 89	(3/3) 29	(11/6) 118	Non invasive ventilation
0/0001	230/794	90/280	590/007	(59/3) 86	(0/5) 4	(8/9) 90	Mechanical ventilation
0/0001	3/147	5/512	3/943	(66/9) 97	(16/9) 35	(13) 132	بستری در ICU

ICU: Intensive care unit

## بحث

در مطالعه حاضر مشخصات دموگرافیک و بالینی و درمانی بیماران کووید-19 بستری در بیمارستان به منظور یافتن عوامل موثر در مرگ و میر بیماران مورد بررسی قرار گرفت. میزان مرگ و میر خام (CFR) محاسبه شده در بین بیماران مورد بررسی، 14/3 درصد بوده است. در مطالعات مشابهی نیز از جمله مطالعه Nikpourghdam و همکاران که بر روی بیماران

میانگین زمان شروع علائم بیماری تا بستری 6/8±4/07 روز (2-30 روز) و میانگین زمان شروع علائم تا انتقال به ICU 11/8±6/08 روز (4-35 روز) ثبت شد. میانگین مدت زمان شروع علائم تا فوت بیمار 14/5±8/07 روز (4-51 روز) بود. طول مدت بستری شدن بیماران تا فوت آنها 1 روز تا 30 روز ثبت شد و بیشترین مرگ و میر در 11 روز اولیه بعد از بستری شدن اتفاق افتاد.

دلایل افزایش ابتلا به COVID-19 و مرگ و میر ناشی از آن در مردان، میزان کم تر لنفوسیت در گردش خون آنان بر خلاف زنان که باعث کاهش تولید آنتی بادی و پاسخ ضعیف ایمنی در مقابل پاتوژن های بیماریزا و بالاتر بودن میزان نفوذ ویروس کووید-19 در سلول های مردان به علت سطح پایین تر اینترلوکین-1 نسبت به زنان می باشد (6). قابل ذکر است مطالعه حاضر در اوایل پاندمی و زمانی که هنوز واکسیناسیون علیه کووید-19 در دنیا صورت نگرفته بوده است، انجام شده است.

نتایج پژوهش حاضر حاکی از این است که افراد با بیماری های زمینه ای از جمله دیابت، فشارخون بالا، نارسایی قلبی، بیماری مزمن کلیوی و ریوی و پیوند ارگان با خطر بالاتر مرگ و میر با COVID-19 همراه می باشند. در چندین مطالعه دیگر نیز تاثیر دیابت و HTN در افزایش ریسک فوت بیماران گزارش شده است (5,11,18,19,21,24).

بطور مثال Mesas و همکاران نیز در یک متآنالیز انجام شده در بررسی 60 مقاله در مجموع 12458 بیمار فوتی در بین 51225 بیمار بستری در 13 کشور دنیا، افزایش میزان مرگ و میر را در افراد مسن با بیماری های مزمن کلیوی، دیابت و HTN گزارش کرده اند (18). همچنین Harrison و همکاران در یک آنالیز الکترونیکی از 20 ژوئن تا 26 مه 2020، 7 میلیون گزارش بیمار COVID-19 تایید شده در جهان را با 400000 فوتی مورد آنالیز قرار داده و در بررسی های خود به نتایج مشابه مطالعه حاضر دست یافته اند (23). Wang و همکاران نیز در یک متآنالیز سیستماتیک انجام شده، تاثیر بیماری های زمینه ای مزمن ریوی و قلبی و کلیوی را در افزایش میزان مرگ و میر گزارش نموده اند (24). در پژوهش حاضر، استعمال زیاد سیگار بر میزان فوت بیماران اثر افزایشی داشت مانند آنچه که Mesas و همکاران نیز در مطالعه خود به آن دست یافتند (18). در متآنالیز انجام شده توسط Salah و همکاران، از مجموع 14 مقاله، در 10 مورد با بررسی 11189 بیمار کووید-19

