

Investigating the Relationship Between Serum Ferritin and D-Dimer Levels and Hematological and Biochemical Parameters in Patients With COVID-19

Amirsalleh Abdollahi¹,
Haleh Barmaki²,
Hossein Mokhtari³,
Setayesh Abdollahi⁴,
Abbas Khonakdar-Tarsi⁵,
Hadis Musavi⁶,
Mozhdeh Khamesi⁷

¹ General Practitioner, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² PhD in Clinical Biochemistry, Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³ Assistant Professor, Department of Clinical Biochemistry, Amol Faculty of Paramedicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ BSc Student in Nutrition, School of Nutritional Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁵ Associate Professor, Department of Clinical Biochemistry and Medical Genetics, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁶ Assistant Professor, Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁷ BSc, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received October 26, 2025; Accepted December 1, 2025)

Abstract

Background and purpose: Ferritin and D-dimer, as biomarkers of inflammation and coagulation disorders, respectively, play an important role in assessing the severity of COVID-19. The aim of this study was to investigate the relationship between these two markers and patients' demographic, biochemical, hematological, and inflammatory characteristics in COVID-19.

Materials and methods: In this retrospective cross-sectional (record-based) study, all patients with confirmed COVID-19 who were hospitalized at Bu Ali Sina Hospital, Sari, between March 2020 and January 2021 were screened. After applying the inclusion and exclusion criteria, a total of 795 patients (442 women and 353 men) were included in the final analysis. Data on ferritin, D-dimer, urea, creatinine, blood glucose, liver enzymes, bilirubin, electrolytes, ESR, CBC, CRP, and coagulation parameters (PT, INR, PTT) were extracted from patient records.

Results: Ferritin and D-dimer concentrations were significantly higher in women than in men ($P < 0.001$ and $P = 0.025$, respectively). Both markers were significantly elevated in patients with high CRP levels ($P < 0.001$). Ferritin exhibited a positive and significant correlation with inflammatory indices (WBC, neutrophils, ESR), liver enzymes, and renal parameters (urea and creatinine). D-dimer also showed a positive correlation with coagulation indices (INR, PT, PTT), liver enzymes, and renal parameters, and a negative correlation with hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), and mean corpuscular hemoglobin (MCH). In multiple regression analysis, CRP, ALP, and LDH were independently associated with increased ferritin levels, whereas elevated D-dimer was significantly associated with increased CRP, INR, white blood cell count, and phosphorus levels.

Conclusion: Continuous monitoring of ferritin and D-dimer in COVID-19 patients may improve clinical outcomes by guiding the management of inflammation and coagulation-related risks.

Keywords: COVID-19, ferritin, D-dimer, biomarkers, inflammation, coagulation, CRP

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 35 (251): 89-100 (Persian).

Corresponding Author: Abbas Khonakdar-Tarsi - Department of Clinical Biochemistry and Medical Genetics, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: khonakdarab@gmail.com) & Hadis Musavi- Department of Clinical Biochemistry and Medical Genetics, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (Email: msc.musavi66@gmail.com)

بررسی ارتباط میزان سرمی فریتین و دی - دایمر با فاکتورهای هماتولوژیک و بیوشیمیایی در بیماران مبتلا به کووید - ۱۹

امیر صالح عبداللہی^۱هاله برمکی^۲حسین مختاری^۳ستایش عبداللہی^۴عباس خنکدار طارسی^۵حدیث موسوی^۶مژده خامسی^۷

چکیده

سابقه و هدف: فریتین و دی دایمر به ترتیب به عنوان شاخص های زیستی التهاب و اختلالات انعقادی، در ارزیابی شدت بیماری کووید-۱۹ اهمیت یافته اند. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط این دو مارکر با مشخصه های دموگرافیک، بیوشیمیایی، هماتولوژیک و التهابی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: در یک مطالعه مقطعی گذشته نگر (پرونده خوانی)، کلیه بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بستری شده در بیمارستان بوعلی سینا ساری طی بازه اسفند ۱۳۹۸ تا دی ۱۳۹۹ غربالگری شدند و پس از اعمال معیارهای ورود و خروج، در نهایت ۷۹۵ بیمار (۴۴۲ زن، ۳۵۳ مرد) وارد تحلیل شدند. سطوح فریتین، دی دایمر، سنجش اوره، کراتینین، قند خون، آنزیم های کبدی، بیلیروبین ها، الکتrolیت ها، ESR، CBC، CRP و همچنین پارامترهای انعقادی (PT، INR، PTT) از پرونده های بیمار استخراج شدند.

یافته ها: غلظت فریتین و دی دایمر در زنان به طور معنی داری بیش تر از مردان بود ($P < 0.001$ و $P = 0.025$). هر دو مارکر در سطوح بالای CRP به طور چشمگیری افزایش داشتند ($P < 0.001$). فریتین با شاخص های التهابی (WBC، Neut، ESR)، آنزیم های کبدی و اوره و کراتینین همبستگی مثبت و معنی داری داشت. دی دایمر نیز با شاخص های انعقادی (PT، INR، PTT)، آنزیم های کبدی و پارامترهای کلیوی همبستگی مثبت و با Hb، Hct و MCH همبستگی منفی نشان داد. در تحلیل رگرسیون چندگانه، متغیرهای CRP، ALP، LDH به طور مستقل با افزایش سطح فریتین مرتبط بودند؛ در حالی که افزایش دی دایمر به طور معنی داری با افزایش CRP، INR، تعداد گلبول های سفید و سطح فسفر همراه بود.

استنتاج: پایش مداوم فریتین و دی دایمر به عنوان نشانگرهای زیستی کلیدی در کووید-۱۹ که منعکس کننده شدت التهاب و خطر اختلالات انعقادی است، نتایج را بهبود می بخشد.

واژه های کلیدی: COVID-19، فریتین، دی-دایمر، مارکرهای بیوشیمیایی، التهاب، لخته شدن، CRP

E-mail: khonakdarab@gmail.com

E-mail: msc.musavi66@gmail.com

مؤلف مسئول: عباس خنکدار طارسی - ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

حدیث موسوی ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۱. پزشکی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دکتری تخصصی بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۳. استادیار، دکتری تخصصی بیوشیمی بالینی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، آمل، ایران

۴. دانشجوی کارشناسی تغذیه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۵. دانشیار، دکتری تخصصی بیوشیمی بالینی، گروه بیوشیمی و ژنتیک، مرکز تحقیقات ژنتیک ایمنی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۶. استادیار، دکتری تخصصی بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۷. کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۴/۱۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۴/۸/۵ تاریخ تصویب: ۱۴۰۴/۹/۱۰

