



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجهٔ دکترای حرفه ای رشته پزشکی

عنوان:

بررسی فراوانی اختلالات آنزیم های کبدی، CRP و Ferritin در بیماران مبتلا به

COVID-19

نگارش:

ویدا شیرزاده

استاد راهنما:

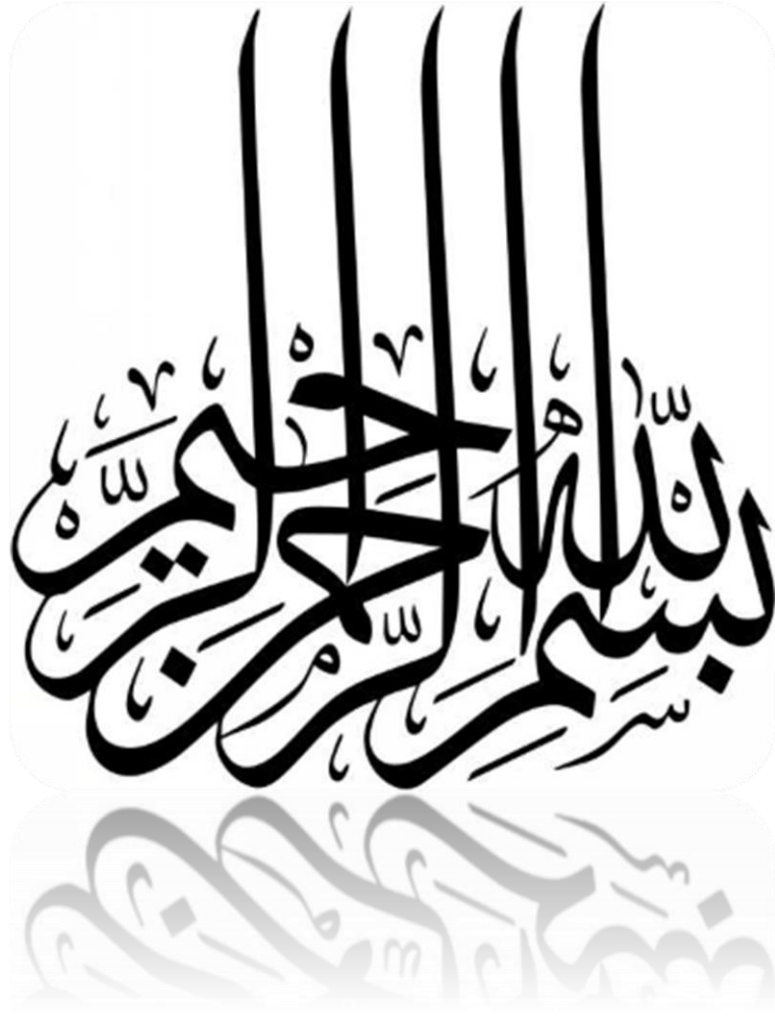
دکتر جعفر محمدشاهی

استاد مشاور:

دکتر محمدرضا اصلانی

مهر ماه ۱۴۰۱

شماره پایان نامه: ۰۹۵۸



بسمه تعالی

گواهی اصالت پایان نامه



اینجانب ویدا شیرزاده دانشجوی مقطع دکتری عمومی رشته پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل تایید می‌نمایم که:

- این پایان نامه بر اساس نتایج بررسی‌ها/ تحقیقات انجام یافته توسط اینجانب تحت راهنمای آقای دکتر جعفر محمدشاهی بوده و بوسیله خودم انشا گردیده است و در صورت استفاده از نتایج پژوهش‌ها و یا آثار دیگران بلافاصله به مرجع مورد استفاده استناد شده است و در قسمت منابع و مآخذ مشخصات مرجع به طور کامل ذکر گردیده است.

- مسئولیت صحت مطالب مندرج در این پایان‌نامه به طور کامل با اینجانب است.

- این پایان نامه قبلاً برای دریافت هیچ مدرک تحصیلی (هم سطح، پایین‌تر یا بالاتر) در سایر دانشگاه‌ها و موسسات آموزش عالی ارائه نشده است.

