

بسمه تعالی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی قزوین



معاونت پژوهشی

فرم پیش نویس طرح پژوهشی

عنوان فارسی طرح:

پیشگویی کننده های مرگ در بیماران بستری مبتلا به کووید ۱۹ در مرکز آموزشی درمانی منتخب بوعلی سینا قزوین

عنوان انگلیسی طرح:

Predicting Mortality of corona virus 2019 in patient of selected medical educational center of qazvin university of medical Sciences

نام و نام خانوادگی مجری به فارسی و انگلیسی:

لیلی یکه فلاح، Leili Yekefallah

فاطمه قپانوری، Fatemeh Ghapanvari

مهناز مرادی، mahnaze Moradi

دانشکده/مرکز تحقیقاتی: پرستاری و مامایی.

نوع مطالعه:

کیفی کارآزمایی بالینی اپیدمیولوژیک تحلیلی (موردی - شاهدی، هم گروهی)
 تولیدی پایه (تجربی) اپیدمیولوژیک توصیفی مبتنی بر اطلاعات بیمارستانی

نحوه مشارکت:

بدون مشارکت چندمرکزی داخلی چند مرکزی خارجی

در صورت مشارکت نوع و نحوه همکاری و تامین اعتبار را ذکر نمایید:

تاریخ پیشنهاد: ۲۲ / ۲ / ۱۳۹۹

تاریخ شروع: / /

تاریخ تصویب: / / تاریخ خاتمه: / / مدت اجرا: ۲۴ ماه

تاریخ تصویب در شورای پژوهشی دانشکده/مرکز

هزینه ها:

- هزینه پرسنلی: ۳,۰۰۰,۰۰۰ ریال

- هزینه آزمایش ها: - هزینه وسایل: ۷,۰۰۰,۰۰۰ ریال

- هزینه کل: ۳,۰۰۰,۰۰۰ ریال

آیا طرح در راستای اولویت های پژوهشی دانشگاه است؟ بله، بیماری های واگیر، اولویت شماره ۱. ردیف ۱

آیا موازین و دستورالعمل های اخلاقی وزارت متبوع، مندرج در سایت دانشگاه به آدرس زیر را مطالعه کرده اید؟

کمیته: ۲۰٪ اخلاق / <http://vcr.qums.ac.ir/Portal/home/?172148/>

بلی خیر

آیا طرح نیاز به مطرح شدن در کمیته اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی دانشگاه را دارد؟

بلی خیر *تاریخ جلسه: / /

قسمت اول - اطلاعات مربوط به مجریان و همکاران اصلی طرح

۱-۱ اطلاعات مربوط به مجریان طرح:

ردیف	نام و نام خانوادگی	کد ملی	تخصص و رتبه علمی	نشانی و تلفن همراه	ایمیل	محل امضاء
۱	لیلی یکه فلاح		استادیار، عضو هیئت علمی پرستاری استاد راهنما	قزوین، قزوین، بلوار شهید دکتر باهنر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، دانشکده پرستاری و مامایی.	yekefallah@qums.ac.ir leili_fallah@yahoo.com	
	فاطمه قیانوری		دانشجوی ارشد پرستاری مراقبت‌های ویژه مجری طرح	قزوین، قزوین، بیمارستان بوعلی.	Fatemehghapanvari89@gmail.com	
	مهناز مرادی		دانشجوی ارشد پرستاری مراقبت‌های ویژه مجری طرح	قزوین، قزوین، بیمارستان بوعلی.	mah.moradi@qums.ac.ir mahnaz.info7@gmail.com	

۱-۲ اطلاعات مربوط به همکاران اصلی طرح:

ردیف	نام و نام خانوادگی	درجه علمی	نوع همکاری	نشانی و تلفن تماس	امضای همکار
۱	منیردخت میرزاده	استاد آمار	تجزیه و تحلیل داده ها	قزوین، قزوین، بلوار شهید دکتر باهنر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، دانشکده پرستاری و مامایی. Monirdokht_mirzadeh@yahoo.com	
۲	فاطمه صفری	کارشناس پرستاری	جمع آوری داده ها	قزوین، قزوین، بیمارستان بوعلی. Fatemesafarii75@gmail.com	

۳-۱ فهرست پژوهش‌های قبلی مجریان و مقالات چاپ شده مرتبط با طرح مورد نظر قید شود.

قسمت دوم- اطلاعات مربوط به طرح پژوهشی

الف-۱-۲ عنوان طرح به فارسی:

پیشگویی کننده های مرگ در بیماران بستری مبتلا به کووید ۱۹ در مرکز آموزشی درمانی منتخب بوعلی سینا قزوین

ب-۱-۲ عنوان طرح به انگلیسی:

Predicting Mortality of corona virus2019 in patient of selected medical educational center of qazvin university of medical Sciences.

۲-۲ نوع طرح:

بنیادی-کاربردی

کاربردی

بنیادی

۳-۲ بیان مسأله:

