

## اثر بخشی و ایمنی داروی فاویپیراویر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹: مروری بر مطالعات مرور نظام‌مند و فراتحلیل

سیمین تاج شریفی<sup>۱</sup>، علیرضا داداشی<sup>۲</sup>، امیرحسین اورندی<sup>۳</sup>، عبادالله شیری ملک‌آباد<sup>۴</sup>، سعید خرم‌نیا<sup>۵</sup>، فرشید الازمنی نوده<sup>۶</sup>

تاریخ دریافت ۱۴۰۰/۰۹/۳۰ تاریخ پذیرش ۱۴۰۱/۰۱/۱۰

## چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** فاویپیراویر یک داروی ضدویروسی هست که به‌طور گسترده در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ استفاده می‌گردد. هدف این مطالعه، مروری بر مطالعات مرور نظام‌مند و فراتحلیل فاویپیراویر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ است.

**مواد و روش کار:** یک جستجوی الکترونیک در بانک‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Embase، Cochrane Library و Web of Science تا دسامبر ۲۰۲۱ صورت گرفت. علاوه بر آن، دیگر بانک‌های اطلاعاتی نیز مورد جستجو قرار گرفت. همچنین یک جستجوی دستی در مطالعات و سایر منابع به‌منظور یافتن شواهد انجام گردید. از ابزار (Overview Quality Assessment Questionnaire) به‌منظور ارزیابی کیفیت مقالات استفاده شد.

**یافته‌ها:** ۷ مطالعه مرور نظام‌مند و فراتحلیل وارد مطالعه شد. نتایج نشان داد که هیچ تفاوتی در میزان مرگ‌ومیر بین فاویپیراویر و کنترل در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ از نظر آماری وجود ندارد. دیگر یافته‌های مطالعه نشان داد که میزان بهبود بالینی در دو مطالعه در روز ۷ در گروه فاویپیراویر بالاتر از گروه کنترل بود در حالی که در مطالعه دیگر، تفاوت آماری معناداری بین فاویپیراویر و کنترل یافت نشد. همچنین دیگر یافته‌های مطالعه نشان داد که منفی شدن تست PCR در چهار مطالعه در گروه فاویپیراویر بالاتر از گروه کنترل بود اما در یک مطالعه تفاوت آماری معناداری بین دو گروه یافت نشد. همچنین تفاوتی در تهبویه مکانیکی در گروه فاویپیراویر و کنترل یافت نشد. عوارض جانبی در اکثر مطالعات حاکی از آن بود که بین فاویپیراویر و کنترل تفاوتی وجود ندارد.

**بحث و نتیجه‌گیری:** نتایج نشان داد که فاویپیراویر در مرگ‌ومیر و تهبویه مکانیکی تأثیری ندارد و تنها در میزان بهبود بالینی بیماران و منفی شدن تست PCR تأثیر دارد.

**کلیدواژه‌ها:** فاویپیراویر، اثربخشی، ایمنی، مرور نظام‌مند، فراتحلیل

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و دوم، شماره دهم، ص ۷۹۲-۷۸۲، دی ۱۴۰۰

آدرس مکاتبه: دانشگاه علوم پزشکی ارتش، دانشکده پرستاری، تهران، ایران، تلفن: ۰۹۱۲۵۹۳۶۹۳۵

Email: ebad.shiri1986@gmail.com

## مقدمه

شد(۳). و در ۷ ژانویه ۲۰۲۰، سازمان بهداشت جهانی آن را کروناویروس جدید ۲۰۱۹ نامید(۴). بیماری کووید-۱۹ توسط SARS-COV-2 ایجاد می‌شود که باعث یک بیماری خطرناک و کشنده می‌گردد(۵). میزان مرگ‌ومیر این بیماری ۵/۷ درصد تخمین زده شده است(۶) با این حال میزان مرگ‌ومیر ناشی از این بیماری در کشورهای مختلف جهان متفاوت می‌باشد به طوری که از ۰/۱ درصد

در اواخر دسامبر ۲۰۱۹، یک بیماری عفونی ناشناخته برای اولین بار در جهان، در استان ووهان چین شناسایی و گزارش شد(۱) و به سرعت در سایر نقاط چین و پس از آن در سراسر جهان گسترش پیدا کرد(۲). این عفونت ظاهر شده که بعدها کووید-۱۹ نامیده شد منجر به یک وضعیت اضطراری و نگرانی بین‌المللی در سرتاسر جهان

<sup>۱</sup> استادیار سلامت در بلایا و فوریت‌ها، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران

<sup>۲</sup> دانشیار بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران

<sup>۳</sup> استادیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران

<sup>۴</sup> کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران (نویسنده مسئول)

<sup>۵</sup> استادیار بیهوشی درد، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

<sup>۶</sup> استادیار پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران

را مهار می‌کند (۲۱). یافته‌های مطالعات انجام شده نشان داده است که شواهد کافی و قطعی در مورد اثربخشی داروهای هیدروکسی کلروکین (۲۲، ۲۳)، آربیدول (۲۴)، توسیلیزوماب (۲۵) و لوپیناویر/ریتوناویر (۲۶) که به‌طور وسیع در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مورد استفاده قرار می‌گیرند وجود ندارد. با وجود آزمایش‌های بالینی زیادی که برای درمان کووید-۱۹ انجام شده است، هیچ دارویی مؤثری در حال حاضر برای کووید-۱۹ یافت نشده است با توجه به اهمیت بیماری کووید-۱۹ در حال حاضر، این مطالعه با هدف اثربخشی و ایمنی داروی فاویپیراویر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در مطالعات مرور نظام‌مند و فراتحلیل صورت گرفت.