COVID-19 تایید شده با RT-PCR بستری در بیمارستان بقیه اله تهران از تاریخ 1 بهمن ماه تا پایان اسفند سال 1398، انجام شده، میزان CFR محاسبه شده در بین بیماران مورد بررسی 13 درصد گزارش گردیده که با مطالعه حاضر همخوانی دارد (5,9,10). همچنین در پژوهش حاضر میزان مورتالیتی تخمینی IFR با در نظر گرفتن کل بیماران با بیماری تایید شده مراجعه کننده به بیمارستان اعم از سرپایی و بستری 0/53 درصد محاسبه گردید. در پژوهش Verity و همکاران، میزان IFR تخمینی از چین 0/43 درصد، از انگلستان 0/55 درصد و از هند 0/2 درصد گزارش شد (11).

میزان محاسبه واقعی مرگ و میر IFR در مطالعات انجام شده با متغیر سن و بیماری های شایع در هر منطقه جغرافیایی در ارتباط بوده است. از سویی محاسبه دقیق IFR نیاز به تایید بیماری در تمام بیماران علامت دار و بی علامت می باشد و عدم امکان غربالگری کل جامعه با تست PCR و یافتن بیماران بی علامت، رسیدن به این هدف را بسیار مشکل و شاید ناممکن می سازد.

مطالعه حاضر نشان دهنده بیشترین موارد فوتی بین مردان و افراد با سن بالای 65 سال می باشد. در یک متآنالیز سیستماتیک انجام شده توسط Chidambaram و همکاران، در بررسی 15680 مقاله و 109 مقاله آنالیزی با هدف بررسی فاکتورهای موثر در شدت بیماری کووید-19 و مرگ بیماران، بیشترین مرگ و میر، در مردان کهنسال (بالای 65 سال) گزارش گردیده است. مطالعات دیگری با نتایج مشابه، افزایش سن و جنس مرد را با افزایش میزان مرگ و میر بیماران مرتبط دانسته اند (5,12,21).

Rechtman و همکاران نیز در بررسی 8770 بیمار COVID-19 در امریکا بیشترین موارد فوتی را در مردان بالای 65 سال اعلام کرده اند (15). در مطالعه دیگری که در تبریز انجام شده است، نوری و همکاران در بررسی 111 بیمار فوت شده در فاصله زمانی اسفند 1398 تا خرداد 1399 به نتایج مشابه دست یافتند (19). به نظر می رسد از

در مطالعه حاضر، نتایج این پژوهش با مطالعات مشابه متفاوت می باشد.

چندین مکانیسم بیولوژیک برای توضیح ارتباط بین چاقی و افزایش خطر مرگ گزارش شده است. چربی خارجی یا اکتوپیک و بیماری COVID-19 هر دو مسئول تنظیم مجدد فاکتورهای پیش التهابی، آنژیوتانسین-2 (ATII) و پروتروموتیکها هستند. در بیماران مبتلا به چاقی، میزان آدیپوکین های التهابی و آدیپونکتین کاهش می یابد که با افزایش ATII مرتبط است. به همین ترتیب، ویروس کرونا، فعالیت مهار کننده ACE2 را کاهش می دهد که منجر به افزایش سطح ATII می شود. سطوح بالاتر ATII با ایجاد سیستم NADH/NADPH اکسیداز با مکانیسم افزایش انقباض عروقی ممکن است در پیشرفت آسیب ریه در بیماران مبتلا به COVID-19 نقش داشته باشد. علاوه بر این، افزایش بیان مولکول های التهابی، تولید سیتوکین ها را افزایش می دهند [به عنوان مثال، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- $\alpha$ ) و IL-6] که در آسیب آلوئولار و افزایش میزان مرگ و میر موثر است (28).

در مطالعه حاضر تب، خستگی و سرفه خشک، بیش ترین شکایات اولیه بیماران فوت شده بود که مشابه یافته های Mesas و همکاران می باشد (18). همچنین RR و PR بالا، همودینامیک ناپایدار و میزان  $SO_2$  پایین تر در زمان بستری بیماران با افزایش میزان مرگ و میر در ارتباط بود. در چندین مطالعه دیگر نیز نتایج مشابه به دست آمده است (17,18).