کووید ۱۹ یا بیماری ناشی از کرونا ویروس سارس کووید ۲ یک بیماری با قابلیت سرایت بالا و به سرعت در حال گسترش است و در حال حاضر بیش از ۱۰۰ کشور جهان را تحت تأثیر قرار داده است. این بیماری در درجه اول از طریق قطرات بزرگ تنفسی پخش می شود، اگرچه امکان رد سایر راههای انتقال نیز وجود ندارد، چرا که این ویروس در مدفوع و ادرار مبتلایان نیز یافت شده است (۱). اگرچه ژنوم کرونا ویروس جدید ۷۹٪ با سارس کرونا ویروس شباهت دارد (۲)، اما به نظر می رسد قابلیت سرایت آن بسیار بالاتر است (۲، ۳). به طوریکه طبق اعلام سازمان بهداشت جهانی تخمین زده می شود، تعداد افرادی که مستقیماً توسط یک نفر در جمعیت مستعد ابتلا به عفونت، می توانند توسط کووید ۱۹ آلوده شوند، بین ۱،۴ تا ۲،۵ نفر بوده و حتی در مطالعه ای دیگر که به صورت سیستماتیک در این زمینه، توسط یانگ و همکاران از اول ژانویه تا هفتم فوریه ۲۰۲۰ انجام شده است، این میزان، ۳،۲۸ نفر تخمین زده شده که فراتر از تخمین سازمان بهداشت جهانی است (۴). شیوع سریع و گسترده پنومونی ناشی از کووید ۱۹ منجر شده، این بیماری از سوی سازمان بهداشت جهانی به عنوان یک اورژانس جهانی بهداشت عمومی اعلام شود (۵-۷). متأسفانه اثرات شیوع کووید ۱۹، و دامنه نهایی آن مشخص نیست، چراکه اوضاع به سرعت در سراسر جهان در حال تحول است. در حقیقت، ترس از ادامه بیماری همه گیر کووید ۱۹، پیامدهای اقتصادی و اجتماعی برای هر کشور، نقش عمده ای داشته است (۸، ۹). با افزایش تعداد موارد ابتلا و به دست آمدن تجربیات بالینی، اطلاعات دقیق تر و بیشتری درباره کووید ۱۹ به دست آمده است (۱۰). به عنوان مثال طبق نتایج مطالعات انجام شده، شدت این بیماری از یک آنفلوآنزای خفیف تا پنومونی شدید، نار سایی تنفسی و مرگ متفاوت است (۱). همچنین در مطالعات گزارش شده است، بیماران مبتلا به علائم خفیف بعد از یک هفته بهبود می یابند (۱۱)، در حالیکه مبتلایان به نوع متوسط بیماری، به ویژه سالمندان یا مبتلایان دارای بیماری های زمینه ای، دچار وضعیت بدتری شده (۲، ۱۲) و به سرعت به سمت نوع شدید بیماری یعنی بروز ARDS، شوک، اسیدوز متابولیک، اختلال انعقاد خون و نارسایی عملکردی در اندام های مختلف پیشرفت کرده و نهایتاً منجر به مرگ می شود (۱۳-۱۵). نتایج مطالعات همچنین نشان می دهند، بین ویژگی های بالینی، آزمایشگاهی و اپیدمیولوژیکی افراد متوفی و بازمانده تفاوت معنی داری وجود دارد (۱۶، ۱۷). بنابراین شناخت عوامل کلیدی که در نتیجه نهایی بیماران نقش دارند، در کاهش خطر مرگ و میر ناشی از این بیماری، بسیار مهم است (۱۸). همچنین با شناسایی فاکتور های مستقل و پرخطر که در نتیجه نهایی بیماران تاثیر گذارند و نیز با تجزیه و تحلیل چند متغیره آن ها، می توان به یک پیش

¹ Coronavirus Disease-2019

² Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2(SARS-CoV-2)

³ Ying

بینی دقیق از چگونگی پیشرفت کووید ۱۹ در بیماران، دست یافت (۱۰). با این حال، با وجود مطالعات انجام شده، اطلاعات موجود در زمینه پیش بینی اولیه موارد منجر به مرگ، هنوز محدود است و مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است (۱۹). این در حالی است که برآوردهای مناسب و اولیه از تأثیر کووید ۱۹ می تواند به هر کشوری در جهت اجرای برنامه های پیشگیری و کنترل بیماری و نیز جلوگیری از افزایش مرگ و میر ناشی از آن کمک کند (۲۰). بنابراین شناسایی فاکتورهای پرخطر و پیشگویی کننده مرگ، از جمله فاکتورهای پرخطر مربوط به مقادیر آزمایشگاهی و علایم بالینی، و یا مواردی دیگر از این قبیل، جهت کاهش میزان مرگ و میر این بیماری بسیار مهم است. بر این اساس طبق نتایج مطالعات، متوسط سن مرگ و میر بیماران مبتلا به کووید ۱۹، هفتاد و پنج سال گزارش شده است. (۳). این در حالی است که در مطالعات نیز به طور متعدد، به وجود ارتباط بین سن بالا و افزایش میزان مرگ و میر، در مبتلایان به کووید ۱۹ اشاره شده است که می تواند نشان دهنده این امر باشد که سالمند بودن به عنوان یک فاکتور پیشگویی کننده افزایش میزان مرگ، در مبتلایان به کووید ۱۹ بشمار می رود (۱۲، ۱۳، ۱۵، ۲۱-۲۵) همچنین گزارش شده است که، سالمند بودن و وجود بیماری زمینه ای، همراه با هم، به عنوان پیشگویی کننده های مهم، در افزایش میزان مرگ و میر مرگ در مبتلایان به این بیماری می باشد (۱۱، ۱۳، ۱۸، ۲۵، ۲۶). به طوریکه در مطالعه ای سن بالای شصت و پنج سال و وجود بیماریهای قلبی عروقی و مغزی با افزایش میزان مرگ و میر همراه بود (۲۱). دیگر مطالعات نیز گزارش داده اند که، وجود بیماری های زمینه ای، نظیر فشار خون بالا، بیماری های دستگاه تنفسی و بیماریهای قلبی و عروقی، در مبتلایان به نوع شدید کووید ۱۹، نسبت به سایر مبتلایان به این بیماری به عنوان پیشگویی کننده های افزایش میزان مرگ و میر، بشمار می روند (۲۴، ۲۷). نتایج مطالعات همچنین از افزایش میزان مرگ و میر در مبتلایان به کووید ۱۹، که به طور همزمان مبتلا به بیماری کلیوی نیز هستند، خبر می دهند (۲۸). بر اساس نتایج مطالعه ای در ایتالیا نیز، وجود بیماری های زمینه ای نظیر دیابت و بیماری های قلبی و یا سابقه ابتلا به بدخیمی و بیماریهای ایسکمیک مغزی، منجر به افزایش بروز مرگ در مبتلایان به این بیماری شده است (۲۹). نتایج مطالعات دیگر همچنین حاکی از آن است که وجود بیماری دیابت در مبتلایان به کووید ۱۹، با افزایش میزان مرگ و میر در مبتلایان به این بیماری همراه است (۲۳، ۳۰، ۳۱). همچنین بر اساس نتایج مطالعاتی، شوک سپتیک (۳۲) و اختلال عملکرد اندام (۲۵) از جمله آسیب حاد کلیه (۳۲) که در تعداد قابل توجهی از مبتلایان به نوع شدید و بحرانی کووید ۱۹ رخ می دهد، با افزایش میزان مرگ و میر در این بیماران، همراه است (۲۵، ۳۲). نتیجه مطالعه چنگ و همکاران نیز نشان داد که، بروز آسیب حاد کلیه به عنوان یک عارضه در مبتلایان به کووید ۱۹، یک فاکتور خطر در افزایش میزان مرگ و میر در مبتلایان به این بیماری بشمار می رود. در این مطالعه همچنین بین مراحل آسیب حاد کلیه و میزان مرگ و میر رابطه نزدیکی وجود داشت. به طوریکه خطر مرگ و میر در بین کسانی که در مرحله سوم نارسایی حاد کلیه بودند حداقل چهار برابر بیشتر بود (۳۳). همچنین بروز آسیب قلبی (۳۴، ۳۵) از جمله میوکاردیت (۳۵، ۳۶)، به عنوان یک عارضه شایع در بیماران بستری شده با کووید ۱۹ بوده (۳۴-۳۷) و با بروز نتایج بدتر (۳۷) و افزایش خطر مرگ و میر در مبتلایان به این بیماری همراه است (۳۴). در این راستا نتیجه مطالعه شی و همکاران نیز نشان داد، میزان مرگ و میر در مبتلایان کووید ۱۹ که دچار عارضه قلبی می شوند، به مراتب بیشتر از بیمارانی است که دچار این عارضه نمی شوند (۳۴).