## مواد و روش کار

### استراتژی جستجو و انتخاب مطالعات:

دو نویسنده به‌طور مستقل یک جستجوی مرور نظام‌مند به‌منظور یافتن مقالات منتشر شده و مرتبط در مهم‌ترین پایگاه‌های الکترونیکی PubMed، Scopus، Embase، Cochrane Library، Web of Science تا دسامبر ۲۰۲۱ انجام دادند. علاوه بر آن، دیگر پایگاه‌های اطلاعاتی از قبیل Google Scholar، medRxiv، Tripdatabase نیز مورد جستجو قرار گرفت. جهت جستجوی پایگاه‌های ذکر شده از راهبرد جستجوی متناسب با هر پایگاه اطلاعاتی استفاده شد. همچنین به‌منظور بالا بردن حساسیت جستجو و یافتن شواهد بیشتر، یک جستجوی دستی در سایر منابع، مجلات کلیدی و فهرست منابع مطالعات وارد شده صورت گرفت. هیچ محدودیتی برای زمان و زبان مطالعه در نظر گرفته نشد. کلیدواژه‌های مورد استفاده در مطالعه شامل: SARS-CoV-2، Meta-analysis، FaviPiravir، سامانمند review، Literature review و Review بود. پس از حذف مقالات تکراری، مقالات در ابتدا توسط دو نویسنده به‌طور مستقل بر اساس عنوان و چکیده با استفاده از سؤال ساختاریافته (PICO) مورد غربالگری قرار گرفتند در صورتی که عنوان و چکیده مقالات با سؤال ساختاریافته تطابق داشتند متن کامل آن‌ها مورد بررسی قرار می‌گرفت و در صورتی که معیارهای ورود را نداشتند از مطالعه خارج و دلایل حذف آن‌ها ذکر می‌گردید. دو نویسنده به‌طور مستقل هر مقاله را در طول هر مرحله، غربالگری کردند. در صورت وجود اختلاف بین دو نویسنده، یک نویسنده سوم وارد فرایند غربالگری می‌گردید و اختلافات از طریق بحث و گفتگو برطرف می‌گردید. دو نویسنده

در قطر تا ۷/۱ درصد در مصر متفاوت می‌باشد (۷). از آغاز شروع پاندمی کووید-۱۹ در جهان بر طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی تاکنون بیش از شش میلیون نفر به علت این بیماری فوت کرده‌اند. کووید-۱۹ سومین اپیدمی شایع عفونی کروناویروس در بیست سال گذشته پس از بیماری‌های سندرم تنفسی حاد (سارس) و سندرم تنفسی خاورمیانه (مرس) است (۸). انتقال و میزان آلودگی این بیماری قوی و بالا می‌باشد و به سرعت از فرد به فرد دیگری منتقل می‌گردد (۹). شایع‌ترین علائم در بیماران شامل تب، آبریزش بینی، سرفه، خستگی، سردرد، اسهال، گلودرد و علائم گوارشی می‌باشد همچنین علائمی مانند تنگی نفس، تب با درجه پایین، تهوع، استفراغ، دردهای عضلانی، همچنین آسیب‌های قلبی، کبدی، مغزی نیز در بیماران دیده شده است (۱۰-۱۲).

در حال حاضر بیشتر از ۲۰ دارو از قبیل ایمونوگلوبولین انسانی، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، اینترفرون‌ها، کلروکین، هیدروکسی کلروکین، آربیدول، رمدسیویر، فاویپیراویر، اوسلتامیویر، تالیدومید، متیل پردنیزولون، بواسیزوماب درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ استفاده می‌شود (۱۳). شواهد حاکی از آن است که داروهای ضدویروسی عملکرد بالینی بهتری در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ دارند (۱۴) این داروها با هدف قرار دادن آنزیم‌های کلیدی دوره بیماری را کوتاه می‌کنند و در نتیجه چرخه ویروسی را مختل می‌کنند (۱۵). از آنجایی که شیوع و مرگ‌ومیر بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) به سرعت در حال افزایش است گزینه‌های درمانی محدودی وجود دارد (۱۶). داروی فاویپیراویر<sup>۱</sup> که با نام T-705 شناخته می‌شود یکی از داروهای ضدویروسی می‌باشد که در ابتدا در ژان در سال ۲۰۱۴ به‌منظور درمان بیماری آنفولانزا تأیید و مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۷) و در سال ۲۰۲۰ در کشور چین برای درمان آنفولانزای نوع جدید تأیید شد (۱۸). همچنین از این دارو درمان بیماری ابولا و سایر بیماری‌های ویروسی استفاده می‌گردد (۱۹). فاویپیراویر نوعی مهارکننده RNA پلیمرز وابسته به RNA (RdRp) است که توسط آنزیم‌های میزبان به T-705- ribofuranosyl 5'-triphosphate تبدیل می‌شود و به‌عنوان یک آنالوگ نوکلئوتیدی عمل می‌کند که به‌طور انتخابی RNA پلیمرز وابسته به RNA ویروسی را مهار می‌کند بنابراین، فاویپیراویر ممکن است اثر ضدویروسی بالقوه‌ای بر ویروس کووید-۱۹ که یک ویروس است داشته باشد (۲۰). این دارو به‌عنوان آنالوگ پورین عمل می‌کند و به‌جای گوانین با ادنین ترکیب می‌شود و در نتیجه تکثیر ویروس

<sup>1</sup> Favipiravir

۱۰ ارزیابی کیفیت علمی کلی مرور نظام‌مند و فراتحلیل می‌باشد که در مقیاس یک تا هفت است. موارد اختلاف نظر بین دو نویسنده از طریق بحث و گفتگو و نویسنده سوم برطرف گردید.

#### استخراج داده‌ها:

فرایند استخراج اطلاعات توسط دو نویسنده به‌طور مستقل انجام گرفت. به‌منظور استخراج داده‌ها از فرم استخراج مشابه و یکسانی استفاده گردید.

#### نمره دهی شواهد:

به هر مطالعه وارد شده، با استفاده از پرسشنامه OQAQ نمره داده شد.

#### آنالیز آماری

هیچ تحلیل آماری یا: فراتحلیل انجام نشد. تنها تجزیه و تحلیل‌های موجود در مطالعات بررسی شده به‌صورت نظام‌مند و ساختاریافته گزارش شدند. همچنین بر طبق دستورالعمل‌های گزارش دهی مطالعات مرور نظام‌مند و فراتحلیل از چک‌لیست پریماسا برای این مطالعات استفاده شد.

