

## بررسی عوامل مرتبط با بقای سالمندان مبتلا به کووید-19 بستری در بیمارستان

ندا فرجی<sup>1</sup>، نفیسه سادات علی زاده<sup>2</sup>، مجید اکرمی<sup>3</sup>، زاهدین خیری<sup>4</sup>، حدیثه هوسمی رودسری<sup>5</sup>، نرجس زارعی جلال آبادی<sup>6</sup>، سمانه اکبرپور<sup>7</sup>، محمد عارفی<sup>8</sup>، فاطمه تقی زاده<sup>9</sup>، صفیه محمدنژاد<sup>10</sup>، فروغ گودرزی<sup>10</sup>

<sup>1</sup>استادیار بیماری‌های داخلی، دپارتمان داخلی، بیمارستان بهارلو، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>2</sup>دکترای داروشناسی، بیمارستان بهارلو، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>3</sup>استادیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دپارتمان بیهوشی، بیمارستان بهارلو، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>4</sup>استادیار بیماری‌های گوارش و کبد بالغین، بیمارستان بهارلو، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>5</sup>دانشیار بیماری‌های عفونی، گروه بیماری‌های عفونی، بیمارستان بهارلو، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>6</sup>استادیار بیماری‌های داخلی، دپارتمان داخلی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>7</sup>استادیار پژوهشی اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات اختلالات خواب شغلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>8</sup>دانشیار بیماری‌های گوارش، گروه گوارش، بیمارستان بهارلو، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>9</sup>کارشناس روانشناسی، بیمارستان بهارلو، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>10</sup>دانشجو کارشناسی ارشد اپیدمیولوژی و آماریستی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده رابط: فروغ گودرزی، تهران، خیابان انقلاب، خیابان قدس، خیابان پورسینا، دانشکده بهداشت، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، تلفن: 09013776988.

پست الکترونیک: goudarzif@razi.tums.ac.ir

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

**مقدمه و اهداف:** گزارش‌ها حاکی از آن است که مرگ‌ومیر به علت بیماری کووید-19 در سالمندان بیشتر از سایر گروه‌های سنی است. از آنجاکه تاکنون، مطالعات محدودی بر روی بیماران سالمند در ایران انجام شده لذا در مطالعه حاضر سعی شده است به بررسی ویژگی‌های بالینی و بقا در بیماران سالمند مبتلا به کووید-19 در بیمارستان بهارلو تهران پرداخته شود.

**روش کار:** این مطالعه همگروهی گذشته‌نگر بر روی اطلاعات افراد سالمند مبتلا به کووید-19 بستری شده در بیمارستان بهارلو تهران انجام شده است. اطلاعات بیمارانی که در بیمارستان بستری شده بودند حداقل تا زمانی که ترخیص یا فوت شدند مورد پیگیری قرار گرفتند و در نهایت با استفاده از رگرسیون کاکس عوامل مرتبط با بقا مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** در مجموع 522 بیمار وارد مطالعه شدند که 53/8 درصد آن‌ها مرد بودند و 101 نفر از آن‌ها فوت شدند. میانگین سنی افراد فوت شده 76/3 سال با انحراف معیار 8/6 سال بود. شایع‌ترین علائم بالینی بیماران در بدو بستری شدن، اختلال در تنفس (69/5 درصد)، سرفه (61/1 درصد) و تب (51/1 درصد) بود. نتایج رگرسیون کاکس نشان داد که به ازای افزایش یک سال سن، خطر مرگ 5 درصد افزایش خواهد یافت. علاوه بر این، تجویز مکمل کلسیم خطر مرگ را 35 درصد کاهش خواهد داد.

**نتیجه‌گیری:** نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز مکمل کلسیم می‌تواند با افزایش بقا سالمندان و کاهش مرگ آن‌ها در ارتباط باشد. با توجه به کمبود کلسیم در جمعیت ایرانی و از طرفی نقش محافظتی کلسیم در کووید-19، این موضوع در سالمندان بیمار حائز اهمیت است که نیاز به بررسی‌های بیشتری در آینده دارد.

**واژگان کلیدی:** سالمند، بقا، مرگ‌ومیر، کووید-19

### مقدمه

مبتلایان به این بیماری بیش از صد میلیون نفر بوده است که تقریباً 2 میلیون و 200 هزار نفر فوت شده و 74 میلیون و 500 هزار نفر بهبود یافته‌اند. در ایران نیز بیش از یک میلیون نفر به این بیماری مبتلا شدند که بیش از 57 هزار نفر جان خود را از دست داده و حدود یک میلیون نفر بهبود یافتند (4).

از آنجایی که چندابتلائی (ابتلا به چند بیماری به‌طور هم‌زمان) با

در اواخر دسامبر 2019 چندین مورد مبتلا به پنومونی غیرمعمول در ووهان (استان هوئی) چین گزارش شد (1). سازمان جهانی بهداشت (WHO)، بیماری ایجاد شده به‌وسیله سارس کووید-2 را بیماری کرونا ویروس-2019 (کووید-19) نام‌گذاری نمود (2) و در 11 مارس 2020 به‌عنوان یک بیماری همه‌گیر جهانی اعلام کرد (3). تا 30 ژانویه سال 2021 تعداد

پزشکی تهران انجام شده است (IR.TUMS.VCR.REC.1399.148). اطلاعات موردنیاز جهت انجام مطالعه از پرونده و سوابق پزشکی بیماران در بیمارستان استخراج شد. در ابتدا چکلیست جمع‌آوری اطلاعات آماده شد و بعد از آموزش فردی که استخراج داده‌ها را انجام داده است، جمع‌آوری داده‌ها مطابق چکلیست انجام شد. از آنجایی که مطالعه به صورت همگروهی گذشته‌نگر بوده است لذا بیماران از زمان بستری تا زمان ترخیص، فوت یا سانسور شدن پیگیری شده، اطلاعات و زمان دقیق ثبت شد.