- کلیه حقوق مادی و معنوی این پایان‌نامه و هر گونه محصول مستخرج از آن اعم از مقالات، چاپ کتاب و ثبت اختراع به دانشگاه علوم پزشکی اردبیل تعلق دارد و هرگونه استفاده از اطلاعات و یا نتایج، واگذاری اطلاعات به افراد دیگر، چاپ، تکثیر، نسخه‌برداری، ترجمه و اقتباس از این پایان‌نامه بدون اخذ اجازه کتبی از دانشگاه علوم پزشکی اردبیل ممنوع است.

- کلیه مقالات مستخرج از این پایان‌نامه تحت نام دانشگاه علوم پزشکی اردبیل (Ardabil University of Medical sciences) به عنوان وابستگی نویسنده اول یا مسئول و با اطلاع و اجازه تمامی اساتید راهنما و مشاور به چاپ رسیده یا خواهد رسید.

- چنانچه در هر مقطع زمانی، خلاف موارد فوق ثابت شود، عواقب ناشی از آن را می‌پذیرم و دانشگاه مجاز است با اینجانب مطابق با ضوابط و مقررات رفتار نموده و در صورت برخورد قانونی، هیچ گونه ادعایی نخواهم داشت.

نام و نام خانوادگی دانشجو: ویدا شیرزاده امضا و تاریخ

- بدین وسیله اصال و صحت نتایج این پایان‌نامه مورد تأیید اینجانب، دکتر جعفر محمدشاهی استاد راهنما می‌باشد.

نام و نام خانوادگی استاد راهنما: امضا و تاریخ

تقدیم

با بوسه بر دستان پرمهر پدرم؛ استوارترین تکیه گاه و حامی ام در

طول زندگی

به مادر عزیزتر از جانم؛ چشمه سار مهربانی و سنگ صبورم در

روزهای بی قراری

به برادر دوست داشتی ام؛ رفیق ترین همراه همیشگی

با امتنان بی کران از

استاد عالیقدر و فرهیخته ام جناب آقای دکتر محمدرضا اصلانی که
با سعه صدر و گشاده رویی، قوتی برای انجام کارهایم بودند و
بی شک بدون مساعدت های بی شائبه و راهنمایی های مدبرانه
ایشان انجام این پایان نامه امکان پذیر نبود.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده:.....
	فصل اول: مقدمه
۵	(۱-۱) مقدمه و بیان مسئله
۷	(۲-۱) اهداف و فرضیات طرح.....
۷	(۱-۲-۱) هدف کلی طرح.....
۸	(۲-۲-۱) اهداف اختصاصی طرح.....
۸	(۳-۲-۱) اهداف کاربردی.....
۸	(۴-۲-۱) فرضیات.....
۹	(۳-۱) تعریف واژه های اختصاری.....
	فصل دوم: بررسی متون
۱۱	(۱-۲) مبانی نظری.....
۱۱	(۱-۱-۲) مقدمه.....
۱۱	(۲-۱-۲) ساختار ویروس و عفونت زایی در انسان.....
۱۴	(۳-۱-۲) منشاء ویروس COVID-19.....
۱۶	(۴-۱-۲) ویژگی های اپیدمیولوژیک COVID-19.....
۱۹	(۵-۱-۲) پاتوفیزیولوژی COVID-19.....
۲۴	(۶-۱-۲) انتقال بیماری COVID-19.....
۲۷	(۷-۱-۲) علائم بالینی و مشخصات آزمایشگاهی COVID-19.....
۳۴	(۸-۱-۲) تشخیص بیماری COVID-19.....
۳۶	(۹-۱-۲) پیشگیری و کنترل عفونت COVID-19.....
۳۸	(۲-۲) بررسی مرور متون.....
	فصل سوم: مواد و روش کار