#### یافته‌ها

##### ویژگی‌های مطالعات وارد شده:

فرآیند غربالگری و شناسایی جستجوی متون، حذف موارد تکراری بر اساس عنوان، چکیده و متن کل مقالات در شکل ۱ نشان داده شده است. پس از انجام جستجو توسط دو نویسنده در پایگاه‌های اطلاعاتی در مجموع ۱۷۹ مقاله شناسایی شد و پس از حذف موارد تکراری ۷۶ مقاله شناسایی شد که این مقالات به‌دست‌آمده بر اساس عنوان و چکیده مورد بررسی قرار گرفتند که از ۷۶ مقاله، ۶۴ مقاله بر اساس معیارهای مطالعه خارج گردیدند در مرحله بعد، متن کامل مقالات باقی‌مانده که ۱۲ مقاله بود مورد بررسی قرار گرفت در نهایت ۷ مقاله (۲۸-۳۴) با ۴۵ مطالعه مختلف که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند وارد مرحله سنتز شواهد شدند. اختلاف بین دو نویسنده از طریق بحث و گفتگو و در صورت نیاز توسط نویسنده سوم برطرف می‌گردید. ویژگی‌های مطالعات وارد شده نیز در جدول ۱ نشان داده شده است.

اطلاعات لازم را با استفاده از یک فرم استاندارد شده استخراج کردند. اطلاعات مربوط به طراحی مطالعه، نام نویسنده، سال انتشار، اندازه جمعیت، مداخله و مقایسه و پیامدهای مربوط به هر مطالعه نیز جمع‌آوری گردید.

#### معیارهای ورود به مطالعه:

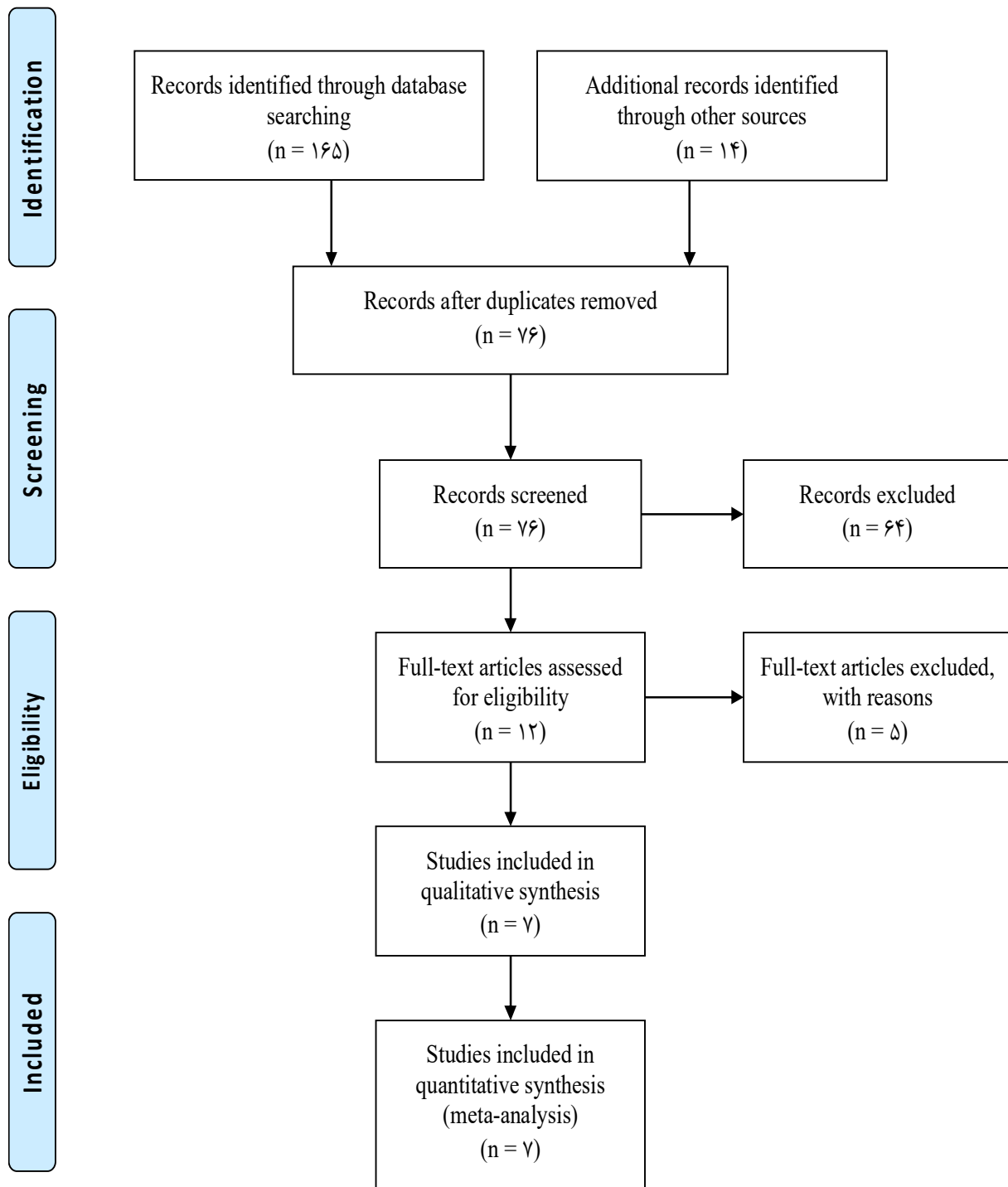
معیارهای ورود به مطالعات عبارت بودند از (۱) جمعیت مورد مطالعه: بیماران مبتلا به کووید-۱۹، (۲) نوع مداخله: داروی فاویپیراویر، (۳) نوع مقایسه: پلاسبو، درمان استاندارد، بدون مداخله و یا هر نوع رژیم درمانی دارویی به‌غیر از داروی فاویپیراویر، (۴) نوع مطالعات: مطالعات مرور نظام‌مند و فراتحلیل شامل انواع مطالعات کارآزمایی بالینی، مطالعات مشاهده‌ای، مورد شاهدی، گزارش موردی، موارد (۵) پیامدهای مورد بررسی: مرگ‌ومیر، بهبود بالینی، منفی شدن تست PCR، عوارض جانبی، تهویه مکانیکی.