بیمارانی به‌عنوان تشخیص قطعی کووید-19 وارد مطالعه شدند که حداقل یکی از علائم آزمایشگاهی و علائم رادیولوژیک کووید-19 را داشتند. جهت تأیید علائم رادیولوژیک لازم بود نمای معمول کووید-19 در سی‌تی‌اسکن (انفیلتراسیون مولتی لوبولر یک یا دوطرفه خصوصاً انفیلتراسیون نواحی پریفرال در سی‌تی‌اسکن ریه یا در رادیوگرافی قفسه صدری یا نمای glass ground در سی‌تی‌اسکن ریه) تأیید گردد. جهت تشخیص آزمایشگاهی نیز از آزمون زنجیره پلی‌مرز (آزمون پی‌سی‌آر مثبت) مثبت استفاده گردید. بنابراین تنها بیمارانی وارد مطالعه شدند که حداقل یکی از این دو مورد در آن‌ها تأیید قطعی شده باشد.

**تحلیل داده‌ها:** برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، ابتدا با استفاده از روش‌های آماری توصیفی، فراوانی و توزیع متغیرها با میانگین و انحراف معیار شرح داده شد. برای نشان دادن تفاوت در ویژگی‌های پایه و یافته‌های آزمایشگاهی بین دو گروه، از آزمون t برای متغیرهای پیوسته و آزمون کای دو برای متغیرهای طبقه‌ای استفاده شد. برای محاسبه میزان بقا از روش Kaplan-Maier و مقایسه آن در دو گروه یا بیشتر از آزمون Log-rank استفاده شد.

جهت بررسی عوامل مرتبط با مرگ و تجزیه و تحلیل نهایی از رگرسیون کاکس (مدل مخاطرات متناسب کاکس) استفاده شد که فرض می‌کند خطر رخداد پیش آمد مطابق با فرمول زیر است.

$$h(t|X) = h_0(t) \cdot \exp(\beta X)$$

در این فرمول  $t$  زمان رخداد پیش آمد،  $h_0(t)$  خطر پایه،  $\beta$  ضرایب رگرسیونی و  $X$  متغیرهای مواجهه موردسنجش می‌باشند. لازم به توضیح است از آنجایی که با استفاده از مدل مخاطره کاکس این امکان فراهم می‌شود که اثر عوامل مرتبط با مخاطره مرگ موردبررسی قرار گیرد و لذا در مطالعه حاضر فاصله زمانی بین بستری و مرگ به صورت دقیق ثبت شده است، جهت بررسی عوامل مرتبط با مرگ از این مدل استفاده گردید و نسبت خطر (Hazard Ratios) از عوامل خطر مرتبط با مرگ‌ومیر با استفاده از این مدل

افزایش سن افزایش می‌یابد (5) و افرادی که بیماری‌های زمینه‌ای از قبیل دیابت، پرفشاری خون، بیماری‌های عروق مغز و بیماری‌های قلبی عروقی دارند، نسبت به بیماری کووید-19 حساس‌تر هستند (6)، نوع شدید بیماری و مرگ در این افراد بیشتر رخ می‌دهد و بین گروه‌های سنی مختلف نیز، از نظر شدت بیماری و مرگ‌ومیر تفاوت معنی‌داری وجود دارد (7). سازمان جهانی بهداشت تخمین می‌زند که 90 درصد از کل مرگ‌های ناشی از کووید-19 در افراد بالاتر از 60 سال اتفاق می‌افتد (8). شواهد نشان می‌دهد که مهم‌ترین پیش‌بینی کننده مرگ، سن بالا است و افراد مسن نسبت به کووید-19 آسیب‌پذیرتر هستند (9). طبق نتایج یک مطالعه، 26/2 درصد افراد مبتلا به کووید-19 بالاتر از 60 سال بوده‌اند و میزان مرگ‌ومیر در بیماران 60 ساله و بالاتر (5/3 درصد) به‌طور معناداری بیشتر از بیماران زیر 60 سال (1/4 درصد) بوده است (10).

اطلاعات درباره ویژگی‌های بالینی بیماران مسن مبتلا به کووید-19، برای شناسایی درمان مناسب، مراقبت کافی و مدیریت بیماری لازم است. این مطالعه باهدف توصیف ویژگی‌های بالینی، عوامل پیش‌آگهی بیماران و بقا در افراد مسن مبتلا به کووید-19 انجام شده است که ممکن است شواهدی را برای طبقه‌بندی خطر و تصویر واضح‌تری از روند بهبود به ما ارائه داده و به پیشرفت عملکرد بالینی و کاهش مرگ‌ومیر کمک کند. از آنجایی که این مطالعه به صورت همگروهی گذشته‌نگر طراحی شده است و اطلاعات مربوط به زمان بستری و زمان مرگ بیماران در دسترس بوده است و با توجه به اینکه روش رگرسیون کاکس اطلاعات دقیق‌تری از ارتباطات زمانی بین مرگ و عوامل مرتبط با آن را به دست می‌دهد، در مطالعه حاضر از این روش استفاده شده است.

## روش کار

**نوع و جمعیت مورد مطالعه:** مطالعه حاضر یک مطالعه مشاهده‌ای و از نوع همگروهی گذشته‌نگر است که بر روی 522 نفر از بیماران سالمند بستری در بیمارستان بهارلو و مبتلا به کووید-19 انجام شده است.

