

Injection of intravenous immunoglobulin (IVIg) for the treatment of Coronavirus induced cytokine storm

Farahnoosh Farnood¹, Hamed Valizadeh², Khalil Ansarin^{2,3}, Sepideh Zununi Vahed¹, Seyyed Sina Hejazian^{1,4}, Armin Sadeghi², Leyla Namvar², Farid Rashidi², Seyyedeh Mina Hejazian^{1,4}, Mohammadreza Ardalan^{1,4}, Akbar Sharifi²

¹Kidney Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Tuberculosis and Lung Disease Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³Rahat Breath and Sleep Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁴Student Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 11 July 2022

Accepted: 31 Aug 2022

ePublished: 19 Dec 2022

Keywords:

- Intravenous immunoglobulin (IVIg)
- Coronavirus
- Cytokine storm
- Immunoglobulin G (IgG)
- COVID-19

Abstract

Background. COVID-19 disease is the cause of daily morbidity and mortality worldwide due to its high transmissibility and pathogenicity. To date, intravenous immunoglobulin (IVIg) injection has been used as one of the various treatments for this disease. This study aimed to determine the effect of IVIg injection on the treatment of patients with Coronavirus-induced cytokine storm.

Methods. A total of 174 patients with COVID-19 were included in this study based on their clinical characteristics and laboratory findings and were divided into two groups of IVIg recipients and non-recipients according to the treatment they received. Statistical analysis was performed using SPSS version 22.0. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results. IVIg was used to treat merely 20 patients and Kaletra and hemoperfusion drugs were used more among IVIg recipient patients ($P=0.003$ and $P=0.001$, respectively). COVID-19-positive PCR tests were significantly more frequent among IVIg recipients ($P=0.026$). The polymorphonuclear neutrophil (PMN) count ($P=0.007$) and sodium level ($P=0.007$) were significantly higher in the IVIg recipient group on the first admission day. Moreover, INR levels in the IVIg recipient group were significantly lower on the seventh admission day ($P=0.020$). The median of total intensive care unit (ICU) duration of hospitalization among IVIg recipients was significantly higher ($P=0.001$).

Conclusion. It seems that the use of IVIg in COVID-19 patients should be further investigated.

Practical Implications. IVIg injection could decrease mortality and slightly increase the survival rate among COVID-19 patients.

How to cite this article: Farnood F, Valizadeh H, Ansarin kh, Zununi Vahed S, Hejazian S S, Sadeghi A, Namvar L, Rashidi F, Hejazian S M, Ardalan M, Sharifi A. Injection of intravenous immunoglobulin (IVIg) for the treatment of Coronavirus induced cytokine storm. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2022;44(5):403-415. doi: 10.34172/mj.2022.045. Persian.

Extended abstract

Background

It is urgently necessary to effectively control and treat COVID-19 disease due to its high

transmissibility and daily mortality rate worldwide. Therefore, physicians apply multiple treatments to manage it. One of these treatments is intravenous

*Corresponding author; Email: ardalan34@yahoo.com, ardalanm@tbzmed.ac.ir

immunoglobulin (IVIg). IVIg contains high levels of polyclonal IgG antibodies and low levels of IgA and IgM antibodies produced from the plasma samples of several healthy donors. In addition to treating patients with various immunological problems, IVIG therapy can also be used to treat patients with infections or inflammatory disorders. Furthermore, scientists found that IVIg treatment has an optimal effect against the influenza H1N1 virus, Crimean Congo fever, East Nile virus encephalitis, Ebola, and MERS Respiratory Syndrome virus. Therefore, this study aimed to determine whether IVIg injections could be effective in treating patients with coronavirus-induced cytokine storm.

Methods

A total of 174 patients with COVID-19 were included in this study based on their clinical characteristics and laboratory findings. Inclusion criteria included moderate to severe COVID-19, both genders, 18 to 65 years of age, respiratory rate greater than 30 breaths/minute, and PaO₂/FiO₂ ratio less than 300 mm/Hg. Exclusion criteria included patients with IVIg sensitivity, IgA deficiency syndrome, pregnant or lactating women, as well as patients with pneumonia caused by pathogens other than COVID-19. Based on the treatment received, patients were divided into two groups of IVIg recipients and IVIg non-recipients. IVIg recipient. received standard care with 100-200 mg IVIg twice a day for two consecutive days (Privigen, Behring, Switzerland) and IVIg non-recipients merely received standard care. Various factors were assessed in each group including fever duration, the number of admission days, peripheral lymphocyte and leukocyte counts (%), troponin enzymes, liver enzymes (ALT and AST), potassium and sodium levels, pulmonary filtration, serum creatinine levels, and ventilation, as well as mortality rates. The results from the IVIg recipients were compared with those from the IVIg non-recipients. This study was conducted based on the ethical standards of the Regional Committee of Ethics at Tabriz University of Medical Sciences (Ethical Code: IR.TBZMED.REC.1399.003) and the Helsinki Declaration in 1975 (revised in 2008). This study was also registered in the Clinical Trials Registration

Center of Iran (<https://www.irct.ir/>) with the code IRCT20200317046797N3. Informed consent was obtained from patients or their family members before any intervention. Statistical analysis was performed using SPSS version 22.0. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

There was no statistically significant difference in demographic characteristics between the IVIg non-recipients and IVIg recipients of COVID-19 patients ($P>0.05$). The mean age of patients in the IVIg non-recipients and IVIg recipients were 64 and 55 years, respectively. In addition, 64% of patients in the IVIg non-recipients and 60% of patients in the IVIg recipients were males and more than half of them lived in urban areas. There was no statistically significant difference between the daily habits of IVIg non-recipient and IVIg recipient patients ($P>0.05$). The incidence of liver diseases as the comorbidity disease was significantly different between the two groups ($P=0.019$) and the most common comorbid disease was hypertension (43%). The symptoms of the COVID-19 patients were not significantly different between the two groups ($P>0.05$). Respiration rate (RR) and body temperature (BT) in the IVIg recipient group were significantly higher than those in the IVIg non-recipient group among the vital signs ($P=0.018$ and $P=0.010$, respectively). The most common symptom observed in physical examination among patients was crackles (49%) and the least common symptom was wheezing (2%). During this study, various drugs were used for the treatment of COVID-19 patients and the most commonly used drug among almost all patients was heparin prophylaxis dose and HCQ among most patients (100% and 95% of patients, respectively). IVIg was used to treat merely 20 patients and Kaletra and hemoperfusion drugs were used more among IVIg recipients ($P=0.003$ and $P=0.001$, respectively). COVID-19-positive PCR tests were significantly more frequent among IVIg recipients than the IVIg non-recipients (95% versus 71%) ($P=0.026$).

It was found that on the first admission day, the polymorphonuclear neutrophil (PMN) count ($P=0.007$) and sodium level ($P=0.007$) were

significantly higher in the IVIg recipient group as compared to the IVIg non-recipient group. Moreover, on the seventh day of admission, the INR levels of the IVIg recipients were significantly lower than those of the non-recipients ($P=0.020$). The median of total intensive care unit (ICU) hospitalization days among IVIg recipients was significantly higher than that among IVIg non-recipients (21 versus 9 days) ($P=0.001$). However, the severity of the disease and patient survival in the two groups were not significantly different ($P>0.05$). The mortality rates induced by COVID-19 infection in the IVIg non-recipient and recipient groups were 37% and 30%, respectively and the difference was not

statistically significant ($P=0.705$). The outcome of patients in the IVIg non-recipient and IVIg recipient groups was not statistically significant ($P=0.549$).

Conclusion

In conclusion, this study found that IVIg injection could reduce the mortality rate among COVID-19 patients. Furthermore, it resulted in a mild increase in COVID-19 patient survival rates. IVIg injections in COVID-19 patients, however, seem to be controversial, and further research should be conducted.

