

بررسی عوامل مؤثر بر زمان بقای بیماران مبتلا به کووید-19 در سه موج اول اپیدمی در شهرستان فریدون شهر: مطالعه کوهورت آینده‌نگر

صادق کارگریان مروستی^{1,2}، ملیحه حسن نژاد³، جمیله ابوالقاسمی⁴

¹ کارشناس مسئول واحد مبارزه با بیماریها، مرکز بهداشت شهرستان فریدونشهر، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

² کارشناسی ارشد اپیدمیولوژی، MPH عمومی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

³ استادیار، گروه بیماریهای عفونی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

⁴ نویسنده رابط: جمیله ابوالقاسمی، دانشیار، گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. پست الکترونیک: abolghasemi1347@yahoo.com

تاریخ دریافت: 99/11/23؛ پذیرش: 99/12/20

مقدمه و اهداف: با توجه به نوپدید بودن بیماری کووید-19 و همه‌گیری جهانی این بیماری، این مطالعه با هدف بررسی عوامل مؤثر بر زمان بقای بیماران مبتلا به کووید-19 در سه موج اول همه‌گیری و به‌منظور شناسایی متغیرهای مؤثر بر بقا/مخاطره این بیماران انجام شد.

روش کار: در این مطالعه کوهورت آینده‌نگر، از اطلاعات مربوط به تمامی بیماران مبتلا به کووید-19 شهرستان فریدون شهر (واقع در غرب استان اصفهان) که وضعیت حیاتی آن‌ها 4 ماه مورد پیگیری قرار گرفت، استفاده شد. جهت تشخیص کووید-19 از آزمایش PCR توسط آزمایشگاه رفرنس مرکز بهداشت استان اصفهان استفاده گردید. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش ناپارامتری کاپلان‌مایر و رگرسیون خطرات متناسب کاکس و جهت مقایسه بقا در سه موج همه‌گیری از آزمون لگ رتبه‌ای تحت نرم‌افزار (R نسخه 3,6,2) استفاده شد. تمامی آزمون‌ها در سطح اطمینان 95% صورت پذیرفت.

یافته‌ها: با انجام آزمایش PCR بر 2269 فرد مشکوک به بیماری کووید-19 که از مراکز بهداشتی درمانی شهری و روستایی به بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) و مرکز منتخب نمونه‌گیری کووید-19 در مرکز بهداشت شهرستان فریدون شهر ارجاع گردیده بودند، 880 بیمار مبتلا به کووید-19 شناسایی گردیدند. میانگین سنی کل بیماران $48/9 \pm 0/72$ سال، متوسط فاصله زمانی از شروع اولین علائم بالینی تا مراجعه به پزشک $3/7 \pm 0/14$ روز و متوسط فاصله زمانی از شروع اولین علائم بالینی تا زمان مرگ $17/2 \pm 3/62$ روز محاسبه گردید. بقاء کل در پایان دوره یک‌ساله مطالعه 93% برآورد گردیده، 7% از بیماران (62 نفر) به علت کووید-19 فوت شدند (میزان بروز تجمعی مرگ). عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به کووید-19 بر اساس مدل رگرسیون چندگانه کاکس شامل 1- سن 2- شدت بیماری (وضعیت بستری بیمار) 3- ابتلا به بیماری زمینه‌ای قلبی 4- موج همه‌گیری و 5- راه انتقال بیماری بود ($P < 0/05$). با استفاده از رویکرد کاپلان‌مایر و بر اساس آزمون لگ رتبه‌ای، در میزان بقا در سه موج همه‌گیری تفاوت معنی‌دار مشاهده گردید ($P = 0/018$). نرخ بقای 30 روزه در موج اول، دوم و سوم به ترتیب 0/93، 0/92 و 0/96 بود.

نتیجه‌گیری: هرچند غربالگری کووید-19 در کلیه افراد مشکوک به علت شدت سرایت بیماری ضروری است، ولی غربالگری در افراد مسن به‌ویژه افرادی که سابقه ابتلا به بیماری قلبی دارند، و نسبت به سایر گروه‌ها در معرض خطر بالای مرگ قرار دارند، از اهمیت بسیار بالاتری برخوردار است. این بیماران علاوه بر غربالگری منظم، نیاز به نظارت فعال به‌ویژه در زمان بستری خواهند داشت.

واژگان کلیدی: کووید-19، آنالیز بقاء، همه‌گیری، رگرسیون نیمه پارامتری مخاطرات متناسب کاکس، رویکرد ناپارامتری کاپلان‌مایر

مقدمه

بیماری‌های ناشی از کروناویروس (Coronavirus)، از بیماری‌های مشترک بین انسان و حیوان (Zoonosis) قلمداد می‌شوند (۱،۲). این خانواده بزرگ، عامل طیف وسیعی از بیماری‌های ویروسی بوده که از یک سرماخوردگی خفیف تا بیماری‌های شدیدتر مانند کروناویروس سندروم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV) و سندروم حاد تنفسی سارس (SARS-CoV) را ایجاد می‌کنند. کروناویروس‌ها تاکنون مراقبت جدی در زمینه حدت (Virulence)، بیماری‌زایی

بیماری‌های ناشی از کروناویروس (Coronavirus)، از بیماری‌های مشترک بین انسان و حیوان (Zoonosis) قلمداد می‌شوند (۱،۲). این خانواده بزرگ، عامل طیف وسیعی از بیماری‌های ویروسی بوده که از یک سرماخوردگی خفیف تا بیماری‌های شدیدتر مانند کروناویروس سندروم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV) و سندروم حاد تنفسی سارس (SARS-CoV) را ایجاد می‌کنند. کروناویروس‌ها تاکنون مراقبت جدی در زمینه حدت (Virulence)، بیماری‌زایی