از نظر علایم بالینی پیشگویی کننده مرگ نیز، جیانگ و همکاران در مطالعه خود گزارش دادند، هیپوکسمی به عنوان یک عامل مستقل، با افزایش میزان مرگ و میر در مبتلایان به کووید ۱۹ می باشد و می تواند پیشگویی کننده نتایج بدتر در مبتلایان به این بیماری بشمار رود (۳۸). همچنین در مطالعه ای بر روی سالمندان مبتلا به کووید ۱۹، میزان مرگ و میر در بین سالمندانی که دچار دیسپنه و درد قفسه سینه شده اند، بیشتر بود. که می تواند نشان دهنده این امر باشد که بروز این

¹ Cheng

² AKI

³ Shi

⁴ Jiang

علایم می تواند پیشگویی کننده افزایش مرگ و میر در سالمندان مبتلا به این بیماری باشد (۳۹). همچنین گزارش شده است که وجود تب بالا، تنگی نفس و دیسپنه نیز به عنوان فاکتورهای مهم در افزایش مرگ و میر در مبتلایان به کووید ۱۹ بوده اند (۲۴). مطالعات دیگر نیز، خطر بالاتر مرگ و میر در مردان نسبت به زنان، را گزارش داده اند (۲۴، ۴۰، ۴۱) که می تواند تا حدود زیادی به سیگار کشیدن (۴۰، ۴۲). و وجود بیماری های زمینه ای بیشتر، در مردان مرتبط باشد (۴۲).

از نظر فاکتورهای پیشگویی کننده شدت بیماری نیز، یافته های حاصل از مطالعات نشان می دهد که در مقایسه با مبتلایان کووید ۱۹ که فاقد بیماری زمینه ای هستند، در مبتلایان با بیماری زمینه ای، فرم شدیدتر بیماری بیشتر دیده می شود (۴۳). وی جی و همکاران نیز در مطالعه خود بر روی هزاروپانصدونود بیمار مبتلا به کووید ۱۹ دریافتند که، وجود بیماری های زمینه ای نظیر بدخیمی، فشار خون بالا، دیابت و یا بیماریهای انسدادی و مزمن ریه در مبتلایان به کووید ۱۹ با بروز نوع شدیدتر بیماری و نتایج بالینی ضعیف تر همراه است. نتیجه این مطالعه همچنین پیش آگهی ضعیف تر را در بیماران با دو یا چند بیماری زمینه ای در مقایسه با کسانی که تنها یک بیماری زمینه ای داشته اند را نشان داد (۴۳). این در حالی است که، در اولین تجزیه و تحلیل ها نیز، بیماری دیابت، به میزان ۲۰٪ و فشار خون بالا به میزان ۳۰٪ به عنوان فاکتورهای خطر در بروز نوع شدید بیماری گزارش شدند (۴۴). نتایج مطالعات همچنین نشان می دهند، وجود بیماری دیابت در مبتلایان به کووید ۱۹، علاوه بر اینکه با افزایش میزان مرگ و میر، در مبتلایان به این بیماری همراه است، منجر به ابتلا به نوع شدید بیماری (۲۳، ۳۰، ۳۱) و بروز ARDS (که خود به عنوان یکی از فاکتورهای پیشگویی کننده در بروز نوع شدید بیماری بشمار می رود)، در این بیماران نیز می شود (۳۱). طبق نتایج مطالعه ای بر روی ششصدوسی و یک بیمار بستری با کووید ۱۹، سن بالای شصت و پنج سال، بروز تب بالای ۳۹ درجه و وجود دیس پنه، به عنوان فاکتورهای هشدار و خطر اولیه، در پیشرفت بیماری به سمت نوع شدید گزارش شدند (۴۵). در این راستا نتایج مطالعه دیگری نیز نشان داد بروز تب بالا، تنگی نفس و دیسپنه از پیشگویی کننده های وقوع نوع شدیدتر بیماری هستند (۲۴). نتایج مطالعات همچنین نشان می دهد در بین مبتلایان به کووید ۱۹، بیمارانی که نیازمند مراقبت در بخش های مراقبت ویژه بوده اند، اغلب افراد با سن بالاتر بوده اند (میانگین سنی ۶۰ سال) و ۴۰٪ آنها دارای بیماری زمینه ای (معمولاً دیابت و بیماری های قلبی) بوده اند. و این موارد خود می تواند نشان دهنده این امر باشد که سن بالا و نیز وجود بیماری زمینه ای می توانند پیشگویی کننده های فرم شدیدتر بیماری باشند (۳۲). همچنین مهمترین دلیل بروز شکل شدیدتر بیماری و نیاز به بستری در بخش های مراقبت های ویژه، حمایت از دستگاه تنفسی است. به طوریکه دو سوم از بیماران بستری در بخش های مراقبت ویژه، معیارهای سندرم حاد تنفسی (ARDS) را داشته اند (۱۵، ۳۲). همچنین طبق نتایج مطالعات انجام شده سن بالا، نیز یک فاکتور خطر در بروز نوع شدیدتر بیماری می باشد (۲۱).