تزریق ایمونوگلوبولین داخل وریدی برای درمان طوفان سیتوکاین ناشی از کروناویروس

فرهناوش فزونود^۱، حامد ولیزاده^۲، خلیل انصارین^۳، سپیده زنونوی واحد^۱، سیدسینا حجازیان^۴، آرمین صادقی^۱، لیلیان نامور^۲، فرید رشیدی^۲، سیده مینا حجازیان^۴، محمدرضا اردلان^{۱*}، اکبر شریفی^۲

^۱ مرکز تحقیقات کلیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۲ مرکز تحقیقات سل و بیماری های ریه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۳ مرکز تحقیقات تنفس و خواب راحت، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۴ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

چکیده

زمینه. بیماری کووید-۱۹ با قدرت انتقال و بیماری‌زایی بالا، عامل ابتلا و مورتالیتیه روزانه بسیاری از مردم سراسر جهان می‌باشد. تاکنون درمان‌های مختلفی برای این بیماری بکارگرفته شده که یکی از این‌ها تزریق ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIg) است. این مطالعه با هدف تعیین اثر تزریق IVIg در درمان بیماران مبتلا به طوفان سیتوکاینی ناشی از کروناویروس بود.

روش کار. صدوهفتادوچهار بیمار مبتلا به کووید-۱۹ تاییدشده با مشخصات بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی در این مطالعه وارد و بر اساس دریافت ایمونوگلوبولین داخل وریدی به دو گروه دریافت‌کننده IVIg و غیردریافت‌کننده IVIg تقسیم شدند. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از SPSS نسخه ۲۲/۰ انجام گرفت و مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها. IVIg تنها در درمان ۲۰ بیمار استفاده شد و داروهای کالتر و هموپروفیژن در بیماران دریافت‌کننده IVIg بیشتر مورد استفاده قرار گرفتند (به ترتیب $P=0/003$ و $P=0/001$). فراوانی تست PCR مثبت کووید-۱۹ در گروه دریافت‌کننده IVIg به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($P=0/026$). تعداد نوتروفیل پلی مورفونوکلئار (PMN) ($P=0/007$) و سطح سدیم ($P=0/007$) در گروه دریافت‌کننده IVIg در روز اول پذیرش به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. علاوه بر این، سطح نسبت نرمال شده بین‌المللی (INR) در گروه دریافت‌کننده IVIg در روز هفتم به‌طور معنی‌داری کمتر بود ($P=0/020$). میانگین کل روزهای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) در بیماران دریافت‌کننده IVIg به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($P=0/001$).

نتیجه‌گیری. به‌نظر می‌رسد بکارگیری تزریق IVIg در بیماران کووید-۱۹ بایستی مورد بررسی بیشتری قرار گیرد. **پیامدهای عملی.** تزریق IVIg توانست مورتالیتیه بیماران کووید-۱۹ را کاهش و میزان بقا را به میزان کمی افزایش دهد.

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۱/۴/۲۰

پذیرش: ۱۴۰۱/۶/۹

انتشار برخط: ۱۴۰۱/۹/۲۸

کلیدواژه‌ها:

- ایمونوگلوبولین وریدی
- طوفان سیتوکاین
- کروناویروس
- ایمونوگلوبولین G (IgG)
- کووید-۱۹

مقدمه

می‌باشد زیلاس و همکاران و زیانگ و همکاران.^{۴، ۵} IVIg شامل مقادیر بالایی از آنتی بادی پلی کلونال IgG و مقادیر کمتری از IgA و IgM می‌باشد که از پلاسمای چندین فرد سالم تهیه می‌شود بارهونا و همکاران.^۶ از تزریق IVIg در درمان بیماران مبتلا به نقص ایمنی، بیماری‌های اتوایمیون مقاوم‌شده به سایر درمان‌ها، اختلالات ایمنی مزمن از قبیل اسکلرودرمی، لوپوس، درماتومیوزیت، سندرم کاوازاکی و ترومبوسیتوپنی ایمنی ایدیوپاتیک استفاده می‌شود پکارارو و همکاران، کین و همکاران،

با توجه به گسترش سریع بیماری نوظهور کووید-۱۹ و افزایش روزانه قربانیان آن در سراسر جهان، نیاز به درمان موثر و کنترل عوارض این بیماری ضروری به‌نظر می‌رسد و همکاران.^۱ به این جهت که کروناویروس یک جزء مهم ایمونولوژیک در بستر پاتوژنز خود دارد ماسون و همکاران،^۲ درمان‌های تحت تاثیر این محور بسیار مورد توجه پزشکان قرار گرفته‌است ایزدا و همکاران.^۳ ازجمله این درمان‌ها تزریق ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIg)

* نویسنده مسؤول؛ ایمیل: ar dalan34@yahoo.com ، ar dalanm@tbzmed.ac.ir

زنان باردار یا شیرده و پنومونی ناشی از عوامل بیماری‌زای دیگر به جز کووید-۱۹ بود. بیماران بر اساس درمان دریافتی به دو گروه دریافت‌کننده IVIg و غیردریافت‌کننده IVIg تقسیم‌شدند. بیماران گروه دریافت‌کننده IVIg با مراقبت استاندارد همراه با ۱۰۰-۲۰۰ میلی گرم IVIg دو بار در روز به مدت دو روز متوالی (Privigen، شرکت Behring، سوئیس) و بیماران گروه غیردریافت‌کننده IVIg فقط با مراقبت استاندارد تحت‌درمان قرار گرفتند. بیماران هر گروه از نظر طول مدت تب، روز ترخیص از بیمارستان، تعداد لنفوسیت و لکوسیت محیطی، آنزیم تروپونین، آنزیم‌های کبدی (ALT و AST)، سطح پتاسیم و سدیم، فیلتراسیون ریوی، کراتینین سرمی، نیاز به ونتیلیسیون و میزان مورتالیتیه مورد بررسی قرار گرفتند. پیامدهای بالینی تعریف‌شده شامل مجموعه‌ای از پیگیری‌های بالینی و آزمایشگاهی در گروه دریافت‌کننده IVIg و مقایسه آن‌ها با گروه غیردریافت‌کننده IVIg بود. تمام فرایندهای بکاررفته در این مطالعه منطبق با استانداردهای اخلاقی کمیته منطقه‌ای اخلاق در پزشکی سوئدهای انسانی (دانشگاه علوم پزشکی تبریز) و همچنین بیانیه هلسینکی در سال ۱۹۷۵ (بازبینی‌شده در سال ۲۰۰۸) (کد اخلاقی: IR.TBZMED.REC.1399.003) انجام گرفت. این مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (<https://www.irct.ir/>) با کد IRCT20200317046797N3 به ثبت‌رسید. قبل از هرگونه مداخله نیز رضایت آگاهانه از بیماران یا اعضای خانواده آنها گرفته شد.