(Pathogenesis) و آسیب‌شناسی (pathology) بین‌المللی را به خود معطوف داشته (3-5) و تهدیدی برای سلامت عمومی محسوب می‌شوند (۶،۷).
کروناویروس‌ها برای اولین بار با شیوع بیماری SARS خرساز شدند. MERS-CoV به‌عنوان عامل ایجاد عفونت شدید دستگاه تنفسی تحتانی در انسان، نرخ مرگ‌ومیری بیشتر از SARS-CoV را ثبت کرده است (8-10). در سال 2002، سارس باعث ابتلای

به بیماری کلیوی مزمن، پنومونی و بستری در بیمارستان (16) و در یک مطالعه مشابه دیگر در ایران، متغیرهای سن، ابتلا به دیابت، سرطان و بیماری قلبی عروقی از عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به کووید-19 شناسایی شدند (17). طبق نتایج آنالیز بقا در یک مطالعه مورد شاهدهی در چین، سن بیمار، ابتلا به بیماری زمینه‌ای، دریافت آنتی‌بیوتیک و درمان ضد انعقادی بر مرگ بیماران اثرگذار بودند (18). در یک مطالعه انجام‌شده در نیویورک آمریکا، ابتلا به دیابت، فشارخون بالا، بیماری قلبی و کلیوی بر بقای بیماران نقش داشتند (19).

با توجه به همه‌گیری جهانی کووید-19 و نوپدید بودن بیماری و متفاوت بودن عوامل اعلام‌شده در شدت بیماری، این مطالعه با هدف شناسایی متغیرهای مؤثر بر بقا/مخاطره این بیماران با استفاده از رویکرد ناپارامتری کاپلان‌مایر و مدل نیمه‌پارامتری خطرات متناسب کاکس در سه موج نخست همه‌گیری در شهرستان فریدون‌شهر واقع در غرب استان اصفهان انجام شد.

روش کار

داده‌های این پژوهش متعلق به یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر (تحلیل داده‌های بقا) از کلیه بیماران مبتلا به کووید-19 در شهرستان فریدون‌شهر است. بدین ترتیب 880 بیمار مبتلا به کووید-19، شناسایی شده از ابتدای اسفند سال 1398 تا ابتدای آذر سال 1399 با روش سرشماری وارد مطالعه شده و وضعیت حیاتی بیماران (مرگ/زنده‌بودن) 4 ماه مورد پیگیری قرار گرفت. پیشامد موردنظر (شکست) در این مطالعه، مرگ بیماران به علت کووید-19 بوده و متغیر پاسخ، زمان شروع علائم تا زمان مرگ یا سانسور شدگی در پایان مطالعه بود. موارد سانسور شده شامل بیمارانی بود که تا پایان مطالعه زنده ماندند.

این بیماران با انجام آزمایش PCR¹ بر 2269 فرد مشکوک به بیماری کووید-19 که از مراکز بهداشتی درمانی شهری و روستایی به بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) و مرکز منتخب نمونه‌گیری کووید-19 در مرکز بهداشت شهرستان فریدون‌شهر ارجاع گردیده بودند، شناسایی و اطلاعات آن‌ها از پرونده الکترونیکی آن‌ها بدون درج نام استخراج گردید. جهت تشخیص کووید-19 از آزمایش PCR توسط آزمایشگاه رفرنس مرکز بهداشت استان اصفهان استفاده گردید. طبق پروتکل کشوری از کلیه موارد مشکوک سرپایی و یا بستری دارای علائم

بیش از 8000 نفر و مرگ حدود 10% از مبتلایان شد. برای بار دوم و در سال 2012، کروناویروس MERS باعث ابتلای 2500 نفر و مرگ 35% از مبتلایان به مرس گردید (11،12).

کروناویروس جدید (nCoV-2019) در ماه دسامبر سال 2019 و با مشاهده چندین مورد بیماری تنفسی در شهر ووهان چین توسط سازمان بهداشت جهانی WHO (World Health Organization) شناسایی شد (1،3،4). در ژانویه 2020، سازمان بهداشت جهانی، ویروس عامل بیماری را کروناویروس جدید 2019 نام‌گذاری و همه‌گیری ناشی از آن را یک فوریت بهداشت عمومی تلقی نمود. در ماه فوریه، WHO بیماری را به‌عنوان یک سندرم تنفسی حاد شدید (Severe Acute Respiratory Syndrome) و تحت عنوان COVID-19 نام‌گذاری نمود. ویروس کووید-19 سومین ویروس بیماری‌زای ژئونوز پس از SARS و MERS (سندرم تنفسی خاورمیانه) است (13). در حال حاضر، کووید-19 خطرناک‌ترین ویروس خانواده Coronaviridae محسوب شده و هشدار جدی برای تمام کشورهای جهان به شمار می‌آید (14). این ویروس، موجب بروز عفونت‌های شدید تنفسی و روده‌ای در حیوانات و انسان‌ها شده (15) و با میزان مرگ‌ومیر مورد (CFR: Case Fatality Rate) 2/2 درصد در جهان و 3/6 درصد در ایران همراه بوده است.

از خصوصیات بیماری COVID-19 می‌توان به سرعت انتشار بالای ویروس اشاره کرد. طبق آمارهای رسمی تا اواسط ماه مارس 2021، بیش از 120 میلیون نفر در سراسر جهان به این بیماری مبتلا و بیش از 2,600,000 نفر در اثر آن فوت نموده‌اند. موارد مبتلا و فوت طبق آمار رسمی وزارت بهداشت در ایران تا اواسط اسفندماه سال 1399 شمسی و باگذشت بیش از یک سال از شناسایی اولین موارد بیماری، به ترتیب بیش از 1,700,000 نفر مبتلا و 61 هزار فوت بوده است.

