

# یازدهمین کنگره ملی سراسری فناوریهای نوین در حوزه توسعه پایدار ایران

11<sup>th</sup> National Congress of  
the New Technologies in Sustainable Development of Iran

senacnf.ir

## مروری بر عوامل بالینی تاثیر گذار بر مرگ و میر ناشی از ابتلا به COVID-19

محمد رضا عمادزاده<sup>۱</sup>، فرهاد کمندی<sup>۲</sup>، مجتبی رنجبر<sup>۳</sup> (نویسنده مسئول)، سید امیرحسین محمدزاده حسینی  
مقري<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup>دانشکده باکتری شناسی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل r\_samyar@yahoo.com

<sup>۲</sup>دانشکده زیست فناوری، دانشگاه تخصصی فناوری های نوین آمل، آمل kamandy.farhad@gmail.com

<sup>۳</sup>دانشکده زیست فناوری، دانشگاه تخصصی فناوری های نوین آمل، آمل ranjbarmf@gmail.com

<sup>۴</sup>دانشکده زیست فناوری، دانشگاه تخصصی فناوری های نوین آمل، آمل amirhosseinmuhammadzadeh@gmail.com

### چکیده

همزمان با ابتلا کوید-۱۹ عوامل بالینی همچون افزایش سن، فشار خون بالا، دیابت، افزایش نوتروفیل، کاهش لنفوسیت، شاخص های التهابی بالا و اختلالات انعقاد خون عوامل اصلی در ایجاد مرگ و اختلال تنفسی در این بیماران هستند. اثرات کوید-۱۹ همیشه محدود به سیستم تنفسی نیست بلکه می تواند سیستم قلبی عروقی، دستگاه گوارش، ادراری، تولید مثل و عصبی را نیز مختل کند. آسیب قلبی و مرگ میر ناشی از کوید-۱۹ یکی از مواردی است که می تواند پس از آسیب تنفسی در بیماری کرونا رخ دهد. کوید-۱۹ با کاهش حس بویایی در ارتباط است. کوید-۱۹ با آسیب های عصبی در ارتباط است و تغییرات عصبی می تواند عملکردهای شناختی و عملکرد کاری را مختل کند. هدف ما از این مقاله ی مروری بررسی چندین عامل بالینی تاثیر گذار از جمله سکتة مغزی، آنوسمیا و آسیب های سیستم عصبی در ایجاد مرگ و میر تنفسی در بیماران مبتلا به کوید-۱۹ است.

### واژه های کلیدی

COVID-19، سکتة مغزی، سکتة قلبی، اختلال تنفسی، آنوسمیا، سیستم عصبی، اختلال خواب

# یازدهمین کنگره ملی سراسری فناوریهای نوین در حوزه توسعه پایدار ایران

11<sup>th</sup> National Congress of  
the New Technologies in Sustainable Development of Iran

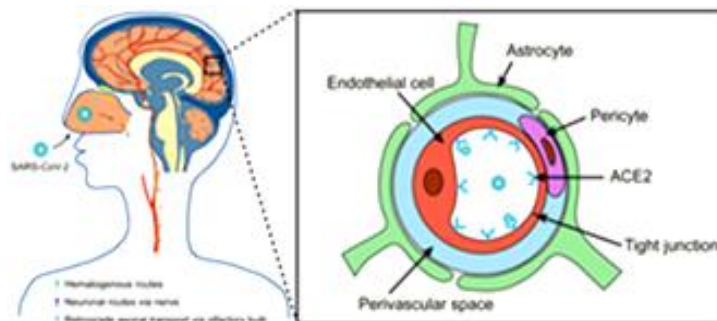
senaconf.ir

## ۱. مقدمه

عواملی مانند افزایش سن، فشار خون بالا، دیابت، افزایش نوتروفیل، کاهش لنفوسیت، شاخص های التهابی بالا و اختلالات انعقاد خون عوامل اصلی در ایجاد مرگ و اختلال تنفسی در بیماران مبتلا به کوید-۱۹ هستند. شواهد زیادی وجود دارد که اثرات کوید-۱۹ همیشه محدود به سیستم تنفسی نیست، بلکه می تواند سیستم قلبی عروقی، دستگاه گوارش، ادراری، تولید مثل و عصبی را نیز مختل کند [۱].