**جمع‌آوری داده‌ها:** تعداد 522 مورد فرد سالمند تأیید شده کووید-19، که از اول اسفند 1398 تا دهم تیرماه 1399 در بیمارستان بهارلو به‌عنوان یکی از بیمارستان‌های مرجع کووید-19، بستری شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. این مطالعه تحت نظارت و تأیید کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم

افراد فوت‌شده در بدو بستری شدن ( $84/2 \pm 12/0$ ) به‌طور معناداری از افراد زنده مانده ( $91/5 \pm 5/4$ ) کمتر بوده ( $P=0/0001$ ) و مدت‌زمان شروع علائم تا مراجعه به مراکز درمانی و طول مدت بستری در این افراد بیشتر از زنده مانده‌ها بوده است ( $P=0/0001$ ). شایع‌ترین علائم بالینی بیماران، اختلال در تنفس ( $69/5$  درصد)، سرفه ( $61/1$  درصد) و تب ( $51/1$  درصد) بوده است و بین افرادی که زنده ماندند و فوت شدند تفاوت معنی‌داری از لحاظ سه علامت اختلال تنفس، سرفه و افت هوشیاری دیده‌شده است.

در بررسی بیماری‌های زمینه‌ای در بیماران مورد مطالعه، مشخص شده است که بیماری‌های پرفشاری خون ( $46/9$  درصد)، دیابت ( $35/6$  درصد) و قلبی عروقی ( $24/3$  درصد) به ترتیب بیشترین فراوانی را در بین بیماران داشتند و تنها تفاوت معنی‌داری از لحاظ بیماری‌های قلبی عروقی در افراد فوت‌شده و افراد زنده مانده دیده‌شده است ( $P=0/011$ ).

با توجه به اینکه استفاده از مکمل‌ها در بیماران مبتلا به کووید-19 یکی از روش‌های درمانی ذکر شده بوده است لذا در جدول شماره 3 به بررسی تجویز مکمل‌ها در بیماران پرداخته‌شده است. همان‌گونه که در جدول نشان داده‌شده است از بین مکمل‌ها، مکمل کلسیم ( $P=0/043$ ) به‌طور معناداری در زنده مانده‌ها بیشتر تجویز شده بود و این در حالی است که مکمل پتاسیم ( $P=0/012$ ) در افراد فوت‌شده به‌طور معناداری بیشتر از زنده مانده‌ها تجویز گردید.

جهت بررسی ارتباط بین عوامل مورد مطالعه با ایجاد مرگ در بیماران مبتلا، از روش رگرسیون کاکس به روش Stepwise استفاده شد. نتایج رگرسیون چند متغیره کاکس نشان داد که تنها دو متغیر سن و تجویز مکمل کلسیم در مدل معنی‌دار باقی ماندند و سایر متغیرها از مدل خارج شدند. با توجه به جدول شماره 4، نسبت مخاطره برای سن به‌عنوان عامل خطر مرتبط با مرگ در سالمندان مبتلا به کووید-19 برابر با  $1/05$  برآورد شده است ( $P=0/0001$ )، این در حالی است که تجویز مکمل کلسیم ارتباط عکس با ایجاد مرگ نشان داده است و می‌توان نقش آن را پیشگیری‌کننده در نظر گرفت، همان‌گونه که در جدول شماره 4 نشان داده‌شده است نسبت مخاطره برآورد شده برای تجویز مکمل کلسیم برای بیماران برابر  $0/65$  با فاصله اطمینان  $0/10-44/94$  برآورد گردید ( $P=0/024$ ).

نمودار شماره 1 نمودار کاپلان مایر را در کل بیماران و همچنین مقایسه میزان بقا در زنان و مردان را نشان می‌دهد. همان‌گونه که

برآورد گردید. افرادی که در طول مطالعه فوت شدند به‌عنوان پیامد اصلی در نظر گرفته شدند و فاصله زمانی بین بستری و فوت به‌عنوان زمان مورد بررسی در رگرسیون کاکس لحاظ شدند. از طرفی دیگر افرادی که مرگ برای آن‌ها رخ نداد اما در طول مطالعه به هر دلیلی گم شدند به‌عنوان سانسور شده‌ها در نظر گرفته شدند.

جهت انتخاب مرتبط‌ترین متغیرهای مستقل در مدل رگرسیون کاکس از رویکرد Stepwise در ساخت مدل استفاده‌شده و در نهایت متغیرهایی که با این رویکرد معنی‌دار شدند، در نتایج به‌عنوان متغیرهای معنی‌دار گزارش شدند.

لازم به توضیح است که یکی از پیش‌فرض‌های مهم مدل مخاطره کاکس این است که نسبت خطر در همه زمان‌ها مقداری ثابت است، یا به‌عبارت‌دیگر به زمان بستگی ندارد. جهت ارزیابی و برقراری این پیش‌فرض مهم از روش باقیمانده‌های شوئفلد<sup>1</sup> و روش گرافیکی لگاریتم خطر تجمعی<sup>2</sup> استفاده‌شده است که نشان از برقرار بودن این پیش‌فرض‌ها و امکان انجام رگرسیون کاکس در این مطالعه بوده است (11).

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه 25 و نرم‌افزار STATA نسخه 14 استفاده شد (با سطح معنی‌دار  $0/05 >$ ).