تحلیل آماری

نتایج داده‌های با توزیع نرمال به صورت میانگین و انحراف معیار ارائه شد و با آزمون t مستقل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. داده‌های با توزیع غیر نرمال به صورت میانه و دامنه میان چارکی (IQR) گزارش شده و با آزمون من ویتنی U مقایسه شدند. داده‌های کیفی با استفاده از آزمون کای اسکور یا دقیق فیشر آنالیز شدند. آزمون رگرسیون لجستیک نیز برای بررسی ارتباط پروتکل درمانی با نتیجه بیماران انجام گردید. تمام تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نسخه ۲۲/۰ SPSS انجام شده و مقدار P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

خصوصیات بیمار

بر اساس داده‌های نشان‌داده‌شده در جدول ۱، تفاوت آماری معنی‌داری در ویژگی‌های جمعیت‌شناختی بین گروه‌های غیردریافت‌کننده IVIg و دریافت‌کننده IVIg وجود نداشت (P) بزرگتر از ۰/۰۵). میانگین سنی در گروه غیردریافت‌کننده IVIg ۶۴

چن و همکاران، اوآکلاندر و همکاران، بیچر و همکاران، اولیامنش و همکاران، ایرو و همکاران.^{۱۳-۱۶} همچنین تزریق IVIg در درمان بیماران مبتلا به برخی از عفونتها نیز استفاده شده و مشخص شده‌است که این دارو می‌تواند از طریق خنثی‌کردن خود ارگانیزم و یا اثرات توکسین آن در درمان عفونت‌های باکتریایی و ویروسی اثرات مفیدی داشته‌باشد همینگ.^{۱۴} البته نباید فعالیت ضد التهابی IVIg را نیز نادیده گرفت لوتز و همکاران.^{۱۵} IVIg به دلیل داشتن آنتی‌بادی‌های سیالینه در قطعه Fab می‌تواند مانع از اتصال ویروس H1N1 آنفولانزا به سلول‌های میزبان شود هوانگ و همکاران.^{۱۶} در واقع، اینترفرون گاما آزادشده تحت شرایط التهابی باعث افزایش تعداد گیرنده‌های گاما Fc (FcγR) بر روی نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها شده و ایمونوگلوبولین پلی‌کلونال با داشتن آنتی‌بادی‌های سیالینه‌شده در قطعه Fab می‌تواند با اتصال به گیرنده FcγRI بر روی این سلول‌ها مانع از فعالیت التهابی آن‌ها شود کوستیاوان و همکاران.^{۱۷} علاوه بر ویروس H1N1 آنفولانزا، درمان با IVIg در سایر عفونتهای ویروسی از قبیل تب کریمه کونگو، آسفالت ناشی از ویروس نیل شرقی، ابولا و ویروس ایجاد کننده سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS) نیز نتایج خوبی را در پی داشته‌است مرادی مجد و همکاران.^{۱۸} اکنون به طور کامل مشخص شده که آزادشدن بیش از حد مدیاتورهای التهابی علت اصلی درگیری ریه یا همان طوفان سیتوکاینی و نارسایی چند عضوی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید می‌باشد. یکی از درمان‌های استفاده‌شده در این زمینه IVIg است ایناگونه و همکاران.^{۱۹} ولی نتایج منتشرشده در مورد تاثیر نهایی این درمان و جلوگیری از آسیب ریه در منابع مختلف به شکل‌های متناقض منتشرشده‌است. بنابراین، نتیجه مشخص و اثبات‌شده‌ای در مورد تاثیر IVIg در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ وجود ندارد و در این مطالعه برآن‌شدیم تا اثر تزریق IVIg را در درمان بیماران مبتلا به طوفان سیتوکاینی ناشی از کروناویروس مورد بررسی قرار دهیم.

روش کار

بیماران

بر اساس مشخصات بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی، ۱۷۴ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بخش کووید-۱۹ بیمارستان امام رضا (ع) ایران-تبریز در این مطالعه وارد شدند. معیارهای ورود بیماران مبتلا به کووید-۱۹ متوسط تا شدید، هر دو جنس، رنج سنی بین ۱۸ تا ۶۵ سال، تعداد تنفس بیش از ۳۰ بار در دقیقه و نسبت PaO₂/FiO₂ کمتر از ۳۰۰ میلی‌متر جیوه بود. معیارهای خروج شامل بیماران با حساسیت به IVIg، سندرم کمبود IgA،

بیماران دو گروه، تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد (مقدار بزرگتر از ۰/۰۵). شایع‌ترین علامت مشاهده‌شده در معاینه فیزیکی در بین بیماران Crackles (۴۹ درصد) و کمترین علامت خس خس سینه (۲ درصد) بود. در طول این مطالعه، داروهای مختلفی از جمله ریباویرین، اوسلتامیویر، آزیترومایسین، هیدروکسی کلروکین (HCQ)، کالتر (لوپیناویر/ریتوناویر)، ناپروکسن، پروفیلاکسی هپارین، هپارین با دوز کامل، بتافرون، استروئید سیستمیک، اکترا (توسیلیزوم)، آنتی بیوتیک و IVIg در درمان بیماران کووید-۱۹ استفاده شد و شایع‌ترین داروی مورد استفاده در بین بیماران دوز پروفیلاکسی هپارین و HCQ بود که تقریباً در همه بیماران استفاده شده بود (به ترتیب ۱۰۰ درصد و ۹۵ درصد بیماران). IVIg تنها در درمان ۲۰ بیمار مورد استفاده قرار گرفت و داروی کالتر و هموپرفیوژن بیشتر در بین بیماران دریافت‌کننده IVIg استفاده شدند (به ترتیب $P=0/003$ و $P=0/001$). تست PCR مثبت کووید-۱۹ در بین بیماران گروه دریافت‌کننده IVIg بطور معنی‌داری بیشتر بود ($P=0/026$). در واقع، ۹۵ درصد از بیماران گروه دریافت‌کننده IVIg تست PCR مثبت کووید-۱۹ داشتند (تعداد= ۱۹ نفر) و این در حالی بود که تنها ۷۱ درصد از بیماران گروه غیردریافت‌کننده IVIg تست PCR مثبت کووید-۱۹ داشتند (تعداد= ۹۲ نفر).

سال و در گروه دریافت‌کننده IVIg ۵۵ سال بود. بعلاوه، ۶۴ درصد بیماران گروه غیردریافت‌کننده IVIg و ۶۰ درصد گروه دریافت‌کننده IVIg مرد و بیش از نیمی از بیماران در مناطق شهری ساکن بودند. تفاوت معنی‌داری بین عادت‌های روزانه بیماران گروه غیردریافت‌کننده IVIg و دریافت‌کننده IVIg از نظر آماری وجود نداشت (مقدار P بزرگتر از ۰/۰۵). تنها بیماری همراهی که در دو گروه از بیماران تفاوت معنی‌داری داشت، بیماری کبدی بود. در واقع، فقط ۲/۳ درصد از بیماران IVIg این بیماری همراه را داشتند؛ در حالی که حدود ۱۰ درصد از بیماران گروه دریافت‌کننده IVIg دچار بیماری کبدی بودند ($P=0/019$). شایع‌ترین بیماری همراه نیز در بین کل بیماران فشار خون بالا (۴۳ درصد) بود. علائم بیماران دو گروه نیز همچون ویژگی‌هایی که در بالا اشاره شد، تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند (مقدار بزرگتر از ۰/۰۵). شایع‌ترین علائم در بین بیماران کووید-۱۹ تنگی نفس (۷۳ درصد) و سرفه (۵۷ درصد) و کمترین علامت شایع هموپتیزی (۲ درصد) بود. از بین علائم حیاتی، میزان تنفس (RR) و دمای بدن (BT) در گروه دریافت‌کننده IVIg به طور معنی‌داری بیشتر از گروه غیردریافت‌کننده IVIg بود (به ترتیب $P=0/018$ و $P=0/010$). سایر علائم حیاتی مانند ساچوریشن O2 بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشتند (مقدار بزرگتر از ۰/۰۵). در معاینه فیزیکی

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک بیماران کووید-۱۹ با و بدون دریافت IVIg

