

## The Application of Principal Component Regression in Modeling the Factors Associated with Mortality from COVID-19 during the Seventh Peak of the Pandemic

Farideh Khosravi<sup>1</sup> , Maryam Salari<sup>2</sup>, Jamshid Jamali<sup>3</sup> 

### Original Article

#### Abstract

**Background:** The seventh peak represented the latest surge of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in Iran, predominantly characterized by Omicron subvariants. Due to the complex interplay of various factors contributing to COVID-19 mortality, employing an advanced statistical technique such as principal component regression (PCR) allows for the categorization and evaluation of these variables while improving predictive accuracy and mitigating issues such as multicollinearity often encountered with traditional regression methods.

**Methods:** In this cross-sectional study, data from 8994 patients were extracted from the Medical Care Monitoring Center (MCMC) of hospitals affiliated with Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, covering the period from July to September 2022. Principal component logistic regression was employed to identify significant factors associated with patient mortality. Data analysis was done using SPSS software at a significance level of 0.05.

**Findings:** The mean age of participants was  $50.87 \pm 28.30$  years. Statistically significant associations were found between several variables including drug use, COVID-19 test results, high fever, respiratory distress, decreased level of consciousness, gastrointestinal symptoms, intubation status, oxygen saturation (PO<sub>2</sub>) levels, chronic blood diseases, and histories of hypertension (HTN), cancer, and diabetes with patient mortality ( $P < 0.05$ ). In the regression model, the components of respiratory factors and underlying factors increased the chance of death by 62% and 15%, respectively, with confidence intervals (CIs) of 1.41-1.86 and 1.01-1.30, respectively. Besides, the components of intubation and temperature increased the chance of death by 2.47 times with a CI of 2.10-2.89 ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Identifying risk factors is essential for healthcare providers to recognize vulnerable patient subpopulations, enhance the quality of care, prioritize treatment interventions, and effectively allocate resources.

**Keywords:** COVID-19; Regression analysis; Risk factors; Mortality; Iran

**Citation:** Khosravi F, Salari M, Jamali J. The Application of Principal Component Regression in Modeling the Factors Associated with Mortality from COVID-19 during the Seventh Peak of the Pandemic. J Health Syst Res 2025; 21(2): 216-24.

1- PhD Student, Student Research Committee AND School of Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Assistant Professor, Department of Biostatistics, School of Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- Associate Professor, Social Determinants of Health Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

**Corresponding Author:** Jamshid Jamali; Associate Professor, Social Determinants of Health Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran; Email: jamalij@mums.ac.ir

## کاربرد رگرسیون مؤلفه اصلی در مدل‌بندی عوامل مرتبط بر مرگ و میر ناشی از بیماری کووید ۱۹ در پیک هفتم پاندمی

فریده خسروی<sup>۱</sup>، مریم سالاری<sup>۲</sup>، جمشید جمالی<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** پیک هفتم بیماری کرونا نشان دهنده جدیدترین موج همه‌گیری کووید ۱۹ در ایران می‌باشد که به طور عمده توسط زیرشاخه‌های امیکرون مشخص می‌شود. با توجه به تأثیر متقابل عوامل مرتبط در مرگ و میر ناشی از کووید ۱۹، استفاده از یک تکنیک آماری پیشرفته مانند رگرسیون لجستیک مؤلفه اصلی، امکان طبقه‌بندی و ارزیابی این متغیرها را فراهم می‌کند و در عین حال، دقت پیش‌بینی را بهبود می‌بخشد و مسایلی مانند چند خطی بودن که اغلب در رگرسیون سنتی وجود دارد را کاهش می‌دهد.

**روش‌ها:** در این مطالعه مقطعی، داده‌های ۸۹۹۴ بیمار از سامانه پایش داده‌های مراقبت‌های درمانی بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد در بازه زمانی تیر تا شهریور سال ۱۴۰۱ استخراج گردید. جهت شناسایی مهم‌ترین عوامل مرتبط بر مرگ بیماران، از رگرسیون لجستیک مؤلفه اصلی استفاده شد. داده‌ها در نرم‌افزار SPSS و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** میانگین سنی شرکت‌کنندگان،  $50/87 \pm 28/30$  سال بود. ارتباط معنی‌داری بین چندین متغیر از جمله مصرف مواد مخدر، تست کووید ۱۹، وجود تب بالا، دیسترس تنفسی، کاهش سطح هوشیاری، علائم گوارشی، اینتوباسیون، میزان PO<sub>2</sub>، بیماری مزمن خون، سابقه پرفشاری خون، سرطان و دیابت با مرگ بیماران به دست آمد ( $P < 0/05$ ). در مدل رگرسیونی، مؤلفه‌های فاکتورهای تنفسی و زمینه‌ای به ترتیب ۶۲ و ۱۵ درصد با فواصل اطمینان ۱/۸۶-۱/۴۱ و ۱/۳۰-۱/۰۱ و مؤلفه‌های اینتوباسیون و درجه حرارت، شانس مرگ و میر را ۲/۴۷ برابر با فاصله اطمینان ۲/۸۹-۲/۱۰ افزایش داد ( $P < 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** شناسایی عوامل خطر برای ارابه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی ضروری است تا زیرجمعیت‌های بیماران آسیب‌پذیر را شناسایی نمایند، کیفیت مراقبت را افزایش دهند، مداخلات درمانی را اولویت‌بندی کنند و منابع را به طور مؤثر تخصیص دهند.