## یافته‌ها

در کل 522 نفر سالمند وارد مطالعه شدند که میانگین سنی آن‌ها برابر با  $72/8$  سال با انحراف معیار  $8/4$  سال بوده است و 281 نفر ( $53/8$  درصد) از آن‌ها مرد و مابقی زن بودند. در طول مدت مورد مطالعه 401 نفر ( $76/1$  درصد) زنده مانده و 121 نفر ( $23/1$  درصد) جان خود را در اثر بیماری کووید-19 از دست دادند. میانگین سنی افراد فوت‌شده ( $76/3 \pm 8/6$ ) به‌طور معناداری بیشتر از افراد زنده مانده ( $71/4 \pm 8/0$ ) بود ( $P=0/0001$ ). بیشتر افراد مورد مطالعه متأهل بوده‌اند ( $91/6$  درصد) و به‌طور معناداری بیشتر از مجردها زنده مانده‌اند ( $P=0/0001$ ). بین افراد زنده مانده و فوت‌شده از نظر مصرف سیگار ( $P=0/091$ ) و مواد مخدر ( $P=0/334$ )، تفاوت معناداری دیده نشد. سایر اطلاعات جمعیت شناختی کل بیماران و مقایسه بین افراد فوت‌شده و زنده مانده در جدول 1 نشان داده‌شده است. همان‌گونه که در جدول 2 نشان داده‌شده است مقدار اکسیژن

<sup>1</sup> Schoenfeld residuals method

<sup>2</sup> Cumulative Log Hazard

معنی‌دار آماری در آزمون log rank بین سه بیماری زمینه‌ای دیده نشده است، به‌جز بیماری‌های تنفسی که با توجه به نمودار کاپلان مایر و تابع بقا، بین افرادی که بیماری تنفسی داشته‌اند و افرادی که بیماری تنفسی نداشته‌اند از نظر آماری تفاوت معنی‌دار دیده شده است. اما باید توجه نمود که در مدل ادجاست شده رگرسیون کاکس بعد از تعدیل اثر سن، بیماری تنفسی ارتباط معنی‌داری با مرگ نشان نداده است.

در نمودار کل بیماران نشان داده شده است، بقا بیماران در روز دهم حدود 75 درصد بوده است در حالی که در روز بیستم بقا به 50 درصد کاهش یافته و پس از گذشت 30 روز حدود 25 درصد بیماران زنده مانده‌اند. نتایج آزمون log rank نشان داد تفاوت آماری معنی‌داری بین زنان و مردان از لحاظ تابع بقا کاپلان مایر وجود ندارد. در نمودار شماره 2 نیز سعی شد که تابع بقا کاپلان مایر در بیماران با بیماری‌های زمینه‌ای مهم مورد مقایسه قرار گیرند. همان‌گونه که در نمودار نشان داده شده است تفاوت

جدول شماره 1 - ویژگی‌های جمعیت شناختی و بالینی سالمندان مبتلا به کووید-19 در بدو بستری در بیمارستان

P-value	فوت شده (تعداد = 121)	زنده مانده (تعداد = 401)	کل افراد (تعداد = 522)	
0/0001	76/3 ± 8/6	71/4 ± 8/0	72/5 ± 8/4	سن
				جنسیت
0/102	71 (58/7) 50 (41/3)	210 (52/4) 191 (47/6)	281 (53/8) 241 (46/2)	مرد زن
0/0001	102 (84/3) 19 (15/7)	376 (93/8) 25 (6/2)	478 (91/6) 44 (8/4)	وضعیت تأهل <sup>2</sup> متأهل مجرد یا همسر فوت شده
0/091	15 (12/4) 106(87/6)	30 (7/5) 371 (92/5)	45 (8/6) 477 (91/4)	مصرف سیگار بلی خیر
0/334	12 (9/9) 109 (90/1)	29 (7/2) 372 (92/8)	41 (7/9) 481 (92/1)	مصرف مواد بلی خیر

جدول شماره 2 - علائم بالینی در بدو بستری و وجود بیماری‌های زمینه‌ای در سالمندان مبتلا به کووید-19 بستری در بیمارستان

p-value	فوت شده (تعداد = 121)	زنده مانده (تعداد = 401)	کل افراد (تعداد = 522)	
0/0001	84/2 ± 12/0	91/5 ± 5/4	89/7 ± 8/2	مقدار اکسیژن در بدو بستری
0/0001	7 (5)	4 (8)	5 (5)	مدت زمان شروع علائم تا مراجعه <sup>1</sup>
0/0001	6 (10)	6 (7)	7 (6)	طول مدت بستری <sup>1</sup>
0/0001	20 (16/5) 101 (83/5)	46 (11/5) 355 (88/5)	147 (28/2) 375 (71/8)	بستری در ای سی یو بلی خیر
0/289	67 (55/4)	200 (49/9)	267 (51/1)	علائم بیماری در بدو بستری
0/749	32 (26/4)	112 (27/9)	144 (27/6)	تب
0/636	34 (28/1)	104 (25/9)	138 (26/4)	لرز
0/004	97 (80/2)	266 (66/3)	363 (69/5)	میالژی
0/003	60 (49/6)	259 (64/6)	319 (61/1)	اختلال در تنفس
0/392	13 (10/7)	33 (8/2)	46 (8/8)	سرفه
0/540	6 (5)	26 (6/5)	32 (6/1)	استفراغ
0/0001	23 (19)	12 (3)	35 (6/7)	اسهال
				افت سطح هوشیاری