مشخصات	کل (تعداد= ۱۵۰ نفر)	گروه غیردریافت‌کننده IVIg (تعداد= ۱۳۰ نفر)	گروه دریافت‌کننده IVIg (تعداد= ۲۰ نفر)	مقدار P
اطلاعات دموگرافیک				
سن (سال)	۶۴ (۲۶٪)	۶۴ (۲۸٪)	۵۵ (۱۷٪)	۰/۰۹۸
جنسیت مرد	۹۶ (۶۴٪)	۸۴ (۶۴٪)	۱۲ (۶۰٪)	۰/۸۶۴
زندگی روستایی	۴۸ (۳۲٪)	۳۸ (۲۹٪)	۱۰ (۵۰٪)	۰/۰۶۱
عادات روزانه				
سیگار کشیدن	۲۲ (۱۵٪)	۱۹ (۱۵٪)	۳ (۱۵٪)	۱/۰۰۰
سابقه سومصرف مواد مخدر	۴ (۳٪)	۴ (۳٪)	۰ (۰٪)	۰/۶۵۱
سومصرف الکل	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	-
بیماری‌های همراه				
فشار خون	۶۴ (۴۳٪)	۵۸ (۴۵٪)	۶ (۳۰٪)	۰/۱۸۹
دیابت	۳۸ (۲۵٪)	۳۲ (۲۵٪)	۶ (۳۰٪)	۰/۶۶۳
بیماری‌های روانی	۱۰ (۷٪)	۱۰ (۸٪)	۰ (۰٪)	۰/۳۶۹
بیماری‌های عروق کرونر	۲۳ (۱۵٪)	۲۱ (۱۶٪)	۲ (۱۰٪)	۰/۵۳۵
بیماری‌های دریچه قلبی	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)	-
بیماری نارسائی قلبی	۱۱ (۷٪)	۱۱ (۸٪)	۰ (۰٪)	۰/۲۳۱
هر نوع بدخیمی	۱۴ (۹٪)	۱۴ (۱۱٪)	۰ (۰٪)	۰/۲۱۸
بیماری نارسائی مزمن کلیه	۱۲ (۸٪)	۱۰ (۸٪)	۲ (۱۰٪)	۱/۰۰۰
بیماری‌های روماتولوژیکی	۴ (۳٪)	۳ (۲٪)	۱ (۵٪)	۱/۰۰۰
بیماری‌های کبدی	۵ (۳/۳٪)	۳ (۲/۳٪)	۲ (۱۰٪)	۰/۰۱۹
بیماری‌های قلبی-عروقی	۸ (۵٪)	۸ (۶٪)	۰ (۰٪)	۰/۳۷۷
بیماری‌های مزمن ریوی	۱۵ (۱۰٪)	۱۳ (۱۰٪)	۲ (۱۰٪)	۱/۰۰۰

				علائم بالینی
۰/۱۱۵	۱۵ (۷۵%)	۷۱ (۱۲%)	۸۶ (۵۷%)	سرفه
۰/۲۳۱	۰ (%)	۱۱ (۸%)	۱۱ (۷%)	گلودرد
۰/۸۹۶	۶ (۳۰%)	۳۶ (۲۸%)	۴۲ (۲۸%)	خستگی
۰/۳۵۹	۱ (۵%)	۲ (۱%)	۳ (۲%)	هموپتیزی
۰/۷۸۳	۱۶ (۸۰%)	۹۴ (۷۲%)	۱۱۰ (۷۳%)	تنگی نفس
۰/۳۲۶	۰ (۰%)	۱۲ (۹%)	۱۲ (۸%)	سردرد
۰/۲۱۸	۰ (۰%)	۱۴ (۱۱%)	۱۴ (۹%)	حالت تهوع/استفراغ
۰/۶۱۱	۲ (۱۰%)	۷ (۵%)	۹ (۶%)	اسهال
۰/۳۷۷	۶ (۳۰%)	۲۵ (۱۹%)	۳۱ (۲۱%)	تب و لرز
۱/۰۰۰	۵ (۲۵%)	۳۰ (۲۳%)	۳۵ (۲۳%)	میالژی
۱/۰۰۰	۲ (۱۰%)	۱۱ (۸%)	۱۳ (۹%)	از دست رفتن بویایی
۰/۶۱۱	۲ (۱۰%)	۷ (۵%)	۹ (۶%)	از دست رفتن چشایی
۰/۶۱۴	۱ (۵%)	۱۳ (۱۰%)	۱۴ (۹%)	بی اشتها
				علائم حیاتی
۰/۳۳۹	۱۱۲/۵ (۲۷)	۱۲۰ (۲۰)	۱۲۰ (۲۰)	فشار خون سیستولیک
۰/۲۱۴	۷۰ (۲۰)	۷۰ (۱۰)	۷۰ (۱۲)	فشار خون دیاستولیک
۰/۰۱۸	۳۰ (۱۲)	۲۴ (۸)	۲۴ (۸)	تعداد تنفس در دقیقه
۰/۰۱۰	۳۷/۵۵ (۱/۴۲)	۳۷ (۰/۴)	۳۷ (۴/۵)	دمای بدن
۰/۷۱۸	۹۳ (۲۵)	۹۰ (۲۴)	۹۰ (۲۴)	ضربان قلب در دقیقه
۰/۲۸۳	۸۷ (۱۷)	۸۹ (۱۳)	۸۸ (۱۲)	میزان ساجوریشن اکسیژن در زمان بستری
۰/۲۱۱	۰ (۰%)	۱۲ (۹%)	۱۲ (۸%)	آریتمی قلبی
				معاینات بالینی
۰/۰۶۳	۲ (۱۰%)	۱ (<۱%)	۳ (۲%)	خس خس سینه
۰/۲۱۴	۱۴ (۷۰%)	۶۰ (۴۶%)	۷۴ (۴۹%)	Crackles
۰/۷۶۳	۳ (۱۵%)	۲۲ (۱۷%)	۲۵ (۱۷%)	کاهش قند خون
۰/۸۱۸	۱۳ (۴)	۱۳ (۱)	۱۳ (۱)	مقیاس کمای گلاسکو (GCS)
				درمان‌های دریافتی طی بستری شدن
۰/۰۰۹	۸ (۴۰%)	۱۸ (۱۴%)	۲۶ (۱۷%)	ریباویرین
۰/۵۰۲	۴ (۲۰%)	۱۸ (۱۴%)	۲۲ (۱۵%)	اوسلتامیویر
۰/۱۳۹	۴ (۲۰%)	۴۸ (۳۷%)	۵۲ (۳۵%)	آزیترومایسین
۱/۰۰۰	۱۹ (۹۵%)	۱۲۴ (۹۵%)	۱۴۳ (۹۵%)	هیدروکلروکین
۰/۰۰۳	۲۰ (۱۰۰%)	۸۸ (۶۸%)	۱۰۸ (۷۲%)	کالترا
۰/۳۶۷	۲ (۱۰%)	۲۷ (۲۱%)	۲۹ (۱۹%)	ناپروکسن
-	۲۰ (۱۰۰%)	۱۳۰ (۱۰۰%)	۱۵۰ (۱۰۰%)	دوز پروفیلاکسی هپارین
۰/۶۴۷	۰ (۰%)	۴ (۳%)	۴ (۳%)	هپارین فول دوز
۰/۲۱۷	۰ (۰%)	۱۴ (۱۱%)	۱۴ (۹%)	بتافرون
<۰/۰۰۱	۱۶ (۸۰%)	۳۲ (۲۵%)	۴۸ (۳۲%)	سیستماتیک استروئید
۰/۲۲۲	۴ (۲۰%)	۱۱ (۸%)	۱۵ (۱۰%)	اکتیمرا
۰/۰۰۱	۱۰ (۵۰%)	۱۹ (۱۵%)	۲۹ (۱۹%)	هموپرفیوژن
۰/۸۳۱	۱۴ (۷۰%)	۹۴ (۷۲%)	۱۰۸ (۷۲%)	آنتی‌بیوتیک
-	۰ (۰%)	۲۰ (۱۵%)	۲۰ (۱۳%)	IVIg
۰/۰۲۶	۱۹ (۹۵%)	۲۹ (۲۱%)	۱۱۱ (۷۴%)	نتایج PCR مثبت

با توجه به غیرنرمال بودن توزیع داده‌های کمی نتایج بصورت مدین (IQR) گزارش شد. داده‌های کیفی نیز به صورت تعداد (درصد) گزارش شد و مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. IVIg= Intravenous Immunoglobulin, PCR= Polymerase Chain Reaction.