۴۷ (۱-۳) نوع مطالعه
۴۷ (۲-۳) جامعه مورد مطالعه، حجم نمونه و روش نمونه گیری
۴۷ (۳-۳) روش گردآوری اطلاعات
۴۸ (۴-۳) معیارهای ورود به مطالعه
۴۸ (۵-۳) معیارهای خروج از مطالعه
۴۸ (۶-۳) ملاحظات اخلاقی
۴۸ (۷-۳) محاسبات آماری
۴۹ (۸-۳) جدول متغیرها

فصل چهارم: نتایج

۵۲ (۱-۴) اطلاعات دموگرافیک بیماران
۵۵ (۲-۴) اطلاعات بیماری های زمینه ای و یافته های بالینی
۵۸ (۳-۴) پیامد
۵۸ (۴-۴) یافته های آزمایشگاهی
۶۳ (۵-۴) یافته های آزمایشگاهی بر اساس جنسیت
۶۸ (۶-۴) یافته های آزمایشگاهی بر اساس سن
۷۳ (۷-۴) یافته های آزمایشگاهی بر اساس بیماری های زمینه ای
۷۸ (۸-۴) یافته های آزمایشگاهی بر اساس پیامد

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

۸۵ (۱-۵) بحث
۸۵ (۱-۱-۵) یافته های دموگرافیک
۸۵ (۲-۱-۵) یافته های مرتبط با بیماری زمینه ای و علائم بالینی
۸۶ (۳-۱-۵) یافته های آزمایشگاهی
۸۷ (۴-۱-۵) یافته های آزمایشگاهی مرتبط با جنسیت
۸۷ (۵-۱-۵) یافته های آزمایشگاهی مرتبط با سن
۸۸ (۶-۱-۵) یافته های مرتبط با بیماری زمینه ای

۸۸ (۷-۱-۵) یافته های مرتبط با پیامد
۹۰ (۲-۵) محدودیت های مطالعه
۹۲ (۳-۵) نتیجه گیری
۹۳ (۴-۵) پیشنهادات

منابع

ضمائم

۰۲۱ (۱-۶) پرسشنامه طرح تحقیقاتی COVID-19
-----	--

فهرست اشکال، جداول و نمودارها

صفحه

اشکال

۱۳ شکل ۱-۲: تصویر نموداری ساختار ویریون SARS-CoV-2 و مورفولوژی آن
۲۵ شکل ۲-۲: راه های کلیدی انتقال انسان به انسان SARS-CoV-2
۳۱ شکل ۲-۳: تظاهرات ریوی و خارج ریوی بیماری COVID-19

صفحه

جداول

۴۹ جدول متغیرها
۵۲ جدول ۴-۱-۱: فراوانی (درصد) جنسیت در بیماران
۵۲ جدول ۴-۱-۲: فراوانی (درصد) گروه های سنی در بیماران
۵۳ جدول ۴-۱-۳: فراوانی و میانگین \pm انحراف معیار سن در بیماران
۵۳ جدول ۴-۱-۴: میانگین \pm انحراف معیار سن براساس جنسی
۵۴ جدول ۴-۱-۵: فراوانی (درصد) محل سکونت بیماران
۵۴ جدول ۴-۱-۶: فراوانی (درصد) بیماران بر اساس بخش بستری
۵۵ جدول ۴-۲-۱: فراوانی (درصد) بیماران بر اساس بیماری زمینه ای
۵۶ جدول ۴-۲-۲: فراوانی (درصد) انواع بیماری های زمینه ای در مبتلایان به COVID-19