## ۲. سکته مغزی و کوید-۱۹

طوفان سیتوکین و فشار خون غیرطبیعی ناشی از کاهش ACE2<sup>۱</sup> (آنزیم تبدیل کننده انژیوتنسیین ۲) ناشی از SARS-CoV-2 می تواند خطر سکته مغزی خونریزی دهنده و حاد را افزایش دهد، که نرخ گزارش شده سکته مغزی ایسکمیک<sup>۲</sup> حاد در بیماران کوید-۱۹، از ۲.۵ تا ۵٪ است [۲]. در مطالعه Maripuu و همکاران بر اساس داده های به دست آمده از ۸۲۹ مورد، شایع ترین مکانیزم سکته ی مغزی در AIS (سکته ی مغزی ایسکمیک حاد کریپتوژنیک<sup>۳</sup>) بود (۴۴/۷٪ ؛ ۲۴۲/۸۲۹) که با کاردیوآمبولیسم (۲۱/۹٪ ؛ ۱۶۷/۸۲۹) و آترواسکلروز رگ بزرگ (۱۰/۶٪ ؛ ۱۱۲/۸۱۹) ادامه یافت. سکته ی مغزی شریان کوچک به ندرت گزارش شد (۳/۳٪ ؛ ۴۳/۸۱۹). از ۱۰۲ بیمار مبتلا به ICH (خونریزی داخل مغزی)، ۴۴/۱٪ هماتوم کاملاً لوبار را نشان داد و در ۱۸/۵٪ (۱۰/۶۱) حجم هماتوم منجر به فتق مغزی شد. نهایتاً ۱/۴٪ از افراد مبتلا به کوید ۱۹ دچار CVD (بیماری حاد مغزی-عروقی) شدند. همچنین ۰.۰۶٪ مشکلات مغزی شدید (SMD) بود [۳]. با مطالعه نتایج داده های ترخیص بیماران مبتلا به سکته ی مغزی و کوید ۱۹ گزارش نمودند: از ۱۶۵۵ بیمار با داده ها در مورد مرگ، ۳۱/۵٪ (۵۲۱) دچار مرگ در بیمارستان شدند؛ در حالی که ۱۹/۱٪ (۳۷۹/۱۳۱۵) بهبود یافته و ۲۵/۷٪ (۲۲۸/۷۴۴) ترخیص شده و به مراکز توانبخشی مراجعه کردند [۴]. بیماران دارای کرونا ویروس ۲۰۱۹ ریسک بالاتری در رابطه با رگ های بزرگ مانند لخته شدن در سیاهرگ عمقی، آمبولی در رگ های ریوی و آسیب شناسی شریانی مانند آنفارکتوس قلبی و سکته را در پژوهش های اخیر نشان دادند [۵]. آسیب قلبی و مرگ میر ناشی از آن یکی از مواردی است که می تواند پس از آسیب تنفسی در بیماری کرونا رخ دهد، و همچنین در کوید ۱۹ سطح بالای تروپونین A و T و کراتینین کیناز می تواند مرتبط به آسیب قلبی باشد [۶].



شکل ۱. مسیرهای احتمالی ورود SARS-CoV-2 به مغز. SARS-CoV-2 ممکن است از طریق مسیرهای هماتوژن یا عصبی وارد سیستم عصبی مرکزی شود. ویروس ممکن است پس از انتشار سیستمیک گردش خون از طریق گردش خون مغز وارد مغز شود. علاوه بر این، ویروس ممکن است از طریق

