

Correlation Between Serum Ferritin Levels and COVID-19 Severity: A Retrospective Cross-Sectional Study

Zeynab Marzhoseyni¹,
Zahra Shaghghi²,
Maryam Alvandi³,
Seyyed Hamid Hashemi⁴,
Mohammadreza Ghasemi basir⁵,
Tieyb Mohamadi⁶,
Soghra Farzipour⁷

¹ Assistant Professor, Department of Paramedicine, Amol School of Paramedical Sciences, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Assistant Professor, Cancer Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

³ Professor, Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

⁴ Professor, Department of Infectious Diseases, Infectious Disease Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

⁵ Associate Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

⁶ PhD Student in Biostatistics, Student Research Committee, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

⁷ PhD Student in Nuclear Pharmacy, Department of Radiopharmacy, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received April 29, 2024; Accepted April 7, 2025)

Abstract

Background and purpose: The levels of serum ferritin increase with increasing disease severity, thereby suggesting a possible biomarker for the prediction of the cytokine storm. This study was carried out to evaluate the practical utility of ferritin as a serum biomarker in COVID-19.

Materials and methods: In this retrospective study, a total of 117 adult hospitalized patients with COVID-19 infection were included. The disease was diagnosed based on clinical signs and chest radiography, followed by real-time PCR. Patients were classified into mild-to-moderate (n= 47), severe (n = 46), and critical (n = 24) groups. Demographic and clinical information, as well as laboratory findings, were collected, and the concentrations of ferritin were compared among the different groups.

Results: The highest percentage of patients were in the critical group (76/29%). Overall, COVID-19 infection was more prevalent in females (66%) and the median age of patients in the critical group (76.29) was more than the other ones. The amount of ferritin was significantly higher in the critical ($p < 0.001$) group. The level of ferritin remarkably was higher in dead patients (620.88 ng/mL. Based on logistic regression analysis and ROC curve, ferritin can be a biomarker to predict high-risk patients. Furthermore, binary logistic regression showed ferritin to be a predictor of mortality supplemented.

Conclusion: Serum ferritin is a promising biomarker for anticipating cytokine storm, which may support clinical decision-making and contribute to the optimal management of patients with COVID-19.

Keywords: Ferritin, COVID-19, Severity, Mortality

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 35 (244): 169-175 (Persian).

Corresponding Author: Zeynab Marzhoseyni – Amol School of Paramedical Sciences, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: zeynabmarzhoseyni@yahoo.com)

بررسی ارتباط بین سطح فریتین سرم و شدت بیماری در مبتلایان به عفونت کووید-۱۹

زینب مرز حسینی^۱

زهرا شقاقی^۲

مریم الوندی^۳

سید حمید هاشمی^۴

محمدرضا قاسمی بصیر^۵

طیب محمدی^۶

صغری فرضی پور^۷

چکیده

سابقه و هدف: سطوح فریتین سرم در بیماری کووید-۱۹ با شدت یافتن بیماری افزایش می‌یابد. بنابراین، می‌تواند به عنوان یک نشانگر زیستی احتمالی برای پیش‌بینی طوفان سایتوکاین در نظر گرفته شود. این مطالعه با هدف یافتن کاربرد عمل گرایانه فریتین به عنوان نشانگر زیستی در کووید-۱۹، انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه گذشته نگر، در مجموع ۱۱۷ بیمار بالای ۱۸ سال بستری به علت کووید-۱۹ وارد شدند. تشخیص بیماری بر اساس علائم بالینی، تکنیک‌های رادیولوژیک و تست real-time PCR انجام گرفت. بیماران بر اساس میزان تنفس، سطح اشباع اکسیژن و ارتشاح ریوی در گروه‌های خفیف تا متوسط (۴۷ نفر)، شدید (۴۶ نفر) و بحرانی (۲۴ نفر) طبقه‌بندی شدند. اطلاعات دموگرافیک و بالینی و همچنین یافته‌های آزمایشگاهی بیماران جمع‌آوری و غلظت فریتین در بین گروه‌های مختلف مقایسه شد.