تا اواسط ماه اسفند سال 1399 شمسی، جهان از سه موج همه‌گیری ناشی از کووید-19 عبور کرده و در حال ورود به موج چهارم پاندمی است. ایران نیز از این قاعده مستثنا نبوده و شاهد سه موج همه‌گیری در کشور بوده‌ایم. اوج این سه همه‌گیری در ایران در اواسط ماه فروردین، اواسط تیر و اوایل آذر 1399 بوده است. با توجه به هم‌زمانی سه موج اپیدمی در شهرستان فریدون‌شهر با همه‌گیری کشوری، این مطالعه به‌صورت جداگانه بر هر پیک انجام شد.

نتایج آنالیز بقای انجام‌شده با رگرسیون کاکس در کشور مکزیک بر روی 16752 بیمار مبتلا به کووید-19 نشان داد که سن، ابتلا

¹ Polymerase Chain Reaction

پيشامد رخ نداده باشد. پس از آناليز تک‌متغيره، متغيرهای با $P < 0/20$ در مدل چندگانه وارد شدند. برای برآزش مدل نهایی، سطح معنی‌داری برای ورود و خروج متغيرها 0/05 در نظر گرفته شد.

در این مطالعه، موج اول همه‌گیری شامل سه ماه اسفند 1398، فروردین و اردیبهشت 1399 با 183 بیمار، موج دوم شامل سه ماه خرداد، تیر و مرداد 1399 با 243 بیمار، و موج سوم از ابتدای شهریور تا پایان ماه بهمن 1399 با 454 بیمار، بررسی گردید.

ملاحظات اخلاقی: این پژوهش، پس از طرح در شورای برنامه‌ریزی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی ایران، در تاریخ 1399/11/18 با کد پژوهشی 20259 تصویب گردید. با توجه به اینکه آنالیز آماری فقط بر روی داده‌های جمعی بیماران انجام و به‌جای نام بیماران از سیستم کدهای استفاده شد، این مطالعه فاقد مشکل اخلاقی و دارای کد مصوبه اخلاق به شماره IR.IUMS.REC.1399.1426 مورخ 1399/12/26 از دانشگاه علوم پزشکی ایران است.

یافته‌ها

با انجام آزمایش PCR بر 2269 فرد مشکوک به بیماری کووید-19، 880 بیمار قطعی مبتلا به کووید-19 شناسایی شدند. 445 نفر از بیماران، مرد (50/6%) و 435 نفر زن (49/4%) بودند. میانگین سنی کل بیماران $48/9 \pm 0/72$ سال، میانه سنی کل 48 سال، دامنه سنی 103 سال، و میانگین سنی بیماران سرپایی، بیماران بستری و بیماران فوت‌شده به ترتیب 66، 45 و 75 سال بود. میانه فاصله زمانی از شروع اولین علائم بالینی تا مراجعه به پزشک $3/0 \pm 0/14$ روز و میانه فاصله زمانی از شروع اولین علائم بالینی تا زمان مرگ $10/5 \pm 3/62$ روز محاسبه گردید. در پایان مطالعه، 7% از بیماران (62 نفر) به علت کووید-19 فوت شدند (میزان بروز جمعی).

با رویکرد کاپلان‌مایر و بر اساس آزمون لگ رتبه‌ای، در میزان بقا/مخاطره در سه موج همه‌گیری تفاوت معنی‌دار مشاهده گردید ($P=0/018$). نمودار کاپلان‌مایر شماره 1، توابع بقا جمعی در سه موج همه‌گیری را نشان می‌دهد. از مجموع 102244 شخص - روز پیگیری، نرخ بقای 15 روزه در موج اول، دوم و سوم به ترتیب 0/93، 0/95 و 0/97 و نرخ بقای 30 روزه در موج اول، دوم و سوم همه‌گیری به ترتیب 0/93، 0/92 و 0/96 محاسبه گردید. منحنی کاپلان‌مایر نشان‌دهنده مرگ‌ومیر کمتر و بقای بالاتر در موج سوم نسبت به سایر پیک‌ها است. کمترین میزان بقا در موج دوم

بیماری تنفسی، نمونه‌گیری PCR با 2 روش Oropharyngeal swab - Nasopharyngeal swab انجام و آزمایش SARS coronavirus 2 RNA-RT PCR بر روی نمونه تمامی بیماران انجام و جهت تأیید نتیجه، از متد توالی ژنی (Genes/Sequence(s)) استفاده گردید. با توجه به پیگیری‌های انجام‌شده توسط واحد مبارزه با بیماری‌های مرکز بهداشت شهرستان فریدون‌شهر، تعداد و درصد داده‌های ازدست‌رفته، صفر است.

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش ناپارامتری کاپلان‌مایر و رگرسیون خطرات متناسب کاکس و جهت مقایسه بقا در سه موج همه‌گیری، آزمون لگ رتبه‌ای تحت نرم‌افزار R (نسخه 3,6,2) به کار برده شد. تمامی آزمون‌ها در سطح اطمینان 95 درصد صورت پذیرفت.

با استفاده از اطلاعات درج‌شده در پرونده بیماران و پیگیری‌های انجام‌شده، متغيرهایی از قبیل؛ سن، جنس، وضعیت تأهل، تحصیلات، وضعیت بستری یا سرپایی بودن بیمار، نوع درمان تجویز شده (درمان تخصصی با داروهای ضدویروسی، درمان علامتی، عدم دریافت دارو)، تاریخ شروع علائم، تاریخ نمونه‌برداری، تاریخ مرگ، فاصله زمانی بین شروع علائم تا مراجعه به پزشک و یا مرگ، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک، قد، وزن و BMI، قومیت بیمار (گرگی، لر، فارس، ترک)، سابقه تماس با دام، سابقه مسافرت در یک ماه اخیر، راه انتقال بیماری، شغل بیمار، درآمد، بارداری، محل سکونت (شهری، روستایی)، سابقه ابتلا به بیماری زمینه‌ای (فشارخون بالا، دیابت، بیماری قلبی، بیماری تنفسی ریوی، بدخیمی، بیماری سیستم عصبی و بیماری کلیوی و کبدی) و زمان دسترسی به خدمات بیمارستانی (کمتر یا بیشتر از 1 ساعت) جمع‌آوری گردید. در این مطالعه، مقیاس اندازه‌گیری شدت بیماری، نوع درمان تجویز شده توسط پزشک متخصص بوده است (1. عدم دریافت دارو: در بیماران بدون علامت یا علائم بسیار خفیف 2. درمان علامتی: در بیماران با علائم متوسط ولی بدون نیاز به بستری 3. درمان تخصصی با داروهای ضدویروسی: در بیماران دارای علائم شدید و نیاز فوری به بستری)