به طور مثال Mikami و همکاران در پژوهشی 858 بیمار فوتی از بین 6493 بیمار COVID-19 بستری را از تاریخ 13 مارس تا 17 آوریل 2020 در 8 بیمارستان نیویورک مورد بررسی قرار دادند و به نتایج مشابه مطالعه حاضر دست یافتند (14). حوادث بالینی که هیپوکسمی حاد ایجاد می کنند، عملکردهای مختلف سیتوتوکسیک نوتروفیل ها را افزایش می دهند و می توانند باعث افزایش التهاب شوند. در مدل های حیوانی مشخص شد که قرار

تایید شده میزان مرگ و میر بیماران سیگاری 29/4 درصد در مقابل 17 درصد فوتی در افراد غیر سیگاری بوده، در حالی که در 4 مطالعه دیگر با 532 بیمار هیچ تفاوت معنی داری در افزایش میزان مرگ و میر بر اثر کووید-19 افراد سیگاری یافت نشده است. در این مطالعه حدود 50 درصد احتمال فوت در بیماران سیگاری مستمر نسبت به افراد با سابقه قدیمی مصرف سیگار که در حال حاضر سیگار نمی کشند افزایش داشت ولیکن از نظر آماری معنی دار نبود (25).

از نظر تئوری، مصرف سیگار با افزایش التهاب و اختلال در اندوتلیال عروق می تواند به طور مستقیم بر عملکرد سیستم قلبی ریوی بیماران کووید-19 تاثیر بگذارد. افراد سیگاری به دلیل ترشحات مخاطی غیر طبیعی بیش تر در معرض عفونت های شدید ریوی هستند. پاسخ سلولی ایجاد شده توسط استرس اکسیداتیو باعث افزایش نفوذپذیری مخاط تنفسی و تولید بیش از حد ترشحات مخاطی و آزاد شدن فاکتورهای التهابی و سیتوکین ها شده و در نتیجه با تشدید درگیری ریوی و کاهش ظرفیت تنفسی باعث ایجاد سندرم زجر حاد تنفسی می شوند.

طبق مطالعه حاضر BMI بیماران تاثیری بر میزان مرگ و میر آن ها نداشته است، در حالی که در مطالعه Pettit و همکاران در بین 238 بیمار مورد بررسی، بیش ترین موارد فوتی را در بیماران چاق با  $BMI > 30$  گزارش شده است. همچنین در یک مطالعه سیستماتیک و متاآنالیز انجام شده توسط malik و همکاران نیز BMI بالا با افزایش میزان مرگ و میر مرتبط بوده است (26,27). در متاآنالیز انجام شده توسط Poly و همکاران، از 17 مطالعه انجام شده، 16 مطالعه افزایش مرگ و میر را با چاقی به طور قابل توجهی مرتبط گزارش کرده اند و 1 مطالعه افزایش وزن را با کاهش میزان مرگ و میر مرتبط دانسته است. در مجموع این مطالعات، چاقی در افزایش مرگ و میر بیماران کووید-19 موثر بوده است (28). به نظر می رسد به علت تعداد کم درج مقادیر نمایه توده بدنی بیماران

منظور درمان یا جلوگیری از بیماری‌های باکتریال همزمان (پنوموکوک، استافیلوکوک، لژیونلا و ...) بوده است (6).

در مطالعه گذشته‌نگری در چین که توسط Tong و همکاران انجام شد، 115 بیمار بستری مبتلا به کووید-19، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند که در مقایسه 44 بیمار دریافت‌کننده ریبویرین با 71 بیمار گروه کنترل، تزریق ریبویرین با کاهش میزان مرگ و میر و یا بهبود بیماران در ارتباط نبود (33).