از نظر مقادیر آزمایشگاهی پیشگویی کننده شدت بیماری نیز، نتایج مطالعات نشان می دهد که اندازه گیری سیرال پروکالسیتونین^۱ ممکن است در پیش بینی سیر حرکت به سوی شکل شدیدتر بیماری نقش داشته باشد. این مطالعات نشان می دهند بالا رفتن میزان کلسی تونین در طی بیماری، پیشگویی کننده پیشرفت بیماری و بروز نوع شدید کووید ۱۹ است (۴۶). نتایج مطالعات دیگر نیز نشان داد که میزان تروپونین^۲ در بیماران بستری با نوع شدید کووید ۱۹ در مقایسه با بیماران مبتلا به نوع خفیف بیماری، خیلی سریعتر بالا می رود. بنابراین توجه به این مارکر قلبی در طول زمان بستری می تواند پیشگویی کننده خوبی برای تعیین شدت بیماری باشد (۲۱، ۴۷-۴۹). علاوه بر این مطالعات افزایش قابل توجه در میزان ESR را در مراحل اولیه در مبتلایان به نوع شدید بیماری و قبل از شناسایی هرگونه تغییر در نمرات CT نشان داده اند. بنابراین این مارکر نیز می تواند به عنوان یک پیشگویی کننده پیشرفت بیماری در نظر گرفته شود (۲۲، ۵۰). همچنین افزایش در مقادیر CRP^۴ (18, 48)

¹ Wei-jie

² Procalcitonin

³ Troponin

⁴ CRP

(53-50). کاهش میزان لنفوسیت ها، دی دایمر و همچنین افزایش لاکتات دهیدروژناز^۱ به عنوان پیشگویی کننده های پیشرفت بیماری و بروز نوع شدید کووید ۱۹ در مبتلایان بیان شده اند (۱۸، ۴۸، ۵۴). به طوریکه طبق نتایج مطالعات، افزایش LDH به عنوان یک نشانگر مهم پیشرفت به سمت بروز اختلالات ریوی نظیر پنومونی و بروز فیبروز ریوی بشمارمی رود (۵۳). این در حالی است که نتیجه مطالعه ای دیگر نشان داده است که سطح LDL در طول پیشرفت و بروز نوع شدیدتر کووید ۱۹، پایین آمده و یک عامل پیشگویی کننده نتایج بالینی ضعیف در مبتلایان به این بیماری می باشد (۵۵). مطالعه ای دیگر بر روی مبتلایان به کووید ۱۹ همچنین نشان داد که در بیمارانیکه سطح سرم آمیلوید A^۲ به طور مداوم روند صعودی دارد، در مقایسه با بیمارانیکه این مارکر به طور مداوم روند نزولی دارد، پیش آگهی بدتری دارند. همچنین این مطالعه نشان داد که سطح اولیه سرم آمیلوید A با وجود آمدن تغییرات در CT اسکن سریال ریه، همبستگی مثبت دارد. به طوریکه بیماران با سطح اولیه بالاتر از سرم آمیلوید A احتمالاً از نتایج ضعیف تر تصویربرداری در CT برخوردار هستند (۵۲). در مطالعاتی نیز، کاهش تعداد پلاکت، با بروز نوع شدید کووید ۱۹ ارتباط داشته است بنابراین ترومبوسیتوپنی بایستی به عنوان یک شاخص بالینی که نشان دهنده پیشرفت به سمت نوع وخیم تر بیماری در طول زمان بستری است، بایستی مد نظر باشد (۵۶، ۵۷). در مطالعه ای دیگر همچنین مشخص شد که سطح سرمی IL-6 با شدت بیماری کووید ۱۹ ارتباط معنی داری دارد. به طوریکه سطح سرمی بالای آن نشان دهنده پیش آگهی بد در این بیماری است (۵۱، ۵۸). همچنین نتایج مطالعه ای نشان داد که افزایش نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و سطح پایین نسبت لنفوسیت به CRP، که منعکس کننده یک روند التهابی پیشرفته است، می تواند نشان دهنده پیش آگهی بد در مبتلایان و بروز شکل شدیدتر کووید ۱۹ باشد (۵۹). نتایج مطالعات همچنین وجود پروتئین در ادرار مبتلایان به کووید ۱۹ را به عنوان یک عامل خطر در پیشرفت به سمت نوع شدید بیماری عنوان کرده اند. که می تواند یک عامل پیشگویی کننده شدت بیماری بشمار رود (۶۰). نتایج مطالعه ای بر روی سالمندان مبتلا به کوید ۱۹، میزان بالاتر مقادیر CRP، PTT، PT، LDH و میزان پایین تر سطح آلبومین را نسبت به مبتلایان جوان تر این بیماری نشان داد (۶۱). همچنین کاهش در میزان آلبومین (۱۹، ۴۸، ۵۸)، اتوزینوفیل و نوتروفیل و افزایش در مقادیر آسپارات آمینوترانسفراز، ALT، BUN و Cr، CKMB، PTT، میوگلوبین، افزایش در میزان اریتروسیت ها و همچنین افزایش در مقادیر اینترلوکین های ۲، ۸ و ۱۰ از دیگر تغییرات آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به نوع شدید یا کشنده کووید ۱۹ گزارش شده اند (۴۸).