<sup>1</sup> Angiotensin-converting enzyme 2

<sup>2</sup> Ischemia

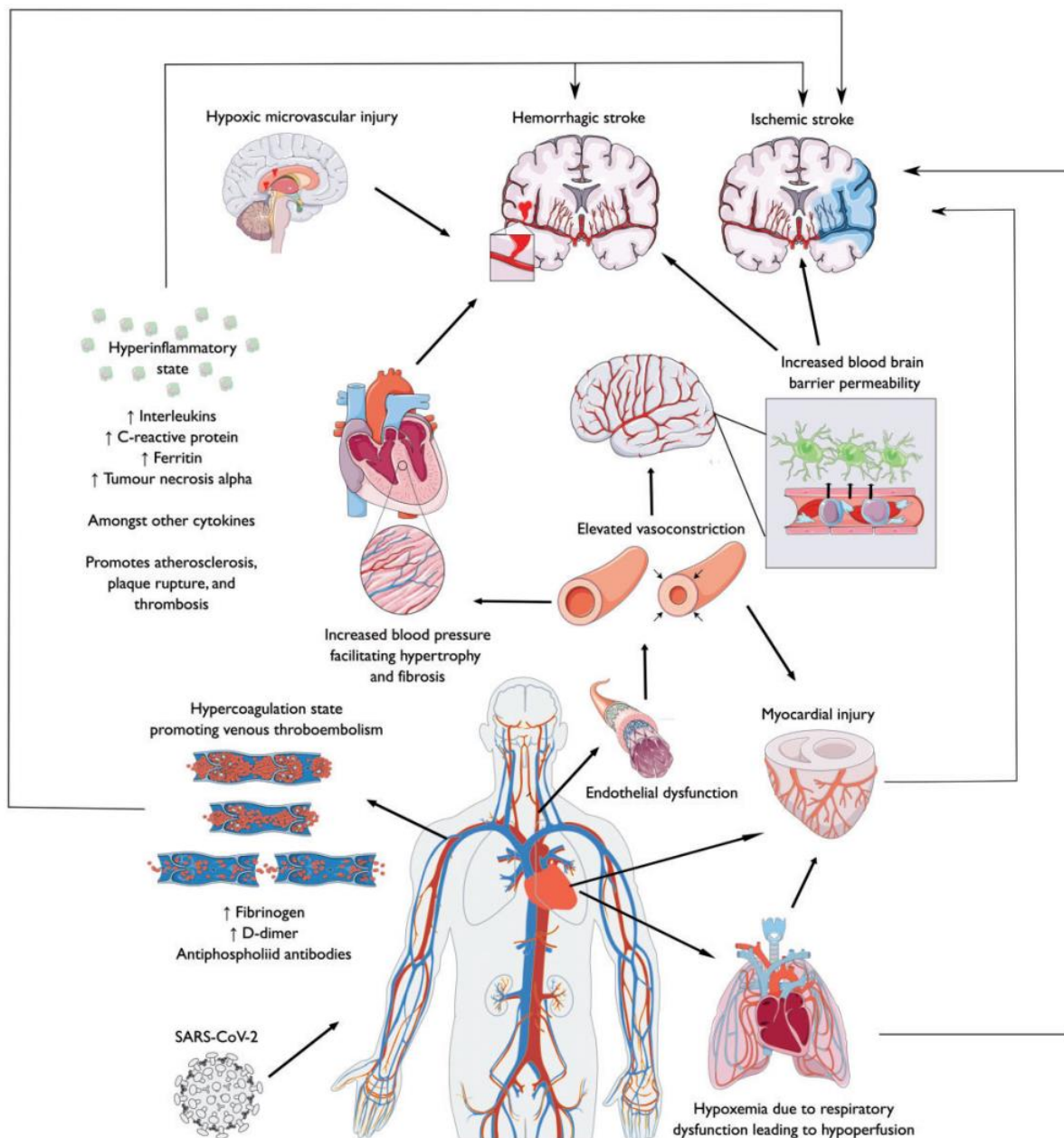
<sup>3</sup> Cryptogenic Disease

# یازدهمین کنگره ملی سراسری فناوریهای نوین در حوزه توسعه پایدار ایران

11<sup>th</sup> National Congress of  
the New Technologies in Sustainable Development of Iran

senaconf.ir

عصب مرکزی یا محیطی، به ویژه انتقال آکسون رتروگراد از پیاز بویایی، وارد مغز شود. علاوه بر این، SARS-CoV-2 می تواند به گیرنده ACE2 در اندوتلیوم مویرگی متصل شده و با آن درگیر شود تا به سد خونی مغزی آسیب رساند. ACE2، (آنزیم مبدل آنژیوتانسین II). [۲]

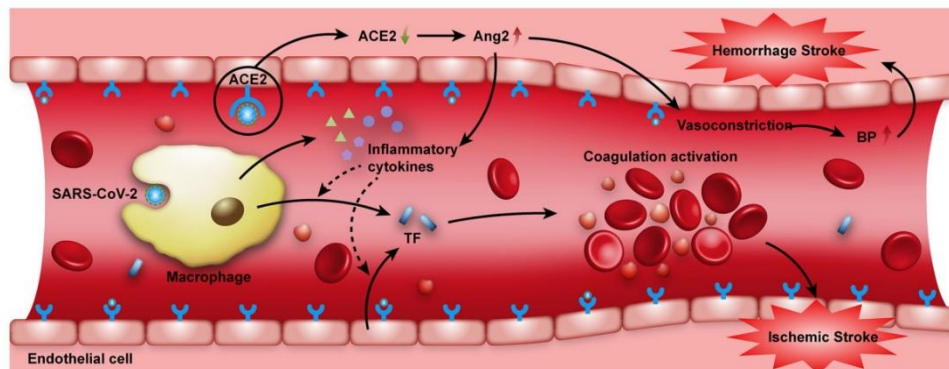


شکل ۲. مروری بر مکانیسم های احتمالی سکنه مغزی در بیماران COVID-19. این شکل با استفاده از الگوهای هنر پزشکی Servier ایجاد شده است که تحت مجوز Creative Commons Attribution 3.0 Unported مجوز دارند. smart.servier.com

# یازدهمین کنگره ملی سراسری فناوریهای نوین در حوزه توسعه پایدار ایران

11<sup>th</sup> National Congress of  
the New Technologies in Sustainable Development of Iran

senaconf.ir



شکل ۳. SARS-CoV-2 به سیستم عروقی حمله می کند. هنگامی که ویروس SARS-CoV-2 به بدن انسان حمله می کند، ماکروفاژهای مشتق از مونسیت فعال می توانند مقادیر زیادی سیتوکین های پیش التهابی مانند IL و TNF را برای مبارزه با عفونت آزاد کنند. علاوه بر این، هنگامی که گیرنده های ACE2 روی سطح سلول توسط SARS-CoV-2 اشغال می شوند، بیان و عملکرد ACE2 کاهش می یابد، سپس Ang2 در سرم افزایش می یابد که همچنین دارای اثر پیش التهابی است. این سیتوکین های پیش التهابی می توانند بیان TF را القا کنند. TF بیان شده توسط ماکروفاژهای فعال مشتق از مونسیت و سلول های اندوتلیال می تواند مسیر انعقاد بیرونی را فعال کند و منجر به رسوب فیبرین و لخته شدن خون شود. همه این عوامل ممکن است خطر سکته مغزی ایسکمیک حاد را افزایش دهند. از سوی دیگر، طوفان های سیتوکین داخل جمجمه ای ناشی از عفونت SARS-CoV-2 ممکن است منجر به شکسته شدن سد خونی-مغزی شده و در نتیجه باعث سکته مغزی هموراژیک شود. علاوه بر این، اتصال SARS-CoV-2 به گیرنده های ACE2 ممکن است سنتز Ang2 را افزایش دهد و در نتیجه ممکن است فشار خون را افزایش دهد و خطر سکته مغزی هموراژیک را افزایش دهد. ACE2، آنزیم مبدل آنژیوتانسین II، Ang2، آنژیوتانسین II، فشار خون؛ IL، اینترلوکین؛ TF، فاکتور بافتی، TNF، فاکتور نروز تومور. [۲]