یافته‌ها: در مجموع ۱۱۷ بیمار با تشخیص قطعی کووید-۱۹ طی بازه زمانی ۶ ماهه وارد مطالعه شدند. بیش‌ترین درصد بیماران در گروه بحرانی (۷۶/۲۹ درصد) بودند. میانگین سنی بیماران در گروه بحرانی ($76/29 \pm 11/09$) بیش‌تر بود ($P < 0/001$). میزان فریتین سرم در گروه بحرانی ($P < 0/001$) بیش‌تر از سایر گروه‌ها بود. سطح فریتین در بیماران فوت به‌طور قابل توجهی در مقایسه با بیماران ترخیص شده بالاتر بود ($P < 0/004$). تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک باینری نشان داد که فریتین یک پیش‌بینی کننده مرگ و میر است (AUC برابر ۰/۸۰۸).

استنتاج: سطح فریتین یک نشانگر زیستی امیدوارکننده در پیش‌بینی طوفان سایتوکاین است که به مدیریت بیماری و مراقبت بهینه از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ کمک می‌کند.

واژه‌های کلیدی: فریتین، کووید-۱۹، شدت، مرگ و میر

E-mail: zeynabmarz Hoseyni@yahoo.com

مؤلف مسئول: زینب مرز حسینی-ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده پیرا پزشکی آمل

۱. استادیار، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیرا پزشکی آمل، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استادیار، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۳. دانشیار، گروه آموزشی پزشکی هسته‌ای، دیارتمان پزشکی هسته‌ای و تصویر برداری ملکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۴. استاد، گروه آموزشی بیماری‌های عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۵. دانشیار، گروه آموزشی آسیب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۶. دانشجوی دکتری تخصصی آمار زیستی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۷. دانشجوی دکتری تخصصی داروسازی هسته‌ای، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۲/۱۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۳/۱۲ تاریخ تصویب: ۱۴۰۴/۱/۱۸

مقدمه

پاندمی سندرم حاد تنفسی کروناویروس ۲ (SARS-CoV-2) سلامت مردم و سیستم‌های بهداشتی را در سراسر جهان تهدید کرد (۱). اگرچه که درصد بالایی از بیماران علائم خفیف تا متوسط را نشان می‌دهند و به سرعت بهبود می‌یابند، درصد کمی از بیماران دچار علائم شدید بیماری می‌شوند که ممکن است به سرعت به سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) تبدیل شود (۲). در برخی موارد نیز بیمار تظاهرات بحرانی با بیماری را تجربه می‌کند که می‌تواند در عرض چند روز منجر به فوت بیمار شود (۳). از مشخصات بارز حالت شدید و بحرانی بیماری بروز طوفان التهابی است که ممکن است باعث آسیب بافتی گسترده شود. بنابراین، انتظار می‌رود واکنش‌دهنده‌های مختلف فاز حاد در این حالت افزایش یابد (۴).

فریتین یک پروتئین سیتوزولی است که در اکثر بافت‌ها وجود دارد و می‌تواند به عنوان یک نشانگر التهابی مورد بررسی قرار گیرد (۵، ۶). در برخی مطالعات عنوان شده که میانگین غلظت فریتین در موارد شدید بیماری کووید-۱۹ به میزان ۱/۵ تا ۵/۳ برابر بیش‌تر از موارد غیر شدید است (۷). ایجاد التهاب شدید باعث فعال شدن ماکروفاژها و تحریک تولید سایتوکاین‌های التهابی می‌شود (۸). این سایتوکاین‌ها کبد را وادار به تولید چندین پروتئین از جمله فریتین می‌کنند. علاوه بر این، ماکروفاژها و سلول‌های آسیب دیده در طول التهاب نیز با تولید بیش‌تر فریتین به افزایش سطح سرمی آن کمک می‌کنند. این بدان معنی است که ممکن است یک مکانیسم بازخورد مثبت بین میزان سایتوکاین‌ها و فریتین وجود داشته باشد (۹). با توجه به تناقضاتی که در مورد نقش فریتین به عنوان یک عامل پیش‌آگهی دهنده و ارتباط آن با شدت و مرگ و میر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ وجود دارد، از این رو، در مطالعه حاضر سطح فریتین در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ اندازه‌گیری و ارتباط آن را با شدت بیماری و مرگ و میر ناشی از بیماری بررسی گردید.