مقدمه

پاندومی کووید-۱۹ که توسط ویروس SARS-CoV-2 ایجاد شده، چالشی عظیم برای سیستم‌های بهداشتی و درمانی در سطح جهانی به شمار می‌رود (۱). این بیماری باعث ایجاد طیف وسیعی از علائم بالینی در بیماران، از علائم خفیف و بدون علامت گرفته تا علائم شدید تنفسی و نارسایی چند ارگانی، می‌شود. یکی از جنبه‌های نگران کننده این بیماری، تنوع زیاد در پیشرفت آن است (۴-۲). برخی از بیماران به سرعت دچار وخامت می‌شوند و نیاز به مراقبت‌های ویژه پیدا می‌کنند، در حالی که دیگران به شکل خفیفی از بیماری را تجربه می‌کنند. این پیشرفت غیرقابل پیش‌بینی ضرورت شناسایی نشانگرهای زیستی قابل اعتماد برای پیش‌بینی شدت بیماری و نتایج آن را بیش تر کرده است. در این میان، دو نشانگر زیستی فریتین و دی‌دایمر توجه زیادی را در تحقیقات کووید-۱۹ جلب کرده‌اند، زیرا این دو نشانگر نقش مهمی در ارزیابی پاسخ‌های التهابی و انعقادی بدن دارند (۵، ۶). فریتین یک پروتئین ذخیره‌کننده آهن است که در پاسخ‌های التهابی به شدت افزایش می‌یابد و به عنوان یک نشانگر حساس التهاب شناخته می‌شود (۷، ۸). در بسیاری از بیماری‌های التهابی و عفونی، سطوح فریتین سرمی افزایش می‌یابد و به‌ویژه در شرایطی مانند عفونت‌ها، بیماری‌های خودایمنی و سرطان‌ها مشاهد می‌شود (۹). در زمینه کووید-۱۹، افزایش فریتین سرمی در بسیاری از بیماران با بیماری شدید دیده شده است. به‌طور خاص، سطوح بالای فریتین ممکن است نشان دهنده یک وضعیت التهابی شدید و همچنین حضور طوفان سیتوکینی باشد که یکی از ویژگی‌های بیماری‌های شدید کووید-۱۹ است. این طوفان سیتوکینی باعث آسیب به بافت‌ها و اعضای مختلف بدن می‌شود، به‌ویژه آسیب به ریه‌ها که می‌تواند منجر به نارسایی تنفسی و مرگ و میر بالا در بیماران شود (۱۰). دی‌دایمر، یک تکه‌زنجیره‌ای از فیبرین است که در فرآیند فیبرینولیز (تجزیه لخته‌های خون) تولید می‌شود. این نشانگر زیستی به‌ویژه در ارزیابی

وضعیت انعقادی بیماران و شناسایی اختلالات لخته‌سازی خون از جمله ترومبوز و آمبولی ریه نقش مهمی ایفا می‌کند. در بیماران مبتلا به کووید-۱۹، سطوح دی‌دایمر به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد و این افزایش با خطر بالاتر عوارض ترومبوآمبولیک، از جمله آمبولی ریه و ترومبوز عروق عمقی، ارتباط دارد (۱۱). یافته‌ها نشان داده‌اند که سطوح بالای دی‌دایمر در بیماران کووید-۱۹ می‌تواند به‌عنوان یک شاخص پیش‌گویی کننده برای بیماری‌های شدید و نیاز به مراقبت‌های ویژه عمل کند. علاوه بر این، دی‌دایمر به‌عنوان یک نشانگر برای تشخیص و پیش‌بینی وضعیت‌های بحرانی و مرگ و میر در این بیماران استفاده می‌شود (۱۲). در حال حاضر، با توجه به اثرات شدیدی که کووید-۱۹ می‌تواند بر سلامت افراد بگذارد، به‌ویژه در گروه‌های آسیب‌پذیر مانند سالمندان و بیماران دارای بیماری‌های زمینه‌ای، بررسی دقیق نشانگرهای بیولوژیکی مانند فریتین و دی‌دایمر می‌تواند اطلاعات ارزشمندی را برای پیش‌بینی روند بیماری و ارزیابی شدت آن ارائه دهد. از آنجایی که در برخی از بیماران کووید-۱۹ علائم به سرعت به شدت پیش می‌رود، شناسایی دقیق عواملی که بر سطح این نشانگرها تأثیر می‌گذارند می‌تواند در بهبود استراتژی‌های درمانی و پیش‌گیری از عوارض جدی کمک کند. در استان مازندران نیز مطالعه‌ای بر روی بیماران بستری مبتلا به کووید-۱۹ در مراکز درمانی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است که در آن بر اهمیت ارزیابی شاخص‌های بالینی و آزمایشگاهی در پیش‌آگهی بیماران، به‌ویژه در سنین بالاتر، تأکید شده است (۱۳). بر این اساس، هدف این مطالعه بررسی ارتباط بین سطوح سرمی فریتین و دی‌دایمر با متغیرهایی همچون سن، جنسیت و مجموعه‌ای از پارامترهای بیوشیمیایی و هماتولوژیک در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ است. تحلیل این ارتباطات می‌تواند درک دقیق‌تری از وضعیت التهابی و انعقادی بیماران فراهم سازد و به‌عنوان ابزاری کمکی در تشخیص به‌موقع، پایش شدت بیماری و بهبود

تصمیم‌گیری‌های بالینی در بیمارستان‌ها و مراکز درمانی مورد استفاده قرار گیرد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش مقطعی گذشته‌نگر (پرونده خوانی) و با مرور سیستماتیک پرونده‌های الکترونیکی بیماران و کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1404.343 مورد تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی مازندران، انجام شد. جامعه پژوهش شامل کلیه بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بستری شده در بیمارستان بوعلی سینا ساری طی بازه زمانی اسفند ۱۳۹۸ تا دی ۱۳۹۹ بود که پس از اعمال معیارهای ورود و خروج، در نهایت ۷۹۵ بیمار (۴۴۲ زن و ۳۵۳ مرد) واجد شرایط تشخیص داده شده و وارد تحلیل شدند. بیماران واجد شرایط ورود به مطالعه می‌بایست تشخیص قطعی کووید-۱۹ از طریق آزمایش PCR مثبت بودند، سن آن‌ها بالای ۸ سال باشد و اطلاعات پزشکی و نتایج آزمایشگاهی آن‌ها به صورت کامل ثبت شده بود. بیمارانی از مطالعه کنار گذاشته خواهند شد که دارای بیماری‌های مزمن مانند بیماری‌های کبدی، کلیوی، قلبی-عروقی، دیابت یا اختلالات هماتولوژیک بودند که می‌توانند بر سطح فریتین و دی‌دایمر تأثیر بگذارند، یا اطلاعات آزمایشگاهی ناقص بود. برای تحلیل تأثیر سن، بیماران به شش گروه سنی شامل ۸ تا ۳۰، ۳۱ تا ۴۰، ۴۱ تا ۵۰، ۵۱ تا ۶۰، ۶۱ تا ۷۰ و بالای ۷۰ سال تقسیم شدند.