## ۳. آنوسمیا و کوید-۱۹

از بین بیماران دارای علائم، آنوسمیا (فقدان حس شامه) به وسیله ۱۷.۱% (325,910/903,741) گزارش شد. تب 33.5% (828,952/2,477,174) و سرفه با 61.5% (1,515,557/2,477,174) گزارش شد. علامت های هشدار های اضطراری (تنگی نفس یا بی اشتهایی کامل) به وسیله 39.1% از شرکت کنندگان دارای آنوسمیا (n=127,586) در مقابل 22.7% از شرکت کنندگان بدون آنوسمیا (n=1,597,289; P<0.001) گزارش شده است [۷]. گسیختن رگ های بویایی به دنبال عفونت موضعی و عفونت ویروسی می تواند باعث آسیب به بخش های عملکردی بینی مثل OSNs ها شود. در ۲۱۴ بیمار بستری شده COVID-19 در وهان، به ترتیب ۵.۱% و ۵.۶% از بیماران دچار هیپوسمیا (ضعف حس بویایی) و هیپوگسیا (ضعف حس چشایی) بودند [۸]. مشاهدات اولیه بیمارستان و مطالعات اولیه چندین مکانیسم ممکن را برای توسعه فقدان حس بویایی در COVID-19 پیشنهاد کرده است، از جمله سندرم شکاف بویایی، انسداد بینی و آبریزش بینی، طوفان سیتوکین، آسیب مستقیم به سلولهای عصبی گیرنده بویایی [۹] و اختلال در درک بویایی مراکز مغز [۱۰، ۱۱]. در هشتاد و سه درصد از مبتلایان به بیماری، فقدان حس بویایی اولین علامت آنها پس از ابتلا به بیماری بود [۱۲].





# یازدهمین کنگره ملی سراسری فناوریهای نوین در حوزه توسعه پایدار ایران

11<sup>th</sup> National Congress of  
the New Technologies in Sustainable Development of Iran

senaconf.ir

IL-6 (inflammatory)، معمولا در ساعت ۷ شب و ۵ صبح به نقطه ی اوج خود میرسد. اما کم خوابی شبانه میتواند متناسب با میزان از دست رفته ی خواب، ترشح اینترلوکین ۶ را به تاخیر بیندازد و یا کاهش دهد [۱۶، ۱۷]. همچنین افزایش مونوسیت ها و توانایی آن ها در پاسخ به چالش های میکروبی در هنگام خواب، به ویژه با ترشح فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (TNF- $\alpha$ )، احتمال عکس این اتفاق را که کمبود خواب این اثر را مختل می کند [۹، ۱۸] بالا می برد. به این معنی که هر دو نوع کم خوابی حاد (۴ شب نخوابیدن) و جزئی (۴.۲ ساعت خواب برای ۱۰ روز)، موجب افزایش سطح CRP میشود که بر فشار خون سیستمیک و ضربان قلب موثر است [۱۹]. اگرچه کم خوابی [۱۵] به تنهایی موجب تغییر قابل توجه سلول های ایمنی نمی شود [۲۰]، اما بی خوابی مزمن توزیع نسبی فنوتایپ های سلول های ایمنی را کاهش می دهد [۲۱]. با کاهش شیب دار تعداد سلول های  $CD4^+$ ،  $CD8^+$  و  $CD3^+$ . کم خوابی میتواند تاثیر زیادی بر تعادل سیتوکین ها بگذارد، که به نوبه ی خود، عمیقا مشخصات پاسخ سیستم ایمنی را تغییر میدهد. مهم تر اینکه، کم خوابی جزئی و کامل برای یک شب، تولید سلول های T از IL-2 را کاهش میدهد [۲۲، ۲۳]، در حالی که کم خوابی مداوم با تغییر در تعادل سیتوکین ها، به نفع فعالیت Th2 نسبت به Th1 در ارتباط است [۲۴]. و باعث نامتوازن کردن پاسخ ایمنی به سمت فعال سازی سلول های B میشود (پاسخ ایمنی هومورال). این تغییر به سوی پاسخ Th2 میتواند پیامد های مخربی در صورت عفونت یا هنگامی که ارگاناسم با یک آنتی ژن در هنگام واکنش باکتریایی به طور مصنوعی به چالش کشیده می شود، با توجه به این نکته، یک شب کم خوابی جزئی باعث کاهش پاسخ ایمنی به واکنش باکتریایی آنفلوآنزای A و هپاتیت A می شود [۲۵]. به طور مشابه، کم خوابی، استرس و تنهایی با کاهش پاسخ آنتی بادی علیه واکنش باکتریایی آنفلوآنزا و هپاتیت B همراه است [۲۶، ۲۷]. که در زمان همه گیری کوید ۱۹ به توجه نیاز دارد. به علاوه، کم خوابی در مردان، و نه در زنان، پنج روز پس از ایمن سازی باعث کاهش سطح آنتی بادی در سرم می شود [۲۸]. در صورت عفونت، مدت زمان کوتاه خواب، باعث کاهش مقاومت علیه ویروس سرماخوردگی میشود [۲۴، ۲۹]. موارد شدید کوید ۱۹ اغلب دارای سطوح بالایی از پروتئین D-dimer، لاکتات دهیدروژناز، CRP یا C-reactive protein، فریتین، اینترلوکین IL-6، IL-10، IL-2R (گیرنده ی محلول اینترلوکین ۲)، و فاکتور نکروز دهنده ی تومور آلفا (TNF- $\alpha$ )، که معمولا همراه با افزایش تعداد گلبول های سفید خون (تعداد بالاتر نوتروفیل) می باشند، همین طور در مقابل، با تعداد مطلق پایین تر لنفوسیت های T کمک کننده (T-helper or  $CD4^+$ ) و T کشنده ( $T$ -cytotoxic or  $CD8^+$ )، و کاهش بیان اینترفرون گاما ( $IFN-\gamma$ ) توسط سلول های  $T-CD4^+$  نیز، همراه است [۳۰، ۳۱]. علاوه بر این، کوید ۱۹ با نفوذ به سلول های ایمنی ریه (به طور عمده نوتروفیل و مونوسیت) و میزان بالای کموکین ها از جمله پروتئین القاکننده اینترفرون ۱۰ (CXCL10)، پروتئین کموتاکتیک مونوسیت ۱ (CCL2) و پروتئین التهابی ماکروفاژ ۱ آلفا (CCL3) در ارتباط است [۳۲]. بنابراین، تولید بیش از حد این فاکتور های محلول منجر به یک طوفان سیتوکینی میشود که به نظر می رسد متناسب با شدت بیماری است [۳۱]. خفگی (موقت) انسدادی خواب یک اختلال تنفسی در خواب است که با انسداد های متناوب جزئی یا کامل مسیر هوایی فوقانی در هنگام خواب مشخص میشود. تخمین زده می شود که حدود ۹۳۶ میلیون از بالغین در سنین ۳۰ تا ۶۹ سال در سراسر جهان دارای آپنه انسدادی خواب هستند [۳۳]، و گستردگی ممکن است در افراد مسن تر بیشتر باشد [۳۴]. آپنه انسدادی خواب با بیماری های همراه (وجود همزمان چند بیماری) که از عوامل خطر در بیماران کوید ۱۹ هستند، مانند فشار خون بالا، دیابت، اختلالات قلبی عروقی، و چاقی در ارتباط است [۳۵، ۳۶]. با این حال، عوامل مرگ و میر و بستری در بیمارستان به طور کامل با این فاکتور های خطر شرح داده نمی شوند. با توجه به ارتباط OSA با بیماری های همراه، که به عنوان عامل خطر برای کوید ۱۹ شناخته میشوند، یک مطالعه اخیر OSA را به عنوان یک عامل خطر برای مرگ و میر کوید ۱۹ معرفی کرد، اعتقاد بر این است که OSA به دلیل اهمیت بالینی آن در این وضعیت کم شناخته شده، به عنوان یک عامل خطر شناسایی نشده است. بنابراین، اهمیت تلاش های بیشتر برای شناسایی آپنه خواب در افراد مبتلا به عفونت کوید ۱۹ توصیه شده است [۳۷]. به