**واژه‌های کلیدی:** کووید ۱۹؛ آنالیز رگرسیون؛ عوامل خطر؛ مرگ و میر؛ ایران

**ارجاع:** خسروی فریده، سالاری مریم، جمالی جمشید. کاربرد رگرسیون مؤلفه اصلی در مدل‌بندی عوامل مرتبط بر مرگ و میر ناشی از بیماری کووید ۱۹ در پیک هفتم پاندمی. مجله تحقیقات نظام سلامت ۱۴۰۴؛ ۲۱(۲): ۲۲۴-۲۱۶

تاریخ چاپ: ۱۴۰۴/۴/۱۵

پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۷/۲۵

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۱۰/۷

بالای انتشار، از دیگر انواع کرونا ویروس‌ها، خطر انتقال بالاتری داشت. پس از شیوع در چین، این بیماری در سراسر جهان گسترش یافت. از اوایل آوریل سال ۲۰۲۰، تعداد گزارش شده بیماران کووید ۱۹ در ایالات متحده آمریکا و پس از آن اسپانیا، ایتالیا، آلمان، فرانسه و چین بالاترین آمار را داشت (۴). گروهی از بیماران با تب، سرفه، تنگی نفس و برخی علائم دیگر پذیرش شدند. پاندمی این ویروس در ایران به طور رسمی در تاریخ ۳۰ بهمن سال ۱۳۹۸ برای اولین بار در شهر قم تأیید گردید و حدود دو هفته بعد وزارت بهداشت ایران اعلام کرد که این ویروس تمام استان‌های ایران را فراگرفته است. WHO تا تاریخ ۲ اوت سال ۲۰۲۳ (۱۱ مرداد سال ۱۴۰۲) تعداد فوت‌شدگان ناشی از این ویروس را در سطح جهانی ۶۹۵۳۷۴۳ نفر و در ایران ۱۴۶۳۱۱ نفر اعلام نمود که رقم بالایی می‌باشد (۵). ویروس SARS-CoV-2 در درجه اول

### مقدمه

در دسامبر سال ۲۰۱۹، سازمان بهداشت جهانی (WHO) یا World Health Organization) در مورد ظهور موارد ذات‌الریه با علت ناشناخته در شهر ووهان چین هشدار داد (۱). تا پایان ژانویه سال ۲۰۲۰، ۹۷۲۰ مورد کووید ۱۹ در سراسر چین با ۱۵۲۳۸ مورد مشکوک و ۲۱۳ مورد مرگ تأیید شد و در ۳۰ ژانویه سال ۲۰۲۰، WHO آن را یک وضعیت اضطراری بهداشت عمومی با نگرانی بین‌المللی اعلام کرد (۲، ۳). عامل به وجود آورنده یک کروناویروس جدید به نام Severe acute respiratory syndrome-2 Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) بود که با یک همه‌گیری گسترده جهانی، موجب بیماری و مرگ و میر شد. این بیماری تنفسی به دلیل قدرت

۱- دانشجوی دکتری تخصصی، کمیته تحقیقات دانشجویی و دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- استادیار، گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

نویسنده مسؤول: جمشید جمالی؛ دانشیار، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

Email: jamalij@mums.ac.ir

بیمارستان‌های تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی مشهد از ابتدای تیر تا پایان شهریور سال ۱۴۰۱ از سامانه Medical Care Monitoring Center (MCMC) و سیستم اطلاعات بیمارستانی (Hospital information system) یا HIS دریافت شد. با شیوع کووید ۱۹ فرم ثبت مشخصات بیماران مبتلا به سندرم حاد تنفسی در این سامانه طراحی و کلیه بیمارستان‌های سطح کشور موظف به تکمیل اطلاعات بیماران محتمل و قطعی کووید ۱۹ در آن شدند. فرم ثبت اطلاعات بیماران شامل مشخصات دموگرافیک، اطلاعات هویتی، بیماری‌های زمینه‌ای، علایم بیماری، تاریخ مراجعه، نتایج تست Polymerase chain reaction (PCR)، نتیجه سی‌تی‌اسکن ریه، تاریخ ترخیص یا فوت و نام بخش بستری بود. اطلاعات پزشکی پس از ثبت توسط پزشک در پرونده بیمار، توسط پرستاران و کارشناسان مدارک پزشکی در سامانه MCMC ثبت گردید. اطلاعات این سامانه در خصوص بیماری کووید ۱۹ یکی از اصلی‌ترین منابع تحلیل و رصد وضعیت پاندمی در ایران به شمار می‌رود.

در تحلیل دو متغیره، به منظور ارزیابی ارتباط بین مرگ و میر بیماران و متغیرهای کیفی مرتبط با آن، از آزمون‌های  $\chi^2$  و Fisher's exact استفاده گردید. برای دسته‌بندی و ارزیابی هم‌زمان کلیه متغیرها با مرگ و میر بیماران از رگرسیون لجستیک مؤلفه اصلی استفاده شد. جهت ارزیابی برازش یک مدل رگرسیون لجستیک، از منحنی Relative Operating Characteristic (ROC) استفاده می‌شود که از اندازه‌گیری هم‌زمان حساسیت (مثبت واقعی) و ویژگی (منفی واقعی) برای تمام نقاط برش استفاده می‌کند. مقادیر بزرگ‌تر سطح زیر منحنی ROC نشان دهنده تناسب بهتر می‌باشد. دقت برازش مدل رگرسیون لجستیک مؤلفه اصلی با استفاده از منحنی ROC ارزیابی گردید. داده‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۵ (IBM Corporation, version 25, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.  $P < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

اطلاعات مربوط به ۸۹۹۴ بیمار در سامانه ثبت شده بود. بر اساس این اطلاعات، میانگین سنی بیماران  $28/3 \pm 50/87$  سال به دست آمد. میانگین سنی در بیماران که بر اثر کووید ۱۹ فوت کرده بودند ( $19/7 \pm 72/9$  سال) به طور معنی‌داری بالاتر از سایر بیماران ( $28/3 \pm 50/3$  سال) بود. ارتباط معنی‌داری بین جنسیت و مرگ بر اثر کووید ۱۹ مشاهده نشد ( $P = 0/89$ ). بیشترین علایم گزارش شده در بیماران کووید ۱۹ به ترتیب دیسترس تنفسی ( $38/6$  درصد)، سرفه ( $22/6$  درصد) و درد عضلانی و تب ( $15/1$  درصد) بود. ارتباط بین اطلاعات دموگرافیک و برخی علایم بیماران با مرگ بر اثر کووید ۱۹ در جدول ۱ ارائه شده است.

بر اساس نتایج آزمون  $\chi^2$ ، ارتباط معنی‌داری بین مصرف مواد مخدر، تست کووید ۱۹، تب، دیسترس تنفسی و کاهش سطح هوشیاری با مرگ بیماران گزارش گردید ( $P < 0/05$ ). جدول ۲ به بررسی ارتباط علایم بالینی و سوابق بیماران با مرگ بر اثر کووید ۱۹ را نشان می‌دهد.