در این مطالعه جهت برآزش مدل کاکس به داده‌های زمان شروع علائم کووید-19، ابتدا در مدل تک‌متغيره، متغيرهای مؤثر بر زمان مرگ ناشی از کووید-19 مشخص گردید که نتایج به‌صورت نسبت مخاطره (HR: Hazard Ratio) نشان داده شده‌اند. نسبت مخاطره (یا خطر لحظه‌ای)، احتمال رخداد پیشامد موردنظر در لحظه‌ای خاص بوده به شرط اینکه تا قبل از آن لحظه آن

قلبی (HR=4.9, P<0.001) و در بیمارانی که بستری شده‌اند 4/2 برابر موارد سرپایی است (HR=4.2, P=0.001). از نظر سنی، با افزایش سن، خطر مرگ‌ومیر ناشی از کووید افزایش می‌یابد (HR=1.05, P=0.001). کشندگی در بیمارانی که از طریق شرکت در مراسم و اجتماعات عمومی (نظیر مراسم عزاداری، عروسی و ... و مسافرت، به بیماری مبتلا شده بودند 6/2 برابر گروه پایه بود (HR=6.2, P=0.02). بیشترین نرخ مرگ‌ومیر در موج دوم اپیدمی و بالاترین میزان بقا در موج سوم اپیدمی مشاهده شد. بقا در موج دوم 0/18 برابر موج اول بود (HR=5.7, P=0.02). نمودار شماره 2، مقایسه توابع بقا در مدل نهایی آنالیز چندگانه کاکس را به تفکیک این عوامل خطر نشان می‌دهد.

اپیدمی مشاهده می‌شود. جدول شماره 1، توزیع توابع بقا بر اساس آزمون لگ رتبه‌ای با رویکرد کاپلان‌مایر را به تفکیک سه موج همه‌گیری نشان می‌دهد.

جدول شماره 2 نتایج حاصل از تحلیل تک متغیره مدل کاکس را بر اساس مخاطره نسبی برای تک‌تک متغیرها نشان می‌دهد. متغیرهای با P<0/20 در این جدول کاندید ورود به مدل رگرسیون چندگانه کاکس شدند. عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به کووید-19 بر اساس مدل رگرسیون چندگانه کاکس شامل 1- سن بالا 2- شدت بیماری 3- ابتلا به بیماری زمینه‌ای قلبی 4- موج همه‌گیری و 5- راه انتقال بیماری بودند (P<0/05) (جدول شماره 3).

طبق تحلیل نهایی با مدل چندگانه کاکس، خطر مرگ در بیماران دارای سابقه بیماری قلبی 4/9 برابر از افراد فاقد بیماری

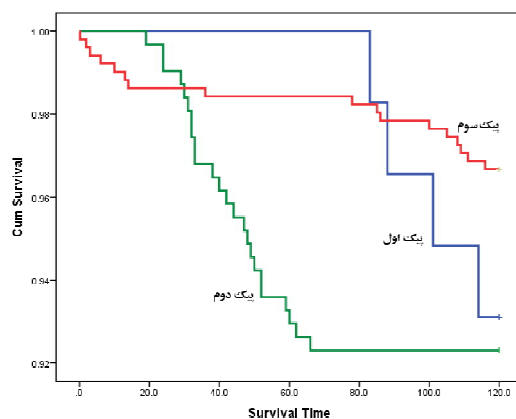
جدول شماره 1 - توزیع توابع بقا بر اساس آزمون لگ رتبه‌ای با رویکرد کاپلان‌مایر به تفکیک سه موج همه‌گیری (سطح خطای 0/05)

P-value	آزمون	خطای معیار	میانگین زمان بقا (روز)	نرخ بقای 30 روزه	درصد سانسور	تعداد زنده	تعداد مرگ	تعداد بیماران	موج
		0/89	118/4	0/93	93/1	54	4	58	موج اول
0/018	Log Rank	1/20	114/0	0/92	92/3	288	24	312	موج دوم
	Mantel-Cox	0/64	117/3	0/96	93/3	476	34	510	موج سوم
		0/57	116/2	-	93/0	818	62	880	مجموع