بیماری‌های زمینه‌ای

0/011	40 (33/1)	87 (21/7)	127 (24/3)	بیماری‌های قلبی و عروقی
0/482	6 (5)	27 (6/7)	33 (6/3)	بیماری‌های تنفسی
0/399	7 (5/8)	16 (4)	23 (4/4)	بیماری‌های کلیوی
0/197	63 (52/1)	182 (45/4)	245 (46/9)	پرفشاری خون
0/290	48 (39/7)	138 (34/4)	286 (35/6)	دیابت
0/559	13 (10/7)	36 (9)	49 (9/4)	سکته مغزی
0/993	3 (2/5)	10 (2/5)	13 (2/5)	بیماری‌های تیروئیدی
0/125	5 (4/1)	7 (1/7)	12 (2/3)	بیماری‌های رماتیسمی
0/676	1 (0/8)	2 (0/5)	3 (0/6)	سرطان

<sup>1</sup> میانه و اینترکوارتایل رنج گزارش شده است و اطلاعات مربوط به مدت‌زمان شروع علائم تا بستری برای 369 نفر موجود بوده است

جدول شماره 3 - مکمل‌های تجویز شده در سالمندان بستری مبتلا به کووید-19 در طول مدت بستری

P-value	فوت‌شده (تعداد = 121)	زنده مانده (تعداد = 401)	کل افراد (تعداد = 522)	
0/157	65 (53/7)	186 (46/4)	251 (48/1)	ویتامین دی
0/012	25 (20/7)	38 (9/5)	63 (12/1)	پتاسیم
0/069	28 (23/1)	64 (16)	92 (17/6)	منیزیم
0/043	58 (47/9)	234 (58/4)	292 (55/93)	کلسیم

جدول شماره 4 - عوامل مرتبط با مرگ در سالمندان مبتلا به کووید-19 با استفاده از رگرسیون کاکس

P-value	فاصله اطمینان	نسبت خطر	
0/0001	1/02 – 1/06	1/05	سن
0/024	0/44 – 0/94	0/65	مکمل کلسیم

## بحث

مطالعه حاضر باهدف بررسی میزان بقا در بیماران سالمند بستری شده با تشخیص کووید-19 و عوامل مرتبط با مرگ در بیمارستان بهارلو تهران انجام شد. همان‌گونه که نتایج مطالعه نشان داد در بین عوامل مورد بررسی در مطالعه حاضر بعد از تعدیل اثر متغیرهای مختلف تنها دو متغیر سن و تجویز کلسیم ارتباط معنی‌دار با ایجاد مرگ در مبتلایان سالمند نشان داد.

مطالعات بسیاری در دنیا نشان داده‌اند که سن یک عامل خطر مهم برای ایجاد مرگ در مبتلایان به کووید-19 محسوب می‌شود و بسیاری از آن‌ها نشان داده‌اند که افراد مسن‌تر شانس مرگ بیشتری دارند (۱۱،۱۲). اگرچه طبق مطالعات، میزان مرگ‌ومیر در افراد مسن همچنان بالا است باین‌وجود محققین زیادی در حال تحقیق در خصوص عوامل حمایت از بقا در بیماران مسن کووید-19 هستند. مطالعات مختلف گزارش‌ها مختلفی از دلایل ارتباط سن و مرگ در کووید-19 را بیان کرده‌اند، برای مثال در مطالعه فانگ ذکر شد که شدت بیماری به‌طور معنادار با جنس مرد و سن بالا در ارتباط است (13) یا در مطالعه دیگری نشان داده شد که سن بالاتر، میزان بقا را در بیماران مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) کاهش می‌دهد (14). محققین دیگری معتقدند که افزایش سن با نقص در پاسخ سیستم ایمنی بدن به عوامل بیماری‌زا و انتشار نامنظم واسطه‌های التهابی همراه است که منجر به نارسایی اندام‌ها و مرگ می‌شود (15، 16). در بیماران کووید-19 نیز، بالا رفتن سن و بیماری‌های همراه، می‌تواند باعث تسریع در التهاب شده و درنهایت منجر به مرگ شود (17).

در مطالعه حاضر، بعضی از نشانه‌های بالینی و همچنین بیماری‌های زمینه‌ای در بیماران که فوت شدند به‌طور معناداری بیشتر بوده است، به‌طور مثال سرفه در افراد زنده مانده بیشتر دیده‌شده است و بیماری‌های قلبی عروقی به‌طور معناداری در میان افراد غیرزنده در مقایسه با بازماندگان بیشتر بود. اما درنهایت بعد از تعدیل اثر سن (به‌عنوان متغیر مخدوش‌کننده قوی) تأثیر سایر متغیرها از بین رفته است. می‌توان این‌گونه نتیجه‌گیری کرد که تفاوت معنی‌دار دیده‌شده در بین علائم بالینی در بیماران فوت‌شده و فوت نشده نیز به دلیل تفاوت در گروه‌های سنی متفاوت برای وجود این علائم بوده است، به این معنی که افراد مسن‌تر این علائم را بیشتر نشان داده‌اند و مرگ بالاتر در واقع به

دلیل سن بالا بوده است نه به دلیل وجود علائم بالینی متفاوت در افراد فوت‌شده و زنده مانده. اما در خصوص این موضوع مطالعات مختلف نتایج مختلفی نشان داده‌اند؛ در مطالعه‌ای که تمپرونی و همکاران در ایتالیا انجام دادند، 85 درصد بیماران بالای 50 سال بودند، شایع‌ترین علائم بالینی شامل تب (90درصد)، سرفه (56 درصد) و تنگی نفس (34درصد) بود و فشارخون بالا در 11درصد از بیماران مشاهده‌شده بود (18). در مطالعه‌ای نشان داده شد که علائم اختصاصی کووید-19 در بیماران مسن کمتر از بیماران جوان است و علائم غیرمعمول در بیماران مسن کووید-19 بیشتر است (19). بیماری مزمن کلیه به‌طور معناداری در ارتباط با مرگ دیده‌شده است ( $95\% \text{ CI}=3/1-16/0, \text{RR}=7/1$ )

در یک مطالعه مروری نیز نشان داده شد، بیماران مبتلا به بیماری کووید-19 که دارای بیماری‌های هم‌زمان مانند فشارخون یا دیابت هستند، به نوع شدیدتر بیماری مبتلا می‌شوند. همچنین در بیماران مسن، به‌ویژه افراد بالای 65 سال و مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای، میزان پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) و مرگ‌ومیر ناشی از بیماری کووید-19 بیشتر بوده است (20). در مطالعه می، دیده شد که فشارخون بالا شایع‌ترین (54/3 درصد) و تنها عاملی است که به‌طور معنی‌داری با بقا بیماری ارتباط دارد (21).