#### معیارهای خروج از مطالعه:

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از (۱) مطالعاتی که جمعیت آن بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نباشند یا بر روی گونه‌های غیرانسانی صورت گرفته است. (۲) استفاده از داروی فاویپیراویر به‌صورت ترکیب با سایر رژیم‌های درمانی که می‌تواند بر روی نتایج مطالعه تأثیرگذار باشد. (۳) مطالعاتی که پیامدهای مورد نظر را نداشته باشند یا پیامدهای غیرمرتبط را بررسی کرده باشند (۴) مطالعات مشاهده‌ای، گزارش موردی، گزارش موارد، نامه به سردبیر، کنفرانس‌ها و مطالعاتی که اطلاعات ناکافی و ناقص منتشر کرده بودند جز معیارهای خروج از مطالعه می‌باشند.

#### ارزیابی کیفیت مطالعات:

کیفیت مطالعات وارد شده توسط دو نویسنده به‌طور مستقل با استفاده از پرسشنامه ارزیابی کیفی مروری (Overview Quality Assessment Questionnaire) مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت (۲۷). این پرسشنامه (OQAQ) به‌منظور ارزیابی کیفیت این‌که آیا نویسندگان فراتحلیل و مرور نظام‌مند که جستجوی کامل و جامع انجام داده‌اند سوگیری را در انتخاب مطالعات اولیه به حداقل می‌رساند. این پرسشنامه شامل ده سؤال می‌باشد که نه سؤال برای ارزیابی جنبه‌های مختلف کیفیت روش‌شناختی طراحی شده است و دارای پاسخ‌های بله، خیر، نسبتاً نمی‌توانم بگویم می‌باشند. سؤال



شکل ۱. روند شناسایی مقالات بر اساس چارت پریسما

جدول (۱): ویژگی‌های مطالعات وارد شده

نویسنده	سال	حجم	طراحی مطالعه	مداخله	مقایسه
Ajay Prakash	۲۰۲۰	۴۰۵	کارآزمایی بالینی، مشاهده‌ای	فاویپیراویر	درمان استاندارد، هر درمانی غیر از فاویپیراویر

درمان استاندارد، هر درمانی غیر از فاویپیراویر	فاویپیراویر	کارآزمایی بالینی	۸۲۷	۲۰۲۱	Soheil Hassanipour
پلاسیبو، درمان استاندارد، هر درمانی غیر از فاویپیراویر	فاویپیراویر	کارآزمایی بالینی، مشاهده‌ای	۱۶۳۶	۲۰۲۱	Batu Özlüşen
درمان استاندارد، هر درمانی غیر از فاویپیراویر	فاویپیراویر	کارآزمایی بالینی، مشاهده‌ای، مقطعی، گزارش موارد، گزارش موردی	۸۸۰	۲۰۲۱	Dang The Hung
درمان استاندارد	فاویپیراویر	کارآزمایی بالینی، آینده‌نگر، گذشته‌نگر	۸۵۷	۲۰۲۰	Dhan Bahadur Shrestha
هر درمانی غیر از فاویپیراویر	فاویپیراویر	کارآزمایی بالینی	۳۱۶	۲۰۲۰	Fu Fu Wei
پلاسیبو، درمان استاندارد، هر درمانی غیر از رمدسیویر، درمان‌های ترکیبی، دوزهای متفاوت فاویپیراویر	فاویپیراویر	کارآزمایی بالینی، مشاهده‌ای، گزارش موارد	۴۷۴	۲۰۲۱	Toshie Manabe

### کیفیت مطالعات:

کیفیت متدولوژی مطالعات متوسط بود (متوسط امتیاز: ۷). رایج‌ترین نقاط ضعف روش‌شناختی عدم استفاده از داده‌های کیفیت مطالعه برای اطلاع‌رسانی به تحلیل‌ها (به‌عنوان مثال با تجزیه و تحلیل حساسیت، یا ساختن تحلیل‌های جداگانه که آزمایش‌های با کیفیت پایین را حذف می‌کنند) و سوگیری احتمالی در انتخاب مقالات (مانند استفاده نکردن از ارزیاب‌های مستقل) بود.

### اثربخشی:

#### ۱) مرگ‌ومیر

۲) مطالعه مرور نظام‌مند و فراتحلیل (۲۹، ۳۱)، میزان مرگ‌ومیر را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که داروی فاویپیراویر دریافت کرده بودند موردبررسی قرار دادند. مرورها در مجموع شامل ۲۱ مطالعه اولیه مختلف بودند. نتایج یک مطالعه حاکی از آن بود که میزان مرگ‌ومیر در بیماران دریافت‌کننده داروی فاویپیراویر ۳۰ درصد کمتر از گروه کنترل بود اما از نظر آماری معنادار نبود که مقدار نسبت خطر (RR) برابر با ۰/۷۰ (۹۵٪ CI: ۱/۲۸ - ۰/۲۶) بود (۲۹). همچنین نتایج مطالعه دیگری نشان داد که هیچ تفاوتی بین میزان مرگ‌ومیر در بیماران دریافت‌کننده داروی فاویپیراویر و گروه کنترل (درمان استاندارد) وجود ندارد که مقدار نسبت شانس (OR) برابر با ۱/۱۱ (۹۵٪ CI: ۱/۹۴ - ۰/۶۴) بود (۳۱).