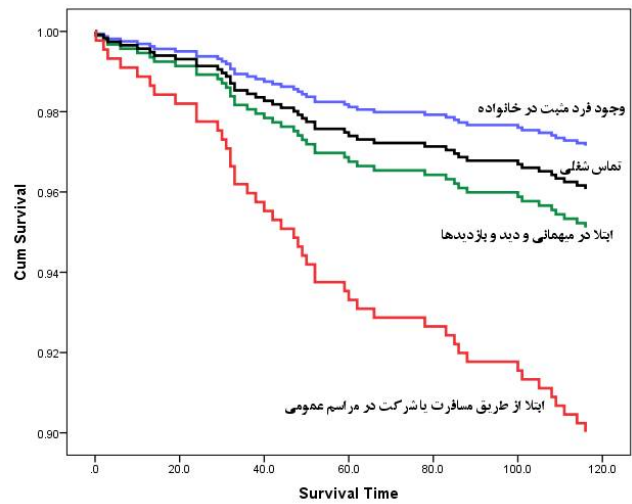
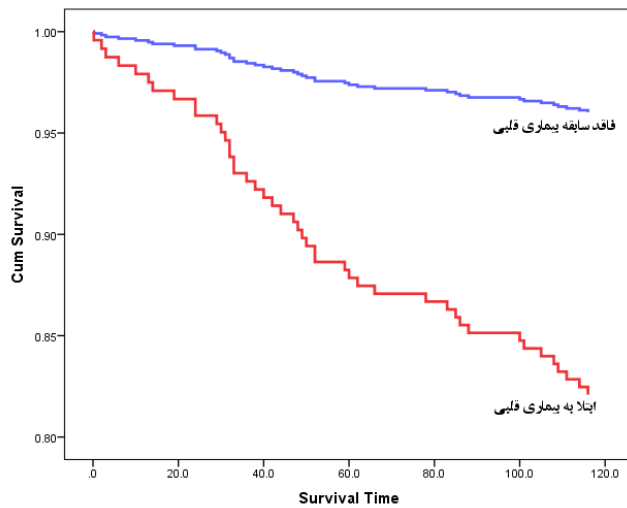
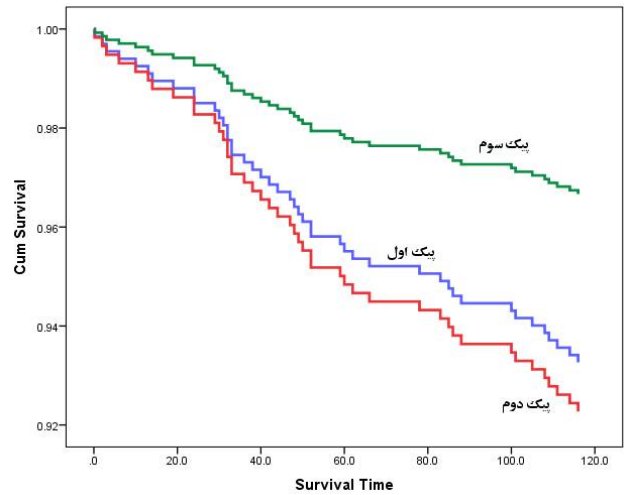
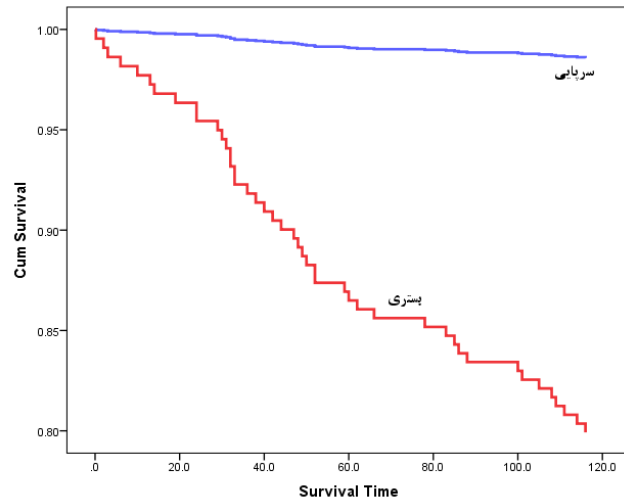
جدول شماره 2 - نتایج مدل رگرسیونی کاکس تک متغیره جهت تعیین عوامل مؤثر بر بقای بیماران کووید-19 (سطح خطای 0/20)

P	95% CI for H.R.	H.R.	β	متغیر
<0/001	1/06	1/11	1/09	سن
<0/001		گروه پایه		مجرد
0/038	1/13	59/29	8/17	2/10
0/002	3/27	184/64	24/57	3/20
<0/001	5/19	20/08	10/20	2/32
<0/001	7/76	31/62	15/71	2/75
<0/001		گروه پایه		بدون درمان
<0/001	5/51	41/91	15/20	2/72
<0/001	12/10	54/20	25/61	3/24
<0/001	2/43	8/41	4/52	1/51
				دارد / ندارد
0/183	0/00	4/38	0/04	-3/14
				بلی / خیر
0/585	0/66	2/11	1/18	0/16
				مرد/زن
0/514	0/00	431	0/05	-3/03
				بلی / خیر
0/092	0/90	4/15	1/93	0/66
				زیر 1 ساعت / بالای 1 ساعت

درمانى						
0/003	0/96	0/99	0/98	-0/02	کمی	قد
0/059	0/96	1/00	0/98	-0/02	کمی	وزن
0/789	0/95	1/08	1/01	0/01	کمی	BMI
0/094	0/76	39/8	5/49	1/70	(بومی / غیربومی)	وضعیت سکونت
0/003		گروه پایه			ضعیف	وضعیت اقتصادی
0/001	1/84	10/05	4/30	1/46	متوسط	
0/015	1/22	6/23	2/76	1/02	خوب	
0/213	0/81	2/63	1/46	0/38	شهری / روستایی	محل سکونت
0/022		گروه پایه			اول	موج همه‌گیری
0/194	0/69	6/11	2/06	0/72	دوم	
0/006	1/27	4/42	2/37	0/86	سوم	
0/389	0/68	2/66	1/35	0/30	دارد / ندارد	سابقه مسافرت
0/004		گروه پایه			وجود یک مورد مثبت در خانواده	راه انتقال بیماری
0/021	1/14	4/76	2/33	0/85	عدم رعایت پروتکل‌ها	
0/862	0/38	2/26	0/92	-0/79	تماس شغلی	
0/004	1/41	5/74	2/84	1/04	مسافرت و شرکت در مراسم عمومی	
0/70		گروه پایه			گرگی	قومیت
0/39	0/71	2/44	1/31	0/27	لر	
0/63	0/58	2/48	1/19	0/18	فارس	
0/27	0/73	3/12	1/51	0/41	ترک	