جامعه پس از شناسایی بیماران واجد شرایط بر اساس کد تشخیصی و گزارش مثبت PCR، معیارهای ورود شامل سن بالای ۸ سال و ثبت کامل اطلاعات پزشکی اعمال شده و بیماران دارای بیماری‌های مزمن تأثیرگذار، اطلاعات ناقص از مطالعه حذف شد. داده‌های دموگرافیک، بالینی و آزمایشگاهی مربوط به ۲۴ ساعت اول بستری شامل سطوح فریتین، دی‌دایمر، پارامترهای بیوشیمیایی، فاکتورهای انعقادی و نتایج

CBC از طریق چک‌لیست طراحی شده از پرونده‌ها استخراج شد. بیماران بر اساس سن به شش گروه سنی تقسیم‌بندی شده و داده‌ها با استفاده از روش‌های آماری پیشرفته تحلیل شد. در نهایت، با استفاده از یافته‌های حاصل از این تحلیل، یک مدل پیش‌بینی یا نمره خطر بر اساس پارامترهای روتین و در دسترس آزمایشگاهی توسعه یافت که هدف نهایی آن کمک به پزشکان در شناسایی زود هنگام بیماران پرخطر و اتخاذ تصمیمات بالینی بهینه است.

تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ انجام شد. برای داده‌های با توزیع نرمال، میانگین و انحراف معیار و برای داده‌های غیرنرمال، میانه و فاصله بین چارکی محاسبه گردید. مقایسه بین گروه‌ها با آزمون t مستقل و آزمون کروسکال والیس انجام شد. برای بررسی تغییرات در گروه‌های سنی از ANOVA استفاده گردید و آزمون Dun رای مقایسه تعقیبی بین سطوح مختلف CRP به کار رفت. برای سنجش ارتباط بین مارکرها و سایر پارامترهای آزمایشگاهی از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. در نهایت، متغیرهایی که در تحلیل تک‌متغیره دارای مقدار P کم‌تر از ۰/۳۰ بودند، وارد مدل رگرسیون چندگانه شدند. اثر متغیرهای دموگرافیک کنترل گردید و ضرایب رگرسیونی، خطای استاندارد و سطح معناداری گزارش شدند. پیش‌فرض‌های مدل شامل خطی بودن، استقلال، نرمال بودن باقیمانده‌ها و همسانی واریانس بررسی شدند. کیفیت مدل‌ها با استفاده از R-squared (R^2) سنجیده شد.

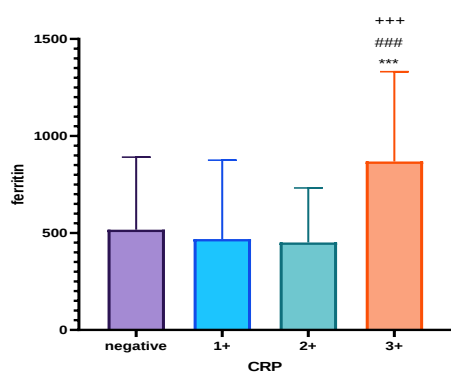
یافته‌ها

این مطالعه شامل ۷۹۵ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ بود که در بیمارستان‌های تخصصی بین مارس ۲۰۲۰ و ژانویه ۲۰۲۱ بستری شدند. از این تعداد، ۴۴۲ نفر زن و ۳۵۳ نفر مرد بودند. بیماران به شش گروه سنی مختلف ۸-۳۰ سال (۲۹ بیمار)، ۳۱-۴۰ سال (۱۰۴ بیمار)، ۴۱-۵۰ سال (۱۱۹ بیمار)، ۵۱-۶۰ سال (۱۸۱ بیمار)، ۶۱-۷۰ سال (۱۵۴ بیمار)، و بالای ۷۰ سال (۲۰۸ بیمار) تقسیم شدند. بیماران مبتلا به

جدول شماره ۱: مقایسه غلظت سرمی فریتین و دی‌دایمر بر حسب متغیرهای دموگرافیک در بیماران مبتلا به کووید - ۱۹

D dimer			Ferritin			روده	متغیر
P	معیار التهاب	تعداد	P	معیار التهاب	تعداد		
	معیار (میانگین)			معیار (میانگین)			
۰/۰۲۵	+۴۱۷/۴۷	۱۶۹		+۳۸۱/۸۲	۳۵۳	مرد	جنسیت
	۳۸۵/۷۷			۴۸۱/۵۱			
	+۲۴۹/۶۸	۱۶۲		+۴۱۹/۸۱	۴۴۲	زن	
	۴۲۹/۱۸			۶۵۷/۰۱			
	+۵۱۹/۷۷	۱۴		+۳۸۶/۴۴	۲۹	-۳۰	سن (سال)
	۲۳۴/۸۶			۵۷۰/۱۴		۸	
	+۲۹۱/۶۰	۴۳		+۳۴۵/۳۷	۱۰۴	-۴۰	
	۳۲۹/۸۴			۴۸۵/۸۳		۳۱	
	+۲۹۹/۰۹	۴۲	<۰/۰۰۱	+۳۷۵/۸۶	۱۱۹	-۵۰	
	۳۷۷/۵۰			۵۴۴/۲۸		۴۱	
۰/۰۰۷۹	+۲۳۰/۲۳	۶۰		+۴۱۳/۶۶	۱۸۱	-۶۰	
	۳۷۱/۴۰			۵۸۴/۶۷		۵۱	
	+۲۹۵/۹۰	۷۹		+۴۲۳/۵۸	۱۵۴	-۷۰	
	۳۵۴/۷۴			۶۰۵/۶۶		۶۱	
	+۵۰۱/۲۱	۹۳		+۴۴۴/۱۲	۲۰۸	>۷۰	
	۵۲۵/۵۶			۶۲۲/۳۲			

نتایج آزمون کروسکال والیس نشان داد که غلظت فریتین در سطح های مختلف CRP تفاوت معنی داری از نظر آماری دارد ($P < 0/001$). آزمون تعقیبی Dunn جهت مقایسه دو به دویی سطح های CRP استفاده شد که نتیجه این آزمون گواه این بود که سطح فریتین در غلظت ۳+ به طور معنی داری بالاتر از غلظت های ۲+، ۱+ و negative است ($P < 0/001$) (تصویر شماره ۱).



تصویر شماره ۱: مقایسه غلظت سرمی فریتین در سطوح مختلف پروتئین واکنشی (CRP) در بیماران مبتلا

هم چنین آزمون کروسکال والیس نشان داد که با افزایش CRP، غلظت دی دایمر نیز به طور معنی داری افزایش یافت ($P < 0/001$). آزمون تعقیبی مربوطه نیز نشان گر این واقعیت بود که غلظت دی دایمر در سطح

بیماری‌های مزمن که ممکن است سطح فریتین و دی‌دایمر را تحت تأثیر قرار دهند (مانند بیماری‌های مزمن کبدی، کلیوی یا اختلالات هماتولوژیک) از مطالعه کنار گذاشته شدند. هم‌چنین، بیماران بدون ثبت کامل اطلاعات پزشکی و نتایج آزمایشگاهی نیز از مطالعه حذف شدند.