جدول ۲. یافته‌های آزمایشگاهی بیماران کووید-۱۹ با و بدون دریافت IVIg

مقدار P	گروه دریافت‌کننده				روز هفتم بستری	مقدار P	گروه غیردریافت‌کننده				روز اول بستری
	IVIg		IVIg				IVIg		IVIg		
	IQR	میانه	IQR	میانه			IQR	میانه	IQR	میانه	
۰/۳۰۸	۴۰۵۰	۸۹۵۰	۷۵۰۰	۱۰۵۰۰	گلبول‌های سفید خون (L)	۰/۱۲۸	۵۱۲۵	۷۰۵۰	۷۴۰۰	۸۷۰۰	گلبول‌های سفید خون (L)
۰/۹۸۵	۵۶۸/۷۲	۶۷۰/۴	۷۲۵/۷۵	۶۲۰/۵	لنفوسیت (L)	۰/۴۸۸	۵۲۲/۷۵	۷۵۰	۸۲۵/۷	۸۹۸	لنفوسیت (L)
۰/۵۵۷	۳۴۷۲/۲۵	۸۰۶۳/۰۵	۵۹۸۴/۲۵	۸۷۷۴	(L) PMN	۰/۰۰۷	۴۹۹۸	۴۳۹۹	۷۳۲۱/۶۵	۶۸۰۰	(L) PMN
۰/۸۲۱	۳/۲۵	۱۱/۴۵	۳/۷۵	۱۱/۵۵	هموگلوبین (gr/L)	۰/۶۸۸	۳/۱۸	۱۳/۶۵	۳/۳	۱۳/۲	هموگلوبین (gr/L)
۰/۴۳۴	۶	۹۱	۷	۹۲/۵	(fl) MCV	۰/۸۹۸	۸/۷۵	۹۰/۵	۷	۹۱	(fl) MCV
۰/۵۳۷	۱۷۲۰۰۰	۲۱۸۵۰۰	۱۶۳۵۰۰	۱۸۸۰۰۰	پلاکت ($\times 10^9/L$)	۰/۰۶۶	۷۶۷۵۰	۱۵۳۵۰۰	۱۳۱۰۰۰	۱۸۰۰۰۰	پلاکت ($\times 10^9/L$)
۰/۸۸۵	-	۱۲	۶۶	۴۶	(mm/h) ESR	۰/۳۰۰	۲۹/۵	۳۲/۵	۵۰/۲۵	۴۲	(mm/h) ESR
۰/۳۱۴	۸	۱۳۷/۵	۷	۱۳۸	سدیم (mEq/L)	۰/۰۰۷	۴	۱۳۵	۴	۱۳۷	سدیم (mEq/L)
۰/۳۳۲	۰/۹۳	۴/۳۵	۱	۴/۴	پتاسیم (mEq/L)	۰/۳۸۴	۰/۵۵	۴	۰/۷۵	۴/۱	پتاسیم (mEq/L)
۰/۶۹۰	۵۶/۵	۶۹/۵	۶۷	۵۸	اوره (mg/dL)	۰/۲۶۳	۲۲/۲۵	۲۹/۵	۳۳	۴۰	اوره (mg/dL)
۰/۵۱۲	۰/۶۲	۱	۱/۰۹	۱/۱	کراتینین (mg/dL)	۰/۵۷۳	۰/۴۸	۰/۹۵	۰/۸۵	۱/۱	کراتینین (mg/dL)
۰/۶۷۷	۴۳/۷۵	۳۳/۵	۴۷/۵	۴۰	(U/L) ALT	۰/۸۴۴	۲۹/۷۵	۲۹/۵	۳۸	۳۰	(U/L) ALT
۰/۸۹۷	۵۵/۵	۲۹	۵۶	۵۳	(U/L) AST	۰/۴۸۰	۴۳/۵	۳۵	۴۴	۴۷	(U/L) AST
۰/۲۱۳	۷۵/۵	۱۳۶	۱۲۱/۵	۱۶۷	(U/L) ALK.P	۰/۵۰۰	۱۰۸/۵	۱۶۹	۱۱۸/۲۵	۱۷۵	(U/L) ALK.P
۰/۳۱۰	۳/۷	۱۴/۴۵	۴/۴۵	۱۵/۲۵	(sec) PT	۰/۳۴۰	۲/۸	۱۴	۳/۰۸	۱۴/۴۵	(sec) PT
۰/۰۲۰	۰/۲۸	۱/۰۹	۰/۴۵	۱/۱۹۵	INR	۰/۲۶۳	۰/۱۸	۱/۰۹	۰/۳	۱/۱	INR
۰/۳۱۸	۷	۳۰/۵	۱۲	۳۵	(sec) PTT	۰/۱۹۲	۵	۳۸	۹	۳۶	(sec) PTT
۰/۹۷۶	۳۵۴	۹۶۵	۷۱۵/۵	۷۰۶	لاکتات دهیدروژناز (U/L)	۰/۹۸۴	۷۴۶/۷۵	۷۵۸/۷۷	۴۵۲	۷۳۷/۵	لاکتات دهیدروژناز (U/L)
۰/۳۳۴	۱/۴	۱/۴	۰/۸	۰/۸	توتال بیلی‌روبین (mg/dL)	۰/۴۴۲	۰/۸۷	۰/۶	۰/۴۸	۰/۹	توتال بیلی‌روبین (mg/dL)
۰/۲۵۸	۰/۵۵	۰/۵۵	۰/۳	۰/۴	بیلی‌روبین مستقیم (mg/dL)	۰/۵۷۲	۰/۳	۰/۳۵	۰/۲	۰/۴	بیلی‌روبین مستقیم (mg/dL)
۰/۳۱۰	۰/۶۸	۰/۵۵	۰/۴	۰/۴	بیلی‌روبین غیرمستقیم (mg/dL)	۰/۳۷۳	۰/۵	۰/۳	۰/۳۷	۰/۴	بیلی‌روبین غیرمستقیم (mg/dL)
۰/۹۰۹	۰/۸۵	۸/۳	۰/۹	۸/۲	کلسیم (mg/dL)	۰/۹۵۴	۰/۵	۸/۲	۱/۱	۸/۳	کلسیم (mg/dL)
۰/۳۶۸	۱/۰۲	۳	۱/۴	۳/۱	فسفر (mg/dL)	۰/۱۹۴	۰/۹	۲/۴	۱/۵	۲/۹	فسفر (mg/dL)
۰/۴۰۹	۰/۶	۲/۵	۰/۸	۲/۳	منیزیم (mg/dL)	۰/۷۴۳	۰/۴۵	۲	۰/۶	۲/۱	منیزیم (mg/dL)
-					(U/L) CPK	۰/۶۵۴	۶۵۳	۳۲۹	۴۲۹/۲۵	۱۸۶	(U/L) CPK

با توجه به غیرنرمال بودن توزیع داده‌های کمی نتایج بصورت مدین (IQR) گزارش و مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

ALK.P= Alkaline Phosphatase, ALT= alanine aminotransferase, AST= aspartate aminotransferase, CPK= Creatine phosphokinase, ESR= erythrocyte sedimentation rate, INR= International normalized ratio, IVIg= Intravenous immunoglobulin, MCV= Mean corpuscular volume, PMN= polymorphonuclear neutrophil, PT= prothrombin time, PTT= Partial thromboplastin time.

یافته‌های آزمایشگاهی

یافته‌های آزمایشگاهی بیماران در جدول ۲ نشان داده شده است. در بین یافته‌های آزمایشگاهی روز اول تعداد نوتروفیل پلی مورفونوکلیار (PMN) ($P=۰/۰۰۷$) و سطح سدیم ($P=۰/۰۰۷$) به طور قابل توجهی در بیماران گروه دریافت‌کننده IVIg بیشتر از بیماران گروه غیردریافت‌کننده IVIg بود. در بین یافته‌های آزمایشگاهی روز هفتم، تنها نسبت نرمال شده بین‌المللی

سطوح اکسیژن

ساجوریشن O2 بیماران مورد مطالعه در دو گروه شامل بیمارانی که IVIg دریافت کرده‌اند و بیمارانی که IVIg دریافت نکرده‌اند، با گذشت زمان تقریباً بهبود یافت. با این حال، تفاوت آماری معنی‌داری در ساجوریشن اکسیژن روزانه در بین بیماران دو گروه وجود نداشت (P بزرگتر از ۰/۰۵ بر اساس آزمون t مستقل برای روز اول و آزمون من ویتنی U برای بقیه روزها).