نمودار شماره 1 - مقایسه توابع بقای تجمعی با رویکرد ناپارامتری کاپلان-مایر به تفکیک 3 موج اپیدمی (سطح خطای 0/05)



نمودار شماره 2 - مقایسه توابع بقا در مدل نهایی آنالیز چند متغیره کاکس عوامل مؤثر بقای بیماران کووید-19 (سطح خطای 0/05)

جدول شماره 3 - نتایج مدل نهایی رگرسیونی کاکس چندگانه جهت تعیین عوامل مؤثر بر بقای بیماران کووید-19 (سطح خطای 0/05)

متغیر	β	H.R.	95% CI for H.R.	P
سن	0/05	1/05	1/02 - 1/08	0/001
وضعیت بستری	1/44	4/22	1/74 - 10/24	0/001
ابتلا به بیماری زمینه‌ای قلبی	1/59	4/92	2/21 - 10/98	<0/001
موج همه‌گیری				
اول		گروه پایه		0/003
دوم	1/74	5/71	1/41 - 23/12	0/015
سوم	0/58	1/78	0/42 - 7/51	0/432
راه انتقال بیماری				
وجود یک مورد مثبت در خانواده		گروه پایه		0/073
عدم رعایت پروتکل‌ها	1/18	3/27	0/69 - 15/45	0/136
تماس شغلی	1/80	6/03	1/18 - 30/99	0/031
مسافرت و شرکت در مراسم عمومی	1/83	6/20	1/36 - 28/20	0/018

در طی یک سال، 244 در 10,000 برآورد گردید که از نرخ کشوری و جهانی بالاتر است. میزان بروز بیماری طبق آمارهای رسمی در ایران و جهان به ترتیب 206 و 154 در 10,000 است

بحث

در این مطالعه، میزان بروز کووید-19 در شهرستان فریدون شهر

با سن این بیماران ارتباط معنی‌دار داشت (26). در یک مطالعه چندمرکزی بین‌المللی در اروپا، بقای بیماران بستری با علائم ریوی کاهش قابل توجهی در مقایسه با سایر بیماران نشان می‌داد (27). همچنین در این مطالعه طبق آزمون ANOVA مشاهده گردید که زمان مراجعه به پزشک بر مرگ بیماران تأثیر داشته و نسبت مرگ در بیمارانی که در کمتر از 3 روز پس از شروع علائم بالینی به مراکز درمانی مراجعه کرده‌اند، بیش از سایر بیماران بوده است ($P=0.008$). این امر می‌تواند به دلیل افزایش شدت و وخامت بیماری باشد که بیمار را در روزهای اول مجبور به مراجعه سریع‌تر به دریافت خدمات درمانی و درنهایت بستری بیمار می‌نماید.

در این مطالعه، افزایش سن ابتلا با نرخ مرگ‌ومیر رابطه مستقیم و معنی‌دار نشان داد ($HR=1.05$, 95% CI for $HR=1.02-1.08$). در طبقه‌بندی سنی در این بررسی میانگین سنی بیماران فوت‌شده در مطالعه حاضر 75 سال بود که 30 سال از متوسط سن بیماران سرپایی بالاتر است. نتایج اکثر مطالعات داخلی و خارجی نشان می‌دهد خطر مرگ با بالا رفتن سن بیمار، افزایش می‌یابد (16-18, 22, 24, 25, 28).

نرخ کشندگی در بیمارانی که از طریق شرکت در مراسم و اجتماعات عمومی (نظیر مراسم عزاداری، عروسی و ...) و مسافرت، به بیماری مبتلا شده بودند 6/2 برابر گروه پایه بود ($HR=6.2$, 95% CI for $HR=1.36-28.20$). این بیماران از سایر راه‌های انتقال، بیشتر بود (12% در مقابل 10% مرگ در دوره‌های خانوادگی و عدم رعایت پروتکل‌ها مثل عدم استفاده از ماسک، 5% مرگ در تماس خانوادگی با بیمار مثبت، و 4% مرگ به دلیل تماس‌های شغلی به‌ویژه انتقال داخل بیمارستانی). با توجه به حضور بیشتر افراد مسن در مراسم عزاداری و نقش پررنگ سن در افزایش عوارض بیماری، افزایش طغیان موارد مثبت و مرگ‌ومیر متعاقب آن معمول می‌نمایند.

در این بررسی، بیشترین نرخ مرگ‌ومیر در موج دوم اپیدمی و بالاترین میزان بقا در موج سوم اپیدمی مشاهده شد که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار است. به‌طورکلی، بقا در موج دوم 0/18 برابر موج اول بود ($HR=5.7$, 95% CI for $HR=1.41-$). این یافته هم در تحلیل نهایی در رگرسیون کاکس و هم در رویکرد کاپلان‌مایر به اثبات رسید (نمودار شماره 1 و 2). یکی از مشکلات لجستیکی در موج اول، شروع ناگهانی بیماری و کاهش نمونه‌گیری به علت عدم وجود زیرساخت‌های آزمایشگاهی در سطح کشور بود. غربالگری ضعیف در موج اول در سطح کشور منجر به عدم شناسایی حجم زیادی از بیماران شد که در نتیجه

میزان کشندگی مورد² در موج اول، دوم و سوم اپیدمی در این مطالعه، 6/7٪، 7/7٪ و 6/7٪ محاسبه گردید. متوسط میزان کشندگی در شهرستان فریدون‌شهر 7/0٪ بوده که از میزان جهانی (2/2) و کشوری (3/5) بالاتر است (20).