مواد و روش‌ها

این مطالعه گذشته‌نگر، بر روی ۱۱۷ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بیمارستان سینا (همدان، ایران) انجام شد. نمونه‌گیری به صورت سرشماری از بین همه بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به مدت ۶ ماه (از ۱ مارس تا ۱ آگوست ۲۰۲۰) انجام گرفت. معیارهای ورود بیماران به این مطالعه شامل سن بیش از ۱۸ سال و ابتلای قطعی به بیماری کووید-۱۹ بود. بیماران مبتلا به اختلالات سطح فریتین هم از مطالعه خارج شدند. سوابق پزشکی، نتایج اندازه‌گیری سطوح سرمی فریتین (اندازه‌گیری شده به روش الایزا و کیت شرکت مونوبایند توسط دستگاه statfax-3200) همراه با اطلاعات دموگرافیکی تمامی بیماران که ابتلای آن‌ها به کووید-۱۹ تأیید شده بود، در یک پرسشنامه از پیش طراحی شده، ثبت گردید. برای ارزیابی نقش فریتین در پیش‌بینی میزان مرگ و میر، بیماران به دو گروه بهبود یافته و فوت شده تقسیم شدند. هم‌چنین، برای ارزیابی ارتباط سطح سرمی فریتین با شدت بیماری، بیماران بر اساس سازمان بهداشت جهانی به سه گروه (mild to moderate، severe و critical) طبقه‌بندی شدند (۱۰).

داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS (نسخه ۲۶) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. جهت توصیف متغیرهای کیفی و کمی به ترتیب از شاخص‌های فراوانی و میانگین استفاده شد. برای متغیرهای پیوسته میانه گزارش شد. از نظر آماری مقادیر $P < 0.05$ به صورت سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. برای بررسی تاثیر سطح سرمی فریتین بر شدت بیماری و میزان مرگ و میر بیماران از تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک باینری استفاده شد. هم‌چنین، منحنی راک ((ROC receiver operating characteristics) رسم و مساحت زیر منحنی (area under the curve (AUC) با فاصله اطمینان ۹۵ درصد محاسبه شد. مقادیر cut-off به عنوان حداکثر مقدار حاصله از تعادل بین حساسیت و ویژگی تعیین شد.

این مطالعه توسط کمیته اخلاق شورای پژوهشی

دانشگاه علوم پزشکی همدان با کد اخلاق IR.UMSHA.REC.1401.590 تایید شد.

یافته‌ها و بحث

در مجموع ۱۱۷ بیمار با تشخیص قطعی کووید-۱۹ طی بازه زمانی ۶ ماهه وارد مطالعه شدند. از این میان، ۴۷ بیمار (۴۰/۱۷ درصد) در گروه خفیف تا متوسط، ۴۶ بیمار (۳۹/۳ درصد) در گروه شدید و ۲۴ بیمار (۲۰/۵ درصد) در گروه بحرانی قرار گرفتند. بیماران در گروه بحرانی بیش‌ترین میانگین سنی را داشتند (۱۱/۰۹ ± ۷۶/۲۹ سال). با افزایش سن، واکنش‌های سیستم ایمنی کاهش می‌یابد و روند تشخیص، پیام‌دهی، تخریب و پاکسازی پاتوژن‌ها با اختلال مواجه می‌شود. تعداد سلول‌های آلوده افزایش یافته و تولید سایتوکاین‌های التهابی ناشی از نقص در ماکروفاژها و سلول‌های T است که می‌تواند آسیب بیش‌تری به اندام‌ها وارد کند (۱۱). میانگین فریتین سرم در بیماران گروه بحرانی (۶۵۰/۱ ng/mL) در مقایسه با بیماران گروه‌های متوسط و شدید به‌طور قابل توجهی بالاتر بود ($P < ۰/۰۰۱$) (جدول شماره ۱). در طول طوفان سایتوکاین در کووید-۱۹، بسیاری از سایتوکاین‌های التهابی به سرعت تولید می‌شوند. این سایتوکاین‌ها سلول‌های کبدی و ماکروفاژها را برای ترشح فریتین تحریک می‌کنند که منجر به هایپرفریتینمی، طوفان ترومبوتیک و در نهایت آسیب ارگان‌های متعدد می‌باشد (۱۲). در سلول‌ها، فریتین می‌تواند مسیرهای پیش

التهابی را تحریک کند که نتیجه آن فعال شدن فاکتور رونویسی فاکتور هسته‌ای کاپا بتا ($\text{NF-}\kappa\text{B}$) است، که می‌تواند بیان واسطه‌های پیش‌التهابی و سایر پروتئین‌های هدف را افزایش دهد. در مطالعه گذشته‌نگری که توسط AbdelFattah و همکاران انجام شد، مشخص شد که بین سطوح فریتین سرم و شدت عفونت کووید-۱۹ از نظر مرگ و میر، شدت علائم مانند درد قفسه سینه، نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و تهویه مکانیکی ارتباط بسیار معنی‌داری وجود دارد (۳).