#### ۲) بهبود بالینی بیماران

۴) مطالعه مرور نظام‌مند و فراتحلیل (۲۹، ۳۰، ۳۲، ۳۳)، بهبود بالینی بیماران را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که داروی فاویپیراویر دریافت کرده بودند موردبررسی قرار دادند. مرورها در مجموع شامل ۲۹ مطالعه اولیه مختلف بودند. نتایج یک مطالعه نشان داد که میزان بهبود بالینی در روز ۷ تا ۱۰ در گروه

دریافت‌کننده فاویپیراویر بالاتر از گروه کنترل بود در حالی که در روز ۱۰ تا ۱۴ تفاوتی بین دو گروه دریافت‌کننده فاویپیراویر و کنترل مشاهده نشد که نسبت شانس (OR) به ترتیب برابر با ۱/۶۳ (۹۵٪ CI: ۲/۴۸ - ۱/۰۷) و ۱/۳۷ (۹۵٪ CI: ۷/۸۲ - ۰/۲۴) بود (۳۲). نتایج یک مطالعه نشان داد که میزان بهبود بالینی در روز ۷ در گروه دریافت‌کننده فاویپیراویر بالاتر از گروه کنترل بود که نسبت خطر (RR) برابر با ۱/۲۴ (۹۵٪ CI: ۱/۴۱ - ۱/۰۹) بود. همچنین میزان بهبود بالینی در روز ۱۴ در گروه دریافت‌کننده فاویپیراویر ۱۰ درصد بالاتر از گروه کنترل بود اما این تفاوت معنادار نبود که نسبت خطر (RR) برابر با ۱/۱۰ (۹۵٪ CI: ۱/۲۵ - ۰/۹۷) بود (۲۹). در یک مطالعه نتایج نشان داد که میزان بهبود بالینی در روز ۱۴ در گروه دریافت‌کننده فاویپیراویر بالاتر از گروه کنترل بود که نسبت خطر (RR) برابر با ۱/۲۹ (۹۵٪ CI: ۱/۵۴ - ۱/۰۸) بود (۳۳). نتایج یک مطالعه حاکی از آن بود که میزان بهبود بالینی در گروه دریافت‌کننده فاویپیراویر در مقایسه با گروه کنترل در روزهای ۷ و ۱۴ بالاتر بود اما بهبود بالینی در روز ۱۴ بهتر از روز ۷ بود که نسبت شانس برای روزهای ۷ و ۱۴ به ترتیب برابر با ۱/۶۰ (۹۵٪ CI: ۲/۴۹ - ۱/۰۳) و ۳/۰۳ (۹۵٪ CI: ۷/۸۰ - ۱/۱۷) بود (۳۰).

#### ۳) منفی شدن تست PCR

۵) مطالعه مرور نظام‌مند و فراتحلیل (۲۸-۳۰، ۳۲، ۳۳)، منفی شدن تست PCR را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که داروی فاویپیراویر دریافت کرده بودند موردبررسی قرار دادند. مرورها در مجموع شامل ۲۹ مطالعه اولیه مختلف بودند. نتایج یک مطالعه نشان داد که منفی شدن تست PCR در گروه دریافت‌کننده فاویپیراویر بالاتر از گروه کنترل بود که نسبت شانس (OR) برابر با ۱/۹۱ (۹۵٪ CI: ۴/۰۱ - ۰/۹۱) بود (۳۲). نتایج یک مطالعه نشان داد

گروه کنترل تفاوت معنی‌داری ندارد که نسبت خطر (RR) برابر با  $0/77$  (۹۵٪CI  $1/70 - 0/34$ ) بود (۲۹). نتایج یک مطالعه نشان داد که عوارض جانبی بین گروه دریافت‌کننده فاویپیراویر و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری ندارد و تنها عارضه کهیر در گروه دریافت‌کننده فاویپیراویر بالاتر از کنترل بود که نسبت خطر (RR) برابر با  $0/77$  (۹۵٪CI  $1/70 - 0/34$ ) بود (۳۲). در مطالعه‌ی دیگری، نتایج نشان داد که گروه دریافت‌کننده فاویپیراویر در مقایسه با گروه کنترل، هیپراوریسمی بالاتری داشتند درحالی‌که تهوع و استفراغ کمتری داشتند نسبت خطر (RR) برابر با  $9/42$  (۹۵٪CI  $21/71 - 4/09$ ) بود (۲۸). نتایج یک مطالعه دیگر نشان داد که عوارض جانبی بین گروه دریافت‌کننده فاویپیراویر و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری ندارد که نسبت خطر (RR) برابر با  $0/69$  (۹۵٪CI  $3/57 - 0/13$ ) بود (۳۳). نتایج یک مطالعه نشان داد که عوارض جانبی بین گروه دریافت‌کننده فاویپیراویر و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری ندارد که نسبت شانس (OR) برابر با  $0/69$  (۹۵٪CI  $3/52 - 0/13$ ) بود (۳۰).

### بحث و نتیجه‌گیری

این مطالعه با هدف بررسی اثربخشی و ایمنی مطالعات مرور نظام‌مند و فراتحلیل داروی فاویپیراویر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ صورت گرفت. بر اساس دانش ما، این اولین مطالعه‌ای می‌باشد که مطالعات مرور نظام‌مند و فراتحلیل داروی فاویپیراویر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ را مورد بررسی قرار داده است. در مطالعه حاضر، ۷ مطالعه مختلف انتخاب و وارد مطالعه شدند. نوع مطالعات شامل کارآزمایی بالینی، مشاهده‌ای، مقطعی، گزارش موارد و گزارش موردی بود. یافته‌های این مطالعه نشان داد که داروی فاویپیراویر تأثیری در کاهش مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ ندارد. دیگر یافته‌های مطالعه نشان داد که میزان بهبود بالینی در دو مطالعه در روز ۷ در گروه فاویپیراویر بالاتر از گروه کنترل بود درحالی‌که در دو مطالعه دیگر، تفاوت آماری معناداری بین فاویپیراویر و کنترل در روز ۱۴ یافت نشد. در حالی‌که در یک مطالعه میزان بهبود بالینی در روز ۱۴ بالاتر از روز ۷ بود. همچنین دیگر یافته‌های مطالعه نشان داد که منفی شدن تست PCR در چهار مطالعه در گروه فاویپیراویر بالاتر از گروه کنترل بود اما در یک مطالعه تفاوت آماری معناداری بین دو گروه یافت نشد. همچنین تفاوتی در تهبویه مکانیکی در گروه فاویپیراویر و کنترل در مطالعات یافت نشد. عوارض جانبی در اکثر مطالعات حاکی از آن بود که بین فاویپیراویر و کنترل، تفاوت معناداری وجود ندارد. در توضیح این تفاوت‌ها در مطالعات مرور نظام‌مند به نظر می‌رسد عواملی مانند نوع مطالعات وارد شده، اندازه جمعیت مطالعات، تعداد پایگاه‌های اطلاعاتی مورد جستجو، تاریخ جستجوی مطالعات و نوع گروه مقایسه دخیل باشند. به‌طوری‌که