- جدول ۴-۲-۳: فراوانی علائم بالینی در مبتلایان به COVID-19..... ۵۷
- جدول ۴-۳-۱: فراوانی مرگ و بهبودی در مبتلایان به COVID-19..... ۵۸
- جدول ۴-۴-۱: فراوانی و میانگین \pm انحراف معیار سطح سرمی آنزیم های کبدی در بیماران..... ۵۸
- جدول ۴-۴-۲: فراوانی (درصد) اختلالات آنزیم های کبدی در بیماران..... ۵۹
- جدول ۴-۴-۳: فراوانی (درصد) مقادیر ALT در بیماران به تفکیک..... ۵۹
- جدول ۴-۴-۴: فراوانی (درصد) مقادیر AST در بیماران به تفکیک..... ۶۰
- جدول ۴-۴-۵: فراوانی و میانگین \pm انحراف معیار سطح سرمی ALP در بیماران..... ۶۰
- جدول ۴-۴-۶: فراوانی (درصد) مقدار ALP بالا در بیماران..... ۶۱
- جدول ۴-۴-۷: فراوانی (درصد) مقادیر ALP در بیماران به تفکیک..... ۶۱
- جدول ۴-۴-۸: فراوانی و میانگین \pm انحراف معیار سطح سرمی Ferritin در بیماران..... ۶۲
- جدول ۴-۴-۹: فراوانی (درصد) مقدار Ferritin بالا در بیماران..... ۶۲
- جدول ۴-۵-۱: فراوانی (درصد) مقدار ALT بالا در بیماران..... ۶۳
- جدول ۴-۵-۲: فراوانی (درصد) مقدار AST بالا در بیماران بر اساس جنسیت..... ۶۴
- جدول ۴-۵-۳: فراوانی (درصد) مقدار ALP بالا در بیماران بر اساس جنسیت..... ۶۵
- جدول ۴-۵-۴: فراوانی (درصد) مقدار Ferritin بالا در بیماران بر اساس جنسیت..... ۶۶
- جدول ۴-۶-۱: فراوانی (درصد) مقدار ALT بالا در بیماران بر اساس سن..... ۶۸
- جدول ۴-۶-۲: فراوانی (درصد) مقدار AST بالا در بیماران بر اساس سن..... ۶۹
- جدول ۴-۶-۳: فراوانی (درصد) مقدار ALP بالا در بیماران بر اساس سن..... ۷۰
- جدول ۴-۶-۴: فراوانی (درصد) مقدار Ferritin بالا در بیماران بر اساس سن..... ۷۱
- جدول ۴-۷-۱: فراوانی (درصد) مقدار ALT بالا در بیماران بر اساس بیماری زمینه ای..... ۷۳
- جدول ۴-۷-۲: فراوانی (درصد) مقدار AST بالا در بیماران بر اساس بیماری زمینه ای..... ۷۴
- جدول ۴-۷-۳: فراوانی (درصد) مقدار ALP بالا در بیماران بر اساس بیماری زمینه ای..... ۷۶
- جدول ۴-۷-۴: فراوانی (درصد) مقدار Ferritin بالا در بیماران بر اساس بیماری زمینه ای..... ۷۷
- جدول ۴-۸-۱: فراوانی (درصد) مقدار ALT بالا در بیماران بر اساس پیامد..... ۷۸
- جدول ۴-۸-۲: فراوانی (درصد) مقدار AST بالا در بیماران بر اساس پیامد..... ۸۰
- جدول ۴-۸-۳: فراوانی (درصد) مقدار ALP بالا در بیماران بر اساس پیامد..... ۸۱
- جدول ۴-۸-۴: فراوانی (درصد) مقدار Ferritin بالا در بیماران بر اساس پیامد..... ۸۳