درجه حرارت بدن در هر سه گروه بیماران تقریباً ۳۶ درجه سانتی‌گراد اندازه‌گیری شد. میانگین طول مدت بستری در گروه بحرانی برابر $4/99 \pm 8/63$ روز بود که بیش‌تر از دو گروه دیگر بود (جدول شماره ۱). بر خلاف یافته‌های مطالعه حاضر Djaharuddin و همکاران با بررسی پرونده ۴۵۴ بیمار مبتلا به کووید-۱۹، دریافتند که روزهای بستری در بیمارستان اثری بر شدت بیماری و میزان مرگ و میر ناشی از کووید-۱۹ نداشت. دلیل این تفاوت می‌تواند متفاوت بودن معیارهای بستری و ترخیص باشد (۱۳). مقایسه شاخص سطح اشباع اکسیژن و نیاز به اکسیژن بین سه گروه حاکی از وجود تفاوتی معنی‌دار بین گروه‌ها بود ($P < ۰/۰۰۱$).

نتایج تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک باینری نشان داد که طولانی‌تر شدن مدت زمان بستری ($P < ۰/۰۰۱$) و افزایش سطح سرمی فریتین ($P = ۰/۰۱$) با مرگ و میر بیماران مرتبط است (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۱: مشخصات دموگرافیکی و بالینی بیماران مبتلا به کووید-۱۹

متغیر	شدت بیماری				سطح معنی‌داری
	خفیف تا متوسط (n=۴۷)	شدید (n=۴۶)	بحرانی (n=۲۴)	کل (n=۱۱۷)	
سن (سال)	۵۹/۶ (۱۷/۳۸)	۶۰/۱۵ (۱۵/۸۶)	۷۶/۲۹ (۱۱/۰۹)	۶۳/۲۴ (۱۶/۹۱)	< ۰/۰۰۱
فریتین [ng/mL]	۲۸۶/۶۳ (۱۷/۲۴)	۵۲۶/۴۷ (۸/۲۸)	۶۵۰/۱ (۱۲۴/۳۵)	۴۵۴/۶۸ (۱۵۷/۷۱)	< ۰/۰۰۱
ویژگی‌های کلینیکی بیماران					
درجه حرارت (سانتی‌گراد)	$36/79 \pm 0/34$	$36/73 \pm 0/48$	$36/78 \pm 0/52$	$36/76 \pm 0/42$	۰/۸۹۶
سطح اشباع اکسیژن (درصد)	$88/72 \pm 4/98$	$85/02 \pm 9/47$	$82/71 \pm 8/11$	$86/06 \pm 9/69$	< ۰/۰۰۱
نیاز به اکسیژن	$7/21 \pm 1/88$	$9/47 \pm 2/59$	$11/38 \pm 3/66$	$8/94 \pm 3/04$	< ۰/۰۰۱
طول مدت بستری (روز)	$4/43 \pm 1/46$	$6/83 \pm 4/71$	$8/63 \pm 4/99$	$6/23 \pm 4/13$	< ۰/۰۰۱

جدول شماره ۲: جزئیات سن، مدت زمان بستری و فریتین در گروه

بیماران فوت شده و بهبود یافته

متغیر	مرگ و میر	فریتین (ng/mL)	
		بهبود یافته (۱۰۹ نفر)	فوت شده (۸ نفر)
سن (سال)		۶۲/۸۷ (۶۵)	۶۸/۲۵/۲۰/۵۰
(Median; IQR)		۵۰-۷۵	۵۵/۷۵-۸۳
LOS		۵/۷۲ (۴)	۱۳/۲۵/۱۴/۵۰
(Median; IQR)		۴-۶	۹/۲۵-۱۷/۵۰
فریتین [ng/mL]		۴۴۲/۴۹ (۵۱۹/۳)	۶۲۰/۸۸/۶۷۴/۶۵
(Median; IQR)		۲۸۳/۶۵-۵۳۳/۴	۵۲۷/۴۳-۶۷۹/۹

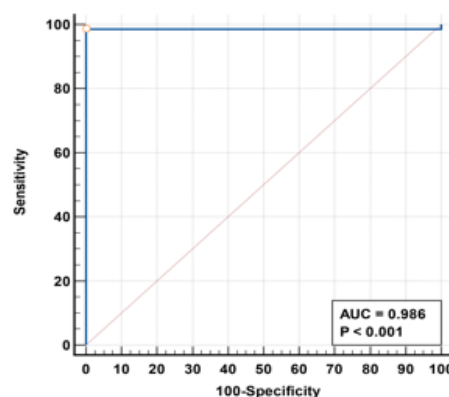
برای ارزیابی ارزش عملکرد فریتین به عنوان عامل پیش‌بینی‌کننده شدت بیماری (تصویر شماره ۱ الف و مرگ و میر (تصویر شماره ۱) در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ از منحنی راک (ROC) استفاده شد.