در زمینه مقادیر آزمایشگاهی پیشگویی کننده افزایش مرگ، نتایج مطالعات همچنین نشان می دهد که کاهش تعداد پلاکت علاوه بر اینکه با افزایش خطر ابتلا به نوع شدید بیماری همراه است، با افزایش مرگ و میر در مبتلایان به کووید ۱۹ نیز همراه است. به طوریکه در بیمارانی که بر اثر این بیماری فوت شده اند، تعداد پلاکت به میزان قابل توجهی، پایین تر از میزان آن در بازماندگان بوده است. بنابراین ترومبوسیتوپنی همچنین علاوه بر فاکتور پیشگویی کننده شدت بیماری، به عنوان یک شاخص بالینی پیشگویی کننده افزایش میزان مرگ و میر نیز، در نظر گرفته شود (۱۹، ۴۸، ۶۲). همچنین طبق گزارش آخرین تحقیقات در رابطه با کووید ۱۹ مشخص شده است که میزان CRP در بین گروه متوفی و گروه زنده مانده تفاوت معنی داری دارد و ممکن است به عنوان یک نشانگر بالقوه، پیشگویی کننده پیش آگهی بیماری باشد (۶۳، ۶۴). مطالعه ای بر روی سیصد و چهل و سه بیمار نشان داد که میزان D دایمر بیشتر از ۲۰ میکروگرم بر میلی لیتر (افزایش چهار برابر) به هنگام پذیرش، به طور موثری پیشگویی کننده افزایش خطر مرگ و میر در بیماران بستری مبتلا به کووید ۱۹ باشد (۶۵). طبق مطالعه فی ژو^۳ و همکاران نیز، میزان D دایمر بیشتر از ۱ میکروگرم به هنگام پذیرش، با افزایش میزان مرگ و میر مبتلایان همراه بود (۲۵). مطالعات دیگر همچنین، افزایش در میزان D دایمر را به عنوان یک فاکتور پیشگویی کننده افزایش خطر مرگ و میر در مبتلایان به کووید ۱۹ بشمار آورده اند که می تواند یک نشانگر اولیه و مفید، در بهبود مدیریت مبتلایان به این بیماری باشد

¹ LDH

² Serum Amyloid A (SAA)

³ Zhou, Fei

(۱۹, ۵۸, ۶۵, ۶۶). همچنین نتایج مطالعات حاکی از آن است که، در مقایسه با مبتلایان به نوع خفیف بیماری، تعداد لنفوسیت ها به تدریج در مرحله پیشرفت و اوج بیماری کاهش می یابد، اما در مرحله ریکاوره افزایش می یابد. و در واقع لنفوپنی به عنوان عامل خطری برای پیش بینی میزان بالای مرگ و میر به شمار می رود (۲۱, ۴۵, ۵۰, ۵۲). همچنین طبق نتایج مطالعات انجام شده، افراد فوت شده بر اثر کووید ۱۹ در مقایسه با بازماندگان از نظر شمارش گلبولهای سفید و میزان بیلی روبین توتال^۱، کراتین کیناز^۲، فریتین سرم^۳ و اینترلوکین ۶^۴ افزایش معنی داری داشتند (۴۸). یک مطالعه جدید نیز نشان داد که نشانگر نارسایی قلبی، NT-proBNP^۵، در طول زمان بستری در افرادی که در نهایت درگذشتند، به طور قابل توجهی افزایش یافته است (۶۷). نتایج مطالعه ای دیگر نیز نشان داد که افزایش این نشانگر قلبی می تواند یک عامل خطر مستقل برای افزایش خطر مرگ و میر در بیماران مبتلا به نوع شدید کووید ۱۹ باشد (۶۸).

از نظر ریسک فاکتورها و عوامل خطر نیز، مطالعات دیگر همچنین حاکی از آن است که، افراد چاق (۱۵, ۴۴) و سیگاری نیز در معرض ابتلا به نوع شدید کووید ۱۹ هستند و این دو مورد از ریسک فاکتورهای ابتلا به نوع شدید بیماری هستند (۱۵, ۴۰). طبق گزارش وانگ^۶ و همکاران نیز، بسیاری از روشهای تنفسی در مرحله بحرانی برای بیماران، از جمله لوله گذاری داخل تراشه، تهویه بیمار توسط احیا کننده، تهویه غیر تهاجمی، جریان بالای اکسیژن باکانول بینی، انجام برونکو سکوپ، ساکشن کردن و نقل و انتقال بیماران، به عنوان فاکتورهای پر خطر در مبتلایان به کووید ۱۹ بشمار می روند (۱۵). در مطالعه دیگری انعقاد منتشره داخل عروقی^۷ نیز یک عامل خطر در مبتلایان به کووید ۱۹ گزارش شده است (۶۹). یافته های حاصل از دو کارآزمایی بالینی نیز نشان داده اند که، استفاده از ایبوپروفن علاوه بر اینکه منجر به افزایش خطر ابتلا به کووید ۱۹ می شوند با بروز عوارض شدیدتر در مبتلایان به این بیماری همراه است. بر اساس گفته ایان جونز^۸، ویروس شناس، به دلیل شباهت های موجود بین کووید ۱۹ و سارس، احتمالاً کووید ۱۹ منجر به کاهش یک آنزیم کلیدی می شود که بخشی از آن میزان غلظت آب و سدیم را در خون تنظیم می کند که این امر، به بروز پنومونی در موارد شدید کمک می کند (۷۰). همچنین عنوان می شود که از آنجا که NSAID ها، از جمله ایبوپروفن و ناپروکسن منجر به سمیت کلیوی می شوند، احتمالاً در بین مبتلایان به نوع شدید کووید ۱۹ منجر به تشدید تب و دهیدراتاسیون شده که خود به عنوان یک عامل خطر برای تشدید بیماری، در این بیماران بشمار می رود (۷۱).