نمودارها

صفحه

- نمودار ۴-۵-۱: نمودار میله ای درصد مقدار ALT بالا در بیماران بر اساس جنسیت ۶۳
- نمودار ۴-۵-۲: نمودار میله ای درصد مقدار AST بالا در بیماران بر اساس جنسیت ۶۴
- نمودار ۴-۵-۳: نمودار میله ای درصد مقدار ALP بالا در بیماران بر اساس جنسیت ۶۵
- نمودار ۴-۵-۴: نمودار میله ای درصد مقدار Ferritin بالا در بیماران بر اساس جنسیت ۶۷
- نمودار ۴-۶-۱: نمودار میله ای درصد مقدار ALT بالا در بیماران بر اساس سن ۶۸
- نمودار ۴-۶-۲: نمودار میله ای درصد مقدار AST بالا در بیماران بر اساس سن ۶۹
- نمودار ۴-۶-۳: نمودار میله ای درصد مقدار ALP بالا در بیماران بر اساس سن ۷۱
- نمودار ۴-۶-۴: نمودار میله ای درصد مقدار Ferritin بالا در بیماران بر اساس سن ۷۲
- نمودار ۴-۷-۱: نمودار میله ای درصد مقدار ALT بالا در بیماران بر اساس بیماری زمینه ای ۷۳
- نمودار ۴-۷-۲: نمودار میله ای درصد مقدار AST بالا در بیماران بر اساس بیماری زمینه ای ۷۵
- نمودار ۴-۷-۳: نمودار میله ای درصد مقدار ALP بالا در بیماران بر اساس بیماری زمینه ای ۷۶
- نمودار ۴-۷-۴: نمودار میله ای درصد مقدار Ferritin بالا در بیماران بر اساس بیماری زمینه ای ۷۷
- نمودار ۴-۸-۱: نمودار میله ای درصد مقدار ALT بالا در بیماران بر اساس پیامد ۷۹
- نمودار ۴-۸-۲: نمودار میله ای درصد مقدار AST بالا در بیماران بر اساس پیامد ۸۰
- نمودار ۴-۸-۳: نمودار میله ای درصد مقدار ALP بالا در بیماران بر اساس پیامد ۸۲
- نمودار ۴-۸-۴: نمودار میله ای درصد مقدار Ferritin بالا در بیماران بر اساس پیامد ۸۳

اختصارات:

ACE2: Angiotensin-converting enzyme 2
ACS: Acute coronary syndrome
AKI: Acute kidney injury
ALT: Alanine transaminase
ALP: Alkaline phosphatase
ARDS: Acute respiratory distress syndrome
AST: Aspartate aminotransferase
CD: Cluster of differentiation
CNM: Central nervous manifestation
COVID-19: Coronavirus Disease 2019
CRP: C-reactive protein
ESR: Erythrocyte sedimentation rate
GBS: Guillain Barr'e Syndrome
GGT: Gamma-glutamyl transferase
IFN: Interferon
IL: Interleukin
LDH: Lactate dehydrogenase
MAS: Macrophage Activation Syndrome
MERS-CoV: Middle East respiratory syndrome
NK: Natural killer
NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio
NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drugs
PCR: Polymerase chain reaction
PNM: Peripheral nervous manifestation
RAAS: Renin-angiotensin-aldosterone system
RBD: Receptor binding domain

ROS: Reactive oxygen species

SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

TNF: Tumor necrosis factor

ULN: upper limit of normal

WBC: White blood cell

WHO: World Health Organization

بررسی فراوانی اختلالات آنزیم های کبدی ، CRP و Ferritin در بیماران مبتلا به

COVID-19

چکیده:

زمینه: تعدادی از گزارش ها نشان داده اند که بیش از نیمی از بیماران مبتلا به COVID-19 درجات مختلفی از بیماری کبدی را نشان داده اند. بیماران با آزمایش کبدی غیرطبیعی، در معرض خطر بالایی از پیشرفت بیماری به سمت COVID-19 شدید هستند و احتمالاً پیش آگهی ضعیف تری دارند. می توان از نتایج غیر طبیعی اولیه آزمایشات خونی و بیوشیمیایی به عنوان پیش بینی کننده شدت بیماری در روزهای بعدی بستری استفاده کرد.

هدف: این مطالعه با هدف بررسی فراوانی اختلالات آنزیم های کبدی در بیماران بستری مبتلا به COVID-19 انجام شد، تا ارتباط میان اختلالات آنزیم های کبدی و شدت بیماری در روزهای بعدی بستری را سنجیده و اختلالات آنزیم های کبدی را به عنوان فاکتوری موثر در تعیین پیش آگهی بیماری COVID-19 شناسایی کند.