نتایج این مطالعه نشان داد که، غلظت فریتین در بیمارانی که از بیماری شدید و بحرانی رنج می‌بردند تقریباً ۱/۸ تا ۲/۳ برابر بیش‌تر از بیماران با بیماری خفیف تا متوسط بود. این که افزایش سطح فریتین باید چه مقدار باشد تا به عنوان مارکری جهت تشخیص وخامت حال بیمار و پیامد مرگ و میر در نظر گرفته شود، در مطالعات مختلف متفاوت بوده است. به عنوان مثال، Chicamy و همکاران اظهار داشتند که بیماران با سطوح فریتین بیش‌تر از ۸/۸۴، ۶۵۱/۰۲ ng/mL برابر بیش‌تر در معرض خطر مرگ بودند (۸). سطح زیر منحنی

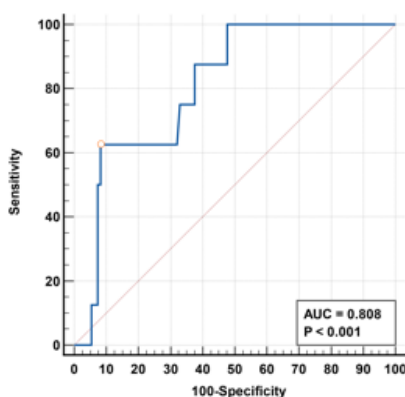
راک برابر ۰/۹۸۶ بود. بنابراین، مقادیر سرمی فریتین نشانگر ارزشمندی جهت پیش‌بینی شدت بیماری در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ است. مقدار cut off بهینه فریتین برای پیش‌بینی شدت بیماری ۳۸۵/۴ ng/mL با حساسیت ۹۸/۵۷ درصد و ویژگی ۱۰۰ درصد بود. این بدان معنی است که فردی که فریتین بیش‌تر از ۳۸۵/۴ دارد، احتمالاً به بیماری شدیدتری مبتلا می‌شود. مقادیر فاصله اطمینان (CI) و ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب برابر ۰/۹۹۹-۰/۹۴۴، ۱۰۰ و ۹۷/۹ به دست آمد. به طور مشابه، Bozkurt و همکاران، گزارش کردند که در تجزیه و تحلیل ROC، سطح فریتین افزایش سطح فریتین سرم (بیش‌تر از ۲۶۴/۵ ng/mL)، به ترتیب با حساسیت و ویژگی ۷۳/۹ و ۹۴/۲ درصد می‌تواند بروز بیماری شدید در افراد مبتلا به کووید-۱۹ را پیش‌بینی کند (۱۴). در مقابل، مطالعه‌ای انجام شده با استفاده از سوابق یک سیستم بهداشتی چند بیمارستانی بزرگ شهر نیویورک، عملکرد ضعیف فریتین سرم را برای پیش‌بینی مرگ و میر نشان داد (۱۵).

علاوه بر این، سطح فریتین در افراد فوت شده در اثر کووید-۱۹، ۱/۴ برابر بیش‌تر از گروه نجات یافته بود. سطح زیر منحنی راک برابر ۰/۸۰۸ بود.

الف



ب



تصویر شماره ۱: الف: آنالیز منحنی راک جهت ارزیابی ارزش تشخیصی فریتین برای پیش‌بینی شدت بیماری کووید-۱۹، ب: آنالیز منحنی راک فریتین جهت ارزیابی ارزش تشخیصی فریتین جهت پیش‌بینی مرگ و میر در مبتلایان به کووید-۱۹. منحنی راک با استفاده از Medcalc20 رسم شده است.

از مطالعه حاضر می‌توان نتیجه گرفت که معیارهای آزمایشگاهی مانند فریتین قادر به تمایز بین سطوح شدید بیماری با مواردی که در معرض خطر مرگ و میر هستند می‌باشد و می‌توانند درک بالینی از وضعیت بیماری را افزایش دهند. از محدودیت‌های مطالعه می‌توان به عدم انجام تست اندازه‌گیری سطح فریتین به عنوان مارکر پروگنوستیک به صورت روتین در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ و سایر بیماری‌های ویروسی و عفونی به دلیل هزینه بالای آن در مراکز درمانی و تشخیصی اشاره نمود که تحت پوشش بیمه خدمات درمانی قرار ندارد.