بر اساس نتایج آزمون  $\chi^2$ ، ارتباط معنی‌داری بین علایم گوارشی بیماران، اینتوباسیون، میزان  $PO_2$ ، بیماری مزمن خون، سابقه پرفشاری خون، سرطان و دیابت با مرگ بر اثر بیماری کووید ۱۹ وجود داشت ( $P < 0/05$ ).

بر سیستم تنفسی تأثیر می‌گذارد؛ اگرچه سایر سیستم‌های عضو نیز درگیر هستند. علایم مرتبط با عفونت دستگاه تنفسی تحتانی از جمله تب، سرفه خشک و تنگی نفس، در سری موارد اولیه از زوهران چین گزارش شد (۶). علاوه بر این، سردرد، سرگیجه، ضعف عمومی، استفراغ و اسهال مشاهده گردید (۷). این بیماری می‌تواند کشنده باشد. تعداد فزاینده‌ای از بیماران مبتلا به بیماری‌های شدید در سراسر جهان تسلیم شدند. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داد که مرگ و میر در افراد مسن بیشتر (۸) و بروز آن در کودکان بسیار کمتر بود (۹). بر اساس داده‌های مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌های چین (CDC یا Centers for Disease Control and Prevention)، از فوریه سال ۲۰۲۰، کودکان کمتر از ۱۰ سال و در محدوده سنی ۱۱ تا ۱۹ سال، ۱ درصد از کل موارد را به خود اختصاص دادند (۱۰). یکی از عوامل مخدوش‌کننده این است که مدارس در چین در بیشتر زمان‌های همه‌گیری به دلیل تعطیلات سال نو چینی بسته بودند که ممکن است به کمتر در معرض قرار گرفتن کودکان کمک کند.

نتایج پژوهشی با هدف بررسی عوامل مؤثر بر اتخاذ رفتارهای محافظتی به ویژه در زمینه بیماری‌های همه‌گیر نشان داد که زنان نسبت به مردان حدود ۵۰ درصد بیشتر احتمال دارد که رفتارهای غیر دارویی مانند شستن دست‌ها، استفاده از ماسک صورت و اجتناب از شلوغی را انجام دهند که ممکن است تا حدی مسؤول باشد (۱۱). به نظر می‌رسد با توجه به این که این بیماری اکتسابی است و مردان به دلیل شرایط کاری در جامعه حضور بیشتری دارند، در برخی از کشورها مانند ایران احتمال ابتلا به این بیماری بیشتر است (۱۲).

بر اساس مطالعات صورت گرفته، عوامل متعددی از جمله بیماری‌های زمینه‌ای، جمعیت‌شناختی، زمان تشخیص بیماری و... با میزان مرگ و میر ناشی از این بیماری مرتبط است. عوامل خطر علت اصلی بیماری نیستند، اما نشان دهنده همبستگی هستند؛ بدین معنی که می‌توانند خطر ابتلا به بیماری را افزایش دهند. تحقیقاتی که در ایران به منظور مدل‌بندی عوامل مرتبط بر مرگ و میر ناشی از بیماری کووید ۱۹ پرداخته‌اند، اغلب از روش‌های معمول آنالیز داده‌ها همچون آزمون‌های  $\chi^2$  یا Logistic regression استفاده کرده‌اند. با توجه به تعدد عوامل مرتبط بر مرگ و میر، استفاده از این روش‌ها محدودیت‌های خاص خود را دارد. رگرسیون لجستیک مؤلفه اصلی یک جایگزین قدرتمند برای روش‌های رگرسیون سنتی به ویژه در سناریوهایی که شامل داده‌های با ابعاد بالا و هم‌خطی هستند، ارائه می‌کند و توانایی آن در کاهش ابعاد، افزایش قابلیت تفسیر و بهبود عملکرد پیش‌بینی، آن را به ابزار ارزشمندی در تجزیه و تحلیل آماری تبدیل می‌کند.

آخرین پیک پاندمی کووید ۱۹ در ایران، پیک هفتم این بیماری و سوبیه شایع در این پیک، زیرسویه‌های امیکرون بود. از جمله عمده‌ترین علایم این زیرسویه‌ها می‌توان به آبریزش بینی و چشم، تب، بدن درد، کلافگی، درد چشم یا سردرد، اختلال در حس بویایی و چشایی، تنگی نفس، سرفه، خس‌خس و سنگینی سینه و در برخی موارد اسهال و استفراغ اشاره نمود. هدف از انجام پژوهش حاضر، مدل‌بندی عوامل مرتبط بر مرگ و میر ناشی از بیماری کووید ۱۹ در پیک هفتم پاندمی با استفاده از رگرسیون لجستیک مؤلفه اصلی بود.

### روش‌ها

در این مطالعه مقطعی، داده‌های مربوط به بیماران مبتلا به کووید ۱۹ در

جدول ۱. بررسی ارتباط اطلاعات دموگرافیک و علایم بیماران با مرگ بیماران مبتلا به کووید ۱۹