به طور خاص، هنگامی که شیوع یک بیماری همه گیر رخ می دهد و منابع پزشکی در رابطه با آن، نسبتاً کمیاب هستند (۷۲). تعیین میزان خطر برای مبتلایان به این بیماری، می تواند ابزاری مفید جهت شناسایی افراد در معرض خطر این بیماری، فراهم کند. که این امر خود می تواند، جهت طراحی استراتژی های خاص برای پیشگیری و درمان این بیماری مفید بوده و از این طریق، شناسایی افرادی که به دلایلی برای ابتلا به عفونت ذاتاً حساس هستند و در صورت ابتلا، به نوع شدید بیماری مبتلا می شوند، به ویژه در شرایط کنونی که هیچ دارویی که بتواند به طور مستقیم روی درمان کووید ۱۹ موثر باشد، کشف نشده است، از نظر بالینی بسیار با ارزش خواهد بود (۷۳). چرا که در چنین شرایط سختی پیش بینی عوامل خطر در بروز موارد ابتلا به بیماری، جهت انجام اقداماتی در پیشگیری از بیماری و کمک در بهبود خدمات درمانی بسیار مهم است (۷۴). اهمیت انتشار اطلاعات می تواند به بهبود زمان پاسخ و انجام برنامه ریزی قبلی، برای کاهش خطر منجر شود (۷۵). با این حال، شاخص های کارآمد برای شدت بیماری، پاسخ درمانی و نتیجه بیماری به طور کامل بررسی نشده است. با وجود چنین شاخص هایی، می

3WBC

² Billi T

³ CK

⁴ Serome Ferretin

⁵ IL6

⁶ N terminal pro B type natriuretic peptide

⁷Wang

⁸ DIC

توان به داروی موثرتر و مراقبت بهتر از بیماران دست یافت و در نتیجه میزان مرگ و میر بیماران زیاد ناشی از بیماری را کاهش داد (۷۲).

بر این اساس در راستای دستیابی به اهداف فوق، و از آنجا که بر حسب جستجوهای پژوهشگر، تا کنون مطالعه ای در کشور با این عنوان انجام نشده است، و در صورت وجود مطالعات داخلی در این زمینه، صرفاً نتایج مطالعات در کشورهای دیگر را به صورت سیستماتیک مورد تجزیه و تحلیل قرار داده اند. لذا تیم تحقیق مصمم شد، مطالعه ای با عنوان پیشگویی کننده های شدت بیماری و مرگ در بیماران بستری مبتلا به کووید ۱۹ در مرکز منتخب بوعلی سینا قزوین انجام دهد.

مرور متون

در این بخش مروری بر مقالات و متون مرتبط با موضوع مورد پژوهش با جستجو در پایگاه های اطلاعاتی Google Scholar، Pub med، science direct، Scopus، proQuest و با کلید واژه های COVID19، Coronavirus، Severe death in CoVID، Complications of CoVID 19، Risk factors for patients with covid 19، Pneumonia، از زمان شیوع این بیماری همه گیر، یعنی از دسامبر ۲۰۱۹ تا کنون، عنوان شده است. با توجه به اینکه بیشتر مقالات چاپ شده در این زمینه تا این زمان مربوط به کشور چین بوده است، لذا تعداد بیشتر مقالات مرور متون عنوان شده مربوط به این کشور است.

(۱) مطالعه ای با عنوان «عوامل بالقوه پیش بینی شدت بیماری بیماران مبتلا به کووی ۱۹» توسط زانگ او همکاران (۲۰۲۰) در کشور چین انجام شد. در این مطالعه، تعداد چهل و سه بیمار مبتلا به کووید ۱۹ بستری در مرکز پزشکی وارد مطالعه شدند. اطلاعات دموگرافیک، ویژگیهای بالینی و معاینات آزمایشگاهی از طریق پرونده پزشکی الکترونیکی تهیه گردید. نمونه خون محیطی از بیماران جمع آوری شد و برای زیر مجموعه های لنفوسیت و پروفایل های سایتوکاین با استفاده از فلوسیتومتری و همچنین عوامل مؤثر در پیش بینی بیشتر شدت بیماری مورد بررسی قرار گرفت. در مجموع از چهل و سه بیمار مبتلا به کووید ۱۹ در این مطالعه، تعداد بیست و نه بیمار مبتلا به نوع خفیف بیماری و چهارده بیمار، مبتلا به نوع شدید بیماری بودند. بیماران شدید به طور معنی داری مسن تر بودند (۹۱،۹+/-۶،۴) (۹،۴-/-۱۵،۹) و در ابتلا به عفونت همزمان با باکتری در مقایسه با گروه خفیف (۸۵/۷٪ در مقابل ۶/۲۷٪) میزان بیشتری داشتند. بیماران شدیدتر، به طور عمده علائم بالینی تنفسی (۷۸/۶٪) و آسم (۷۱/۴٪) وجود داشت. سطح اینترلوکین ۶، و اینترلوکین ۱۰، میزان رسوب گلبولهای قرمز و دی دایمر در مبتلایان به نوع شدید نسبت به مبتلایان به نوع خفیف بیماری، به طور قابل توجهی بالاتر بود، در حالی که سطح آلبومین در بیماران شدید بطور چشمگیری پایین بود. تجزیه و تحلیل بیشتر نشان داد که میزان رسوب گلبولهای قرمز، دی دایمر، سن، آلبومین و اینترلوکین ۶ عوامل مهم در تمایز بیماران شدید از بیماران خفیف بودند. علاوه بر این، ESR به عنوان قدرتمندترین عامل برای پیش بینی پیشرفت بیماری در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ شناخته شد. این مطالعه نشان داد که شدت بیماری در مبتلایان به کووید ۱۹ با میزان رسوب گلبولهای قرمز، دی دایمر،