بر اساس روش ناپارامتری کاپلان‌مایر، در میزان بقا در سه موج همه‌گیری تفاوت معنی‌دار مشاهده گردید ($P=0/018$). طبق نمودار شماره 1، مرگ‌ومیر کمتر و بقای بالاتر در موج سوم نسبت به سایر پیک‌ها مشهود است. کمترین میزان بقا در موج دوم اپیدمی مشاهده شد. با شروع سیستم رنگ‌بندی از سوی وزارت بهداشت و افزایش محدودیت‌ها مانند جلوگیری از برگزاری مراسم عمومی در طول موج سوم، میزان بقا در این موج افزایش یافت.

بر اساس تجزیه و تحلیل رگرسیون کاکس چندگانه در جمعیت موردبررسی، خطر مرگ در بیماران دارای سابقه بیماری قلبی 4/9 برابر افراد فاقد بیماری قلبی بود که این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار بوده است ($HR=4.9$, 95% CI for $HR=2.21-10.98$). نتایج آنالیز بقای انجام‌شده با رگرسیون کاکس در یک بررسی صورت گرفته در ایران، و همچنین نتایج یک «متا-متا-آنالیز» در ایران، حاکی از اهمیت نقش بیماری‌های قلبی عروقی بر بقای بیماران مبتلا به کووید-19 بود (17, 21, 22). مطالعات متعددی بر نقش بیماری‌های قلبی در شدت و وخامت بیماری کووید-19 و بقای بیماران تأکید داشته‌اند (19, 23). اگرچه ریه‌ها ارگان‌های اصلی درگیر در سندروم دیسترس تنفسی حاد ناشی از عفونت کووید-19 هستند ولی عفونت می‌تواند مکانیسم‌های التهابی و ایمنی ایجاد کند. در مقایسه با افراد سالم، بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عمدتاً افراد سالخورده هستند که به نسبت، بیشتر به بیماری‌های مزمنی نظیر فشارخون بالا، چربی بالا، کاهش عملکرد سیستم ایمنی و دیابت مبتلا هستند. بنابراین این افراد بیشتر مستعد ابتلا به عفونت می‌باشند. برخی از عفونت‌های مزمن طولانی‌مدت می‌توانند خطر سکتته را افزایش دهند. همچنین عفونت‌های حاد و شدید نظیر کووید-19 می‌توانند با افزایش لخته شدن خون منجر به تصلب شرایین شوند (24, 25).

افزایش شدت بیماری، می‌تواند منجر به بستری بیمار و افزایش میزان مرگ‌ومیر بیمارستانی گردد. خطر مرگ در بیمارانی که نیاز به بستری داشتند 4/2 برابر موارد سرپایی است ($HR=4.2$, 95% CI for $HR=1.74-10.24$). در یک بررسی مبتنی بر جمعیت در برزیل، افزایش مرگ‌ومیر در بیماران بستری

¹CFR: Case Fatality Rate

نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های این تحقیق، پس از رعایت فاصله اجتماعی و حفظ اصول بهداشت فردی، غربالگری بیماری به‌ویژه در افراد مسن ضروری است. بیماران مسن به‌ویژه افرادی که سابقه ابتلا به بیماری قلبی دارند نسبت به سایر گروه‌ها در معرض خطر بالای مرگ قرار دارند. این بیماران علاوه بر غربالگری منظم، نیاز به نظارت فعال به‌ویژه در زمان بستری خواهند داشت.

تشکر و قدردانی

این مطالعه قسمتی از پایان‌نامه مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران با کد پژوهشی 1398/11/18 20259 و کد مصوبه اخلاق IR.IUMS.REC.1399.1426 مورخ 1399/12/26 جهت اخذ مقطع MPH عمومی است. بدین‌وسیله از کارکنان محترم واحد کروناویروس آزمایشگاه مرکز بهداشت استان اصفهان تشکر و سپاسگزاری می‌شود.

موارد مرگ از کووید-19 نیز کم‌شماری می‌شدند. در این مطالعه کمترین حجم نمونه و کمترین مرگ متعاقب آن مربوط به همین موج بود (58 بیمار مثبت با 4 مورد مرگ). با شروع موج دوم و بهبود زیرساخت‌های آزمایشگاهی، افزایش نمونه‌گیری در دستور کار وزارت بهداشت قرار گرفت. در این بررسی در موج دوم 312 بیمار شناسایی و 24 مورد مرگ ثبت گردید. با توجه به خصوصیات ناشناخته بیماری در موج اول و دوم و درمان‌های سلیقه‌ای و بعضاً ناکافی بیماران، موج دوم بیماری هم در سطح استانی و شهرستانی و هم در سطح ملی سخت‌ترین موج بیماری بود. کمبود آگاهی بیماران و ترس شدید از بیماری در نسبت قابل‌توجهی از بیماران به علت انگ و تبعیض کووید-19 مزید بر علت شد. موج دوم بیماری در این بررسی با کمترین میزان بقا همراه بود. در موج سوم از 510 بیمار مثبت قطعی، 34 مورد مرگ ثبت گردید. بالاترین میزان بقا در این موج مشاهده شد. با شروع موج سوم بیماری، و به‌تدریج با کاهش استرس و انگ بیماری و استفاده از درمان‌های جدیدتر بقای بیماری افزایش یافت (۲۹،۳۰).