Cao و همکاران نیز در مطالعه‌ای تاثیر تجویز داروی Kaletra را در 99 بیمار از 119 بیمار پنومونی شدید کووید-19 مورد بررسی قرار دادند و نتایج حاصله نشان‌دهنده عدم تاثیر مثبت Kaletra در بهبود و یا کاهش مرگ و میر بیماران بود (34). با توجه به این که هنوز داروی قطعی آنتی‌ویرال جهت درمان کووید-19 وجود ندارد، تجویز داروهای ریبویرین و kaletra تنها به منظور بررسی تاثیر در درمان یا کنترل انتشار بیماری کووید-19 بوده است که با مطالعات انجام شده به نظر می‌رسد که نه تنها در درمان حتی در کاهش میزان مرگ و میر بیماران هیچ تاثیر مثبتی نداشته‌اند.

در پژوهش حاضر، میانگین زمان شروع علائم بیماری تا پذیرش در بیمارستان 3/6 روز، میانگین مدت زمان شروع علائم تا فوت 14/5 روز و زمان شروع علائم بیماری تا انتقال به ICU، 11/8 روز محاسبه شد، در مطالعات مشابه‌ای مانند مطالعه Ayaz و همکاران مدت زمان شروع علائم تا فوت حدود 14 روز تا 8 هفته و مدت علامت‌دار شدن تا انتقال به ICU 10 روز گزارش شده است (2، 5، 35).

تعداد بیماران فوتی بستری در ICU در مطالعه حاضر نسبت به کل بیماران افزایش چشمگیری داشت. در مطالعات مشابه از جمله Grasselli و همکاران در مطالعه گذشته‌نگری، 3988 بیمار کووید-19 بستری را مورد بررسی قرار داده و افزایش میزان مرگ و میر بیماران بستری در ICU را با نتایج مشابه گزارش کرده‌اند (34، 36). با عنایت

گرفتن در معرض غلظت کم اکسیژن منجر به افزایش نفوذپذیری عروق، تجمع سلول‌های التهابی و افزایش سطح سیتوکین سرم می‌شود. بنابراین، هیپوکسی نه تنها پیامدی از بیماری تنفسی است، بلکه به‌طور قابل توجهی در آسیب تدریجی ریه پس از ایجاد آسیب اولیه نقش دارد (29).

در مطالعه حاضر، تغییرات داده‌های آزمایشگاهی مانند افزایش Cr، AST، ALT، LDH و CRP و همچنین کاهش میزان لنفوسیت و افزایش تعداد WBC با افزایش میزان مرگ و میر بیماران مرتبط بود که با مطالعات مشابه انجام شده همخوانی دارد. بطور مثال Chidambaram و همکاران نیز افزایش میزان مرگ و میر بیماران کووید-19 را با افزایش لکوسیت <10000 و لنفوپنی >1100 و LDH <250 گزارش کردند (16، 22، 30).

لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک (لنفوسیت‌های T) و سلول‌های کشنده طبیعی نقش اساسی در حفظ هموستاز ایمنی و التهاب داشته و همراه بودن آپوپتوز یا فرسودگی عملکردی لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک با پیشرفت عفونت ویروسی نیز گزارش شده است (31). تاکنون مکانیسم دقیق ارتباط لنفوپنی با بیماری کووید-19 مشخص نشده است. گرچه مهار لنفوسیت‌ها با افزایش لاكتات دهیدروژناز در بیماری شدید، افزایش لنفوپنی قابل توجه است.

در مطالعه حاضر، مصرف داروهای آنتی‌ویرال از جمله ریبویرین و kaletra با افزایش میزان مرگ و میر در ارتباط بوده است. در مطالعه گذشته‌نگر Liu و همکاران، 1123 بیمار بستری کووید-19 مورد بررسی قرار گرفت، نتایج حاصله مصرف آنتی‌بیوتیک‌های تزریقی مروپنم و موکسی‌فلوکساسین با افزایش مرگ بیماران و مصرف آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی باعث کاهش مرگ و میر در بیماران مورد مطالعه شده بود. در مجموع یافته‌های مربوط به مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در بیماران کووید-19 نشانگر فواید مورد انتظاری نمی‌باشد (32). تجویز تجربی آنتی‌بیوتیک‌ها در این بیماران احتمالاً به

به سرعت در جهان گسترش یافته و درمان موثر و قطعی هنوز در دسترس نمی باشد، بنابراین تلاش در یافتن عوامل مرتبط با فوت بیماران می تواند به تشخیص زود هنگام بیماران پرخطر با پیش آگهی ضعیف، اعمال مداخلات درمانی مناسب کمک کند.