همان‌گونه که در قسمت نتایج توضیح داده شد در مطالعه حاضر علاوه بر سن، تجویز مکمل کلسیم نیز به‌طور معناداری به‌عنوان یک عامل پیشگیری‌کننده مرگ دیده شد. به نظر می‌رسد یافته حاضر با نتایج مطالعات دیگر همخوانی دارد. برای مثال در پژوهشی که توسط یانگ و همکاران انجام شد، نشان داده شد که بیماران با سطح کلسیم پایین به نوع شدیدتری از کووید-19 مبتلا می‌شوند و پذیرش در ICU، عملکرد غیرطبیعی ریوی یا آسیب کبدی در این افراد در مقایسه با بیماران با سطح کلسیم نرمال، بیشتر است (22). علاوه براین در مطالعات دیگری نیز مشاهده شد که هیپوکلسمی در بین بیماران کووید-19، نتیجه بدتر را پیش‌بینی کرده و با پیامد بالینی ضعیف در بیماران بستری و مرگ‌ومیر بالاتری همراه است (23-25). سطح کلسیم پایین ممکن است عوارض قلبی عروقی و عصبی کووید-19 را تشدید کند (26). گزارش‌ها نشان داد که 70 درصد بیماران حاد دچار کاهش سطح کلسیم سرم شده‌اند که با پیش‌آگهی ضعیفی همراه است. چندین مطالعه اخیر شواهدی را ارائه کرده‌اند که نشان می‌دهد استفاده از مسدودکننده‌های کانال کلسیم، به‌ویژه

مطالعه حاضر مانند همه مطالعات محدودیت‌هایی داشته است که ممکن است در نتایج مطالعه تأثیرگذار باشد. یکی از مهم‌ترین محدودیت‌های مطالعه، استفاده از اطلاعات پرونده بیماران است که در موارد زیادی نقص پرونده‌ها و ناخوانا بودن آن‌ها سبب شده است افراد از مطالعه خارج شوند. یکی دیگر از مشکلات، عدم دسترسی به اطلاعات کامل درمانی و آزمایشگاهی بیماران در مطالعه بوده است که می‌تواند در نحوه نتیجه‌گیری و آنالیز تأثیرگذار باشد. پیشنهاد می‌شود مطالعات بیشتر با حجم نمونه بالاتر و اطلاعات کامل‌تر بیماران انجام پذیرد.

اما علاوه بر موارد بالا، باید اشاره نمود که مطالعه حاضر نقاط قوت مهمی نیز دارد که مهم‌ترین آن همگروهی بودن مطالعه و در دسترس بودن اطلاعات زمانی بین بستری و مرگ است. علاوه بر این تاکنون تعداد مطالعاتی که در کشور به‌صورت ویژه در سالمندان انجام‌شده باشند بسیار کم است که می‌تواند نشان از اهمیت مطالعه حاضر باشد. از طرف دیگر باید ذکر نمود که بیماران واردشده در مطالعه حاضر از بیمارستانی انتخاب‌شده است که به‌عنوان مرجع ارسال بیماران کووید-19 معرفی شده است، بنابراین تنوع بیماران بستری در بیمارستان می‌تواند به‌اندازه‌ای باشد که نماینده مناسبی از بیماران سالمند کووید-19 باشد.

### نتیجه‌گیری

طبق نتایج مطالعه حاضر مهم‌ترین عامل مرتبط با مرگ در سالمندان سن است، به‌طوری‌که با افزایش سن، درصد مرگ در آن‌ها افزایش می‌یابد. یافته مهم‌تر این بوده است که تجویز مکمل کلسیم به‌صورت مستقل از سن، می‌تواند مرگ در این گروه از بیماران را کاهش دهد. البته این نتیجه‌گیری را می‌توان با کمبود کلسیم در سالمندان ایرانی مرتبط دانست که نیاز به بررسی‌های بیشتر در مطالعات آتی دارد. بقا بیماران با گذشت زمان کاهش یافته است. با توجه به اینکه شناسایی ویژگی‌های بالینی مؤثر بر پیش‌آگهی بقای بیماری کووید-19 و نقش آن‌ها در شدت سیر بیماری در محافظت از افراد مسن بسیار مهم است، با تشخیص عوامل مؤثر در تشدید بیماری کووید-19 و ارتباط آن‌ها با میزان بقا، می‌تواند در پیش‌بینی زودرس بیماران مسن با خطر بالا کمک‌کننده باشد. در مطالعه حاضر به نظر می‌رسد دو متغیر مهم که می‌توانند به‌صورت مستقل در مرگ در ارتباط باشند سن و تجویز مکمل کلسیم است که لازم است در جمعیت‌های بزرگ‌تر نیز مورد بررسی قرار گیرد.