متغیر	فوت نشده تعداد (درصد)	فوت شده تعداد (درصد)	متغیر	مقدار P	فوت نشده تعداد (درصد)	فوت شده تعداد (درصد)	مقدار P
جنسیت			ملیت				
زن	۴۱۶۶ (۹۴/۳)	۸۱۵۷ (۹۴/۵)	ایرانی	۰/۳۶۰	۲۵۱ (۵/۷)	۴۷۴ (۵/۵)	۰/۵۱۰
مرد	۴۳۳۷ (۹۴/۸)	۳۴۶ (۹۵/۳)	غیر ایرانی		۲۴۰ (۵/۲)	۱۷ (۴/۷)	
سابقه تماس با بیمار			مصرف سیگار				
بله	۳۳۵۲ (۹۵/۰)	۱۹۶ (۹۳/۸)	دارد	۰/۱۴۰	۱۷۷ (۵/۰)	۱۳ (۶/۲)	۰/۶۲۰
خیر	۵۱۵۱ (۹۴/۳)	۸۳۰۷ (۹۴/۶)	ندارد		۳۱۴ (۵/۷)	۴۷۸ (۵/۴)	
تست کووید ۱۹			مصرف مواد مخدر				
مثبت	۳۶۸۷ (۸۸/۷)	۳۲۵ (۹۰/۵)	دارد	* < ۰/۰۰۱	۳۴۱ (۱۱/۳)	۳۴ (۹/۵)	* < ۰/۰۰۱
منفی	۵۰۳۸ (۹۷/۵)	۸۱۷۸ (۹۴/۷)	ندارد		۱۳۰ (۲/۵)	۴۵۷ (۵/۳)	
تب			دیسترس تنفسی				
بله	۳۶۱۸ (۹۶/۷)	۳۱۶۱ (۹۱/۰)	بله	* < ۰/۰۰۱	۱۲۳ (۳/۳)	۳۱۳ (۹/۰)	* < ۰/۰۰۱
خیر	۴۸۸۵ (۹۳/۰)	۵۳۴۲ (۹۶/۸)	خیر		۳۶۸ (۷/۰)	۱۷۸ (۳/۲)	
سرفه			کاهش سطح هوشیاری				
بله	۱۹۴۱ (۹۵/۳)	۳۳۰ (۷۵/۷)	بله	۰/۰۹۰	۹۶ (۴/۷)	۱۰۶ (۲۴/۳)	* < ۰/۰۰۱
خیر	۶۵۶۲ (۹۴/۳)	۸۱۷۳ (۹۵/۵)	خیر		۳۹۵ (۵/۷)	۳۸۵ (۴/۵)	
درد عضلانی			کاهش حس بویایی				
بله	۱۲۸۹ (۹۴/۷)	۱۲ (۱۰۰)	بله	۰/۷۷۰	۷۲ (۵/۳)	۰ (۰)	۰/۴۰۰
خیر	۷۲۱۴ (۹۴/۵)	۸۴۹۱ (۹۴/۵)	خیر		۴۱۹ (۵/۵)	۴۹۱ (۵/۵)	
تشنج			سرگیجه				
بله	۷۹ (۹۸/۸)	۱۰۹ (۹۸/۲)	بله	۰/۰۹۰	۱ (۱/۳)	۲ (۱/۸)	۰/۰۹۰
خیر	۸۴۲۴ (۹۴/۵)	۸۳۹۴ (۹۴/۵)	خیر		۴۹۰ (۵/۵)	۴۸۹ (۵/۵)	
پارزی اندامها			پلژی اندامها				
بله	۱۵ (۹۳/۸)	۷ (۱۰۰)	بله	۰/۸۹۰	۱ (۶/۳)	۰ (۰)	۰/۵۲۰
خیر	۸۴۸۸ (۹۴/۵)	۸۴۹۶ (۹۴/۵)	خیر		۴۹۰ (۵/۵)	۴۹۱ (۵/۵)	
درد قفسه سینه			التهاب پوستی				
بله	۹۳ (۸۵/۳)	۱۶ (۱۰۰)	بله	* < ۰/۰۰۱	۱۶ (۱۴/۷)	۰ (۰)	۰/۵۲۰
خیر	۸۴۱۰ (۹۴/۷)	۸۴۹۶ (۹۴/۵)	خیر		۴۷۵ (۵/۳)	۴۹۱ (۵/۵)	

\* معنی داری در سطح ۰/۰۵

مدل رگرسیون لجستیک گردید و نتایج در جدول ۴ ارائه شده است. نتایج حاصل از جدول ۴ نشان داد که مؤلفه‌های فاکتورهای تنفسی، نشانه‌ها، فاکتورهای زمینه‌ای، عوامل مرتبط با سیستم عصبی و اینتوباسیون در مرگ و میر ناشی از بیماری کووید ۱۹ معنی‌دار بوده است. بر اساس نتایج، شانس مرگ و میر در بیمارانی با مشخصات مؤلفه اول (فاکتورهای تنفسی) ۱/۶۲ برابر سایر بیماران بود. همچنین، بیمارانی با ویژگی‌های مؤلفه فاکتورهای زمینه‌ای (دیابت- پرفشاری خون و بیماری مزمن کلیه) و مؤلفه ششم (کاهش حس بویایی و چشایی) شانس مرگ و میر را ۱۵ درصد افزایش داد. شانس مرگ و میر در بیمارانی با مشخصات مؤلفه دهم (اینتوباسیون و درجه حرارت)، ۲/۴۷ برابر سایر بیماران گزارش گردید.

در مرحله بعد، از تحلیل عاملی برای تقلیل داده‌ها استفاده گردید. آزمون کروی Bartlett نشان دهنده مناسب بودن داده‌ها برای تحلیل مولفه اصلی است ( $P < ۰/۰۰۱$ ). بر اساس چرخش Varimax، ۱۲ عامل شناسایی شده، ۵۰/۳۹ درصد واریانس را تبیین کردند. جدول ۳ نتایج حاصل از ماتریس همبستگی بین متغیرها و عوامل استخراج شده را نشان می‌دهد. کاربرد اولیه این ماتریس، شناسایی متغیرهای است که دارای همبستگی بالایی با یک عامل معین دارند. با این تفاسیر، وقتی که تعداد عاملها استخراج گردید، نیاز است مشخص شود روی هر عامل کدام یک بیشترین وزن را دارد. جهت بررسی مدل‌بندی عوامل مرتبط بر مرگ و میر ناشی از بیماری کووید ۱۹، اطلاعات دموگرافیک بیماران به همراه ۱۲ عامل شناسایی شده وارد