که منفی شدن تست PCR در گروه دریافت‌کننده فاویپیراویر بیشتر از گروه کنترل بود اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود که نسبت خطر (RR) برابر با  $1/11$  (۹۵٪CI  $1/25 - 0/98$ ) بود (۲۹). در یک مطالعه دیگر، نتایج نشان داد که منفی شدن تست PCR در روز ۵ در گروه دریافت‌کننده فاویپیراویر بالاتر از گروه کنترل بود که نسبت شانس (OR) برابر با  $1/49$  (۹۵٪CI  $2/14 - 1/04$ ) بود (۲۸). نتایج یک مطالعه حاکی از آن بود که تفاوتی بین دو گروه دریافت‌کننده فاویپیراویر و گروه کنترل در روز ۱۴ وجود ندارد که نسبت خطر (RR) برابر با  $1/06$  (۹۵٪CI  $1/33 - 0/84$ ) بود (۳۳). نتایج یک مطالعه دیگر نشان داد که منفی شدن تست PCR در روزهای ۷ و ۱۴ در گروه فاویپیراویر در مقایسه با گروه کنترل بالاتر بود که برای گروه دریافت‌کننده فاویپیراویر به ترتیب برابر با  $65/42$  درصد و  $88/9$  درصد و در گروه کنترل به ترتیب برابر با  $43/42$  درصد و  $78/79$  درصد بود که نشان‌دهنده‌ی آن بود که پاک‌سازی ویروسی در گروه دریافت‌کننده فاویپیراویر در مقایسه با گروه کنترل در روز ۷ معنادار بود اما در روز ۱۴ معنادار نبود که نسبت شانس (OR) برای روز ۷ و ۱۴ به ترتیب برابر با  $0/40$  (۹۵٪CI  $0/84 - 0/19$ ) و  $0/46$  (۹۵٪CI  $1/45 - 0/14$ ) بود (۳۰).

### ۴) تهبویه مکانیکی

۳ مطالعه مرور نظام‌مند و فراتحلیل (۳۱-۳۳)، تهبویه مکانیکی را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که داروی فاویپیراویر دریافت کرده بودند مورد بررسی قرار دادند. مرورها در مجموع شامل ۲۵ مطالعه اولیه مختلف بودند. در یک مطالعه نتایج نشان داد که نیاز به تهبویه مکانیکی گروه دریافت‌کننده فاویپیراویر و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری ندارد که نسبت شانس (OR) برابر با  $0/80$  (۹۵٪CI  $1/47 - 0/43$ ) بود (۳۲). در مطالعه دیگری نیز، بین دو گروه دریافت‌کننده فاویپیراویر و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری ندارد که نسبت شانس (OR) برابر با  $0/50$  (۹۵٪CI  $1/95 - 0/13$ ) بود (۳۱). در مطالعه دیگری، هرچند که نیاز به تهبویه مکانیکی در گروه دریافت‌کننده فاویپیراویر کمتر از گروه کنترل بود اما این تفاوت معنادار نبود که نسبت شانس (OR) برابر با  $0/76$  (۹۵٪CI  $1/39 - 0/42$ ) بود (۳۳).

### ایمنی:

#### عوارض جانبی:

۵ مطالعه مرور نظام‌مند و فراتحلیل (۲۸-۳۰، ۳۲، ۳۳)، میزان عوارض جانبی را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که داروی فاویپیراویر دریافت کرده بودند مورد بررسی قرار دادند. مرورها در مجموع شامل ۴۲ مطالعه اولیه مختلف بودند. نتایج یک مطالعه نشان داد که عوارض جانبی بین گروه دریافت‌کننده فاویپیراویر و

مطالعات نشان داده است که نتایج مطالعات دو فراتحلیل ممکن است مشابه به نظر برسد اما کیفیت آن‌ها بر اساس مطالعات وارد شده متفاوت باشد. یک فراتحلیل با چندین مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده با روش‌های یکسان، کیفیت بسیار بهتری نسبت به ترکیبی از مطالعات مشاهده‌ای با معیارهای ورود/خروج، دوره‌های زمانی یا انواع درمان دارد (۳۵) از کارآزمایی بالینی تصادفی شده برای ارزیابی اثربخشی یک درمان یا سایر مداخلات در نظر گرفته شده برای بهبود نتیجه بیماری استفاده می‌گردد (۳۶). مطالعات کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده به‌ویژه مطالعات مرور نظام‌مند استاندارد طلایی برای قضاوت در مورد مزایای درمان‌ها می‌باشند چون از نظر مفهومی راحت‌تر تفسیر می‌گردند (۳۷) به همین دلیل محققان اغلب اوقات به‌منظور تعیین اثربخشی یک درمان یا مداخله در شرایط ایدئال از شواهد حاصل از نتایج مطالعات کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده و کنترل‌شده استفاده می‌کنند گاهی اوقات نتایج کارآزمایی بالینی و مطالعات مشاهده‌ای که به یک سؤال پاسخ می‌دهند ممکن است نتایج متفاوتی داشته باشد (۳۸). به‌طوری‌که بررسی‌های یک مطالعه که به‌منظور اثرات درمانی داروها در مطالعات مشاهده‌ای و کارآزمایی‌های بالینی تصادفی در مطالعات مرور نظام‌مند نشان داد که تفاوت معنی‌داری در نسبت خطر بین اکثر کارآزمایی‌های بالینی و مطالعات مشاهده‌ای وجود دارد و تنها در ۲۰ درصد مقایسه‌ها تفاوت معنی‌دار وجود ندارد (۳۹). هرچند که هنگام بررسی دلایل عدم توافق بین نتایج کارآزمایی بالینی و مطالعات مشاهده‌ای عواملی غیر از طراحی مطالعه باید در نظر گرفته شود (۳۸). به‌طوری‌که شواهد نشان داده است که هیچ تفاوت عمده‌ای بین برآورد اثرات درمان در مطالعات مشاهده‌ای و کارآزمایی‌های بالینی تصادفی کنترل‌شده یافت نشد (۴۰). از سوی دیگر، تعداد پایگاه‌های الکترونیکی جستجو قرارگرفته در مطالعات وارد شده می‌تواند در بروز این اختلاف بین نتایج تأثیرگذار باشد به‌طوری‌که جستجویی که صرفاً در پایگاه مدلاین انجام شده است منجر به سوگرایی خواهد شد زیرا صرفاً ۳۰ درصد تا ۸۰ درصد همه مطالعات کارآزمایی از طریق مدلاین شناسایی می‌شود. بر طبق راهنمای کاکرین، به‌منظور بررسی‌های مرور نظام‌مند مداخلات،