## سپاسگزاری

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران جهت تصویب این پروژه (کد طرح 7591) نهایت تشکر و سپاسگزاری را داریم. این مقاله منتج از پایان نامه دستیاری بیماری های عفونی و گرمسیری دکتر آزاده نیک سرشت می باشد. همچنین از جناب آقای دکتر مرادعلی نیک سرشت، جهت همکاری در تحلیل داده ها سپاسگزاریم.

به این که بیماران نیازمند ICU افراد با همودینامیک ناپایدار و درگیری ریوی شدیدتر و نارسایی چند ارگانی می باشند، بالاتر بودن میزان فوت این بیماران قابل انتظار است.

## محدودیت مطالعه

از محدودیت های مطالعه حاضر، می توان به بررسی داده ها در یک بازه زمانی 3 ماهه و فقط در یک مرکز درمانی و از سویی وجود نواقصی در ثبت اطلاعات بیماران در پرونده های موردبررسی اشاره کرد.

در پایان می توان نتیجه گیری کرد که مطالعه حاضر اثر معنی داری از سن، جنس و بیماری های زمینه ای، تغییرات آزمون های آزمایشگاهی و مصرف داروهای غیرضروری، بر خطر نارسایی ارگان های حیاتی و مرگ و میر بیماران در مقایسه با بیماران بهبودیافته مبتلا به پنومونی COVID-19 را یافته است. بیماری کووید-19

## References

1. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls*; 2021.
2. Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics* 2020; 52(11): 549-557.
3. Modi C, Boehm V, Ferraro S, Stein G, Seljak U. How deadly is COVID-19? A rigorous analysis of excess mortality and age-dependent fatality rates in Italy. *MedRxiv* 2020.
4. Que Y, Hu C, Wan K, Hu P, Wang R, Luo J, et al. Cytokine release syndrome in COVID-19: a major mechanism of morbidity and mortality. *Int Rev Immunol* 2021:1-14.
5. n N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395(10223): 507-513.
6. Ghasemian R, Alizadeh-Navaei R, Boskabadi J, Rezaei Kalantari K. Clinical Features and Paraclinical Findings of Patients Died of COVID-19 in a Referral Hospital in Sari, Iran, February 2020-May 2020. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2021; 31(198): 119-132 (Persian).
7. Stokes AC, Lundberg DJ, Elo IT, Hempstead K, Bor J, Preston SH. COVID-19 and excess mortality in the United States: A county-level analysis. *PLoS Med* 2021; 18(5): e1003571.
8. Lakshmi Priyadarsini S, Suresh M. Factors influencing the epidemiological characteristics of pandemic COVID 19: A TISM approach. *International Journal of Healthcare Management* 2020; 13(2): 89-98.
9. 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.
10. Nikpouraghdam M, Jalali Farahani A, Alishiri G, Heydari S, Ebrahimnia M, Samadinia H, et al. Epidemiological characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients in IRAN: A single center study. *J Clin Virol* 2020; 127: 104378.
  11. Wood SN, Wit EC, Fasiolo M, Green PJ. COVID-19 and the difficulty of inferring epidemiological parameters from clinical data. *Lancet Infect Dis* 2021; 21(1): 27-28.
  12. Battagay M, Kuehl R, Tschudin-Sutter S, Hirsch HH, Widmer AF, Neher RA. 2019-novel Coronavirus (2019-nCoV): estimating the case fatality rate - a word of caution. *Swiss Med Wkly* 2020; 150: w20203.
  13. ambaram V, Tun NL, Haque WZ, Majella MG, Sivakumar RK, Kumar A, et al. Factors associated with disease severity and mortality among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2020; 15(11): e0241541.
  14. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180(7): 934-943.
  15. Rechtman E, Curtin P, Navarro E, Nirenberg S, Horton MK. Vital signs assessed in initial clinical encounters predict COVID-19 mortality in an NYC hospital system. *Sci Rep* 2020; 10(1): 21545.
  16. Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *European Respiratory Journal* 2020; 55(5).
  17. Mikami T, Miyashita H, Yamada T, Harrington M, Steinberg D, Dunn A, et al. Risk factors for mortality in patients with COVID-19 in New York City. *J Gen Intern Med* 2021; 36(1): 17-26.
  18. Mesas AE, Caverro-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Sarriá Cabrera MA, Maffei de Andrade S, Sequí-Dominguez I, et al. Predictors of in-hospital COVID-19 mortality: A comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions. *PloS One* 2020; 15(11): e0241742.
  19. Nouri-Vaskeh M, Khalili N, Sharifi A, Behnam P, Soroureddin Z, Ade EA, et al. Clinical characteristics of fatal cases of COVID-19 in Tabriz, Iran: an analysis of 111 patients. *Advanced Journal of Emergency Medicine* 2020; 5(1): e12.
  20. Wang T, Du Z, Zhu F, Cao Z, An Y, Gao Y, et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet* 2020; 395(10228): e52.
  21. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama* 2020; 323(13): 1239-1242.
  22. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; 46(5): 846-848.
  23. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GYH. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLoS Med* 2020; 17(9): e1003321.