جدول ۲. بررسی ارتباط علایم بالینی و سوابق بیماران با مرگ بر اثر کووید ۱۹

متغیر	فوت نشده		متغیر	فوت شده		مقدار P
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)		تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
علایم گوارشی (دل‌درد)			بیماری مزمن خون			
بله	۲۷۲ (۹۸/۲)	۴۳ (۸۷/۸)	بله	۵ (۱/۸)	*.۰/۰۰۷	
خیر	۸۲۳۱ (۹۴/۴)	۸۴۶۰ (۹۴/۶)	خیر	۴۸۶ (۵/۶)		
علایم گوارشی (تهوع)			بیماری قلبی			
بله	۵۳۶ (۹۷/۵)	۱۰۰۱ (۹۴)	بله	۱۴ (۲/۵)	*.۰/۰۰۲	
خیر	۷۹۶۷ (۹۴/۴)	۷۵۰۲ (۹۴/۶)	خیر	۴۷۷ (۵/۶)		
علایم گوارشی (استفراغ)			سابقه پرفشاری خون			
بله	۴۱۱ (۹۷/۴)	۱۷۵۱ (۹۲/۷)	بله	۱۱ (۲/۶)	*.۰/۰۰۸	
خیر	۸۰۹۲ (۹۴/۴)	۶۷۵۲ (۹۵/۰)	خیر	۴۸۰ (۵/۶)		
علایم گوارشی (اسهال)			سرطان			
بله	۴۲۳ (۹۷/۷)	۴۰۴ (۹۲/۲)	بله	۱۰ (۲/۳)	*.۰/۰۰۳	
خیر	۸۰۸۰ (۹۴/۴)	۸۰۹۹ (۹۴/۷)	خیر	۴۸۱ (۵/۶)		
علایم گوارشی (بی‌اشتهایی)			بیماری مزمن کبد			
بله	۵۵۰ (۹۵/۰)	۹۰ (۹۳/۸)	بله	۲۹ (۵/۰)	۰/۲۴۰	
خیر	۷۹۵۳ (۹۴/۵)	۸۴۱۳ (۹۴/۵)	خیر	۴۶۲ (۵/۵)		
درد عضلانی			دیابت			
بله	۱۲۸۹ (۹۴/۷)	۱۱۳۰ (۹۲/۸)	بله	۷۲ (۵/۳)	۰/۷۷۰	
خیر	۷۲۱۴ (۹۴/۵)	۷۳۷۳ (۹۴/۸)	خیر	۴۱۹ (۵/۵)		
اختلالات مزمن عصبی			بیماری مزمن کلیه			
بله	۱۷۶ (۹۲/۱)	۳۶۰ (۹۲/۸)	بله	۱۵ (۷/۹)	۰/۱۴۰	
خیر	۸۳۲۷ (۹۴/۶)	۸۱۴۳ (۹۴/۶)	خیر	۴۷۶ (۵/۴)		
اینتبواسیون			آسم			
انجام شده	۸۳۱۷ (۹۸/۱)	۱۹۷ (۹۳/۸)	بله	۱۵۷ (۱/۹)	*.۰/۰۰۱	
انجام نشده	۱۸۶ (۳۵/۸)	۸۳۰۶ (۹۴/۶)	خیر	۳۳۴ (۶۴/۲)		
میزان PO <sub>2</sub>			نقص ایمنی (مادرزادی/ اکتسابی)			
کمتر از ۹۳	۲۸۸۲ (۹۰/۳)	۲۶ (۸۶/۷)	بله	۳۰۹ (۹/۷)	*.۰/۰۰۱	
بیشتر از ۹۳	۵۶۲۱ (۹۶/۹)	۸۴۷۷ (۹۴/۶)	خیر	۱۸۲ (۳/۱)		

\* معنی‌داری در سطح ۰/۰۵

دنیا را شگفت‌زده کرد. پژوهش‌های بسیاری در زمینه عوامل مرتبط با مرگ و میر این بیماری منتشر گردید که از روش‌های معمول استفاده شده بود. در روش‌های تحلیل، اگر متغیرهای مستقل اصلی هم‌خطی چندگانه داشته باشند و یا اگر تعداد زیادی متغیر توضیحی بالقوه وجود داشته باشد، ممکن است مناسب باشد که فضای نمونه آن‌ها با تبدیل به اجزای اصلی، ساده گردد. سپس متغیر وابسته را می‌توان بر اساس اجزای اصلی به جای متغیرهای اصلی رگرسیون کرد (۱۳). تجزیه مؤلفه‌های اصلی می‌تواند به عنوان روشی به منظور کاهش داده‌ها مورد استفاده قرار گیرد تا مجموعه داده‌هایی که شامل تعداد زیادی متغیر هستند، به تعداد مناسب و معقولی کاهش یابند (۱۴).

شکل ۱ مربوط به منحنی ROC مدل می‌باشد. سطح زیر منحنی ۰/۸۵ با فاصله اطمینان (۰/۸۲-۰/۸۸) و معنی‌دار به دست آمد ( $P < ۰/۰۰۱$ ). در واقع، می‌توان قدرت پیش‌بینی مدل را در سطح قابل قبولی دانست.

### بحث

گسترش چالش‌برانگیز و جهانی کروناویروس باعث شد محققان حوزه بهداشت اقدامات سریعی را جهت کنترل همه‌گیری آن انجام دهند. در تیر سال ۱۴۰۱ بار دیگر آمار مبتلایان به کووید ۱۹ افزایش یافت و تعداد مرگ‌ها نیز رو به افزایش رفت و وارد پیک هفتم کرونا شدیم. این بار نیز این ویروس با جهش جدیدی

جدول ۳. ماتریس همبستگی بین متغیرها و عامل‌های استخراج شده

متغیر	مؤلفه											
	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم	نهم	دهم	یازدهم	دوازدهم
میزان PO <sub>2</sub>	۰/۶۴۷											
دیسترس تنفسی	-۰/۷۲۵											
بیماری‌های مزمن ریوی	-۰/۴۷											
آسم	-۰/۳۳۵											
علائم گوارشی (اسهال)	۰/۶۰۹											
علائم گوارشی (تهوع)	۰/۶۵۷											
علائم گوارشی (استقراغ)	۰/۷۸۶											
علائم گوارشی (دل‌درد)	۰/۳۹۵											
دیابت		۰/۷۵۱										
پرفشاری خون		۰/۷۴۱										
بیماری‌های مزمن کلیه		۰/۳۰۱										
مصرف سیگار			۰/۸۴۴									
مصرف مواد مخدر			۰/۸۲۹									
کاهش حس بویایی				۰/۷۸۴								
کاهش حس چشایی				۰/۷۹۹								
تشنج					۰/۳۳۶							
کاهش سطح هوشیاری					۰/۴۲۲							
اختلالات مزمن عصبی					۰/۶۰۲							
سایر بیماری‌های مزمن					۰/۵۲۸							
درد عضلانی						۰/۶۶۵						
علائم گوارشی (بی‌اشتهایی)						۰/۵۵۷						
درد قفسه سینه							۰/۷۷۸					
بیماری‌های قلبی							۰/۴۳۳					
سرفه								۰/۶۵۳				
تب								۰/۴۷۳				
اینفوباسیون									۰/۵۹۸			
درجه حرارت									۰/۶۱۸			
پارزی اندام‌ها										۰/۵۹۷		
پلژی اندام‌ها										۰/۷۷۱		
بیماری مزمن خونی											۰/۵۶	
سرطان											۰/۵۷	
بیماری مزمن کبد												۰/۴۹۱

متغیرهای تعداد تنفس، سرگیجه و نقص ایمنی (مادرزادی/اکسابی) به عنوان عامل‌های جدا شناسایی شدند.