مواد و روش ها: این مطالعه از نوع توصیفی مقطعی گذشته نگر می باشد که از ابتدای فروردین ماه تا پایان شهریور ماه ۱۳۹۹ در کلیه مبتلایان به COVID-19 بستری شده در بیمارستان امام خمینی (ره) اردبیل انجام گردید. معیار ورود به مطالعه، کلیه بیماران بستری در بخش های کرونا که تست Real-time PCR آنها در ارتباط با بیماری COVID-19 مثبت شده یا بر اساس یافته های CT scan منطبق با COVID-19 ، بر اساس گایدلاین های کشوری تشخیص داده شده اند، بود. پرسشنامه شامل مشخصات دموگرافیک، آزمایشات اولیه، شدت بیماری و پیامد نهایی

بیماری از سیستم اطلاعات بیمارستان (HIS) و پرونده ها استخراج و به SPSS نسخه ۲۱ وارد شد. نتایج با استفاده از آزمون مجذور کای (Chi-Square Tests) با ملاک $P < 0.05$ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: ۲۲۳۶ بیمار مبتلا به COVID-19 با میانگین سنی $60/15 \pm 17/20$ سال که ۱۲۱۹ نفر مرد (۵۴٪/۵) و ۱۰۱۷ نفر زن (۴۵٪/۵) بودند وارد مطالعه شدند. نتایج مطالعه فعلی آشکار ساخت که ۱۷۹۴ بیمار (۸۰٪/۲) بهبودی و ۴۴۲ نفر (۱۹٪/۸) فوت نمودند. بیشترین کوموربیدیتی‌های توام با بیماران مبتلا به COVID-19 به ترتیب هیپرتانسیون (۴۱٪/۷)، دیابت (۲۸٪/۹) و سابقه‌ی بیماری قلبی عروقی (۲۲٪/۱۰) بودند. بیشترین علائم بالینی در مبتلایان به COVID-19 به ترتیب تنگی نفس (۸۱٪/۵)، خستگی (۵۰٪/۱) و سرفه (۴۸٪/۴) بودند. سطوح ALT، AST و Ferritin و به میزان کمتری ALP در بیماران مبتلا به COVID-19 افزایش یافت. افزایش ALT، AST و Ferritin در مردان بطور معنی داری بیشتر از زنان بود ($P=0.00$) ولی افزایش ALP ارتباط معناداری با جنسیت نداشت. همچنین سطح بالای ALT در بیماران جوان تر از ۶۵ سال بطور معناداری بیشتر بود ($P=0.00$) اما سطح ALP در افراد مسن بالاتر بود ($P=0.020$). ارتباط معنی داری بین سطح بالای AST و Ferritin با سن بیماران مشاهده نشد ($P>0.05$). سطح بالای ALT در بیماران فاقد کوموربیدیتی ($P=0.001$) و سطح بالای ALP در بیماران دارای کوموربیدیتی ($P=0.021$) بطور معناداری بیشتر بود. میان AST، Ferritin با کوموربیدیتی ارتباط معناداری یافت نشد ($P>0.05$). سطح ALT، AST، Ferritin و ALP، بطور معناداری در گروه فوت شده بیشتر بود ($P<0.05$).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه حاکی از آن است که بیشتر مبتلایان به COVID-19 بستری در بیمارستان، مردان و زیر ۶۵ سال بودند. همچنین می توان بیماری های زمینه ای را به عنوان عوامل خطر مستقل مرتبط با افزایش احتمال عفونت با SARS-CoV-2 در نظر گرفت. با توجه به افزایش خفیف سطح ALP، علیرغم بیان بیش از حد ACE2 در کلانژیوسیت ها در مقایسه با هپاتوسیت ها، می توان نتیجه گرفت که تاثیر مستقیم SARS-CoV-2 در آسیب کبدی ناچیز بوده و اغلب مرتبط با عوامل متعددی مانند التهاب سیستمیک، طوفان سیتوکینی و... می باشد. سطح بالای ALT، AST، Ferritin و جنسیت مرد را می توان به عنوان شاخص منفی شدت بیماری و مرگ و میر در بیماران مبتلا به COVID-19 شناسایی کرد و باید به عنوان عوامل تعیین کننده پیش آگهی ضعیف در نظر گرفته شود.

کلمات کلیدی: کووید-۱۹، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT)،

آلکالین فسفاتاز (ALP)، پروتئین واکنشی C، فریتین