¹ Zhang

² ESR

³ ALB

⁴ IL6

سن، آلبومین، اینترلوکین ۶، ارتباط دارد. ESR می تواند به عنوان یک شاخص ارزشمند برای تمایز مبتلابان به نوع شدید کووید ۱۹ در مراحل اولیه، به منظور افزایش بقای بیماران نوع شدید، استفاده شود (۲۲).

۲) مطالعه ای با عنوان « عوامل خطر برای شدت بیماری و مرگ و میر در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ بزرگسالان در ووهان » توسط لی و همکاران (۲۰۲۰) در چین انجام شد. در این مطالعه گذشته نگر، بیماران مبتلا به کووید ۱۹ که از ۲۶ ژانویه ۲۰۲۰ تا ۵ فوریه ۲۰۲۰ در بیمارستان تونجی بستری شده بودند، وارد مطالعه شدند و تا ۳ مارس ۲۰۲۰ پیگیری شدند. از مدل رگرسیون خطر متناسب کاکس برای تجزیه و تحلیل بقا در بیماران شدید استفاده شد. در مجموع تعداد پانصد و چهل وهشت بیمار وارد مطالعه شدند که از این تعداد، دویست و شصت و نه نفر (۴۹/۱٪) به عنوان موارد شدید در هنگام بستری تشخیص داده شدند. سن بالاتر، فشار خون بالا، سطح بالای سیتوکین ((IL-2R, IL-6, IL-10, and TNF- α) و سطح بالای لاکتات دهیدروژناز به طور قابل توجهی با شدت کووید ۱۹ در هنگام پذیرش همراه بود. شیوع آسم در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ ۰.۹٪ بود، که به طور قابل توجهی پایین تر از جمعیت بزرگسالان ووهان بود. در مدت متوسط ۳۲ روز پس از پیگیری، میزان مرگ و میر ۱/۱٪ و در موارد شدید ۳۲.۵٪ تخمین زده شد. تجزیه و تحلیل بقا نشان داد که جنسیت مرد، سن بالاتر، لکوسیتوز، سطح بالای لاکتات دهیدروژناز، آسیب قلبی، هایپرگلیسمی و استفاده از کورتیکواستروئید با دوز بالا با افزایش میزان مرگ و میر در بیماران شدید همراه است (۷۶)

۳) مطالعه ای با عنوان « اختلالات متابولیک و اختلال عملکرد التهابی، شدت بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (کووید ۱۹) را پیش بینی می کند: یک مطالعه گذشته نگر » توسط نی و همکاران (۲۰۲۰) در کشور چین انجام شد. در این مطالعه گذشته نگر نود و هفت بیمار بستری با کووید ۱۹ شامل بیست و پنج بیمار شدید و بیمار هفتاد و دو بیمار غیر شدید، وارد مطالعه شده و از نظر پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی برای پیش بینی سیر بیماری از خفیف به شدید و بر اساس شاخص های قابل دسترسی تر (مانند قند خون ناشتا، پروتئین سرم یا لیپید خون) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. شاخص های التهابی مطابق با مطالعات دیگر، و همچنین سن و فشار خون بالا از عوامل خطر برای بیماری بود و لنفوپنی و افزایش اینترلوکین ۶ در بیماران شدید مشاهده شد. نتایج این مطالعه نشان می دهند که قند خون ناشتا تغییر کرده و بیماران مبتلا به بیماری شدید غالباً دچار هایپرگلیسمی شدند. داده ها نشان داد که که کمبود پروتئین، کمبود آلبومین^۱ و کمبود لیپوپروتئین با دانسیته بالا^۲ با شدت بیماری همراه است (۷۷).

۴) مطالعه ای با عنوان « توسعه و اعتبارسنجی نمره خطر بالینی برای پیشگویی وقوع بیماری بحرانی در بیماران بستری با کووید ۱۹ » توسط ونهوا و همکاران (۲۰۲۰) انجام شد. در این مطالعه که به صورت گذشته نگر انجام شد. بیماران مبتلا به کووید ۱۹ از ۵۷۵ بیمارستان در ۳۱ منطقه تا ۳۱ ژانویه سال ۲۰۲۰ وارد مطالعه شدند و متغیرهای اپیدمیولوژیکی، کلینیکی، آزمایشگاهی و تصویربرداری که در هنگام بستری بیماران مشخص شد، با استفاده از حداقل عملکرد مطلق و کوچک شدن اپراتور (LASSO) و رگرسیون لجستیک برای ایجاد یک نمره خطر پیش بینی (COVID-GRAM) مورد بررسی قرار گرفت. داده ها بین ۲۰ فوریه ۲۰۲۰ و ۱۷ مارس ۲۰۲۰ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در این مطالعه با یک گروه مداخله متشکل از ۱۵۹۰ بیمار و یک گروه اعتبارسنجی از ۷۱۰ بیمار، یک نمره خطر برای پیش بینی پیشرفت