# یازدهمین کنگره ملی سراسری فناوریهای نوین در حوزه توسعه پایدار ایران

11<sup>th</sup> National Congress of  
the New Technologies in Sustainable Development of Iran

senaconf.ir

علاوه، اختلالات خواب، از جمله OSA، میتوانند با فاکتورهای ایمنی و التهابی درگیر در مرگ و میر مرتبط باشند، که شایسته ی توجه است تا روابط آن ها با عفونت SARS-CoV-2 بررسی شود. اختلالات خواب، همچنین OSA، از نظر فرضی، التهاب سیستمیک و ریوی که میتوانند در هنگام عفونت های ویروسی، از جمله کوید ۱۹، رخ دهند را تشدید و بدتر می کند [۳۸]. زیرا OSA منجر به عدم تعادل متناوب مزمن بین فعال شدن بیش از حد سمپاتیک و کاهش فعالیت پاراسمپاتیک، و همچنین هیپوکسی (کمبود اکسیژن) می شود، که همگی به طور بالقوه باعث افزایش سطح IL-6، TNF- $\alpha$ ، و IL-1 $\beta$  میشوند [۱۵]. به همین ترتیب، یک واکنش التهابی تشدید شده که منجر به آسیب به مجاری تنفسی میشود، رایج ترین تظاهرات بالینی عفونت در اثر SARS-CoV-2 است. در نتیجه، کوید ۱۹ شدید، به سندرم زجر تنفسی حاد تبدیل میشود [۳۹]. ترشح حاد و گسترده ی سیتوکین های پیش التهابی در پاسخ به عفونت ویروسی و یا عفونت های باکتریایی ثانویه، باعث افزایش خطر ایجاد طوفان سیتوکینی میشود. این التهاب کنترل نشده میتواند منجر به نارسایی چند اندام (MOF) شود، در صورتی که بیماران مبتلا به عفونت SARS-CoV-2 به سمت نارسایی کلیه پیش روند، احتمال مرگ وجود دارد [۴۰]. به طور مهم، حالت های پیش التهابی مشاهده شده در برخی افراد مبتلا به OSA میتواند در صورت عفونت با کوید ۱۹، با خطر پیامد های نامطلوب مرتبط باشد. اگرچه، طبق به روز ترین دانش ما، در هیچ مطالعه ی منتشر شده ای با تعداد ثابت بیماران و با پیگیری مربوطه به طور مستقیم به OSA به عنوان یک عامل خطر برای یک دوره ی بالینی نامطلوب در افراد مبتلا به کوید ۱۹ پرداخته نشده است، برخی از شواهد در بررسی عوامل خطر در تشدید عفونت های تنفسی ویروسی نشان داده اند که بیماران بستری شده با OSA بیشتر به پذیرش در بخش مراقبت های ویژه (ICU) نیاز دارند [۴۱].