References

1. Gralinski, LE and VD. Menachery, Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*, 2020. 12:135.
2. (WHO), W.H.O., Novel Coronavirus (2019-nCoV). Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf>, .2020
3. Zhao S, et al. Estimating the unreported number of novel coronavirus (2019-nCoV) cases in China in the first half of January 2020: a data-driven modelling analysis of the early outbreak. *Journal of clinical medicine*, 2020. 9:338.
4. Wang M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*, 2020. 30: 269-71.
5. Wang M, et al. A precision medicine approach to managing 2019 novel coronavirus pneumonia. *Precision Clinical Medicine*, 2020. 3: 14-21.
6. Liu Jia, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *Journal of medical virology*, 2020. 92: 491-4.
7. Daszak P, KJ Olival, and H Li. A strategy to prevent future epidemics similar to the 2019-nCoV outbreak. 2020, Elsevier.
8. Tavakoli, A., et al., Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *Iran J Med Microbiol*, 2017. 11: 1-8.
9. Momattin H, Anfay Y, Al-Ali, and JA Al-Tawfiq. A Systematic Review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *Travel medicine and infectious disease*, 2019, 30: 9-18.
10. Vahdat K, et al., A Review of Novel Coronavirus, cause of Middle East Respiratory Syndrome. *ISMJ*, 2014. 16: 486-92.
11. Linlin, Zhang, et al. Alpha-ketoamides as broad-spectrum inhibitors of coronavirus and enterovirus replication: Structure-based design, synthesis, and activity assessment. *J Med Chem*, 2020.
12. Na, Zhu, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 2020. 382: 727-33.
13. Chih-Cheng, Lai, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and corona virus disease- 2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *International journal of antimicrobial agents*, 2020., 17:105924.
14. Cui, Jie, Fang, Li, and Zheng-Li. Shi, Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 2019. 17: 181-92.
15. Bonilla-Aldana, DK, et al. SARS-CoV, MERS-CoV and now the 2019-novel CoV: Have we investigated enough about coronaviruses?—A bibliometric analysis. *Travel medicine and infectious disease*, 2020. 33: 101566.
16. Salinas-Escudero G, et al. n. *BMC Public Health*, 2020. 20: 1616.
17. Zandkarimi E, G Moradi, and B Mohsenpour. The Prognostic Factors Affecting the Survival of Kurdistan Province COVID-19 Patients: A Cross-sectional Study From February to May 2020. *International Journal of Health Policy and Management*, 2020.
18. Tian R, et al. Clinical characteristics and survival analysis in critical and non-critical patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center retrospective case control study. *Scientific Reports*, 2020. 10: 17524.
19. Altonen BL, et al. Characteristics, comorbidities and survival analysis of young adults hospitalized with COVID-19 in New York City. *PLOS ONE*, 2020. 15: e.0243343
20. WHO, Available at: <https://covid19.who.int/>. 2021
21. Naeini MB, et al. A meta-meta-analysis: Evaluation of meta-analyses published in the effectiveness of cardiovascular comorbidities on the severity of COVID-19. *Obes Med*, 2021. 22: 100323.
22. Shahid Z, et al. COVID-19 and Older Adults: What We

- Know. *J Am Geriatr Soc*, 2020. 68: 929-6.
23. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*, 2020. 14: 247-50.
24. Esenwa CC and MS Elkind. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke. *Nat Rev Neurol*, 2016. 12: 594-604
25. Lindsberg PJ and AJ Grau. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. *Stroke*, 2003. 34: 2518-32.
26. Soares RCM R. Mattos, and LM. Raposo, Risk Factors for Hospitalization and Mortality due to COVID- 19in Espirito Santo State, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*, 2020. 103: 1184-90.
27. Drake TM, et al. Outcome of Hospitalization for COVID- 19 in Patients with Interstitial Lung Disease. An International Multicenter Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020. 202: 1656-65.
28. Zhang JJ, et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289hospitalized COVID- 19patients. *Allergy*, 2021. 76: 533-50.
29. Raony Í, et al. Psycho-Neuroendocrine-Immune Interactions in COVID-19: Potential Impacts on Mental Health. *Front Immunol*, 2020. 11: 1170.
30. Liu 刘茜玮, Q, et al. Analysis of the Influence of the Psychology Changes of Fear Induced by the COVID- 19 Epidemic on the Body. *World J Acupunct Moxibustion*, 2020.

Effective Factors in the Survival Time of Covid-19 Patients in Three Epidemic Waves: A Prospective Cohort Study

Sadegh Kargarian-Marvasti^{1,2}, Malihe Hasannezhad M³, Jamile Abolghasemi⁴

1- MSc of Epidemiology, MPH in General Epidemiology, Faculty of Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Manager of the Centers for Disease Control and Prevention, Health Center of Fereydunshahr, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, MD, Department of Infectious Diseases, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4 Associate Professor, Department of Biostatistics, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding author: Abolghasemi J, abolghasemi1347@yahoo.com

(Received 11 February 2021; Accepted 10 March 2021)

Background and Objectives: This study aimed to investigate the effective factors in the survival/hazard time of Covid-19 patients in three waves of epidemic.

Methods: All 880 Covid-19 patients were included in this prospective cohort study using the census method. Polymerase chain reaction was used to diagnose Covid-19. The survival status of these patients was followed up for 4 months. The analysis of this study was based on the time of infection in three epidemic waves in IRAN. To analyze the data, the Kaplan-Meier nonparametric approach and Cox proportional hazards regression model were used. Survival distributions were compared in three epidemic waves using the R software (version 3.6.2) ($P < 0.05$).

Results: We diagnosed 880 positive case of Covid-19 using PCR test on 2269 suspected people who had respiratory symptoms. At the end of 1-year follow-up, cumulative incidence (risk) of Covid-19 was estimated 7%. Effective factors in the survival time of patients with Covid-19 based on Cox multivariate regression model were: 1- Age 2- Intensity of infection (Hospitalization) 3- Heart disease 4- Epidemic Wave and 5- Transmission mode of the disease ($P < 0.05$). The Kaplan-Meier approach and log rank test (Mantel-Cox) showed a significant difference in the survival rate in three epidemic waves ($P = 0.018$).

Conclusion: Elderly patients, especially those with a history of heart disease, are at higher risk of death than other groups. In addition to regular screening, these patients will need active monitoring, especially at the time of hospitalization.

Keywords: Covid-19, Survival analysis, Epidemic, Cox proportional hazards model, Kaplanmeier nonparametric approach