24. Wang X, Fang X, Cai Z, Wu X, Gao X, Min J, et al. Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Research* 2020; 2020: 2402961.
25. Salah HM, Sharma T, Mehta J. Smoking Doubles the Mortality Risk in COVID-19: A Meta-Analysis of Recent Reports and Potential Mechanisms. *Cureus* 2020; 12(10): e10837.
26. Malik VS, Ravindra K, Attri SV, Bhadada SK, Singh M. Higher body mass index is an important risk factor in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res* 2020; 27(33): 42115-42123.
27. Pettit NN, MacKenzie EL, Ridgway JP, Pursell K, Ash D, Patel B, et al. Obesity is Associated with Increased Risk for Mortality Among Hospitalized Patients with COVID-19. *Obesity* 2020; 28(10): 1806-1810.
28. Poly TN, Islam MM, Yang HC, Lin MC, Jian WS, Hsu MH, et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med* 2021; 8: 620044.
29. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J, et al. Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru. *PLoS One* 2020; 15(12): e0244171.
30. Yang L, Jin J, Luo W, Gan Y, Chen B, Li W. Risk factors for predicting mortality of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2020; 15(11): e0243124.
31. Lee J, Park SS, Kim TY, Lee DG, Kim DW. Lymphopenia as a Biological Predictor of Outcomes in COVID-19 Patients: A Nationwide Cohort Study. *Cancers* 2021; 13(3): 471.
32. Liu C, Wen Y, Wan W, Lei J, Jiang X. Clinical characteristics and antibiotics treatment in suspected bacterial infection patients with COVID-19. *Int Immunopharmacol* 2021; 90: 107157.
33. Tong S, Su Y, Yu Y, Wu C, Chen J, Wang S, et al. Ribavirin therapy for severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56(3): 106114.
34. sselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med* 2020; 180(10): 1345-1355.
35. Ayaz A, Arshad A, Malik H, Ali H, Hussain E, Jamil B. Risk factors for intensive care unit admission and mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Acute Crit Care* 2020; 35(4): 249-254.
36. Bayrak V, Şentürk Durukan N, Demirer Aydemir F, Ergun B, Gezer NS, Eren Kutsoylu O, et al. Risk Factors Associated with Mortality in Intensive Care COVID-19 Patients: the importance of chest CT score and intubation timing as risk factors. *Turk J Med Sci* 2021.