¹Nie

²FBG

³ hypoproteinaemia

⁴ hypoalbuminemia

⁵ HDL-C

بیماری بحرانی تهیه و اعتبارسنجی شد. در این مطالعه ۱۰ پیش‌گویی کننده مستقل شناسایی گردید که نمره خطر پیشرفت بیماری بحرانی را پیش‌بینی می‌کنند. این پیش‌گویی کننده‌ها شامل وجود ضایعات در رادیوگرافی قفسه سینه، سن بالا، هموپتیزی، تنگی نفس، عدم هوشیاری، تعداد بیماری‌های زمینه‌ای، وجود تاریخچه‌ای از سرطان، نسبت بالای نوتروفیل به لنفوسیت‌ها، افزایش لاکتات دهیدروژناز و بیلی روبین مستقیم پیش‌گویی کننده افزایش خطر پیشرفت به مرحله بحرانی بیماری گزارش شدند (۷۸).

۵) مطالعه‌ای با عنوان « لنفوپنی شدت بیماری COVID-19 را پیش‌بینی می‌کند: یک مطالعه توصیفی و پیش‌بینی » توسط لی و همکاران (۲۰۲۰) در چین انجام شد. در این مطالعه به طور تصادفی پنج مورد مرگ را انتخاب شده و تغییرات سریال در آزمایش خون برای هر بیمار از ابتدای بیماری تا مرگ بررسی شدند. اگرچه دوره بیماری در هر بیمار متفاوت بود، اما با این حال تغییرات روزانه بیشتر پارامترهای مورد مطالعه در بین هر پنج بیمار نسبتاً ثابت بود. از بین تمام پارامترها، درصد لنفوسیت‌های خون مهمترین و مداومترین روند را نشان داد، که نشان می‌دهد که این شاخص می‌تواند پیشرفت بیماری را منعکس کند. محققان در این مطالعه برای تأیید بیشتر ارتباط بین لنفوسیت‌های خون و وضعیت بیمار، تعداد نمونه‌ها را به دوازده مورد مرگ (میانگین سنی هفتادوشش سال؛ میانگین زمان درمانی: بیست روز) افزایش دادند. بیشتر موارد نشان داد که تعداد لنفوسیت‌ها در مدت دو هفته پس از شروع بیماری به کمتر از پنج درصد کاهش یافته است. همچنین هفت مورد (میانگین سنی: سی و پنج سال، میانگین زمان درمانی: سی و پنج روز) را با علائم شدید و با در نظر گرفتن نتایج درمانی آن‌ها و یازده مورد (میانگین سنی: چهل و نه سال، میانگین زمان درمانی: بیست و شش روز) را با علائم متوسط و با در نظر گرفتن نتایج درمانی انتخاب شدند. و مشاهده شد که درصد لنفوسیت‌ها در بیماران شدید در ابتدا کاهش یافته و تا زمان ترخیص به بالاتر از ۱۰٪ افزایش یافته است. در مقابل درصد لنفوسیت‌ها در بیماران متوسط پس از شروع بیماری به میزان بسیار کمی در نوسان بوده و هنگام ترخیص ۲۰٪ بالاتر بود. این نتایج نشان داد که لنفوپنی می‌تواند پیش‌بینی کننده پیش‌آگهی در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ باشد (۷۲).

۶) مطالعه‌ای با عنوان « عوامل خطر مرتبط با سندرم حاد تنفسی حاد و مرگ در بیماران مبتلا به بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ پنومونی در ووهان، چین » توسط کوآمین و همکاران (۲۰۲۰) در کشور چین انجام شد. در این یک مطالعه کوهورت گذشته‌نگر، تعداد دویست و یک بیمار بیمار در سنین بیست و یک تا هشتاد و سه سال که از ۲۵ دسامبر ۲۰۱۹ تا ۲۶ ژانویه ۲۰۲۰، با تشخیص پنومونی تایید شده ناشی از کووید ۱۹ در بیمارستانی در ووهان بستری بودند وارد مطالعه شدند. از دویست و یک بیمار، میانگین سنی پنجاه و یک سال (دامنه درون جمعی، ۴۳-۶۰ سال) و صد و بیست و هشت بیمار (۶۳٪) مرد بودند. هشتاد و چهار بیمار (۴۱،۸٪) مبتلا به ARDS شدند و از این هشتاد و چهار بیمار، چهل و چهار نفر (۵۲٪/۴) درگذشتند. در افرادی که به ARDS دچار شدند، در مقایسه با کسانی که به این عارضه دچار نشدند، بیشتر بیماران مبتلا به تنگی نفس، پنجاه نفر از هشتاد و چهار نفر (۵۹،۵٪ از بیماران) و سی نفر از صد و هفده بیمار (۲۵،۶٪) بیماران، به ترتیب [تفاوت، ۳۳،۹٪؛ ۹۵٪ CI 19.7%-48.1%] و دارای عوارض جانبی مانند فشار خون بالا (۲۳ نفر از هشتاد و چهار بیمار (۲۷/۴ درصد)) و شانزده نفر از صد و هفده بیمار (۱۳،۷ درصد) و دیابت شانزده نفر از هشتاد و چهار بیمار (۱۹٪) و شش نفر از صد و هفده بیمار (۵،۱٪) بودند. در تجزیه و تحلیل رگرسیون دو متغیره کاکس، عوامل خطر مرتبط با توسعه ARDS و پیشرفت از ARDS به مرگ شامل سن بالاتر، نوتروفیلی، اختلال عملکرد اندام و اختلالات انعقادی (با دی‌دایمر بالا)، لاکتات دهیدروژناز، و تب بالا (درجه حرارت ≤ 39 درجه سانتیگراد) با احتمال بیشتری برای

¹ Li

² Chaomin