مطالعه Tan و همکاران بر روی ۶۷۳ بیمار وضعیت فوری سلامت ذهنی نیروی کار که در حین اپیدمی کوید ۱۹ به کار بازگشتند نشان داد که ۵۳ پاسخ دهنده (۷.۹٪) مربوط به سندرم شبه اختلال استرس پساحادثه (PTSD) را کسب کردند. ۷۳ پاسخ دهنده (۱۰.۸٪) که با معیار تشخیص PTSD مطابقت می کند. به ترتیب حدود ۳.۸٪، ۳.۷٪، ۱.۵٪ و ۲.۳٪ از پاسخ دهندگان اضطراب متوسط یا شدید، افسردگی، استرس و بیخوابی بالینی را گزارش دادند. شیوع سایر علائم روانپزشکی را به این صورت نشان می دهد: نگرانی های متوسط تا شدید درباره سلامت جسمانی خود (۱۲.۰٪)، خشم و کنشگری متوسط تا شدید (۳.۶٪)، تبعیض (discrimination) متوسط تا شدید در حین اپیدمی کوید ۱۹ (۳.۰٪)، ایده های پارانویا متوسط تا شدید (۱.۳٪)، و توهم شنیداری متوسط تا شدید (۱.۰٪). شیوع سطوح متوسط تا شدید مصرف الکل، تصور خودکشی و قصد آسیب به دیگران کمتر از ۱٪ بود [۳۸]. بیماران مبتلا به کوید ۱۹ معمولاً دچار کاهش لنفوسیت می شوند. مشخصات دینامیک لنفوسیت های موجود در گردش خون نشان می دهد که کاهش مداوم تعداد لنفوسیت ها، با افزایش بیماری و مرگ و میر در بیماران کوید ۱۹ ارتباط تنگاتنگی دارد [۴۲]. در واقع کمبود لنفوسیت با افزایش شدت بیماری در کوید ۱۹ مرتبط بوده، افزون بر این نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) می تواند بعنوان یک شاخص برای نشان دادن و پیش بینی شدت و تشخیص کلینیکال و شاخص خطر مستقل برای مرگ و میر بیماران مبتلا به کوید ۱۹ است [۴۳]. این مطالعات نشان می دهد که ارتقا ریکاوری از کمبود لنفوسیت و کند کردن روند بیماری به دلیل افزایش NLR (نسبت نوتروفیل به لنفوسیت) می تواند باعث کاهش نیاز به مراقبت های ویژه و افزایش پیش آگاهی بیماران مبتلا به کوید ۱۹ شود. تاکنون دارویی که باعث تاثیر در کاهش لنفوپنی در بیماران مبتلا به کوید ۱۹ باشد، یافت نشده است. خوابیدن، فرآیندی فیزیولوژیکی و رفتاری است که برای بهبود و در متابولیسم و هموستازی سیستم ایمنی نقش مهمی ایفا می کند [۴۴]. علاوه خواب و ایمنی باهم ارتباط تنگاتنگی دارند به این صورت که اختلال خواب، پاسخ های ایمنی ذاتی و اکتسابی را مختل می کند و التهاب را فعال می نماید در اثر افزایش میزان سیتوکین های التهابی در گردش منجر به اختلال در ریتم های شبانه روزی می شود [۴۵]. کمبود خواب کوتاه مدت با



# یازدهمین کنگره ملی سراسری فناوریهای نوین در حوزه توسعه پایدار ایران

11<sup>th</sup> National Congress of  
the New Technologies in Sustainable Development of Iran

senaconf.ir

فعالیت سلول های کشنده طبیعی (NK cells) در خون ارتباط دارد [۴۶]. اختلال در ریتم شبانه روزی خواب، مدت زمان کمتر خواب یا خواب با کیفیت پایین می تواند حساسیت به عفونت های قسمت های فوقانی دستگاه تنفسی را افزایش دهد. در واقع بیماران سپتیک مبتلا به اختلال خواب مداوم، میزان مرگ و میر بیشتری دارند [۴۷]. در ارتباط با ارزیابی اثرات کیفیت خواب در هنگام بستری در بهبود عملکرد ایمنی و پیش آگاهی در بیماران مبتلا به کوید ۱۹ در مطالعه Zhang و همکاران بیماران کوید ۱۹ در بیمارستان غربی شهر ووهان نشان داد که از بین ۱۳۵ بیمار شامل این مطالعه، ۴۴.۴٪ بیماران حداقل دو هفته کیفیت خواب خوب و ۵۵.۶٪ از بیماران حداقل دو هفته کیفیت خواب پایین پس از سه هفته بستری شدن در بیمارستان را گزارش کرده اند. از نظر ALC و نرخ بهبودی آن و همچنین NLR در روز ۷ پس از بستری در بیمارستان هیچ تفاوت معناداری بین گروه با خواب خوب و گروه با خواب ضعیف مشاهده نشد که نشان دهنده برابری عملکرد ایمنی و میزان بهبودی آن بین دو گروه در اوایل مرحله پذیرش در بیمارستان است. با این حال حداقل دو هفته خواب ضعیف در طول بستری شدن با بهبودی آهسته از لنفوپنی و افزایش وخیم شدن NLR همراه بود. در روز ۱۴ و ۲۱ پس از بستری شدن، ALC و نرخ بهبودی آن در بیماران گروه خواب با کیفیت پایین کاهش یافت و همچنین NLR و درصد وخیم شدن در مقایسه با بیماران در گروه خواب با کیفیت خوب افزایش یافت که نشان دهنده اثرات مخرب پایدار خواب ضعیف بر بهبود عملکرد ایمنی در بیماران مبتلا به کوید ۱۹ است. به علاوه در بیماران گروه خواب با کیفیت پایین شیوع عفونت های اکتسابی (به مقدار ۷ به ۱) در بیمارستان در مقایسه با بیماران گروه خواب خوب افزایش یافته است که ممکن است به خاطر بهبودی کندتر از لنفوپنی در گروه خواب با کیفیت پایین باشد. علاوه بر این وضعیت سلامتی ۱۲ درصد از بیماران مبتلا به کوید ۱۹ گروه خواب با کیفیت پایین بدتر شده و نیاز به مراقبت های ویژه ICU دارند، در حالی که هیچ یک از بیماران در گروه خواب با کیفیت خوب نیاز به مراقبت های ویژه ICU ندارند. در کل این مطالعه تایید می کند که کاهش مداوم و پایدار ALC یا افزایش NLR ارتباط نزدیکی با تشدید بیماری در بیماران مبتلا به کوید ۱۹ دارد [۴۸].