آمریکایی و اروپایی از سپتامبر تا نوامبر سال ۲۰۲۰ در وضعیت شدید بیماری قرار داشتند. برخی از کشورهای دیگر مانند ایران، مکزیک و آرژانتین نیز تغییراتی را از آوریل تا جولای نشان دادند (۱۵).

از جمله مطالعاتی که با هدف به کارگیری تحلیل مؤلفه اصلی بر روی داده‌های کووید ۱۹ صورت گرفت، تحقیق Nobl و همکاران در ۲۵ کشور برتر، از آوریل سال ۲۰۲۰ تا فوریه سال ۲۰۲۱ بود. نتایج گزارش کرد که کشورهای

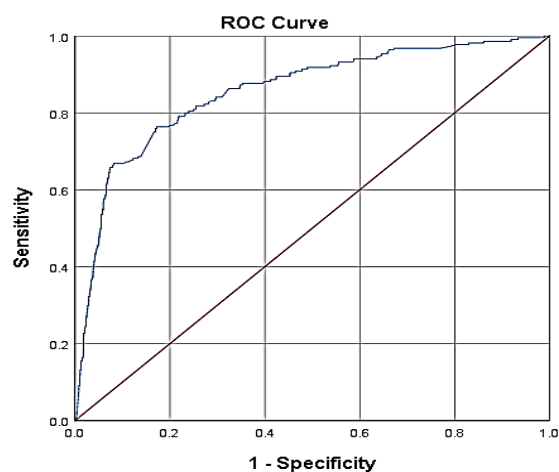
جدول ۴. مؤلفه‌های مرتبط بر مرگ و میر ناشی از بیماری کووید ۱۹ بر اساس رگرسیون لجستیک مؤلفه اصلی

متغیر	ضریب	انحراف معیار	آماره	مقدار P	نسبت شانس	فاصله اطمینان
فاکتورهای تنفسی	۰/۴۸	۰/۰۷	۴۷/۶	* < ۰/۰۰۱	۱/۶۲	۱/۴۱ - ۱/۸۶
نشانه‌ها	-۰/۲۵	۰/۱۱	۵/۶۰	* ۰/۰۲۰	۰/۷۸	۰/۶۳ - ۰/۹۶
فاکتورهای زمینه‌ای	۰/۱۴	۰/۰۶	۴/۷۶	* ۰/۰۳۰	۱/۱۵	۱/۰۱ - ۱/۳
اعتیاد	-۰/۰۷	۰/۰۷	۰/۹۷	۰/۳۲۰	۰/۹۳	۰/۸۱ - ۱/۰۷
حس بویایی و چشایی	-۰/۴۰	۰/۳۱	۱/۷۰	۰/۱۹۰	۰/۶۷	۰/۳۲ - ۱/۰۲
عوامل مرتبط با سیستم عصبی	۰/۱۴	۰/۰۶	۵/۳۲	* ۰/۰۲۰	۱/۱۵	۱/۰۲ - ۱/۳۰
درد	-۰/۰۹	۰/۰۸	۱/۳۵	۰/۲۵۰	۰/۹۰	۰/۷۷ - ۱/۰۷
علائم مرتبط با بیماری قلبی	۰/۱۱	۰/۰۶	۳/۷۰	۰/۰۵۵	۱/۱۲	۰/۹۹ - ۱/۲۵
تب	-۰/۰۶	۰/۰۷	۰/۵۲	۰/۴۷۰	۰/۹۵	۰/۸۱ - ۱/۱۰
اینتبواسیون	۰/۹۰	۰/۰۸	۱۲۶/۷۰	* < ۰/۰۰۱	۲/۴۷	۲/۱۰ - ۲/۸۹
پارزی	-۰/۰۳	۰/۰۵	۰/۳۴	۰/۵۶۰	۰/۹۷	۰/۸۸ - ۱/۰۷
بیماری‌های مزمن	۰/۰۲	۰/۰۷	۰/۰۷	۰/۷۹۰	۱/۰۲	۰/۸۸ - ۱/۱۷

فاکتورهای تنفسی: میزان PO<sub>2</sub>، دیسترس تنفسی، سایر بیماری‌های مزمن ریه و آسم/نشانه‌ها: اسهال، تهوع، استفراغ و دل‌درد/فاکتورهای زمینه‌ای: دیابت، پرفشاری خون و بیماری‌های مزمن کلیوی/اعتیاد: سیگار و مواد مخدر/عوامل مرتبط با سیستم عصبی: تشنج، کاهش سطح هوشیاری، اختلالات مزمن عصبی، سایر بیماری‌های مزمن/درد: درد عضلانی و بی‌اشتهایی/علائم مرتبط با بیماری قلبی: درد قفسه سینه و بیماری‌های قلبی/تب: سرفه و تب/اینتبواسیون: اینتبواسیون و درجه حرارت/پارزی: پارزی اندام‌ها و پلزی اندام‌ها/بیماری‌های مزمن: بیماری مزمن خونی، سرطان و بیماری مزمن کبد

مرتبط با مرگ در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ انجام شده است (۱۷، ۱۸). نتایج تحقیق حاضر حاکی از بالاتر بودن سن بیماران فوت شده بر اثر این بیماری نسبت به سایر بیماران بود. از همان ابتدای شیوع این بیماری، سن یک عامل خطر برای ابتلا و مرگ بیماران شناخته شد؛ هرچند در مشاهدات پژوهشگران به مرور تغییراتی رخ داد، اما همچنان آمار مرگ و میر در افراد مسن بالاتر می‌باشد (۲۰، ۱۹). در مطالعه انجام شده در انگلستان، بیش از ۹۰ درصد مرگ‌ها در افراد با سن بالای ۶۰ سال گزارش گردید که با الگوهای جهانی و گزارش‌ها در این زمینه همخوانی داشت (۲۱).