مطالعات نشان داده است که نتایج مطالعات دو فراتحلیل ممکن است مشابه به نظر برسد اما کیفیت آن‌ها بر اساس مطالعات وارد شده متفاوت باشد. یک فراتحلیل با چندین مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده با روش‌های یکسان، کیفیت بسیار بهتری نسبت به ترکیبی از مطالعات مشاهده‌ای با معیارهای ورود/خروج، دوره‌های زمانی یا انواع درمان دارد (۳۵) از کارآزمایی بالینی تصادفی شده برای ارزیابی اثربخشی یک درمان یا سایر مداخلات در نظر گرفته شده برای بهبود نتیجه بیماری استفاده می‌گردد (۳۶). مطالعات کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده به‌ویژه مطالعات مرور نظام‌مند استاندارد طلایی برای قضاوت در مورد مزایای درمان‌ها می‌باشند چون از نظر مفهومی راحت‌تر تفسیر می‌گردند (۳۷) به همین دلیل محققان اغلب اوقات به‌منظور تعیین اثربخشی یک درمان یا مداخله در شرایط ایدئال از شواهد حاصل از نتایج مطالعات کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده و کنترل‌شده استفاده می‌کنند گاهی اوقات نتایج کارآزمایی بالینی و مطالعات مشاهده‌ای که به یک سؤال پاسخ می‌دهند ممکن است نتایج متفاوتی داشته باشد (۳۸). به‌طوری‌که بررسی‌های یک مطالعه که به‌منظور اثرات درمانی داروها در مطالعات مشاهده‌ای و کارآزمایی‌های بالینی تصادفی در مطالعات مرور نظام‌مند نشان داد که تفاوت معنی‌داری در نسبت خطر بین اکثر کارآزمایی‌های بالینی و مطالعات مشاهده‌ای وجود دارد و تنها در ۲۰ درصد مقایسه‌ها تفاوت معنی‌دار وجود ندارد (۳۹). هرچند که هنگام بررسی دلایل عدم توافق بین نتایج کارآزمایی بالینی و مطالعات مشاهده‌ای عواملی غیر از طراحی مطالعه باید در نظر گرفته شود (۳۸). به‌طوری‌که شواهد نشان داده است که هیچ تفاوت عمده‌ای بین برآورد اثرات درمان در مطالعات مشاهده‌ای و کارآزمایی‌های بالینی تصادفی کنترل‌شده یافت نشد (۴۰). از سوی دیگر، تعداد پایگاه‌های الکترونیکی جستجو قرارگرفته در مطالعات وارد شده می‌تواند در بروز این اختلاف بین نتایج تأثیرگذار باشد به‌طوری‌که جستجویی که صرفاً در پایگاه مدلاین انجام شده است منجر به سوگرایی خواهد شد زیرا صرفاً ۳۰ درصد تا ۸۰ درصد همه مطالعات کارآزمایی از طریق مدلاین شناسایی می‌شود. بر طبق راهنمای کاکرین، به‌منظور بررسی‌های مرور نظام‌مند مداخلات،

### تشکر و قدردانی

نویسندگان مطالعه، مراتب تشکر و قدردانی خود را از نویسندگان مطالعات و همچنین سایر افرادی که در انجام این مطالعه همکاری نموده‌اند اعلام می‌دارند.

### References:

1. Ayres JS. A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. *Nat Metab* 2020;2(7):572-85.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727-33.
3. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020;92(4):401.
4. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020;145(6).

5. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020;109:102433.
6. Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis* 2020;20(7):773.
7. Dil S, Dil N, Maken ZH. COVID-19 trends and forecast in the Eastern Mediterranean Region with a Particular Focus on Pakistan. *Cureus* 2020;12(6).
8. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn S, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *StatPearls* 2021.
9. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395(10223):514-23.
10. Huang X, Wei F, Hu L, Wen L, Chen K. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med* 2020;23(4):268-71.
11. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2020;115(10).
12. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5(7):802-10.
13. Rosa SGV, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Publica* 2020;44:e40.
14. Talaie H, Hosseini SM, Nazari M, Fakhri Y, Mousavizadeh A, Vatanpour H, et al. Is there any potential management against COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *DARU J Pharm Sci* 2020:1-13.
15. Saber-Ayad M, Saleh MA, Abu-Gharbieh E. The rationale for potential pharmacotherapy of COVID-19. *Pharmaceuticals*. 2020;13(5):96.
16. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir—a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad* 2020;6(2):45-51.
17. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smeed DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res* 2013;100(2):446-54.
18. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther* 2020;14(1):58-60.
19. Guedj J, Piorkowski G, Jacquot F, Madelain V, Nguyen THT, Rodallec A, et al. Antiviral efficacy of favipiravir against Ebola virus: A translational study in cynomolgus macaques. *PLoS Med* 2018;15(3):e1002535.
20. Ghasemnejad-Berenji M, Pashapour S. Favipiravir and COVID-19: a simplified summary. *Drug Res* 2021;71(03):166-70.
21. Goldhill DH, Te Velthuis AJ, Fletcher RA, Langat P, Zambon M, Lackenby A, et al. The mechanism of resistance to favipiravir in influenza. *Proc Natl Acad Sci* 2018;115(45):11613-8.
22. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: A systematic Review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2020;14(4):589-96.
23. Amani B, Khanijahani A, Amani B. Hydroxychloroquine plus standard of care compared with standard of care alone in COVID-19: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2021;11(1):1-10.
24. Amani B, Amani B, Zareei S, Zareei M. Efficacy and safety of arbidol (umifenovir) in patients with COVID - 19: A systematic review and meta - analysis. *Immun Inflamm Dis* 2021;9(4):1197-208.
25. Lan S-H, Lai C-C, Huang H-T, Chang S-P, Lu L-C, Hsueh P-R. Tocilizumab for severe COVID-19: a



- systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56(3):106103.
26. Amani B, Khanijahani A, Amani B, Hashemi P. Lopinavir/Ritonavir for COVID-19: a systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Pharm Pharm Sci* 2021;24:246-57.
  27. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991;44(11):1271-8.
  28. Ghula S, Aziz JA, Makram AM, Tawfik GM, Abozaid AA-F, Pancharatnam RA, et al. The efficacy and adverse effects of favipiravir on COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of published clinical trials and observational studies. 2021.
  29. Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, Heidarzad F, Fathalipour M, Martinez-de-Hoyo R. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep* 2021;11(1):1-11.
  30. Manabe T, Kambayashi D, Akatsu H, Kudo K. Favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):1-13.
  31. Özlüßen B, Kozan Ş, Akcan RE, Kalender M, Yaprak D, Peltek İB, et al. Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40(12):2575-83.
  32. Prakash A, Singh H, Kaur H, Semwal A, Sarma P, Bhattacharyya A, et al. systematic review and meta-analysis of effectiveness and safety of favipiravir in the management of novel coronavirus (COVID-19) patients. *Indian J Pharmacol* 2020;52(5):414-21.
  33. Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S, Shah PB, Pokharel N, Rashmi P. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis. *Virol J* 2020;17(1):1-15.
  34. Wei FF, Moradkhani A, Hemmati Hezaveh H, Miraboutalebi SA, Salehi L. Evaluating the treatment with favipiravir in patients infected by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Int Dent Med Res* 2020;2(3):87-91.
  35. Bown M, Sutton A. Quality control in systematic reviews and meta-analyses. *EJVES*. 2010;40(5):669-77.
  36. Ioannidis JP, Haidich A-B, Pappa M, Pantazis N, Kokori SI, Tektonidou MG, et al. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. *JAMA* 2001;286(7):821-30.
  37. Pocock SJ, Elbourne DR. Randomized trials or observational tribulations? *NEJM*. 2000;342(25):1907-9.
  38. Anglemeyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(4).
  39. Hong YD, Jansen JP, Guerino J, Berger ML, Crown W, Goettsch WG, et al. Comparative effectiveness and safety of pharmaceuticals assessed in observational studies compared with randomized controlled trials. *BMC Med* 2021;19(1):1-15.
  40. Barton S. Which clinical studies provide the best evidence? The best RCT still trumps the best observational study. *Br Med J* 2000;321(7256):255-6.
  41. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*: John Wiley & Sons; 2019.
  42. Bazelier MT, Eriksson I, de Vries F, Schmidt MK, Raitanen J, Haukka J, et al. Data management and data analysis techniques in pharmacoepidemiological studies using a pre-planned multi-database approach: a systematic literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24(9):897-905.
  43. Useem J, Brennan A, LaValley M, Vickery M, Ameli O, Reinen N, et al. systematic differences between Cochrane and non-Cochrane meta-analyses on the same topic: a matched pair analysis. *PLoS One* 2015;10(12):e0144980.
  44. Marshall IJ, Marshall R, Wallace BC, Brassey J, Thomas J. Rapid reviews may produce different results

- to systematic reviews: a meta-epidemiological study. *J Clin Epidemiol* 2019;109:30-41.
45. Greco T, Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G. Meta-analysis: pitfalls and hints. *Heart Lung Vessel* 2013;5(4):219.

# EFFICACY AND SAFETY OF FAVIPIRAVIR IN PATIENTS WITH COVID-19: A REVIEW OF SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSIS

*Simintaj Sharififar*<sup>1</sup>, *Alireza Dadashi*<sup>2</sup>, *Amirhossein Orandi*<sup>3</sup>, *Ebadollah Shiri Malekabad*<sup>4\*</sup>,  
*Saeed Khorramnia*<sup>5</sup>, *Farshid Alazmani Noodeh*<sup>6</sup>

*Received: 21 December, 2021; Accepted: 30 March, 2022*

## Abstract

**Background & Aims:** Favipiravir is an antiviral drug that is widely used in patients with Covid-19. The aim of this study was to review the systematic review and meta-analysis studies of Favipiravir in patients with Covid-19.

**Materials & Methods:** An electronic search was conducted in PubMed, Scopus, Cochrane Library, and Web of Science databases until December 2021. In addition, other databases were searched. A manual search of studies and other sources was also conducted to find evidence. The Overview Quality Assessment Questionnaire tool was used to evaluate the quality of articles.

**Results:** Seven systematic review and meta-analysis studies were included in the study. The results showed that there was no statistically significant difference in mortality between Favipiravir and control groups in the patients with Covid-19. Other findings showed that the rate of clinical improvement was higher in two studies on day 7 in the Favipiravir group than that in the control group, while in another study, no statistically significant difference was found between Favipiravir and the control groups. Other findings of the study showed that negative RT-PCR result rate in four studies in the Favipiravir group was higher than that in the control group, although in one study no statistically significant difference was found between the two groups. Also, no difference in mechanical ventilation was found in the favipiravir and control groups. Regarding Side effects, most studies indicated that there was no difference between Favipiravir and control.

**Conclusion:** The results showed that Favipiravir has no effect on mortality and mechanical ventilation and only affects the rate of clinical improvement of patients and negative result for RT-PCR.

**Keywords:** Favipiravir, Efficacy, Safety, systematic Review, Meta-Analysis

**Address:** Department of Health in Disasters and Emergencies, School of Nursing, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Tel:** 989125936935

**Email:** ebad.shiri1986@gmail.com

SOURCE: STUD MED SCI 2022: 32(10): 792 ISSN: 2717-008X

Copyright © 2022 Studies in Medical Sciences

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

<sup>1</sup> Assistant Professor of Health in Disasters and Emergencies, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor of Infectious Disease, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor of Anesthesiology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>4</sup> MSc of Epidemiology, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran (Corresponding Author)

<sup>5</sup> Assistant Professor of Pain Anesthesiology, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

<sup>6</sup> Assistant Professor of Nursing, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran