

Impact Factors and Validity of Blood Variables on Death in COVID-19 patient: Using Data of Korea Disease Control and Prevention Agency

Yu-Rin Kim*, Seoul-Hee Nam**, Seon-Rye Kim***

*Professor, Dept. of Dental Hygiene, Sila University, Busan, Korea

**Professor, Dept. of Dental Hygiene, Kangwon National University, Samcheok, Korea

***Adjunct Professor, Dept. of Pharmacy, Kangwon National University, Chuncheon, Korea

[Abstract]

In this paper, we propose impact factors and validity of blood variables on death of COVID-19 patients. The clinical-epidemiological data of 5628 COVID-19 patients, provided from Korea Disease Control and Prevention Agency as day of 30th April 2020, were used. As results, impact factors of death were dementia, older age, high lymphocyte, cancer, dyspnea, COPD, change of consciousness, heart disease, high platelets, abnormal diastolic pressure and fever. The validities of blood variables for death were high in the order of lymphocyte, hemoglobin, hematocrit, platelet and WBC. Therefore, risk factors such as initial clinical characteristics, underlying disease and blood test results, could be regarded for efficient management of COVID-19 patients.

▶ **Key words:** COVID-19, Death, Impact factors, Blood variables, Validity

[요 약]

본 연구에서 우리는 COVID-19의 사망에 대한 영향요인과 혈액변수의 타당도를 제안하였다. 이 연구를 위하여 질병관리본부 중앙방역대책본부에서 제공하는 2020년 4월 30일까지 격리해제되었거나 사망한 COVID-19 확진자 5628명의 임상역학정보를 활용하였으며, 자료는 R 3.4.1을 사용하여 분석하였다. 분석결과, 사망에 대한 위험요인으로 치매(HR 7.03), 많은 나이(HR 5.39), 높은 림프구(HR 4.66), 암(HR 4.27), 호흡곤란(HR 3.25), 만성폐쇄성 폐질환(HR 3.22), 의식변화(HR 3.13), 심장질환(HR 2.24), 높은 혈소판(HR 2.14), 비정상 이완기 혈압(HR 2.02), 열(HR 1.69)이 확인되었다. 사망에 대한 혈액검사의 타당도는 림프구, 헤모글로빈, 헤마토크리트, 혈소판, 백혈구 순으로 정확도가 높았다. 그러므로 COVID-19 환자를 치료할 때 사망의 위험요인으로 확인된 초기 임상적 특징 및 기저질환, 혈액검사의 소견을 고려하여 보다 효율적인 관리가 가능하도록 해야 할 것이다.

▶ **주제어:** 코로나바이러스감염증-19, 사망, 영향요인, 혈액변수, 타당도

-
- First Author: Yu-Rin Kim, Corresponding Author: Seon-Rye Kim
 - *Yu-Rin Kim (dbfls1712@hanmail.net), Dept. of Dental Hygiene, Sila University
 - **Seoul-Hee Nam (nshee@kangwon.ac.kr), Dept. of Dental Hygiene, Kangwon National University
 - ***Seon-Rye Kim (sjsanj@hanmail.net), Dept. of Pharmacy, Kangwon National University
 - Received: 2020. 11. 19, Revised: 2020. 11. 26, Accepted: 2020. 11. 27.

I. Introduction

코로나바이러스감염증-19(이하, COVID-19)가 전 세계적으로 확산됨에 따라 2020년 3월 세계보건기구(World Health Organization: WHO)는 Pandemic을 선언하였다. 1968년도 홍콩독감 [1,2], 2009년 신종플루[3]에 이어 사상 3번째로 세계적인 현실을 반영한 한국정부는 2020년 2월 감염병 위기경보 단계를 '경계' 단계에서 '심각' 단계로 격상하면서 강력한 사회적 거리두기와 COVID-19의 해외 유입차단 및 환자 발견과 접촉자 격리 등의 방역정책을 비롯하여 지역사회로의 확산을 차단하거나 최소화하기 위한 조치를 하였다[4]. 최근 마스크 착용 의무화와 강력한 사회적 거리두기로 COVID-19가 주춤하는 추세이나 2020년 10월 1일 현재 77명의 확진자가 발생하였고, 한국의 큰 명절인 추석이 지나면 2차 또는 3차 확산이 우려되는 것이 현실이다.

2020년 10월 1일 기준 COVID-19 확진자는 34,140,270명으로 이 중 사망자는 1,023,587명이다. 이는 치명률이 3.0%에 달하는 것으로 현재 214개국 중 평균이 3% 이상에 달하는 국가가 약 44개국이며 그 중 이탈리아가 11.4%, 영국 10.3%, 멕시코 10.4%로 아주 높은 치명률을 보이고 있다 [5]. 프랑스의 경우 지난 6월 치명률이 19.07%로 전 세계 1위였으며, 유럽 내 최저 치사율을 나타내는 독일의 4.7%보다 세배나 높았다[6]. 이러한 높은 치명률을 나타내는 COVID-19는 SARS-CoV-2에 감염되어 나타나는 질환으로, SARS-CoV-2는 한 가닥의 RNA인 26-32 kb 크기의 대칭형 나선형 뉴클레오패시드이다 [4,5]. 이 바이러스는 동물과 사람 모두에게 감염될 수 있는 바이러스로서, SARS-CoV(사스), MERS-CoV(메르스), COVID-19(코로나19)가 지금까지 사람에게 중증 폐렴을 일으키는 유형으로 발견되었다[7]. COVID-19는 비말이나 접촉을 통해 전파되며, 발열, 기침, 호흡곤란, 권태, 폐렴 및 급성호흡곤란증후군 등 중증도가 다양한 호흡기증상을 나타낸다[8]. COVID-19에 감염된 국내 환자들의 초기 증상은 발열이 32%, 인후통 32%, 기침 또는 가래 18%, 오한 18%, 근육통 14% 순이었고 무증상이 약 11%이었으며, 영상 검사 결과 폐렴이 확인된 사례는 약 64%로 나타났다[9]. 특히 나이가 많거나, 면역력이 떨어져 있는 환자, 기저질환이 있는 환자에게는 중증이나 사망까지 초래하는데 실제로 COVID-19로 인한 사망자의 대부분은 60세 이상의 고령층에서 발생하고 있으며[10], 다른 연구에서는 만성적인 당뇨병이 있는 환자는 당뇨병이 없는 경우에 비해

COVID-19 감염 위험이 1.2배 높았고, 류마티스 관절염이 있는 경우 1.1배, 골다공증이 있는 경우에 위험도가 1.12배, 조현병 환자는 1.6배로 감염의 위험이 높았다고 보고하였다[11]. 또한 COVID-19에 감염되면 중증으로 악화될 위험성이 신부전 환자의 경우 일반인에 비해 2.05배나 높았고, 인슐린 비의존성 당뇨병 환자와 고혈압 환자 역시 일반인에 비해 1.3배, 1.2배 높았다고 하였다. 이처럼 코로나 감염위험과 중증도로 이환 될 가능성에 대한 연구는 있지만 COVID-19로 인한 사망위험의 영향요인에 대한 임상학적인 연구는 아직 미흡한 실정이다. 이에 본 연구는 COVID-19 확진자 중에서 생존자와 사망자의 임상학적인 차이를 확인하고, 사망위험을 높이는 임상소견과 이에 대한 5가지의 혈액검사 중 타당도가 가장 우수한 검사를 확인하여 COVID-19로 인한 사망에 기초자료로 제공하고자 한다.

II. Methods

1. Data Selection

이 연구는 질병관리본부 중앙방역대책본부에서 제공하는 2020년 4월 30일까지 COVID-19확진자 5,628명의 임상역학정보를 활용하였다. 분석에 불필요한 임신관련 변수를 제외하고, 그 외 모든 변수의 결측값을 제외한 2,959명의 자료를 대상으로 분석하였다. 이 연구는 생명윤리위원회에서 IRB 심의면제를 받아 수행하였다(No. 104149-20207-HR-03).

2. Study Methods

일반적 특성으로 성별과 나이가 조사되었고, 나이는 0세에서 9세는 1, 10대는 2, 20대는 3, 30대는 4, 40대는 5, 50대는 6, 60대는 7, 70대는 8, 80대 이상은 9로 그룹화되었다. 초기검진소견으로 키, 몸무게, 수축기 혈압, 이완기 혈압은 연속성변수로 조사되어 본 연구에서는 정상 범위를 확인하여 정상과 비정상으로 구분하여 분석하였고, 심박수와 체온은 연속성 변수로 조사되었다. 입원 시 임상소견으로 기침, 가래, 인후염, 콧물, 두통, 근육통, 피로/권태, 호흡곤란, 의식변화, 구토/오심, 설사, 당뇨, 고혈압, 심부전, 만성질환, 천식, 폐질환, 신장질환, 암(완치제외), 류마티스/자가면역질환, 치매가 있었고, 발열은 37.5°C 이상을 기준으로 '있다'와 '없다'로 조사되었다. 일반혈액검사는 헤모글로빈, 헤마토크리트, 림프구, 혈소판, 백혈구가 연속성 변수로 조사되었고, 본 연구에서는 정상범위를 확인하여 정상과 비정상으로 구분하여 분석하였다.

3. Analysis

R 3.4.1 for Windows & R Studio1.0.136_Windows Vista/7/8/9을 사용하여 분석하였고, 사망과 생존에 따른 임상검사에 대한 차이를 independent t-test, Welchtest, Cochran test, chi-square tests로 분석하였다. 또한 생존기간을 격리해제기간으로 설정하여 시간과 사건사이의 예측 회귀모형을 확인하는 Cox's proportional hazard model 시행하여 COVID-19 확진자에 대한 사망의 위험요인을 확인하였다. 사망에 대한 혈액검사의 타당도를 확인하고자 ROC (Receiver Operating Characteristic) curve를 구하였다. 혈액검사를 통하여 사망에 대한 민감도와 특이도의 값을 확인하였고, AUC (area under curve) 값을 통하여 각 임계값에 대한 민감도와 특이성의 가장 높은 합계를 기반으로 결정하였다.

III. Results

1. Characteristics of Death

Table 1과 같이 COVID-19 확진자 중 사망한 사람과 생존한 사람의 임상적 특성에 대한 차이를 확인한 결과, 성별에서 사망은 여자보다 남자가 더 많았고, 나이에서 사망은 70대에 해당하는 8그룹이 많았다. 체질량지수 및 수축기 혈압과 이완기 혈압은 사망과 생존 모두 '비정상'이 많았고, 심박수와 체온에서 생존보다 사망이 더 높았다. 발열, 기침, 인후염, 콧물, 두통, 근육통, 피로/권태, 의식변화, 구토/오심, 설사에서 사망과 생존 모두 '없다'가 더 많았지만 의식변화는 사망에서 '있다'가 더 많았다. 당뇨, 심부전, 만성질환, 천식, 폐질환, 신장질환, 암, 류마티스/자가면역질환, 치매에서 사망과 생존 모두 '없다'가 더 많았지만, 고혈압은 사망에서 '있다'가 더 많았다. 일반혈액검사에서 헤모글로빈과 혈소판, 백혈구는 사망과 생존 모두 '정상'이 더 많았지만, 림프구와 헤마토크리트는 사망에서 '비정상'이 더 많았다.

여러 연구들에서 COVID-19 확진자가 고혈압, 당뇨병, 심장질환 및 암과 같은 질환이 있는 경우 높은 사망률을 보인다고 보고하였다[12-15]. Guan 등[13]의 연구에서 COVID-19 확진자에게서 나타나는 증상으로 발열(88.7%), 기침(67.8%), 피로(38.1%), 가래(33.7%), 호흡곤란(18.7%), 인후통(13.9%), 근육통(14.9%), 두통(13.6%), 오한(11.5%) 등의 증상이 Wang 등[14]은 발열(98.6%), 피로(69.6%), 기침(59.4%), 식욕부진(39.9%), 근육통

(34.8%), 호흡곤란(31.2%), 가래(26.8%), 인후통(17.4%), 설사(10.1%) 등이라고 보고하였다. 이러한 증상을 바탕으로 본 연구에서는 COVID-19 확진자의 사망과 생존자의 특성을 확인하였다. COVID-19로 사망한 확진자는 여자보다 남자가 더 많았고, 나이도 정비례하였다. 국내의 치명률이 2020년 10월 1일 기준 1.75%인데 비해 이탈리아의 치명률은 10%가 넘는 이유는 국가마다 증상이 가벼운 환자에 대한 검사 시행률, 전인구 중 노인환자 비율, 의료 자원 차이, 의료기술 수준 및 의료진의 수준 격차 등으로 추정하고 있다[9]. 또한 본 연구에서 COVID-19로 사망한 사람의 심박수와 체온이 생존한 사람보다 더 높았고, 고혈압과 의식변화에 대한 기저질환이 있었다.

2. Impact factors on Death

Fig. 1에서 보는 것과 같이 COVID-19 확진자의 사망에 대한 위험요인으로 치매가 있으면 7.03배, 나이가 많을수록 5.39배, 림프구 수치가 높으면 4.66배, 암이 있으면 4.27배, 호흡곤란이 있으면 3.25배, 만성폐쇄성 폐질환이 있으면 3.22배, 의식변화가 있으면 3.13배, 심장질환이 있으면 2.24배, 혈소판 수치가 높으면 2.14배, 이완기 혈압이 비정상이면 2.02배, 열이 있으면 1.69배 사망 위험이 높아짐을 확인하였다.

많은 연구[13-15]에서 COVID-19 확진자가 고혈압, 당뇨병, 심장질환 및 암과 같은 질환이 있는 경우 높은 사망률을 보인다고 보고하였다. 본 연구에서도 치매가 있으면 7.03배, 나이가 많을수록 5.39배, 암이 있으면 4.27배, 호흡곤란이 있으면 3.25배, 만성폐쇄성 폐질환이 있으면 3.22배, 의식변화가 있으면 3.13배, 심장질환이 있으면 2.24배, 이완기 혈압이 비정상이면 2.02배, 열이 있으면 1.69배 사망위험이 높아짐을 확인하였다. 이는 SARS-CoV-2가 고혈압과 당뇨병 환자에서 높은 이환율을 나타내는 다른 연구결과와 일치하는 결과로 이러한 기저질환을 가진 환자들에게 많이 처방되고 있는 약인 ACE 억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor)와 ARB(angiotensin receptor blocker)가 SARS-CoV-2에 대한 감염의 빈도를 높이는 것에 대한 추후 임상적 근거에 대한 연구가 진행되어야 할 것이다[16-18].

3. Validity of blood variables on Death

Fig. 2처럼 COVID-19 확진자의 사망에 대한 혈액검사의 타당도를 확인한 결과, 림프구의 AUC는 0.856였고, 헤모글로빈은 0.727, 헤마토크리트는 0.727, 혈소판은 0.692, 백혈구는 0.630의 순으로 사망에 대한 정확도가 높았다.

Table 1. Epidemiological and Clinical Variables by patient type

Variables	Sub-Items	Death (N=118) n or M (% or SD)	Release (N=2841) n or M (% or SD)	P
Gender	Male	66 (55.93)	1113 (39.18)	0.000***
	Female	52 (44.07)	1728 (60.82)	
Age (group)		8.15 ± 0.97	5.48 ± 1.93	0.000***
BMI (kg/m ²)	Normal	43 (36.44)	1173 (41.29)	0.340
	Abnormal	75 (63.56)	1668 (58.71)	
SBP (mmHg)	Normal	27 (22.88)	686 (24.15)	0.838
	Abnormal	91 (77.12)	2155 (75.85)	
DBP (mmHg)	Normal	51 (43.22)	1059 (37.28)	0.226
	Abnormal	67 (56.78)	1782 (62.72)	
Heart Rate (n)		89.76 ± 20.49	85.07 ± 14.72	0.015*
Body Temperature (°C)		37.16 ± 0.80	36.92 ± 0.57	0.002**
Fever	Yes	54 (45.76)	653 (22.99)	0.000***
	No	64 (54.24)	2188 (77.02)	
Cough	Yes	53 (44.92)	1264 (44.49)	1.000
	No	65 (55.09)	1577 (55.51)	
Sputum	Yes	44 (37.29)	831 (29.25)	0.076
	No	74 (62.71)	2010 (70.75)	
Sore Throat	Yes	6 (5.09)	466 (16.40)	0.002**
	No	112 (94.92)	2375 (83.60)	
Rhinorrhea	Yes	2 (1.70)	266 (9.36)	0.007**
	No	116 (98.30)	2575 (90.64)	
Muscular Pain	Yes	11 (9.32)	442 (15.59)	0.087
	No	107(90.68)	2399 (84.44)	
Fatigue	Yes	11 (9.32)	143 (5.03)	0.065
	No	107 (90.68)	2698 (94.97)	
Dyspnea	Yes	64 (54.24)	337 (11.86)	0.000***
	No	54 (45.76)	2504 (88.14)	
Headache	Yes	7 (5.93)	460 (16.19)	0.004**
	No	111 (94.07)	2381 (83.81)	
Change of Consciousness	Yes	8 (6.78)	6 (0.21)	0.000***
	No	110 (93.22)	2835 (99.79)	
Vomit/Nausea	Yes	10 (8.48)	151 (5.32)	0.202
	No	108 (91.53)	2690 (94.69)	
Diarrhea	Yes	9 (7.63)	222 (7.81)	1.000
	No	109 (92.37)	2619 (92.19)	
Diabetes Mellitus	Yes	51 (43.22)	380 (13.38)	0.000***
	No	67 (56.78)	2461 (86.62)	
Hypertension	Yes	70 (59.32)	627 (22.07)	0.000***
	No	48 (40.69)	2214 (77.93)	
Heart Failure	Yes	9 (7.63)	25 (0.88)	0.000***
	No	109 (92.37)	2816 (99.12)	
Coronary Artery Disease	Yes	13 (11.02)	99 (3.49)	0.000***
	No	105 (88.98)	2742 (96.52)	
Asthma	Yes	7 (5.93)	73 (2.57)	0.055
	No	111 (94.07)	2768 (97.43)	
COPD	Yes	4 (3.39)	24 (0.85)	0.021*
	No	114 (96.61)	2817 (99.16)	
Chronic Kidney Disease	Yes	10 (8.48)	27 (0.95)	0.000***
	No	108 (91.53)	2814 (99.05)	
Cancer	Yes	12 (10.17)	83 (2.92)	0.000***
	No	106 (89.83)	2758 (97.08)	
Chronic Liver Disease	Yes	2 (1.70)	44 (1.55)	1.000
	No	116 (98.30)	2797 (98.45)	
Rheumatoid Disease	Yes	1 (0.85)	24 (0.85)	1.000
	No	117 (99.15)	2817 (99.16)	
Dementia	Yes	35 (29.66)	78 (2.75)	0.000***
	No	83 (70.34)	2763 (97.25)	
Hemoglobin (g/dL)	Normal	61 (51.70)	2370 (83.42)	0.000***
	Abnormal	57 (48.31)	471 (16.58)	

Hematocrit (%)	Normal	55 (46.61)	2291 (80.64)	0.000***
	Abnormal	63 (53.39)	550 (19.36)	
Lymphocyte (%)	Normal	26 (22.03)	2191 (77.12)	0.000***
	Abnormal	92 (77.97)	650 (22.88)	
Platelet (10 ³ /μL)	Normal	68 (57.63)	2498 (87.93)	0.000***
	Abnormal	50 (42.37)	343 (12.07)	
WBC (10 ³ /μL)	Normal	78 (66.10)	2236 (78.70)	0.002**
	Abnormal	40 (33.90)	605 (21.30)	

*(p<0.05), **(p<0.01), ***(p<0.001), BMI (Body Mass Index), SBP (Systolic Blood Pressure), DBP (Diastolic Blood Pressure), COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease), WBC(white blood cell)

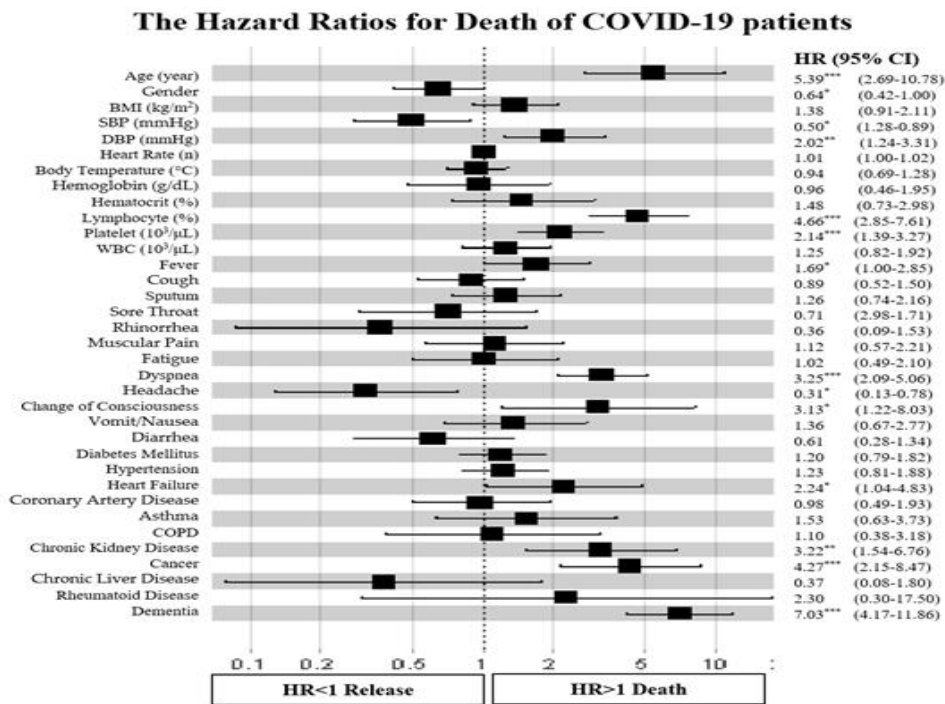


Fig. 1. The hazard ratios for death in COVID-19 patients

ROC Curve of Blood variables for Death due to COVID-19

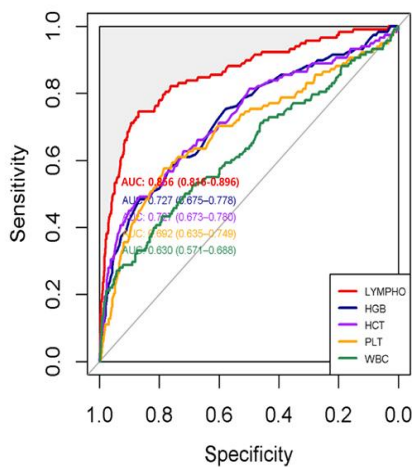


Fig. 2. ROC curve of blood variables for death in COVID-19 patients

COVID-19 확진자의 임상소견 외에 영상학적 검사와 일반혈액검사를 확인해야 하며, 특히 영상학적 검사는 경

미한 증상에도 폐 침윤이 나타났다. Wang 등[14]과 Chen 등[12]의 연구에서 모든 환자의 영상학적 검사에서 폐 침윤 소견이 확인되어 COVID-19가 의심되거나 확진된 경우에 증상의 발현 정도와 관계없이 영상학적 검사가 반드시 필요하며, 추가적으로 CT 검사를 적극적으로 해야 할 것이다. 일반혈액검사는 특이적인 현상을 확인하지 못했지만, Guan 등[13]의 연구에서 COVID-19 확진자의 일반혈액검사를 확인한 결과 백혈구 수치는 평균에 해당하였으며, 감소한 경우 73.3%, 정상범위 안 20.0%, 정상보다 높은 경우 6.7%에 해당하여 COVID-19로 사망하거나 생존한 확진자 모두 백혈구 수치가 '정상'이 많은 본 연구결과와 일치하였다. 또한 Wang 등[13]의 연구에서 중환자실 환자의 경우 lactate dehydrogenase (LDH)와 procalcitonin의 수치가 확연히 높았고, C-reactive protein과 erythrocyte sedimentation rate 이 증가하였다고 보고하였다. 이처럼 COVID-19 확

진자에 대한 혈액검사 소견은 매우 중요하며, 본 연구에서 COVID-19로 사망한 경우 림프구와 헤마토크리트가 '비정상'이 더 많았고, 림프구가 높으면 4.66배, 혈소판이 높으면 2.14배 사망위험이 높아짐을 확인하였다. 이러한 사망에 대한 혈액검사의 타당도는 림프구의 AUC는 0.856였고, 헤모글로빈은 0.727, 헤마토크리트는 0.727, 혈소판은 0.692, 백혈구는 0.630의 순으로 사망에 대한 정확도가 매우 높았다.

IV. Conclusions

COVID-19는 중국 우한에서 주변 국가로 퍼져 나갔고, 경제적 교류가 많은 이탈리아를 통해 유럽으로, 다시 전 세계로 급격히 전파되었다. SARS(사스)와 MERS(메르스)는 많은 혼란 속에서도 조기에 유행을 차단하였고, 신종 플루는 백신과 치료제의 개발로 위기를 극복할 수 있었다 [9]. 하지만, COVID-19는 임상증상이 발생한 후 늦게까지 바이러스가 검출되고[12], 바이러스가 변하기 때문에 백신 개발이 어려웠으나 최근 유효한 백신개발이 만들어져 공포감이 줄어들고 있다. 이러한 COVID-19에 감염된 확진자의 임상적 증상은 비특이적이고, 증상에 대한 발현은 무증상부터 사망까지 다양하다.

본 연구의 결과, 남자, 70대 이상의 고령군, 체질량지수 및 수축기 혈압과 이완기 혈압이 '비정상', 심박수와 체온이 높은 경우, 의식변화가 있는 경우, 고혈압이 있는 경우, 림프구와 헤마토크리트가 '비정상'인 경우 사망이 많았다. 또한 COVID-19 확진자의 사망에 대한 위험요인을 분석한 결과 치매, 열, 암, 호흡곤란, 만성폐쇄성 폐질환, 의식변화, 심장질환, 혈소판 수치가 높으면, 이완기 혈압이 비정상이면, 나이가 많을수록, 림프구 수치가 높으면 사망위험이 높아짐을 확인하였다. COVID-19 확진자의 사망에 대한 혈액검사의 타당도를 확인한 결과, 림프구, 헤모글로빈, 헤마토크리트, 혈소판, 백혈구의 순으로 사망에 대한 정확도가 높았다.

따라서 COVID-19 확진자에 대하여 임상조건 뿐만 아니라 일반혈액검사를 시행하여 환자의 중증도 분류 기준에 변수로서 포함하는 것을 고려할 필요가 있다. 하지만 모든 COVID-19 확진자에게 보편화되어 적용 가능한지는 대규모 집단을 대상으로 추가적인 연구가 필요할 것이다. 이 연구의 한계점은 질병관리본부에서 제공하는 데이터이므로 기저질환과 임상적 증상에 대한 소견이 환자의 문진

을 통해 이루어졌다는 점이다. 하지만 국내 COVID-19 확진자의 대규모 자료를 바탕으로 사망의 위험요인을 파악하고, 혈액검사의 타당도를 확인한 것에 의의가 있다고 판단되며 추후 기저질환과 임상증상에 대한 정확한 수치를 기반으로 보다 정밀한 분석을 해야 할 것이다.

ACKNOWLEDGEMENT

We acknowledge all the health-care workers involved in the diagnosis and treatment of COVID-19 patients in South Korea. We thank Korea Disease Control & Prevention Agency, National Medical Center and the Health Information Manager in hospitals for their effort in collecting the medical records.

REFERENCES

- [1] C. Viboud, R. F. Grais, B. A. Lafont, M. A. Miller and L. Simonsen. "Multinational Influenza Seasonal Mortality Study Group. Multinational impact of the 1968 Hong Kong influenza pandemic: evidence for a smoldering pandemic", *Journal of Infectious Disease*, Vol. 192, No. 2, pp.233-48. Jun 2005. DOI: 10.1086/431150
- [2] L. Simonsen, M. J. Clarke, L. B. Schonberger, N. H. Arden and N. J. Cox. "Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution", *Journal of Infectious Disease*, Vol. 178, No. 1, pp. 53-60. Jul. 1998 DOI: 10.1086/515616.
- [3] S. Rewar, D. Mirdha and P. Rewar. "Treatment and prevention of pandemic H1N1 Influenza". *Annual Global Health*, Vol. 81, No. 5, pp. 645-53. September 2015 DOI: 10.1016/j.aogh.2015.08.014
- [4] Korean Ministry of Health and Welfare. 2020. <http://ncov.moh.w.go.kr/>
- [5] Coronaboard. 2020. <https://coronaboard.kr/>
- [6] World Coronaboard. 2020. retrieved from <https://covid19.aptho.wmuch.com/>
- [7] A. E. Gorbalenya, S. C. Baker and R. S. Baric. "The species Severe acute respiratory syndromerelated coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2" *Nature Microbiology*, Vol. 5, No. 4, pp. 536-544. March 2020 Doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.

- [8] A. Giacomelli, L. Pezzati and F. Conti. "Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study", *Clinical Infectious Diseases*, Vol. 71, No. 15, pp.ciaa330, March 2020 Doi: 10.1093/cid/ciaa330
- [9] S. H. Lee and J. M. Kim. "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and the Challenge of Public Health." *Korean Journal of Family Practice*. Vol. 10, No. 2, pp.87-95. April 2020 DOI: 10.21215/kjfp.2020.10.2.87
- [10] A. Saglietto, F. D'Ascenzo, G. B. Zoccai and G. M. FerrarH. "COVID-19 in Europe: the Italian lesson". *Lancet*, Vol. 395, No. 10230, pp. 1110-1111. April 2020 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30690-5.
- [11] W. Ji, K. Huh, M. Kang, J. Hong, G. H. Bae, R. Lee, Y. Na, H. Choi, S. Y. Gong, Y. H. Choi, K. P. Ko, J. S. Im and J. Jung. "Effect of Underlying Comorbidities on the Infection and Severity of COVID-19 in Korea: A Nationwide Case-Control Study". *Journal of Korean Medication Science*. Vol. 35, No. 25, pp.e237. Jun 2020 DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e237
- [12] N. Chen, M. Zhou, X. Dong, J. Qu, F. Gong, Y. Han and L. Zhang. "Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study". *Lancet* Vol. 395, No. 10223, pp.507-13. Feb. 2020 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- [13] W. J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu, W. H. Liang, C. Q. Ou and J. X. He. "Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China" *New England journal of medicine*, Vol. 58, No. 3, pp.711-712. April 2020 Doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [14] D. Wang, B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu and J. Zhang. "Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China". *JAMA*, Vol. 323, No. 11, pp.1061-1069. Feb. 2020 Doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [15] Chinese Center for Disease Control and Prevention. Epidemic update and risk assessment of 2019 novel coronavirus [Internet]. Beijing: Chinese Center for Disease Control and Prevention; 2020 [cited 2020 Apr 14]. Available: <http://www.chinacdc.cn/yrdgz/202001/P020200128523354919292.pdf>.
- [16] G. M. Kuster, O. Pfister, T. Burkard, Q. Zhou, R. Twerenbold and P. Haaf. "SARSCoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19?" *European Heart Journal*, Vol. 41, No. 19, pp. ehaa235. March 2020 Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa235.
- [17] S. R. Weiss, S. Navas-Martin. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev*. Vol. 69, No. 4. December 2005 pp. 635 - 664. <https://doi.org/10.1128/MMBR.69.4.635-664.2005>.
- [18] N. R. Sexton, E. Smith, H. Blanc, M. Vignuzzi, O. Peersen, M. R. Denison. Homology-based identification of a mutation

in the coronavirus RNA dependent RNA polymerase that confers resistance to multiple mutagens. *J Virol*. Vol. 90, No. 16, pp. 7415-7428. August 2016 <https://doi.org/10.1128/JVI.00080-16>

Authors



Yu-Rin Kim received the Ph.D. degrees in Public Health management from Inge University, Korea, in 2015. Dr. Kim joined the faculty of the Department of dental Hygiene at Sila University, Korea, in 2020.

She is currently a Professor in the Department of Dental Hygiene, Sila University. She is interested in clinical dental hygiene, preventive dental hygiene and oral health for disability.



Seoul-Hee Nam received the Ph.D. degrees in Dentistry from Busan National University, Korea, in 2014. Dr. Nam joined the faculty of the Department of Dental Hygiene at Kangwon National University, Samcheok,

Korea, in 2016. She is currently a Professor in the Department of Dental Hygiene at Kangwon National University. She is interested in clinical dental hygiene, cell biology and applied dentistry.



Seon-Rye Kim received the B.S., M.S. and Ph.D. degrees in Pharmacy and Public Health from Chungnam National University, Korea, in 1998, 2009 and 2011, respectively. Dr. Kim joined the faculty of

the Department of Pharmacy, Chuncheon, Korea in 2015. She is currently a Lecture in the Department of Pharmacy, Korea University. She is interested in medical-health big data, public health promotion and education of Healthcare.