جدول ۱. خلاصه توصیه برای روانشناسان اعصاب. [۴۹]

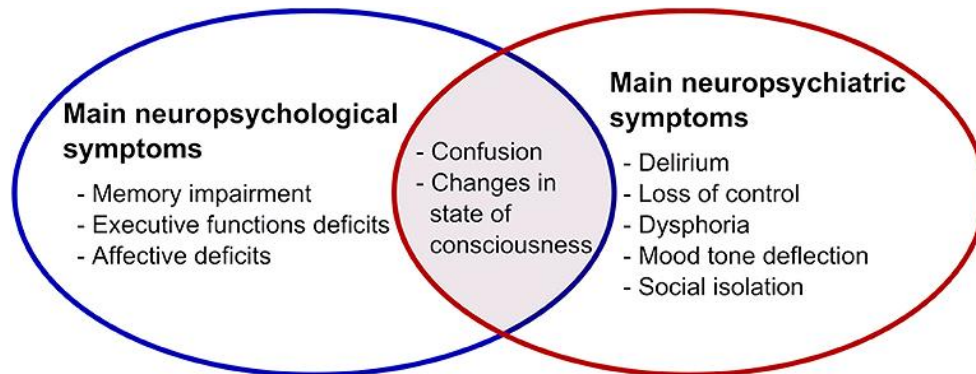
Assessment process	Online neuropsychological assessment vs. in presentia assessment	Benefit	Limitations	Recommendations
	Tests administration	Measures	Test administration condition	Recommendations
Rehabilitative intervention	Online neuropsychological intervention and in presentia rehabilitation: features	In presentia rehabilitation	Online intervention	Recommendations



# یازدهمین کنگره ملی سراسری فناوریهای نوین در حوزه توسعه پایدار ایران

11<sup>th</sup> National Congress of  
the New Technologies in Sustainable Development of Iran

senacnf.ir



نمودار ۱- علائم اصلی عصب روانشناختی و عصبی در بیماران COVID-19. [۴۹]

منابع

1. Fatehi, P., et al., *Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke and COVID-19: Case Series*. SN Comprehensive Clinical Medicine, 2020. **2**(11): p. 2396-2401.
2. Wang, Z., et al., *COVID-19 associated ischemic stroke and hemorrhagic stroke: incidence, potential pathological mechanism, and management*. Frontiers in Neurology, 2020. **11**: p. 1152.
3. Maripuu, M., et al., *Death Associated With Coronavirus (COVID-19) Infection in Individuals With Severe Mental Disorders in Sweden During the Early Months of the Outbreak—An Exploratory Cross-Sectional Analysis of a Population-Based Register Study*. Frontiers in psychiatry, 2021. **11**: p. 1538.
4. Nannoni, S., et al., *Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. International Journal of Stroke, 2021. **16**(2): p. 137-149.
5. Mohamed, I.Z.B., L. Balson, and S. Madathil, *Massive bilateral stroke in a COVID-19 patient*. BMJ Case Reports CP, 2020. **13**(8): p. e236254.
6. Ojo, A.S., S.A. Balogun, and A.O. Idowu, *Acute ischemic stroke in COVID-19: putative mechanisms, clinical characteristics, and management*. Neurology research international, 2020. **2020**.
7. Denis, F., et al., *Epidemiological observations on the association between anosmia and COVID-19 infection: analysis of data from a self-assessment web application*. Journal of medical Internet research, 2020. **22**(6): p. e19855.
8. Han, A.Y., et al., *Anosmia in COVID-19: mechanisms and significance*. Chemical senses, 2020. **45**(6): p. 423-428.
9. Dimitrov, S., et al., *Differential acute effects of sleep on spontaneous and stimulated production of tumor necrosis factor in men*. Brain, behavior, and immunity, 2015. **47**: p. 201-210.
10. Bilinska, K. and R. Butowt, *Anosmia in COVID-19: a bumpy road to establishing a cellular mechanism*. ACS chemical neuroscience, 2020. **11**(15): p. 2152-2155.
11. Yazdanpanah, N., A. Saghazadeh, and N. Rezaei, *Anosmia: a missing link in the neuroimmunology of coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Reviews in the Neurosciences, 2020. **31**(7): p. 691-701.
12. Mondal, R., et al., *Wrong-way deviation due to thalamic ischemic stroke: a new association*. NUTR REV, 2021. **79**(7): p. 743-757.

یازدهمین کنگره ملی سراسری  
فناوریهای نوین در حوزه توسعه پایدار ایران

11<sup>th</sup> National Congress of  
the New Technologies in Sustainable Development of Iran