در زمان بستری، اطلاعات دموگرافیک شامل سن، جنسیت، تاریخچه پزشکی و علائم بالینی از تمامی بیماران جمع آوری شد. پارامترهای بیوشیمیایی و هماتولوژیک شامل تعداد گلبول سفید (WBC)، نوتروفیل ها (Neut)، لنفوسیت ها (Lymph)، گلبول قرمز (RBC)، هموگلوبین (Hb)، هماتوکریت (Hct)، حجم متوسط گلبول قرمز (MCV)، میانگین هموگلوبین گلبول قرمز (MCH)، سرعت رسوب گلبول قرمز (ESR)، اوره، کراتینین (Cr)، قند خون (BS)، آنزیم های کبدی (SGPT، SGOT و ALP)، لاکتات دهیدروژناز (LDH)، بیلی روبین کل (BiliT)، بیلی روبین مستقیم (BiliD)، زمان پروترومبین (PT)، نسبت نرمال شده بین المللی (INR)، زمان ترومبوپلاستین جزئی فعال (PTT) و منیزیم (Mg) نیز ثبت گردید.

داده‌ها برای بررسی رابطه بین عوامل دموگرافیک و سطوح فریتین و دی‌دایمر تجزیه و تحلیل شد تا پیش‌بینی‌کننده‌های احتمالی شدت بیماری در بیماران کووید-۱۹ شناسایی شود.

غلظت سرمی فریتین در زنان ($657/01 \pm 419/81$) به‌طور معنی‌داری بالاتر از مردان ($481/381 \pm 51/82$) بود ($P < 0/01$). اما در مقایسه غلظت سرمی فریتین بین گروه‌های سنی مختلف، اگر چه روند افزایش فریتین با افزایش سن همراه است، اما تفاوت معنی‌داری از نظر آماری بین غلظت سرمی فریتین بین گروه‌های سنی مختلف وجود نداشت ($P = 0/197$). هم‌چنین در ادامه یافته‌های جدول شماره ۱، مشاهده شد که غلظت پلاسمایی دی‌دایمر در زنان به‌طور معنی‌داری بالاتر از مردان است ($P = 0/025$). و در عین حال این تفاوت در سنین مختلف معنی‌دار نبود ($P = 0/079$) (جدول شماره ۱).

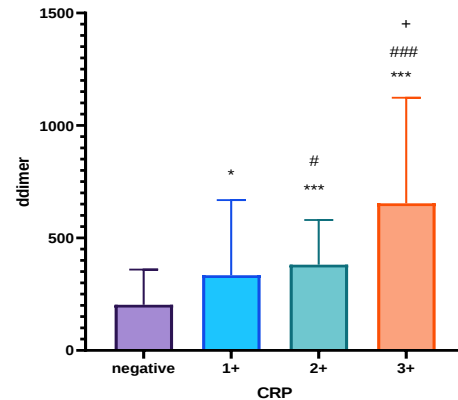
معنی داری کم تر از ۰/۳۰ بودند، به عنوان متغیرهای مؤثر بر غلظت فریتین در مدل رگرسیونی انتخاب شدند.

جدول شماره ۲: همبستگی بین پارامترهای بیوشیمیایی و هماتولوژیک با غلظت فریتین و دی دایمر در بیماران مبتلا به کووید - ۱۹

متغیر	D dimer			Ferritin		
	P	r	تعداد	P	r	تعداد
PT	۰/۰۲۳	۰/۱۳۹	۲۶۷	۰/۷۹۴	۰/۰۱۳	۳۸۵
INR	۰/۰۰۲	۰/۱۸۶	۲۷۰	۰/۲۸۱	۰/۰۵۵	۳۸۸
PTT	۰/۰۲۴	۰/۱۳۷	۲۷۰	۰/۸۹۷	۰/۰۰۷	۳۸۹
WBC	<۰/۰۰۱	۰/۲۳۴	۳۲۴	<۰/۰۰۱	۰/۲۲۸	۷۹۷
Neut	<۰/۰۰۱	۰/۳۴۴	۲۱۸	<۰/۰۰۱	۰/۴۶۹	۲۱۹
lymph	<۰/۰۰۱	۰/۳۴۲	۲۱۹	<۰/۰۰۱	۰/۴۸۲	۲۲۰
RBC	۰/۲۸۴	۰/۰۶۰	۳۲۴	۰/۱۵۲	۰/۰۵۱	۷۹۷
Hb	۰/۰۰۳	۰/۱۶۴	۳۲۴	۰/۵۵۱	۰/۰۲۱	۷۹۸
Hct	۰/۰۴۳	۰/۱۱۳	۳۲۳	۰/۴۸۰	۰/۰۲۵	۸۰۴
MCV	۰/۰۱۴	۰/۱۳۷	۳۲۴	۰/۰۳۴	۰/۰۷۵	۷۹۳
MCH	۰/۰۰۴	۰/۱۶۰	۳۲۴	۰/۰۹۷	۰/۰۵۹	۷۹۳
MCHC	۰/۳۷۲	۰/۰۵۰	۳۲۳	۰/۸۸۵	۰/۰۰۵	۷۹۴
Platelet	۰/۷۵۹	۰/۰۱۷	۳۱۵	۰/۷۰۸	۰/۰۱۳	۷۸۹
ESR	۰/۰۰۳	۰/۱۷۱	۳۰۰	<۰/۰۰۱	۰/۲۰۴	۷۴۱
Urea	۰/۱۴۶	۰/۰۸۱	۳۲۳	<۰/۰۰۱	۰/۲۲۱	۷۹۱
Cr	۰/۰۱۸	۰/۱۳۲	۳۲۰	<۰/۰۰۱	۰/۱۵۵	۷۹۰
BS	۰/۵۸۳	۰/۰۳۳	۲۸۰	۰/۰۱۸	۰/۰۹۱	۶۷۴
SGOT	۰/۱۳۶	۰/۰۸۵	۳۱۲	<۰/۰۰۱	۰/۱۶۱	۷۴۳
SGPT	۰/۰۱۸	۰/۱۳۳	۳۱۴	۰/۰۰۳	۰/۱۱۰	۷۴۷
ALP	<۰/۰۰۱	۰/۲۴۸	۳۰۸	۰/۰۱۱	۰/۰۹۵	۷۲۵
LDH	<۰/۰۰۱	۰/۲۳۴	۲۹۳	<۰/۰۰۱	۰/۳۷۸	۷۲۶
BiliT	۰/۸۲۲	۰/۰۱۳	۲۹۱	۰/۰۰۱	۰/۱۴۰	۵۹۵
BiliD	۰/۵۵۹	۰/۰۳۴	۲۹۱	<۰/۰۰۱	۰/۱۴۶	۵۹۵
CKMB	۰/۵۵۷	۰/۰۳۷	۲۵۱	۰/۴۸۹	۰/۰۳۶	۳۶۹
Na	۰/۲۵۸	۰/۰۶۳	۳۲۱	۰/۰۱۷	۰/۰۸۵	۷۸۱
K	۰/۵۲۳	۰/۰۳۶	۳۲۳	۰/۷۲۸	۰/۰۱۲	۷۸۶
Ca	۰/۹۴۷	۰/۰۰۴	۲۸۷	۰/۰۰۱	۰/۱۳۱	۵۸۹
P	۰/۰۱۴	۰/۱۵۰	۲۷۱	۰/۱۱۹	۰/۰۷۲	۴۷۱
Mg	۰/۳۲۶	۰/۰۵۹	۲۸۱	۰/۰۰۸	۰/۱۰۹	۵۹۲

نتایج تحلیل رگرسیون خطی چند گانه برای بررسی سهم پیش بینی کنندگی عوامل بیوشیمیایی مؤثر بر غلظت سرمی فریتین، با کنترل اثر متغیرهای دموگرافیک، در جدول شماره ۳، نمایش داده شده است. طبق این نتایج، متغیرهای CRP، ALP و LDH به عنوان متغیرهای مؤثر نهایی بر غلظت فریتین شناسایی شدند. ضرایب رگرسیونی این متغیرها نشان دهنده تأثیر مستقیم آن‌ها بر غلظت فریتین بودند، به طوری که با افزایش این متغیرها، غلظت فریتین نیز افزایش می یافت. نتایج مشابهی برای عوامل مؤثر بر غلظت دی دایمر در جدول شماره ۴، ارائه شده است. طبق این نتایج، CRP، WBC و INR به عنوان عوامل مؤثر و پیش بینی کننده با تأثیر مثبت و معنی دار بر غلظت دی دایمر شناسایی

۳+ به طور معنی داری بالاتر از سطح‌های negative و ۱+ ($P < 0/001$) و سطح ۲+ ($P < 0/05$) است. غلظت دی دایمر در سطح ۲+ بالاتر از سطح‌های ۱+ ($P < 0/05$) و negative ($P < 0/001$) است. هم چنین غلظت دی دایمر در سطح ۱+ نیز بالاتر از سطح negative ($P < 0/05$) است (تصویر شماره ۲).



تصویر شماره ۲: مقایسه غلظت پلاسمایی دی دایمر در سطوح مختلف پروتئین واکنشی (CRP) در بیماران مبتلا

نتایج آزمون همبستگی پیرسون جهت بررسی رابطه بین پارامترهای بیوشیمیایی و هماتولوژیک با غلظت‌های فریتین و دی دایمر در بیماران مبتلا به کووید - ۱۹ در جدول شماره ۲، ارائه شده است.

بر اساس این نتایج، فریتین با پارامترهای WBC، SGPT، SGOT، BS، Cr، Urea، ESR، MCV، Neut، ALP، BiliD، BiliT و Mg همبستگی مثبت و معنی داری نشان داد. در مقابل، فریتین با پارامترهای Lymph، Na و Ca همبستگی منفی و معنی داری داشت. هم چنین، همبستگی دی دایمر با پارامترهای PT، INR، PTT، WBC، Neut، ESR، Cr، SGPT، ALP، LDH و P مثبت و معنی دار بود. دی دایمر هم چنین با Hb، Hct، MCV و MCH همبستگی منفی و معنی داری نشان داد.

برای بررسی عوامل مؤثر بر غلظت فریتین، از رگرسیون خطی چند گانه استفاده شد. در این تحلیل، ابتدا متغیرهایی که در آزمون تک متغیره دارای سطح

شدند، در حالی که Hb تأثیر معنی داری در جهت معکوس بر غلظت دی‌دایمر داشت.

جدول شماره ۳: نتایج رگرسیون خطی چند گانه برای بررسی عوامل بیوشیمیایی مؤثر بر غلظت سرمی فریتین با کنترل سن و جنسیت

متغیر	Ferritin		
	P	SE	β
Sexual	۰/۰۶۵	۵۷/۹۷	۱۰۷/۸۲
Age	۰/۷۷۹	۱۹/۰۲	۵/۳۵
CRP	<۰/۰۰۱	۲۷/۸۹	۱۳۱/۴۱
INR	۰/۷۶۸	۸۹/۵۸	۲۶/۴۹
WBC	۰/۶۸۶	۰/۰۱	۰/۰۰
Neut	۰/۶۶۳	۱۲/۸۹	-۵/۶۲
lymph	۰/۴۰۸	۱۳/۶۰	-۱۱/۲۷
RBC	۰/۹۴۱	۴۷/۱۲	۳/۵۲
MCV	۰/۸۰۱	۴/۱۶	-۱/۰۵
MCH	۰/۵۳۲	۴/۴۸	-۲/۸۱
ESR	۰/۹۹۵	۱/۳۰	-۰/۰۱
Urea	۰/۴۶۸	۱/۱۷	۰/۸۵
Cr	۰/۶۲۹	۳۶/۷۲	-۱۷/۷۷
BS	۰/۲۲۲	۰/۴۵	۰/۵۵
SGOT	۰/۵۱۲	۱/۰۸	۰/۷۱
SGPT	۰/۵۳۳	۰/۸۷	-۰/۵۴
ALP	۰/۰۱۴	۰/۲۲	-۰/۵۶
LDH	۰/۰۰۱	۰/۱۱	۰/۳۸
BiliT	۰/۴۶۴	۸۷/۶۱	-۶۴/۳۰
BiliD	۰/۲۸۷	۹۳/۰۷	۹۹/۴۵
Na	۰/۶۴۴	۶/۵۳	۳/۰۲
Ca	۰/۱۳۳	۴۸/۸۸	-۷۳/۷۴
P	۰/۳۱۴	۳۳/۸۴	۳۴/۱۶
Mg	۰/۳۷۳	۸۸/۱۲	۷۸/۶۸

بحث

بر اساس مطالعه حاضر، سطوح سرمی فریتین و دی‌دایمر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به طور معنی داری با طیفی از متغیرهای دموگرافیک، بیوشیمیایی، هماتولوژیک و التهابی مرتبط بودند. این مارکرها نه تنها بازتابی از پاسخ ایمنی بدن به ویروس SARS-CoV-2 هستند، بلکه می‌توانند به عنوان نشانگرهایی برای ارزیابی شدت بیماری، میزان درگیری سیستم‌های حیاتی و پیش‌آگهی بالینی عمل کنند. تحلیل جداگانه هر کدام از این مارکرها اطلاعات ارزشمندی درباره مسیرهای پاتوفیزیولوژیک بیماری در اختیار قرار می‌دهد (۱۴).