بیماران دریافت‌کننده IVIg حدود ۲۱ روز بود که به طور معنی‌داری بیشتر از میانه کل روزهای بستری در ICU در بین بیماران گروه غیردریافت‌کننده IVIg بود ($P=0/001$). هرچندکه شدت بیماری و بقای بیماران دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (P بزرگتر از $0/05$) اما میزان مورتالیتیه در بیماران گروه دریافت‌کننده IVIg کمتر بود. در واقع، ۳۷ درصد از بیماران در گروه غیردریافت‌کننده IVIg و ۳۰ درصد از بیماران در گروه دریافت‌کننده IVIg به دلیل عفونت کووید-۱۹ فوت کردند که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P=0/705$).

(INR) بین دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت ($P=0/20$) به طوری که میزان آن در گروه دریافت‌کننده IVIg کمتر بود. میزان ESR نیز در گروه دریافت‌کننده IVIg پس از ۷ روز روند کاهشی داشت که نشان از کمتر شدن میزان التهاب در این گروه از بیماران دارد (از $32/5$ به 12). مقایسه درون‌گروهی پارامترهای آزمایشگاهی بیماران گروه‌های دریافت‌کننده/غیردریافت‌کننده IVIg بین روزهای اول و هفتم با کمک آزمون ویل کاکسون انجام شده و در جدول S1 آورده شده است.

شدت بیماری و بقای بیماران

شدت بیماری و پیامد بیماران در جدول ۳ نشان داده شده است. میانه کل روزهای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) در بین

جدول S1. مقایسه درون‌گروهی بیماران کووید-۱۹ دریافت/غیردریافت‌کننده IVIg در روزهای اول و هفتم بستری

مقدار P گروه دریافت‌کننده IVIg	مقدار P گروه غیردریافت‌کننده IVIg	
0/001	0/004	گلبول‌های سفید خون (/L)
0/910	0/060	لنفوسیت (/L)
0/001	0/021	PMN (/L)
0/080	<0/001	هموگلوبین (gr/L)
0/389	0/947	MCV (fl)
0/002	0/237	پلاکت ($\times 109/L$)
0/180	0/684	ESR (mm/h)
0/025	0/032	سدیم (mEq/L)
0/052	0/023	پتاسیم (mEq/L)
0/002	<0/001	اوره (mg/dL)
0/572	0/870	کراتینین (mg/dL)
0/969	0/192	ALT (U/L)
0/724	0/379	AST (U/L)
0/239	0/663	ALK.P (U/L)
0/207	0/224	PT (sec)
0/440	0/907	INR
0/109	0/278	PTT (sec)
0/314	0/480	لاکتات دهیدروژناز (U/L)
0/854	0/310	توتال بیلی‌روبین (mg/dL)
0/317	0/383	بیلی‌روبین مستقیم (mg/dL)
0/705	0/153	بیلی‌روبین غیرمستقیم (mg/dL)
0/937	0/759	کلسیم (mg/dL)
0/097	0/137	فسفر (mg/dL)
0/002	0/104	منیزیم (mg/dL)

برای مقایسه از تست ویل کاکسون استفاده و مقادیر P کمتر از $0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

ALK.P= Alkaline Phosphatase, ALT= alanine aminotransferase, AST= aspartate aminotransferase, CPK= Creatine phosphokinase, ESR= erythrocyte sedimentation rate, INR= International normalized ratio, IVIg= Intravenous immunoglobulin, MCV= Mean corpuscular volume, PMN= polymorphonuclear neutrophil, PT= prothrombin time, PTT= Partial thromboplastin time.

جدول ۳. شدت بیماری کووید-۱۹ در بیماران با و بدون دریافت IVIg

مشخصات	کل بیماران (تعداد= ۱۵۰ نفر)	گروه غیردریافت کننده IVIg (تعداد= ۱۳۰ نفر)	گروه دریافت کننده IVIg (تعداد= ۲۰ نفر)	مقدار P
تعداد روزهای بستری ICU	۱۰ (۱۱)	۹ (۱۱)	۲/۵ (۱۹)	۰/۰۰۱
طول مدت انتوباسیون (روز)	۱ (۴)	۴ (۴)	۲ (۱۸)	۰/۰۵۶
SOFA روز اول	۴ (۳)	۴ (۴/۱)	۴ (۲)	۰/۶۹۳
SOFA روز پنجم	۶ (۵)	۶ (۵)	۸ (۶/۵)	۰/۴۹۳
APACHE	۹ (۷)	۹ (۷)	۷ (۵)	۰/۳۰۶
مرخص شده	۸۴ (۵۶%)	۷۱ (۵۵%)	۱۳ (۶۵%)	۰/۷۰۵
بقا فوت شده	۵۴ (۳۶%)	۴۸ (۳۷%)	۶ (۳۰%)	

با توجه به غیرنرمال بودن توزیع داده‌های کمی نتایج بصورت مدین (IQR) گزارش شد. داده‌های کیفی نیز به صورت تعداد (درصد) گزارش شد و مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, ICU = Intensive Care Unit, SOFA= Sequential Organ Failure Assessment

جدول ۴. ارزیابی ارتباط درمان‌های تجویزی با پیامد بیماری کووید-۱۹

داروهای تجویزی	فاصله اطمینان ۹۵ درصد	نسبت شانس	مقادیر P
ایمونوگلوبولین وریدی	۰/۱۶۱-۲/۶۳۶	۱/۵۳۳	۰/۵۴۹
ریباویرین	۰/۴۱۳-۳/۸۱۲	۰/۷۹۷	۰/۶۸۹
اوسلتامیویر	۰/۱۰۵-۱/۲۷۴	۲/۷۳۴	۰/۱۱۴
آزیترومایسین	۰/۴۴۳-۲/۵۴۶	۰/۹۴۱	۰/۸۹۲
هیدروکسی کلروکین	۰/۱۹۹-۲۰/۷۷۱۷	۰/۴۹۳	۰/۵۵۱
کالترا	۰/۹۶۰-۶/۲۹۱	۰/۴۰۷	۰/۰۶۱
ناپروکسن	۰/۲۷۱-۲/۳۴۶	۱/۲۵۴	۰/۶۸۱
هیپارین فول دوز	۰/۰۵۹-۸/۱۸۹	۱/۴۴۱	۰/۷۷۲
بتافرون	۰/۸۲۳-۲۲/۹۱۴	۰/۲۳۰	۰/۰۸۴
استروئید سیستمیک	۰/۴۹۱-۳/۲۶۲	۰/۷۹۰	۰/۶۲۵
اکتترا	۰/۰۹۷-۳/۵۷۴	۱/۶۹۸	۰/۵۶۵
هموپرفیوژن	۰/۱۰۱-۱/۴۴۷	۲/۶۱۶	۰/۱۵۷
آنتی بیوتیک	۰/۹۱۵-۶/۴۵۹	۰/۴۱۱	۰/۰۷۵
ثابت	-	۰/۲۷۳	۰/۴۸۹

نتایج از طریق آزمون رگرسیون لجستیک بدست آمد و نسبت خطر مصرف هر دارو در مقایسه به عدم مصرف آن بدست آمد. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

روش درمان و نتیجه بیماران

ارتباط تمام درمان‌های بکارگرفته شده و پیامد بیماران با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک ارزیابی شد. نتایج این آزمون در جدول ۴ نشان داده شده است. هرچندکه هیچ یک از یافته‌های بدست آمده معنی‌دار نبودند ($P > ۰/۰۵$) و پیامد بیماران در گروه غیردریافت کننده IVIg و دریافت کننده IVIg از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P=۰/۵۴۹$).

بحث

علی رغم گسترش جهانی بیماری کووید-۱۹ در جهان و حتی استفاده گسترده از واکسن، تاکنون درمان قطعی این بیماری نوظهور شناخته نشده است و متأسفانه روزانه به تعداد مبتلایان و

مورتالیتته ناشی از این بیماری در جهان و از جمله کشور ما اضافه می‌شود. این مطالعه به منظور تعیین اثر داروی IVIg در کنار سایر درمان‌های رایج تجویز شده برای درمان کووید-۱۹ در افراد با تشخیص قطعی کووید شدید بر اساس تست PCR، نتایج سیتی اسکن و همچنین شواهد بالینی و آزمایشگاهی صورت گرفت. در مطالعه ما از نظر بهبود علائم بالینی از قبیل تعداد تنفس در دقیقه، درجه حرارت بدن و میزان ساچوریشن اکسیژن خون تفاوتی در گروه مداخله و غیر مداخله دیده نشد. همچنین با وجود پایین بودن میزان مورتالیتی و بالاتر بودن درصد ترخیص از بخش ICU در گروه دریافت کننده IVIg نسبت به گروه غیردریافت کننده IVIg (به ترتیب ۳۰ درصد در مقابل ۳۷ درصد و ۶۵ درصد در مقابل ۳۷ درصد)، این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود. در مورد

غیردریافت‌کننده IVIg اثبات کند ولی مدت زمان بستری در بیمارستان در گروه دریافت‌کننده IVIg نسبت به گروه کنترل در این مطالعه بالاتر بود (۸-۴) (۵/۵) در مقابل (۱۲-۶) (۸/۵) با $P=0/003$ و نکته قابل توجه این بود که طول مدت بستری در بیمارستان رابطه مستقیمی با زمان شروع داروی مورد نظر داشت؛ به طوری که شروع دیرتر داروی IVIg با افزایش طول مدت بستری مبتلایان در بیمارستان همراه بود طبری و همکاران.^{۳۳} در کنار مطالعات ذکرشده که به تاثیر مفید IVIg در کنار سایر درمان‌های رایج برای این بیماری نوظهور اشاره می‌کنند، مطالعه مروری انجام‌شده توسط لیبی و همکاران نشان داد که این دارو هیچ‌گونه سودی از نظر افزایش بقا در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نداشته است پیه و همکاران.^{۳۴} مطالعات در مورد تاثیر این دارو در درمان کووید-۱۹ متفاوت می‌باشد ولی نکته مشترک در این مطالعات در مورد زمان تجویز مناسب این دارو است؛ بطوری که توصیه شده است این دارو دقیقاً در زمان شروع تشدید علائم و قبل از بروز علائم انتهایی شدید سیستمیک تجویز شود هرس و همکاران.^{۳۵} یکی از محدودیت‌های این مطالعه مربوط به دوز مورد استفاده IVIg در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ می‌باشد. می‌توان گفت متوسط دوز دارویی تجویز شده در همه مطالعاتی که به تاثیر مفید استفاده از این دارو در درمان بیماری‌ها بخصوص بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با درگیری شدید ریوی اشاره می‌کنند، بسیار بیشتر از دوز تجویزی برای بیماران ما در این مطالعه بوده است. به علاوه، زمان صحیح تجویز دارو نیز از اهمیت بالایی برخوردار است و شاید یکی از علل عدم تاثیر قابل توجه داروی IVIg در مطالعه ما نسبت به گروه غیردریافت‌کننده IVIg، تاخیر در شروع این دارو و تجویز آن بعد از شروع علائم انتهایی سیستمیک باشد. از طرف دیگر، این شروع دیر هنگام می‌تواند افزایش طول مدت بستری بیمارستانی در گروه مورد مداخله را نسبت به گروه غیردریافت‌کننده IVIg توجیه نماید.

نتیجه گیری

از نتایج بدست‌آمده در این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که تزریق IVIg توانست میزان مورتالیته را در بیماران کووید-۱۹ کاهش و همچنین درصد بقای بیماران کووید-۱۹ را تا حدودی افزایش دهد. هرچند که به نظر می‌رسد در آینده بایستی با انجام مطالعات بیشتر، بکارگیری تزریق IVIg در کنار سایر داروهای مورد استفاده برای درمان کووید-۱۹، از نظر دوز تجویزی و زمان تزریق مورد بازبینی و بررسی بیشتری قرار گیرد.

نیاز به ونتیلاسیون هم باید گفت که هرچند میزان نیاز به ونتیلاسیون در گروه دریافت‌کننده IVIg کمتر از گروه غیردریافت‌کننده IVIg بود (۵ مورد در مقابل ۹ مورد) ولی این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود ($P=0/056$). مطالعه ما نشان داد که طول مدت بستری در بخش ICU در گروه دریافت‌کننده IVIg نسبت به گروه غیر مداخله به صورت معناداری بالاتر بود (۹ در مقابل ۲۱ با $P=0/001$). ویکاگو و همکاران ۳ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ شدید را توصیف کردند که در آن شروع تزریق IVIg قبل از مرحله وخامت بالینی توانسته بود به صورت مناسبی مانع از پیشرفت سریع بیماری شود کاوو و همکاران.^{۳۰} مطالعه دیگری پیشنهاد می‌کند که شروع این دارو در طی سه روز اول شروع علائم به طور قابل توجهی باعث کوتاه‌شدن زمان بستری در بیمارستان می‌شود؛ در حالی که شروع دیرهنگام این دارو (بیشتر از ۷ روز از شروع علائم) می‌تواند باعث طولانی‌شدن زمان بستری مبتلایان در بیمارستان گردد زیلاس و همکاران.^۴ متاآنالیز انجام‌شده در مورد تاثیر IVIg بر روی میزان مورتالیته در مبتلایان به کووید-۱۹ نیز اثبات نمود که تجویز زود هنگام این دارو با کاهش فعالیت سلول‌های B و T تولیدکننده سیتوکاین و در نتیجه سرکوب چرخه تولید آبشار سیتوکاینی می‌تواند باعث کاهش مورتالیته به خصوص در افراد مبتلا به نوع شدید بیماری شود زیانگ و همکاران.^۵ همچنین مطالعه چندمرکزی بر روی ۱۰۰ بیمار رندوم مبتلا به کووید-۱۹ (تقسیم‌شده به دو گروه مداخله و کنترل) نشان داد که شروع زودهنگام IVIg در طی ۷ روز اول بستری با دوز $0/4 \text{ g/kg}$ به مدت ۵ روز به صورت معناداری منجر به کاهش زمان بستری (۷/۷ روز در مقابل ۱۷ روز) و همچنین بهبود سریع‌تر علائم بالینی بیمار گردید. البته در این مطالعه برخلاف مطالعه ما، بیماران مبتلا به درگیری ریه کمتری بوده و پنومونی متوسط داشتند رامان و همکاران.^{۳۱} مطالعه انجام‌شده در دانشگاه علوم پزشکی ارومیه در مورد تاثیر IVIg بر روی ۵۹ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ شدید نشان داد که این دارو می‌تواند در کنار سایر درمان‌های رایج، به صورت قابل توجهی باعث کاهش مورتالیته داخل بیمارستانی شود (۲۰ درصد در مقابل ۴۸/۳ درصد). در این مطالعه همسو با مطالعه اخیر طول مدت بستری داخل بیمارستانی در گروه دریافت‌کننده IVIg نسبت به گروه کنترل بیشتر بود (۷ روز در مقابل ۹ روز با $P=0/014$) که این افزایش در طول مدت بستری داخل بیمارستانی در گروه دریافت‌کننده IVIg را می‌توان به افزایش طول عمر و بقای آنها نسبت‌داد قره باغی و همکاران.^{۳۲} هرچند که مطالعه انجام‌شده در تهران نتوانست اثر مفید IVIg را بر روی کاهش مورتالیته نسبت به گروه

قدرانی‌ها

بدینوسیله از همکاری واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان جنرال امام رضا (ع) تبریز در انجام این پژوهش قدرانی می‌نماییم.