سپاسگزاری

این مقاله از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان به شماره ۱۴۰۱۰۷۲۶۶۳۲۱ نتیجه شده است. از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان قلب فرشچیان همدان به دلیل همکاری ایشان در اجرای طرح، سپاسگزاری می‌کنیم.

بنابراین، بر اساس مقدار فریتین می‌توان مرگ بیماران مبتلا به کووید-۱۹ را به خوبی پیش‌بینی کرد. مقدار cut off بهینه فریتین برای پیش‌بینی مرگ و میر $672/2 \text{ ng/mL}$ با حساسیت $62/50$ درصد و ویژگی $91/74$ درصد بود. این بدان معنی است که برای فردی که فریتین بیش‌تر از $672/2$ دارد، مرگ بر اثر کووید-۱۹ پیش‌بینی می‌شود و برای فردی که فریتین کم‌تر از $672/2$ دارد، ترخیص از بیمارستان پیش‌بینی می‌گردد. مقادیر فاصله اطمینان (CI) و ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب برابر $0/875-0/725$ ، $35/7$ و $97/1$ به دست آمد. بررسی سطوح سرمی فریتین بین بازماندگان و فوت‌شدگان ناشی از کووید-۱۹ در مطالعه حاضر نشان دهنده تفاوت معنی‌دار این نشانگر در بین دو گروه بود. همسو با مطالعه حاضر، Gomez-Pastora و همکاران اعلام کردند که سطح سرمی فریتین در هنگام پذیرش در گروه فوت شده در حدود 1400 ng/mL بود، که تقریباً ۳-۴ برابر بیش‌تر از بهبود یافتگان بود (۷).

References

1. Abdollahi A, et al. The novel coronavirus SARS-CoV-2 vulnerability association with ABO/Rh blood types. Iran J Pathol 2020; 15(3): 156. PMID: 32754209.
2. Hadi JM, et al. Investigation of Serum Ferritin for the Prediction of COVID-19 Severity and Mortality: A Cross-Sectional Study. Cureus 2022; 14(11). PMID: 36589200.
3. AbdelFattah EB, et al. Correlation between the serum level of ferritin and D-dimer and the severity of COVID-19 infection. Egypt J Bronchol 2023; 17(1): 45.
4. Chen G, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest 2020; 130(5): 2620-2629. PMID: 32217835.
5. Jacobs A, et al. Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. BMJ 1972; 4(5834): 206-208. PMID: 5082548.
6. Lalueza A, et al. Elevation of serum ferritin levels for predicting a poor outcome in hospitalized patients with influenza infection. Clin Microbiol Infect 2020; 26(11): 1557.e9-1557.e15. PMID: 32120038.
7. Gómez-Pastora J, et al. Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients—is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? Clin Chim Acta 2020; 509: 249. PMID: 32579952.
8. Chicamy YA, Safitri A, Nindrea RD. Serum Ferritin Levels for the Prediction of Mortality among COVID-19 Patients in an Indonesia's

- National Referral Hospital. Open Access Maced J Med Sci 2022; 10(B): 1056-1061.
9. Ruscitti P, et al. Severe COVID-19 and related hyperferritinaemia: more than an innocent bystander? *Ann Rheum Dis* 2020; 79(11): 1515-1516. PMID: 32434816.
 10. World Health Organization. WHO R&D Blueprint: novel Coronavirus: outline of trial designs for experimental therapeutics. Geneva: World Health Organization; 2020.
 11. Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY)* 2020; 12(10): 9959. PMID: 32470948.
 12. Cheng L, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal* 2020; 34(10): e23618. PMID: 33078400.
 13. Djaharuddin I, et al. Comorbidities and mortality in COVID-19 patients. *Gac Sanit* 2021; 35: S530-S532. PMID: 34929892.
 14. Bozkurt FT, et al. Can ferritin levels predict the severity of illness in patients with COVID-19? *Cureus* 2021; 13(1). PMID: 33633875.
 15. Feld J, et al. Ferritin levels in patients with COVID-19: a poor predictor of mortality and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Lab Hematol* 2020; 42(6): 773-779. PMID: 32790918.