senaconf.ir

13. Rebholz, H., et al., *Loss of olfactory function—early indicator for covid-19, other viral infections and neurodegenerative disorders*. *Frontiers in neurology*, 2020. **11**.
14. Wu, Y., et al., *Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses*. *Brain, behavior, and immunity*, 2020. **87**: p. 18-22.
15. Mills, P.J. and J.E. Dimsdale, *Sleep apnea: a model for studying cytokines, sleep, and sleep disruption*. *Brain, behavior, and immunity*, 2004. **18**(4): p. 298-303.
16. Yetish, G., et al., *Natural sleep and its seasonal variations in three pre-industrial societies*. *Current Biology*, 2015. **25**(21): p. 2862-2868.
17. Redwine, L., et al., *Effects of sleep and sleep deprivation on interleukin-6, growth hormone, cortisol, and melatonin levels in humans*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000. **85**(10): p. 3597-3603.
18. Tan, H.-L., L. Kheirandish-Gozal, and D. Gozal, *Sleep, sleep disorders, and immune function*, in *Allergy and Sleep*. 2019, Springer. p. 3-15.
19. Meier-Ewert, H.K., et al., *Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004. **43**(4): p. 678-683.
20. Irwin, M.R., *Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective*. *Annual review of psychology*, 2015. **66**: p. 143-172.
21. Savard, J., et al., *Chronic insomnia and immune functioning*. *Psychosomatic medicine*, 2003. **65**(2): p. 211-221.
22. Born, J., et al., *Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells*. *The Journal of Immunology*, 1997. **158**(9): p. 4454-4464.
23. Irwin, M., et al., *Partial night sleep deprivation reduces natural killer and celhdar immune responses in humans*. *The FASEB journal*, 1996. **10**(5): p. 643-653.
24. Cohen, S., et al., *Sleep habits and susceptibility to the common cold*. *Archives of internal medicine*, 2009. **169**(1): p. 62-67.
25. Spiegel, K., J.F. Sheridan, and E. Van Cauter, *Effect of sleep deprivation on response to immunization*. *Jama*, 2002. **288**(12): p. 1471-1472.
26. Miller, G.E., et al., *Psychological stress and antibody response to influenza vaccination: when is the critical period for stress, and how does it get inside the body?* *Psychosomatic medicine*, 2004. **66**(2): p. 215-223.
27. Prather, A.A., et al., *Sleep and antibody response to hepatitis B vaccination*. *Sleep*, 2012. **35**(8): p. 1063-1069.
28. Benedict, C., et al., *Acute sleep deprivation has no lasting effects on the human antibody titer response following a novel influenza A H1N1 virus vaccination*. *BMC immunology*, 2012. **13**(1): p. 1-5.
29. Prather, A.A., et al., *Behaviorally assessed sleep and susceptibility to the common cold*. *Sleep*, 2015. **38**(9): p. 1353-1359.
30. Chen, G., et al., *Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019*. *The Journal of clinical investigation*, 2020. **130**(5): p. 2620-2629.
31. Pedersen, S.F. and Y.-C. Ho, *SARS-CoV-2: a storm is raging*. *The Journal of clinical investigation*, 2020. **130**(5): p. 2202-2205.
32. Huang, C., et al., *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. *The lancet*, 2020. **395**(10223): p. 497-506.

یازدهمین کنگره ملی سراسری  
فناوریهای نوین در حوزه توسعه پایدار ایران

11<sup>th</sup> National Congress of  
the New Technologies in Sustainable Development of Iran

senaconf.ir

33. Benjafield, A.V., et al., *Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis*. The Lancet Respiratory Medicine, 2019. **7**(8): p. 687-698.
34. Tufik, S., et al., *Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo epidemiologic sleep study*. Sleep medicine, 2010. **11**(5): p. 441-446.
35. Lévy, P., et al., *Obstructive sleep apnoea syndrome*. Nature reviews Disease primers, 2015. **1**(1): p. 1-21.
36. McSharry, D. and A. Malhotra, *Potential influences of obstructive sleep apnea and obesity on COVID-19 severity*. Journal of Clinical Sleep Medicine, 2020. **16**(9): p. 1645-1645.
37. Cade, B.E., et al., *Sleep apnea and COVID-19 mortality and hospitalization*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2020. **202**(10): p. 1462-1464.
38. Tan, W., et al., *Is returning to work during the COVID-19 pandemic stressful? A study on immediate mental health status and psychoneuroimmunity prevention measures of Chinese workforce*. Brain, behavior, and immunity, 2020. **87**: p. 84-92.
39. Tay, M.Z., et al., *The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention*. Nature Reviews Immunology, 2020. **20**(6): p. 363-374.
40. Zhang, B., et al., *Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19*. PloS one, 2020. **15**(7): p. e0235458.
41. Beumer, M., et al., *Influenza virus and factors that are associated with ICU admission, pulmonary co-infections and ICU mortality*. Journal of critical care, 2019. **50**: p. 59-65.
42. Wang, D. and B. Hu, *Hu Chang. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China*. JaMa, 2020. **323**(11): p. 1061-1069.
43. Lagunas - Rangel, F.A., *Neutrophil - to - lymphocyte ratio and lymphocyte - to - C - reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID - 19): a meta - analysis*. Journal of medical virology, 2020.
44. Besedovsky, L., T. Lange, and M. Haack, *The sleep-immune crosstalk in health and disease*. Physiological reviews, 2019.
45. Haack, M., E. Sanchez, and J.M. Mullington, *Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers*. Sleep, 2007. **30**(9): p. 1145-1152.
46. Fondell, E., et al., *Short natural sleep is associated with higher T cell and lower NK cell activities*. Brain, behavior, and immunity, 2011. **25**(7): p. 1367-1375.
47. Guo, Q., et al., *Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: a mixed-method study*. Brain, behavior, and immunity, 2020. **88**: p. 17-27.
48. Zhang, J., et al., *Poor-sleep is associated with slow recovery from lymphopenia and an increased need for ICU care in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study*. Brain, behavior, and immunity, 2020. **88**: p. 50-58.
49. Sozzi, M., et al., *Neuropsychology in the times of COVID-19. The role of the psychologist in taking charge of patients with alterations of cognitive functions*. Frontiers in neurology, 2020. **11**: p. 1142.