آلوده‌یپین و نیفدیپین، می‌تواند باعث کاهش مرگومیر ناشی از کووید-19 شود. علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که هیپوکلسمی (میزان کلسیم یونیزه شده سرم) با شدت بیماری کووید-19 ارتباط دارد. هم‌اثر بخشی کلسیم کانال بلوکرها به‌عنوان درمان ضدویروسی و هم‌ارتباط مثبت هیپوکلسمی با مرگومیر، برای بسیاری از ویروس‌های دیگر نیز اثبات‌شده است، اما نقش سطح غیرطبیعی کلسیم در کووید-19 ناشناخته است (22,26).

در مطالعه حاضر مشاهده شد که ویتامین D تأثیری بر بقا بیماران ندارد، در صورتی‌که در مطالعه آنویلر و همکاران نشان داده شد که دریافت ویتامین D3 در طی بیماری کووید-19 یا درست قبل از آن، نسبت به مرگومیر دارای اثر محافظتی است (27) و همچنین در چند مطالعه مشاهده شد که مصرف مکمل ویتامین D با کاهش مرگومیر و بهبود نتیجه کووید-19 همراه است (28,29)، اما از آنجایی‌که تعداد مطالعاتی که به بررسی اثر ویتامین D به‌صورت ویژه در سالمندان پرداخته باشند بسیار کم است، شاید لازم باشد مطالعات آتی در این خصوص بررسی‌های بیشتری انجام دهند تا مشخص شود که آیا ممکن است ویتامین D اثر متفاوتی در سالمندان نسبت به جوان‌ترها نشان دهد یا خیر.

در نهایت باید بیان نمود که در مطالعه حاضر نشان داده‌شده است که احتمال بقا بیماران با گذشت زمان کاهش یافته و پس از گذشت 20 روز به نصف می‌رسد. در مطالعه‌ای بقای بیماران مبتلا به کووید-19 با میانگین سنی 51/4 سال، در روز دهم 90 درصد و در روز بیستم حدود 80 درصد بود (30). در مطالعه سانتوز و همکاران، بقای کلی بیماران مبتلا به کووید-19 در روز پنجم 79/2 درصد، در روز دهم 59/2 بود. بقای بیماران بالای 68 سال در روز پنجم 69/2 درصد و در روز دهم 45/4 درصد بود (31). در مطالعه تیان و همکاران مشخص شد که بقا بیماران با میانه سنی 64 سال، در روز دهم حدود 97 درصد و در روز بیستم 80 درصد بود. بقا بیماران که آنتی‌بیوتیک دریافت کردند با بیماران که آنتی‌بیوتیک دریافت نکردند در روز دهم تفاوت چندانی نداشت ولی در روز بیستم بقا بیماران که آنتی‌بیوتیک مصرف کرده بودند بیش از 90 درصد و افرادی که آنتی‌بیوتیک مصرف نکرده بودند حدود 80 درصد بود (32). مجموع مقایسه بقای بیماران سالمند در بیمارستان بهارلو با سایر نتایج در کشورهای دیگر نشان می‌دهد که احتمال بقا و زنده‌بودن بیماران با دیگر کشورها خیلی متفاوت و کم نیست که نشان‌دهنده مدیریت درمانی و بالینی مناسب بیماران بستری در ایران نسبت به سایر کشورها است.

## تشکر و قدردانی

مساعدت‌های انجام‌شده در طول دوره پژوهش، تقدیر و تشکر می‌نمایند. شایان‌ذکر است که نویسندگان هیچ‌گونه تضاد منافی با سازمان و یا اشخاص دیگر ندارند.

بدین‌وسیله نویسندگان این پژوهش از واحد توسعه تحقیقات بالینی (CRDU) بیمارستان بهارلو و مرکز تحقیقات خواب شغلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، جهت پشتیبانی، همکاری و