جدول شماره ۴: نتایج رگرسیون خطی چند گانه برای بررسی عوامل بیوشیمیایی مؤثر بر غلظت پلاسمایی دی‌دایمر با کنترل سن و جنسیت

متغیر	Ddimer		
	P	SE	β
Sexual	۰/۷۳۲	۵۳/۰۳	-۱۸/۱۶
Age	۰/۰۳۸	۱۷/۲۶	۳۶/۱۰
CRP	۰/۰۰۱	۲۴/۹۳	۸۵/۹۸
PT	۰/۴۶۶	۲۲/۷۳	-۱۶/۶۰
INR	۰/۰۳۱	۱۱۶/۵۸	۲۵۲/۸۸
PTT	۰/۱۸۳	۲/۹۴	۳/۹۴
WBC	۰/۰۲۸	۰/۰۱	۰/۰۱
Neut	۰/۸۰۴	۱۱/۸۰	۲/۹۴
lymph	۰/۸۱۷	۱۲/۳۹	۲/۸۷
RBC	۰/۴۸۱	۱۲۰/۳۳	۸۴/۹۶
Hb	۰/۰۱۱	۴۳/۶۳	-۱۱۱/۷۶
HCT	۰/۱۷۲	۱۸/۵۸	۲۵/۴۹
MCV	۰/۷۴۱	۵/۹۸	-۱/۹۸
MCH	۰/۲۹۱	۵/۲۸	-۵/۵۹
ESR	۰/۵۰۷	۱/۲۱	۰/۸۰
Urea	۰/۷۳۹	۱/۱۸	۰/۳۹
Cr	۰/۲۹۹	۳۴/۴۵	-۳۵/۹۲
SGOT	۰/۷۸۸	۰/۹۷	۰/۲۶
SGPT	۰/۷۴۱	۰/۷۸	-۰/۲۶
ALP	۰/۰۶۸	۰/۲۰	۰/۳۷
LDH	۰/۶۱۱	۰/۱۰	۰/۰۵
Na	۰/۷۰۷	۶/۰۶	۲/۲۸
P	۰/۰۱۰	۳۱/۲۸	۸۱/۲۰
Mg	۰/۱۳۱	۸۱/۴۳	۱۲۳/۵۳

فریتین به عنوان پروتئین ذخیره کننده آهن و یک فاز پروتئین مرحله حاد، در طیف وسیعی از واکنش‌های التهابی افزایش می‌یابد. در مطالعه حاضر، افزایش فریتین با شاخص‌های التهابی (CRP، WBC، Neut، ESR) عملکرد کبدی (LDH، ALP، SGPT، SGOT) و نارسایی کلیوی (Cr، Urea) همبستگی مثبت و معناداری نشان داد. این ارتباط چندگانه نشان می‌دهد که فریتین می‌تواند بازتاب دهنده‌ی التهاب سیستمیک، نکروز بافتی و اختلال عملکرد اندام‌های حیاتی باشد (۱۵، ۱۶). یافته‌های مطالعه حاضر با گزارش Mahroum و همکاران هم‌راستا است که نقش فریتین را به عنوان یک واسطه فعال در مسیرهای التهابی و نه صرفاً یک ذخیره آهن مطرح کرده‌اند (۷). هم‌چنین، Kaushal و همکاران در یک متاآنالیز بزرگ نشان دادند که سطح بالای

فریتین در بیماران کووید-۱۹ با افزایش خطر مرگ و میر همراه است (۱۷). در مدل رگرسیون چند گانه نیز، CRP، ALP و LDH به عنوان پیش بینی کننده های مستقل سطح فریتین شناسایی شدند؛ که این یافته اهمیت التهاب حاد و آسیب کبدی-سلولی را در تنظیم سطوح این مارکر برجسته می سازد. این یافته با مطالعاتی مانند Patel و همکاران که بر همبستگی بالای CRP و فریتین تأکید داشتند، سازگار است (۱۸).

علاوه بر این، در مطالعه حاضر فریتین با Na، Lymph و Ca نیز همبستگی منفی و معناداری نشان داد. کاهش لنفوسیت ها یکی از ویژگی های شناخته شده کووید-۱۹ است که به ویژه در فرم های شدید تر بیماری گزارش شده و می تواند بازتاب دهنده تخلیه یا سرکوب پاسخ ایمنی لنفوسیتی در زمینه التهاب شدید باشد. بنابراین کاهش Lymph در کنار افزایش فریتین، احتمالاً نشان دهنده وضعیت التهابی شدید تر در این بیماران است. از سوی دیگر، کاهش سدیم و کلسیم سرم در بیماران بدحال کووید-۱۹ در مطالعات مختلف گزارش شده و می تواند ناشی از اختلالات متابولیک، تغییرات مایع و الکترولیت یا درگیری چند ارگانی باشد. همبستگی منفی فریتین با Na و Ca در مطالعه حاضر نیز احتمالاً بازتاب دهنده شدت بیش تر درگیری سیستمیک و عدم تعادل هموستاتیک در بیماران با سطوح بالاتر فریتین است.

در کنار فریتین، دی دایمر نیز به عنوان محصول تجزیه فیبرین، شاخص مهمی از فعال شدن مسیر انعقادی و فیبرینولیز در نظر گرفته می شود. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که دی دایمر با شاخص های انعقادی (PT، INR، PTT) پارامترهای التهابی (WBC، CRP) و هم چنین آنزیم های کبدی و کلیوی (Cr، ALP، LDH) ارتباط مثبت معنی داری دارد. همبستگی منفی دی دایمر با شاخص های خونسازی مانند Hb، Hct، MCH و MCV بیش تر نشان دهنده هم زمانی آنمی و فعال شدن مسیرهای انعقادی در زمینه التهاب شدید کووید-۱۹ است. در واقع، التهاب سیستمیک می تواند از یک سو با

ایجاد آنمی التهابی باعث کاهش Hb و Hct شود و از سوی دیگر با فعال سازی مسیر انعقاد و فیبرینولیز، سطح دی دایمر را افزایش دهد؛ بنابراین رابطه مشاهده شده بیش از آن که به معنای تأثیر مستقیم آنمی بر افزایش دی دایمر باشد، بازتاب دهنده یک منشاء مشترک یعنی التهاب شدید است. در تحلیل رگرسیونی، CRP، INR، WBC و فسفر به عنوان پیش بینی کننده های مثبت، و Hb به عنوان پیش بینی کننده منفی سطح دی دایمر شناسایی شدند. این الگو، نقش همزمان التهاب، اختلال انعقادی و آنمی را در افزایش سطح این مارکر نشان می دهد (۱۹، ۲۰). مطالعاتی مانند مطالعه Stephen و همکاران (۲۰۲۴) نیز افزایش دی دایمر را با بستری در ICU و مرگ و میر مرتبط دانسته اند، و Zinellu و همکاران (۲۰۲۱) در متآنالیزی، ارتباط مثبت INR با شدت بیماری را تأیید کرده اند (۲۱، ۲۲).