دسترس پذیری داده‌ها

همه داده‌های ایجادشده در این مطالعه در این مقاله گنجانده شده‌است.

مشارکت پدیدآورندگان

اکبر شریفی. و خلیل انصارین ایده، طراحی، انتخاب بیماران و ویرایش نسخه نهایی را انجام داده‌اند. آرمین صادقی، حامد ولیزاده، فرید رشیدی و لیلیا نامور. اجرای طرح را بر عهده داشتند. سیدسینا حجازیان تجزیه و تحلیل داده‌های مطالعه را انجام داد. فرهنگش فرونود، سپیده زنونی واحد. و سیده مینا حجازیان. مقاله را تالیف نمودند. سایر همکاران در تحلیل نتایج مطالعه و تالیف آن همکاری داشته‌اند و نیز نسخه نهایی مقاله را خوانده و تایید کرده‌اند.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز با کد اخلاق IR.TBZMED.REC.1399.003 در تاریخ ۱۳۹۸/۱۲/۲۶ به عنوان گرنت پژوهشی به تصویب رسیده‌است.

تعارض منافع

هیچ تعارض منافی وجود ندارد.

منابع مالی

منابع مالی این طرح از طریق معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی تبریز تامین گردید (گرنت شماره ۶۵۲۴۲).

References

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-42. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
2. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *European Respiratory Journal*. 2020 Apr 1;55(4):33. doi: 10.1183/13993003.00607-2020.
3. Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clinical Immunology*. 2021 Jan 1;222:108634. doi: 10.1016/j.clim.2020.108634.
4. Tzilas V, Manali E, Papiris S, Bouros D. Intravenous immunoglobulin for the treatment of COVID-19: a promising tool. *Respiration*. 2020 Jan 1;99(12):1085. doi: 10.1159/000512727.
5. Xiang HR, Cheng X, Li Y, Luo WW, Zhang QZ, Peng WX. Efficacy of IVIG (intravenous immunoglobulin) for corona virus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *International immunopharmacology*. 2021 Jul 1;96:107732. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107732.
6. Barahona Afonso AF, João CM. The production processes and biological effects of intravenous immunoglobulin. *Biomolecules*. 2016 Mar 9;6(1):15. doi: 10.3390/biom6010015.
7. Pecoraro A, Crescenzi L, Granata F, Genovese A, Spadaro G. Immunoglobulin replacement therapy in primary and secondary antibody deficiency: the correct clinical approach. *International Immunopharmacology*. 2017 Nov 1;52:136-42. doi: 10.1016/j.intimp.2017.09.005.
8. Qin YH, Zhou TB, Su LN, Lei FY, Zhao YJ, Huang WF. The efficacy of different dose intravenous immunoglobulin in treating acute idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Blood coagulation & fibrinolysis*. 2010;21(8):713-21. doi: 10.1097/MBC.0b013e3283401490.
9. Chen S, Dong Y, Yin Y, Krucoff MW. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart*. 2013 Jan 15;99(2):76-82. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302126.
10. Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, van Schaik IN, Frost C, Chalk CH. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane*

- Database of Systematic Reviews;2017(1):Cd010369. doi:10.1002/14651858.CD010369.pub2.
11. Beecher G, Anderson D, Siddiqi ZA. Subcutaneous immunoglobulin in myasthenia gravis exacerbation: a prospective, open-label trial. *Neurology*. 2017 Sep 12;89(11):1135-41. doi: 10.1212/wnl.0000000000004365.
 12. Olyaeemanesh A, Rahmani M, Goudarzi R, Rahimdel A. Safety and effectiveness assessment of intravenous immunoglobulin in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. 2016;30:336.
 13. Iro MA, Martin NG, Absoud M, Pollard AJ. Intravenous immunoglobulin for the treatment of childhood encephalitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;10(10):Cd011367. doi: 10.1002/14651858.CD011367.pub2.
 14. Hemming VG. Use of intravenous immunoglobulins for prophylaxis or treatment of infectious diseases. *Clinical Diagnostic Laboratory Immunology*. 2001 Sep 1;8(5):859-63. doi: 10.1128/cdli.8.5.859-863.2001.
 15. Lutz HU, Späth PJ. Anti-inflammatory effect of intravenous immunoglobulin mediated through modulation of complement activation. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2005 Dec;29(3):207-12. doi: 10.1385/cricai:29:3:207.
 16. Huang T, Chen X, Zhao C, Liu X, Zhang Z, Li T, et al. Sialylated immunoglobulin G can neutralize influenza virus infection through receptor mimicry. *Oncotarget*. 2016 Mar 3;7(13):15606. doi: 10.18632/oncotarget.7244.
 17. Kustiawan I, Derksen NI, Guhr T, Kruithof S, Jiskoot W, Vidarsson G, et al. Dimeric IgG complexes from IVIg are incapable of inducing in vitro neutrophil degranulation or complement activation. *Plos one*. 2018 Apr 10;13(4):e0195729. doi: 10.1371/journal.pone.0195729.
 18. Moradimajd P, Samaee H, Sedigh-Maroufi S, Kourosch-Aami M, Mohsenzadegan M. Administration of intravenous immunoglobulin in the treatment of COVID-19: a review of available evidence. *Journal of Medical Virology*. 2021 May;93(5):2675-82. doi: 10.1002/jmv.26727.
 19. Iannaccone G, Scacciavillani R, Del Buono MG, Camilli M, Ronco C, Lavie CJ, et al. Weathering the cytokine storm in COVID-19: therapeutic implications. *Cardiorenal medicine*. 2020;10(5):277-87. doi: 10.1159/000509483.
 20. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. In *Open forum infectious diseases* 2020 Mar (Vol. 7, No. 3, p. ofaa102). US: Oxford University Press. doi: 10.1093/ofid/ofaa102.
 21. Raman RS, Bhagwan Barge V, Anil Kumar D, Dandu H, Rakesh Kartha R, Bafna V, et al. A Phase II Safety and Efficacy Study on Prognosis of Moderate Pneumonia in Coronavirus Disease 2019 Patients With Regular Intravenous Immunoglobulin Therapy. *J Infect Dis*. 2021 May 20;223(9):1538-43. doi: 10.1093/infdis/jiab098.
 22. Gharebaghi N, Nejadrahim R, Mousavi SJ, Sadat-Ebrahimi SR, Hajizadeh R. The use of intravenous immunoglobulin gamma for the treatment of severe coronavirus disease 2019: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *BMC infectious diseases*. 2020 Dec;20(1):1-8. doi: 10.1186/s12879-020-05507-4.
 23. Tabarsi P, Barati S, Jamaati H, Haseli S, Marjani M, Moniri A, et al. Evaluating the effects of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) on the management of severe COVID-19 cases: A randomized controlled trial. *International immunopharmacology*. 2021 Jan 1;90:107205. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107205.
 24. Pei L, Zhang S, Huang L, Geng X, Ma L, Jiang W, et al. Antiviral agents, glucocorticoids, antibiotics, and intravenous immunoglobulin in 1142 patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Intern Med*. 2020 Sep 30;130(9):726-33. doi: 10.20452/pamw.15543.
 25. Herth FJ, Sakoulas G, Haddad F. Use of intravenous immunoglobulin (Prevagen or Octagam) for the treatment of COVID-19: retrospective case series. *Respiration*. 2020;99(12):1145-53. doi: 10.1159/000511376.