جنسیت نیز به عنوان یکی دیگر از عوامل خطر شناخته شده که در اغلب تحقیقات به آن اشاره شده است. گزارش‌ها حاکی از افزایش میزان مرگ و میر مردان در مقایسه با زنان می‌باشد (۲۰، ۱۹). این در حالی است که در پژوهش حاضر تفاوت معنی‌داری بین فوت‌شدگان مرد و زن مشاهده نشد. یکی از مؤلفه‌های شناسایی شده به عنوان خطر مرگ و میر ناشی از کووید ۱۹ در مطالعه حاضر، داشتن بیماری‌های دیابت، پرفشاری خون و بیماری مزمن کلیوی می‌باشد. کرونا ویروس شناخته شده تهدیدات بهداشتی بزرگی را به ویژه برای افراد دارای بیماری‌های زمینه‌ای از جمله اختلالات قلبی-عروقی، دیابت و پرفشاری خون ایجاد کرد (۱). از آنجایی که این بیماری‌ها به تهنایی چالش بسیار بزرگی برای سیستم بهداشت جهانی محسوب می‌شوند و سالانه بسیاری از افراد جان خود را در اثر این بیماری‌ها از دست می‌دهند، با ظهور کرونا ویروس و اضطراب ناشی از آن، سطحی از هیجان‌پذیری در بین افراد مختلف ایجاد شد که خود می‌تواند اثرات ناگواری بر سلامت فرد بر جای گذارد. مطابق با گزارش CDC، خطر ابتلا به کووید ۱۹ و وخیم شدن حال کسانی که به یک بیماری مزمن مانند پرفشاری خون، بیماری روی، مشکلات کلیوی، دیابت یا بیماری قلبی مبتلا هستند، بالاتر از افراد سالم می‌باشد. بر اساس گزارش‌های منتشر شده،



Diagonal segments are produced by ties.

شکل ۱. منحنی Relative Operating Characteristic (ROC)

جهت ارزیابی برازش مدل رگرسیون لجستیک

پژوهش Ye و همکاران با هدف بررسی و شناسایی فنوتیپ‌های بالینی کووید ۱۹ با تجزیه و تحلیل خوشه‌ای مبتنی بر تجزیه و تحلیل مؤلفه‌های اصلی انجام گردید و سه گروه از بیماران شناسایی شدند. گروه اول با بیشترین سن، پایین‌ترین عملکرد سلولی ایمنی و سطح آلبومین را داشتند و بروز نارسایی تنفسی، سندرم دیسترس تنفسی حاد، نارسایی قلبی و استفاده از ونتیلاسیون مکانیکی غیر تهاجمی در این گروه به طور معنی‌داری بیشتر از سایر گروه‌ها بود (۱۶). مطالعات مختلفی در نقاط مختلف جهان و ایران در زمینه عوامل خطر

شده‌ای وجود ندارد که دمای بدن را به عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی بالقوه بررسی کرده باشد. مؤلفه شناسایی شده دیگر، علایم گوارشی شامل اسهال، تهوع، استفراغ و دل‌درد است و نسبت شانس به دست آمده از آن نشان داد که این مؤلفه شانس مرگ و میر بیماران کووید ۱۹ را افزایش نمی‌دهد. علایم گوارشی به طور فزاینده‌ای به عنوان علایم شایع در این بیماران گزارش می‌شود (۳۰، ۲۹). بررسی سیستماتیک و متاآنالیز دیگری نشان داد که اسهال با افزایش شدت بیماری در بیماران کووید ۱۹ ارتباط دارد (۳۱). با این حال، توجه به این نکته مهم است که علایم گوارشی در لیست علایم CDC این بیماری نیست که می‌تواند باعث شود برخی موارد کووید ۱۹ شناسایی نشده باقی بمانند. به طور کلی، در گزارش پیامدهای نامطلوب، کووید ۱۹ با بیماری‌های همراه از جمله پرفشاری خون، دیابت، سرطان، بیماری قلبی-عروقی و بیماری ریوی مرتبط است. این شرایط در مردان شایع‌تر و با سیگار کشیدن و نوشیدن الکل مرتبط است (۳۳، ۳۲). سایر عوامل می‌توانند با تضعیف عملکرد ریه، قلب، گردش خون، دفع مواد زائد و همچنین، تضعیف سیستم ایمنی، خطر ابتلا به بیماری و مرگ را افزایش دهند.

### نتیجه‌گیری

وجود بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت، پرفشاری خون و همچنین، شاخص‌های مربوط به عوامل تنفسی همچون میزان  $PO_2$ ، دیسترس تنفسی، سایر بیماری‌های مزمن ریه و آسم و همچنین، مؤلفه ایتنوباسیون و درجه حرارت، به طور قابل توجهی بر خطر مرگ ناشی از کرونا تأثیر می‌گذارد.

### تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از طرح تحقیقاتی با شماره ۴۰۱۱۸۳۳، مصوب دانشگاه علوم پزشکی مشهد می‌باشد. بدین وسیله از کلیه همکارانی که در انجام این مطالعه همکاری نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

۱۶ درصد از بیماران طبقه‌بندی شده با طیف شدید این بیماری در چین، دارای بیماری زمینه‌ای دیابت (۲۲) و ۲۴ درصد از آنان دارای پرفشاری خون بودند (۲۳). به نظر می‌رسد پرفشاری خون احتمالاً با تأثیر بر عملکرد ریه و اختلال در اکسیژن‌رسانی، مرگ و میر ناشی از این بیماری را افزایش می‌دهد (۸). از جمله مؤلفه شناسایی شده دیگر به عنوان عامل خطر مرگ بیماران در تحقیق حاضر، می‌توان به وضعیت تنفسی اشاره نمود. نتایج پژوهشی در چین در زمینه بیماری‌های همراه نشان داد که به نظر می‌رسد بیماری‌های قلبی-عروقی همراه با بیماری تنفسی مزمن، خطرناک‌ترین بیماری‌های زمینه‌ای باشند که خطر مرگ و میر بیماران مبتلا به کووید ۱۹ را افزایش می‌دهند (۱۹). یافته‌های مذکور با نتایج مطالعه حاضر مشابهت داشت.