از دیدگاه دموگرافیک، مطالعه حاضر نشان داد که سطوح فریتین و دی دایمر در زنان به طور معناداری بالاتر از مردان بود. این تفاوت ممکن است به علت تأثیرات هورمونی، تغییرات متابولیک آهن، بارداری، یا استفاده از داروهای ضد بارداری باشد. مطالعاتی نظیر Varrias و همکاران (۲۰۲۳) نیز نشان داده اند که زنان نسبت به مردان در برابر وقایع ترومبوآمبولیک آسیب پذیرتر هستند، به ویژه در شرایطی که زمینه اختلالات التهابی وجود دارد (۲۳). از سوی دیگر، اگر چه روند صعودی در سطح فریتین و دی دایمر با افزایش سن مشاهده شد، اما تفاوت ها از نظر آماری معنادار نبودند. این یافته با برخی از مطالعات مانند Kaushal و همکاران (۲۰۲۲) که نقش سن را در افزایش پاسخ التهابی و سطوح فریتین در سالمندان برجسته دانسته اند، در تضاد است (۱۷). این اختلاف را می توان تا حدی با تفاوت در طراحی مطالعه و جمعیت مورد بررسی توجیه کرد. در مطالعه حاضر، بیماران دارای بیماری های مزمن کبدی، کلیوی، قلبی-عروقی و سایر اختلالات زمینه ای که در سالمندان شایع ترند و خود می توانند موجب افزایش فریتین و

دی دایمر شوند، از ابتدا حذف شدند؛ در حالی که در بسیاری از مطالعات از جمله مطالعه Kaushal و همکاران، چنین محدودیتی به صورت سخت گیرانه اعمال نشده است. علاوه بر این، همه بیماران مطالعه حاضر از نوع بستری بودند و شدت التهاب و درگیری سیستمیک در اغلب گروه های سنی بالا بوده است، به گونه ای که اثر سن در مقایسه با نقش التهاب حاد کم تر قابل تفکیک است. توزیع نامتوازن حجم نمونه در گروه های سنی مختلف نیز می تواند توان آماری را برای آشکار شدن تفاوت های سنی کاهش داده باشد.

یافته مهم دیگر، افزایش معنی دار فریتین و دی دایمر در بیماران با CRP سطح $3+$ بود ($P < 0.001$)، که نشان دهنده تعامل قوی بین مسیرهای التهابی و انعقادی در مراحل شدید بیماری است. مطالعه Huang و همکاران (۲۰۲۰) نیز در متاآنالیزی گزارش کردند که فریتین، CRP و دی دایمر در موارد شدید کووید-۱۹ به طور همزمان افزایش می یابند (۲۴). این هم افزایی، اهمیت توجه به این مارکرها را در کنار هم برای پایش روند بیماری تقویت می کند.

علاوه بر این، همبستگی مثبت فریتین با مارکهای عملکرد کبدی و کلیوی، و دی دایمر با پارامترهای انعقادی و شاخص های خون سازی، بر نقش چند سیستمی این مارکرها تأکید دارد. افزایش این نشانگرها می تواند نشان دهنده ورود بیماری به فازهای پیچیده تر، شامل درگیری سیستم های حیاتی، طوفان سیتوکینی، نارسایی چند ارگانی و نهایتاً افزایش خطر مرگ و میر باشد. بر این اساس، این مارکرها نه تنها ابزار تشخیصی، بلکه ابزارهای پیش آگهی دهنده در مراقبت و تصمیم گیری درمانی هستند.

با وجود یافته های مهم، مطالعه حاضر محدودیت هایی نیز دارد. طراحی مقطعی، امکان بررسی علیت را محدود می سازد و تحلیل های علت و معلولی نیازمند مطالعات آینده نگر هستند. همچنین، تمرکز بر بیماران بستری در مراکز تخصصی ممکن است قابلیت

تعمیم نتایج به سایر جمعیت ها مانند بیماران سرپایی یا دارای فرم های خفیف تر بیماری را کاهش دهد. از سوی دیگر، برخی فاکتورهای مداخله گر مانند استفاده از داروهای ضد انعقاد، استروئیدها، بیماری های زمینه ای و شدت بالینی اولیه، به طور کامل کنترل نشده اند. فقدان داده های پیگیری نیز مانع از بررسی پیامدهای طولانی مدت و ارتباط آن ها با تغییرات مارکهای زیستی شده است.

در مجموع، یافته های این مطالعه تأکید می کنند که فریتین و دی دایمر می توانند به عنوان شاخص های مهم بالینی برای پایش شدت بیماری، ارزیابی پاسخ ایمنی و خطر عوارض ترومبوآمبولیک در بیماران کووید-۱۹ مورد استفاده قرار گیرند. ادغام این مارکرها در الگوریتم های بالینی می تواند به شناسایی بیماران پرخطر، تصمیم گیری بهتر درمانی و بهبود نتایج بالینی کمک کند. با این حال، انجام مطالعات کارآزمایی بالینی و کوهورت های بلند مدت برای تأیید قطعی این یافته ها و تعیین آستانه های مشخص برای این مارکرها در تصمیم گیری درمانی توصیه می شود.

این مطالعه به طور اختصاصی نشان داد که سطح سرمی فریتین و دی دایمر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با مجموعه ای از فاکتورهای دموگرافیک، بیوشیمیایی، هماتولوژیک و التهابی ارتباط معنی دار دارد. سطوح فریتین و دی دایمر در زنان به طور معنی دار بالاتر از مردان بود که احتمالاً ناشی از تفاوت های فیزیولوژیک و هورمونی بین دو جنس است. اگرچه روند افزایشی این مارکرها با افزایش سن مشاهده شد، اما از نظر آماری معنی دار نبود. ارتباط بسیار قوی و معنی داری بین فریتین و سطح CRP یافت شد، به طوری که فریتین در بیماران با CRP سطح $3+$ به طور چشمگیری افزایش داشت. این مارکر همچنین با شاخص های التهابی (WBC، Neut، ESR) آنزیم های کبدی (SGPT، SGOT، ALP، LDH) و فاکتورهای نارسایی کلیوی (Urea و Cr) همبستگی مثبت و معنی داری نشان

به عنوان شاخص های التهابی و ترومبوتیک، بلکه به عنوان ابزارهای پیش بینی کننده در شدت بیماری، آسیب اندامی و خطر پیامدهای نامطلوب در کووید-۱۹ مورد استفاده قرار گیرند. پایش هدفمند این مارکرها در محیط بالینی می تواند موجب بهبود تصمیم گیری درمانی، مدیریت بهتر بیماران و کاهش خطر عوارض شدید شود.

سپاسگزاری

این پژوهش با کد طرح ۲۴۶۸۰ است. نویسندگان بر خود لازم می دانند از کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران به دلیل حمایت های مالی و معنوی صمیمانه تقدیر و تشکر نمایند.