## منابع

- Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020; 39: 1011-9.
- Yu C, Lei Q, Li W, Wang X, Li W, Liu W. Epidemiological and clinical characteristics of 1663 hospitalized patients infected with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center experience. *Journal of infection and public health*. 2020; 13: 1202-9.
- Feng W, Zong W, Wang F, Ju S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a review. *Molecular cancer*. 2020; 19: 1-14.
- COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC. 2021; Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries%20%20>
- Libertini G, Corbi G, Cellurale M, Ferrara N. Age-related dysfunctions: evidence and relationship with some risk factors and protective drugs. *Biochemistry (Moscow)*. 2019; 84: 1442-50.
- Li J-Y, You Z, Wang Q, Zhou Z-J, Qiu Y, Luo R, et al. The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future. *Microbes and infection*. 2020; 22: 80-5.
- Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*. 2020.
- Kluge H. Older people are at highest risk from COVID-19, but all must act to prevent community spread. *World Health Organization for Europe*. 2020.
- Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *Journal of Infection*. 2020; 80: 639-45.
- Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of travel medicine*. 2020.
- Fleming TR, Lin D. Survival analysis in clinical trials: past developments and future directions. *Biometrics*. 2000; 56: 971-83.
- Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M. Age and multimorbidity predict death among COVID-19 patients: results of the SARS-RAS study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertension*. 2020; 76: 366-72.
- Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging*. 2020; 12: 12493-503.
- Suchyta MR, Clemmer TP, Elliott CG, Orme Jr JF, Weaver LK. The adult respiratory distress syndrome: a report of survival and modifying factors. *Chest*. 1992; 101: 1074-9.
- Lara PC, Macías-Verde D, Burgos-Burgos J. Age-induced NLRP3 Inflammasome over-activation increases lethality of SARS-CoV-2 pneumonia in elderly patients. *Aging and disease*. 2020; 11: 756.
- Dorshkind K, Swain S. Age-associated declines in immune system development and function: causes, consequences, and reversal. *Current opinion in immunology*. 2009; 21: 404.
- Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Frontiers in immunology*. 2020; 11: 1446.
- Temperoni C, Grieco S, Pasquini Z, Canovari B, Polenta A, Gnudi U, et al. Clinical characteristics, management and health related quality of life in young to middle age adults with COVID-19. *BMC Infectious Diseases*. 2021 2021/02/01; 21: 134.
- Martin-Sánchez FJ, Del Toro E, Cardassay E, Carbó AV, Cuesta F, Vígara M, et al. Clinical presentation and outcome across age categories among patients with COVID-19 admitted to a Spanish Emergency Department. *European geriatric medicine*. 2020; 11: 829-41.
- Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2020 2020/08/01; 2: 1069-76.
- Mei Q, Wang AY, Bryant A, Yang Y, Li M, Wang F, et al. Survival Factors and Metabolic Pathogenesis in Elderly Patients (≥65) With COVID-19: A Multi-Center Study. *Frontiers in Medicine*. [Original Research]. 2021 2021-January-07; 7(1035).
- Zhou X, Chen D, Wang L, Zhao Y, Wei L, Chen Z, et al. Low serum calcium: a new, important indicator of COVID-19 patients from mild/moderate to severe/critical. *Bioscience reports*. 2020.
- Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Mao MA, Kittanamongkolchai W, Sakhuja A, Erickson SB. Impact of admission serum calcium levels on mortality in hospitalized patients. *Endocrine research*. 2018; 43: 116-23.
- Akirov A, Gorshtein A, Shraga-Slutsky I, Shimon I. Calcium levels on admission and before discharge are associated with mortality risk in hospitalized patients. *Endocrine*.
- Liu J, Han P, Wu J, Gong J, Tian D. Prevalence and predictive value of hypocalcemia in severe COVID-19 patients. *Journal of infection and public health*. 2020; 13: 1224-8.
- Di Filippo L, Formenti AM, Rovere-Querini P, Carlucci M, Conte C, Ciceri F, et al. Hypocalcemia is highly prevalent and predicts hospitalization in patients with COVID-19. *Endocrine*. 2020; 68: 475-8.
- Annweiler C, Hanotte B, de l'Eprevier CG, Sabatier J-M, Lafaie L, Célarié T. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2020; 204: 105771.
- Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. Vitamin D deficiency and outcome of COVID-19 patients. *Nutrients*. 2020; 12: 2757.
- Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2020.
- Emami A, Javanmardi F, Akbari A, Kojuri J, Bakhtiari H, Rezaei T, et al. Survival rate in hypertensive patients with COVID-19. *Clinical and experimental hypertension*. 2021;



- 43: 77-80.
31. Santos MM, Lucena EE, Lima KC, Brito AA, Bay MB, Bonfada D. Survival and predictors of deaths of patients hospitalised due to COVID-19 from a retrospective and multicentre cohort study in Brazil. *Epidemiology & Infection*. 2020; 148.
  32. Tian R, Wu W, Wang C, Pang H, Zhang Z, Xu H, 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: 1-8.

# Investigating the Survival-Related Factors in the Hospitalized Elderly Patients with Covid-19

Faraji N<sup>1</sup>, Alizadeh NS<sup>2</sup>, Akrami M<sup>3</sup>, Kheyri Z<sup>4</sup>, Hosamirudsari H<sup>5</sup>, Zarei Jalalabadi N<sup>6</sup>, Akbarpour S<sup>7</sup>, Arefi M<sup>8</sup>, Taghizadeh F<sup>9</sup>, Mohammadnejad S<sup>10</sup>, Goudarzi F<sup>10</sup>

1- Assistant Professor of Internal Medicine, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Pharm D, Clinical Pharmacy Specialist, Baharloo Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Assistant Professor of Anesthesiology, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Assistant Professor of Gastroenterology and Hepatology, Baharlou Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5- Associate Professor of Infectious Diseases, Department of Infectious Diseases, Baharlou Hospital, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

6- Assistant Professor of Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Imam Khomeini Hospital Complex, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

7- Research Assistant Professor of Epidemiology, Occupational Sleep Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

8- Associate Professor of Internal Medicine, Department of Forensic Medicine, Baharlou Hospital, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

9- Bachelor of Psychology, Baharloo Hospital, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

10- MSc Epidemiology, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding author:** Godarzi F, goudarzif@razi.tums.ac.ir

(Received 11 February 2021; Accepted 10 March 2021)

**Background and Objectives:** Reports indicates a higher mortality rate of Covid-19 in the elderly. A limited number of studies have been performed on elderly patients in Iran. In the present study, we investigated the clinical features and survival of elderly patients with Covid-19 in Baharloo Hospital, Tehran, Iran.

**Methods:** This retrospective cohort study was conducted on the data of elderly patients with Covid-19 admitted to Baharloo Hospital, Tehran, Iran. The data of the hospitalized patients were followed until discharge or death. Finally, survival-related factors were analyzed using Cox regression.

**Results:** A total of 522 patients were enrolled in the study, of whom 53.8% were male and 101 died. The mean age of the deceased was 76.3 years, with a standard deviation of 8.6 years. The most common clinical symptoms at the time of admission were respiratory distress (69.5%), cough (61.1%), and fever (51.1%). Cox regression results showed that the risk of death increased by 5% for each one-year increase in age. In addition, calcium supplementation reduced the risk of death by 35%.

**Conclusion:** The results of the present study showed that calcium supplementation could be associated with increased survival of the elderly and reduced mortality. Due to calcium insufficiency in the Iranian population and the protective role of calcium in Covid-19, this issue is essential in the elderly patients warranting further investigation in the future.

**Keywords:** Elderly, Survival, Mortality, Covid-19