مؤلفه شناسایی شده دیگر، کاهش حس بویایی و چشایی در بیماران است که در تحقیقات به عنوان نشانه ابتلا به کووید ۱۹ بیان شده است (۲۶-۲۴). جدای از علایم متعدد، این ویروس به دلیل توانایی آن در ایجاد از دست دادن چشایی و بویایی شناخته شده است که در موارد معدودی غیر قابل بازگشت می‌باشد. با توجه به اهمیت این دو حس، می‌توان پیامدهای روانی، اجتماعی و عاطفی زیادی را انتظار داشت. تغییر طولانی مدت حس چشایی، می‌تواند منجر به ایجاد عادات غذایی ناسالم و افزایش خطر ابتلا به دیابت و پرفشاری خون شود (۲۵). در واقع، به نظر می‌رسد علت معنی‌دار شدن این مؤلفه در مدل، همبستگی بالا با بیماری‌های زمینه‌ای می‌باشد.

عامل خطر شناسایی شده دیگر، ایتنوباسیون و درجه حرارت است که بر اساس گزارش‌ها، مرگ و میر در بیماران کووید ۱۹ لوله‌گذاری شده به طور قابل توجهی بالا است (۲۷). نتایج پژوهشی نشان داد افرادی که تب آن‌ها به ۱۰۴ درجه فارنهایت (۴۰ درجه سانتی‌گراد) یا بالاتر می‌رسد، میزان مرگ و میر ۴۲ درصدی را نشان می‌دهند. همچنین، بیمارانی که دمای بدنشان کمتر از ۹۶/۸ درجه فارنهایت (۳۶ درجه سانتی‌گراد) بود، بالاترین میزان مرگ و میر را داشتند. این یافته‌ها ممکن است نشان دهد که مشکلات تنظیم دمای بدن، نشان دهنده موارد جدی کووید ۱۹ است (۲۸). با این حال، در حال حاضر هیچ مطالعه منتشر

### References

- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270-3.
- Lee A. Wuhan novel coronavirus (COVID-19): why global control is challenging? *Public Health* 2020; 179: A1-A2.
- World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 11. Geneva: WHO; 2020.
- Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol* 2020; 215: 108427.
- World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Geneva: WHO; 2023.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506.
- Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(4): 425-34.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229): 1054-62.
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020; 382(17): 1663-5.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323(13): 1239-42.
- Moran KR, Del Valle SY. A meta-analysis of the association between gender and protective behaviors in

- response to respiratory epidemics and pandemics. *PLoS One* 2016; 11(10): e0164541.
12. Rashedi J, Mahdavi Poor B, Asgharzadeh V, Pourostadi M, Samadi Kafil H, Vegari A, et al. Risk factors for COVID-19. *Infez Med* 2020; 28(4): 469–74.
  13. Massy WF. Principal components regression in exploratory statistical research. *Journal of the American Statistical Association* 1965; 60(309): 234–56.
  14. Zhong X, Enke D. Forecasting daily stock market return using dimensionality reduction. *Expert Syst Appl* 2017; 67: 126–39.
  15. Nobi A, Tuhin KH, Lee JW. Application of principal component analysis on temporal evolution of COVID-19. *PLoS One* 2021; 16(12): e0260899.
  16. Ye W, Lu W, Tang Y, Chen G, Li X, Ji C, et al. Identification of COVID-19 clinical phenotypes by principal component analysis-based cluster analysis. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 570614.
  17. Nouri-Vaskeh M, Khalili N, Sharifi A, Behnam P, Soroureddin Z, Ade EA, et al. Clinical characteristics of fatal cases of COVID-19 in Tabriz, Iran: an analysis of 111 patients. *Front Emerg Med* 2021; 5(1): e12.
  18. Rastad H, Karim H, Ejtahed HS, Tajbakhsh R, Noorisepehr M, Babaei M, et al. Risk and predictors of in-hospital mortality from COVID-19 in patients with diabetes and cardiovascular disease. *Diabetol Metab Syndr* 2020; 12: 57.
  19. Caramelo F, Ferreira N, Oliveiros B. Estimation of risk factors for COVID-19 mortality-preliminary results. *medRxiv* 2020: 2020.02.24.20027268.
  20. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med* 2020; 180(10): 1345–55.
  21. Meslé MM, Brown J, Mook P, Hagan J, Pastore R, Bundle N, et al. Estimated number of deaths directly averted in people 60 years and older as a result of COVID-19 vaccination in the WHO European Region, December 2020 to November 2021. *Euro Surveill* 2021; 26(47): 2101021.
  22. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36(7): e3319.
  23. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens* 2020; 33(5): 373-4.
  24. Centers for Disease Control and Prevention. Guidance for antigen testing for SARS-CoV-2 for healthcare providers testing individuals in the community [Online]. [cited 2023 May 11]. Available from: URL: <https://archive.cdc.gov/#/details?url=https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>
  25. Javed N, Ijaz Z, Khair AH, Dar AA, Lopez ED, Abbas R, et al. COVID-19 loss of taste and smell: potential psychological repercussions. *Pan Afr Med J* 2022; 43: 38.
  26. Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, Izquierdo-Domínguez A, Marin C, Klimek L, et al. The loss of smell and taste in the COVID-19 outbreak: a tale of many countries. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020; 20(10): 61.
  27. Parish AJ, West JR, Caputo ND, Janus TM, Yuan D, Zhang J, et al. Early intubation and increased coronavirus disease 2019 mortality: a propensity score-matched retrospective cohort study. *Crit Care Explor* 2021; 3(6): e0362.
  28. Tharakan S, Nomoto K, Miyashita S, Ishikawa K. Body temperature correlates with mortality in COVID-19 patients. *Crit Care* 2020; 24(1): 298.
  29. 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(5): 766-73.
  30. Ye L, Yang Z, Liu J, Liao L, Wang F. Digestive system manifestations and clinical significance of coronavirus disease 2019: a systematic literature review. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36(6): 1414–22.
  31. Ghimire S, Sharma S, Patel A, Budhathoki R, Chakinala R, Khan H, et al. Diarrhea is associated with increased severity of disease in COVID-19: systematic review and meta-analysis. *SN Compr Clin Med* 2021; 3: 28–35.
  32. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: A retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(11): 1372–9.
  33. Hall KS, Samari G, Garbers S, Casey SE, Diallo DD, Orcutt M, et al. Centring sexual and reproductive health and justice in the global COVID-19 response. *Lancet* 2020; 395(10231): 1175-7.