داد. در مدل رگرسیون چندگانه، CRP، ALP و LDH به عنوان پیش بینی کننده های مستقل فریتین شناسایی شدند، که نشانگر نقش التهاب و آسیب بافتی در افزایش این مارکر است. از سوی دیگر، دی دایمر نیز با CRP همبستگی معنادار داشت و با مارکرهاى انعقادى (PT، PTT، INR) شاخص های التهابی، آنزیم های کبدی و کلیوی همبستگی مثبت، و با Hb، Hct، MCV و MCH همبستگی منفی نشان داد. تحلیل رگرسیون چندگانه نشان داد که افزایش دی دایمر با افزایش CRP، INR، WBC و فسفر مرتبط بود، در حالی که Hb اثر معکوس داشت؛ این یافته ها نشان دهنده ارتباط قوی دی دایمر با التهاب، انعقادپذیری بالا و آنمی است. در مجموع، این نتایج نشان می دهد که فریتین و دی دایمر می توانند نه تنها

References

- Haileamlak A. The impact of COVID-19 on health and health systems. *Ethiop J Health Sci* 2021;31(6):1073-1074 PMID: 35392335. Brosnahan SB, Jonkman AH, Kugler MC, Munger JS, Kaufman DA. COVID-19 and Respiratory System Disorders: Current Knowledge, Future Clinical and Translational Research Questions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40(11):2586-2597 PMID: 32960072.
- Brosnahan SB, Jonkman AH, Kugler MC, Munger JS, Kaufman DA. COVID-19 and Respiratory System Disorders: Current Knowledge, Future Clinical and Translational Research Questions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40(11):2586-2597 PMID: 32960072.
- Filip R, Gheorghita Puscaselu R, Anchidin-Norocel L, Dimian M, Savage WK. Global Challenges to Public Health Care Systems during the COVID-19 Pandemic: A Review of Pandemic Measures and Problems. *J Pers Med* 2022;12(8):1295.
- Abdollahi A, Naseh I, Kazemi-Galougahi MH, Kalrooz F, Nezamzadeh M, Feyzollahi M, et al. Comparison of four types of vaccines Sinopharm, AstraZeneca, Sputnik V, and Covaxin in terms of morbidity and severity of COVID-19 in vaccinated personnel of several selected medical centers, Tehran, Iran. *Int J Med Investigation* 2022;11(2):56-65.
- Farasani A. Biochemical role of serum ferritin and d-dimer parameters in COVID 19 diagnosis. *Saudi J Biol Sci* 2021;28(12):7486-7490.
- Huyut MT, Huyut Z. Effect of ferritin, INR, and D-dimer immunological parameters levels as predictors of COVID-19 mortality: A strong prediction with the decision trees. *Heliyon* 2023;9(3):e14015 PMID: 36919085.

7. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida R, Alrais M, et al. Ferritin - from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun* 2022; 126:102778 PMID: 34883281.
8. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol* 2017; 29(9): 401-409 PMID: 28541437.
9. Hadi JM, Mohammad HM, Ahmed AY, Tofiq SS, Abdalrahman LB, Qasm AA, et al. Investigation of Serum Ferritin for the Prediction of COVID-19 Severity and Mortality: A Cross-Sectional Study. *Cureus* 2022; 14(11): e31982 PMID: 36589200.
10. Riyaz Tramboos S, Elkhalfi AME, Quibtiya S, Ali SI, Nazir Shah N, Taifa S, et al. The critical impacts of cytokine storms in respiratory disorders. *Heliyon* 2024; 10(9):e29769 PMID: 38694122.
11. Franchini M, Focosi D, Pezzo MP, Mannucci PM. How we manage a high D-dimer. *Haematologica* 2024; 109(4):1035-1045 PMID: 37881856.
12. Elkhalfi AME. D-dimer as a predictive and prognostic marker among COVID-19 patients. *Saudi Med J* 2022; 43(7):723-729 PMID: 35830989.
13. Ilali ES, Meskini L, Tafazoli M, Rostami-Ghadi M, Rostami S, Nezam Tabar Maleksha A. Clinical Findings in Older Population Hospitalized with COVID-19 in Medical Centers Affiliated with Mazandaran University of Medical Sciences, 2020-2021. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2022; 32(211):123-128. (persian).
14. Paixão JTR, Santos C, França A, Lima SS, Laurentino RV, Fonseca RRS, et al. Association of D-Dimer, C-Reactive Protein, and Ferritin with COVID-19 Severity in Pregnant Women: Important Findings of a Cross-Sectional Study in Northern Brazil. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 20(14):6415.
15. Dhondge RH, Agrawal S, Kumar S, Acharya S, Karwa V. A Comprehensive Review on Serum Ferritin as a Prognostic Marker in Intensive Care Units: Insights Into Ischemic Heart Disease. *Cureus* 2024; 16(3):e57365 PMID: 38694418.
16. Deng F, Zhang L, Lyu L, Lu Z, Gao D, Ma X, et al. Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19. *Med Clin* 2021; 156(7): 324-331 PMID: 33422296.
17. Kaushal K, Kaur H, Sarma P, Bhattacharyya A, Sharma DJ, Prajapat M, et al. Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *J Crit Care* 2022; 67:172-181 PMID: 34808527.
18. Patel SV, Pathak JM, Parikh RJ, Pandya KJ, Kothari PB, Patel A. Association of Inflammatory Markers With Disease Progression and the Severity of COVID-19. *Cureus* 2024; 16(2): e54840 PMID: 38533136.
19. Beidollahkhani S, Fayedeh F, Shoja A, Hassan Nejad E, Hoseinpour M, Fazlpour F, et al. d-dimer as a biomarker for COVID-19-associated pulmonary thromboembolism: a narrative review from molecular pathways to the imaging findings. *The Egyptian Journal of Bronchology* 2023;17(1):44.
20. Esmailian M, Vakili Z, Nasr-Esfahani M, Heydari F, Masoumi B. D-dimer Levels in

- Predicting Severity of Infection and Outcome in Patients with COVID-19. Tanaffos 2022; 21(4): 419-433 PMID: 37583776.
21. Stephen IR, Suman FR, Balasubramanian J, Shanmugam SG, Mani R. D-dimer as a Predictor of ICU Admission and Mortality in COVID-19 Patients: Insights From a Two-Year Retrospective Study From a Tertiary Care Center in South India. Cureus 2024; 16(10) :e70682 PMID: 39493094.
 22. Zinellu A, Paliogiannis P, Carru C, Mangoni AA. INR and COVID-19 severity and mortality: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. Adv Med Sci 2021;66(2):372-380 PMID: 34315012.
 23. Varrias D, Spanos M, Kokkinidis DG, Zoumpourlis P, Kalaitzopoulos DR. Venous Thromboembolism in Pregnancy: Challenges and Solutions. Vasc Health Risk Manag 2023; 19: 469-484 PMID: 37492280.
 24. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. Ther Adv Respir Dis 2020; 14: 1753466620937175 PMID: 32615866.