

پیش‌بینی زود هنگام خطر مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به کووید ۱۹ بر اساس ویژگی‌های دموگرافی، علایم حیاتی و آزمایشگاهی

چکیده

دریافت: ۱۴۰۰/۰۸/۳۰ ویرایش: ۱۴۰۰/۰۹/۰۷ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۱/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۰/۱۲/۰۱

زمینه و هدف: پیش‌بینی زود هنگام وضعیت بیماران مبتلا به کووید ۱۹ می‌تواند با تخصیص منابع و برنامه‌ریزی درمانی، خطر مرگ‌ومیر را در این بیماران کاهش دهد. این مطالعه یک سیستم دقیق و سریع برای پیش‌بینی مرگ‌ومیر بیماران با استفاده از ویژگی‌های دموگرافی، علایم حیاتی و داده‌های آزمایشگاهی معرفی می‌کند.

روش بررسی: در این مطالعه تحلیلی که از اردیبهشت ۱۳۹۹ تا خرداد ۱۴۰۰ در تهران انجام شده است، ۴۱ ویژگی از ۲۴۴ بیمار مبتلا به کووید ۱۹ در اولین روز بستری شدن در بیمارستان ثبت شد. این ویژگی‌ها به هشت گروه مختلف به نام‌های ویژگی‌های دموگرافی و علایم حیاتی، شش گروه مختلف آزمایش خون شامل تست‌های شمارش کامل سلول‌های خون، انعقادی، کلیه، کبد، گاز خون و ویژگی‌های عمومی طبقه‌بندی شدند. در این مطالعه، ابتدا اهمیت هر یک از ویژگی‌های استخراج شده و سپس هشت گروه از ویژگی‌ها برای پیش‌بینی مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به کووید ۱۹ به‌طور جداگانه بررسی شده‌اند. در نهایت، بهترین ترکیب گروه‌های مختلف ویژگی‌ها ارزیابی شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که ترکیب ویژگی‌ها در گروه شمارش کامل سلول‌های خون دارای بالاترین AUC با مقدار ۹۵/۵۷ است. افزون‌براین، ترکیب سه گانه ویژگی‌ها در علایم حیاتی، شمارش کامل خون و انعقادی دارای بالاترین AUC با ارزش ۹۶/۵۴ است.

نتیجه‌گیری: سیستم پیشنهادی ما می‌تواند به‌عنوان یک ابزار قابل قبول برای غربالگری بیماران مبتلا به کووید ۱۹ با خطرات مرگ‌ومیر بالا مورد استفاده قرار گیرد.

کلمات کلیدی: کووید ۱۹، آزمایشگاهی، رگرسیون لجستیک، مرگ‌ومیر.

احمد شالباف^۱، نسرين امینی^۱، هادی چویدار^۲، مهدی مهدوی^۳، عاطفه عابدینی^۳، رضا لشگری^{*۳}

۱- گروه مهندسی و فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲- پژوهشکده علوم و فناوری‌های پزشکی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.

۳- مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن تنفسی، پژوهشکده ملی سل و بیماری‌های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، ولنجک، بلوار دانشجو، انتهای خیابان عدالت، دانشگاه شهید بهشتی، پژوهشکده علوم و فناوری‌های پزشکی.

تلفن: ۰۲۱-۲۹۹۰۵۸۰۱

E-mail: r_lashgari@sbu.ac.ir

مقدمه

زیاد است و منحنی شیوع این بیماری و مرگ‌ومیر جهانی پیشرفت کمی را نشان می‌دهد.^۱ از این رو با وجود تعداد زیاد بیماران، پرسنل پزشکی خسته و محدود، منابع پزشکی ناکافی، شناسایی سریع بیماران مبتلا به کووید ۱۹ که خطرات مرگ‌ومیر بالایی دارند بسیار مهم بوده و در نتیجه، تمرکز بیشتر بر جنبه بالینی بیماری برای کاهش میزان مرگ‌ومیر بیماران بسیار مهم می‌باشد.^۲ در این حالت، تجویز داروهای درمانی مناسب بر اساس وضعیت بیمار ضروری است و بیماران بحرانی به مراقبت‌های ویژه به‌موقع و احتمالاً به دستگاه‌های تنفسی

بیماری کروناویروس جدید ۲۰۱۹ (Covid-19) بیش از ۱۰۰ میلیون نفر را در سراسر جهان آلوده کرده است و سیستم‌های اقتصادی و بهداشتی را به شدت تحت فشار قرار داده است.^۱ شیوع این بیماری به حدی زیاد است که دولت‌ها فاصله‌گذاری اجتماعی شدید و اقدامات پیشگیرانه‌ای را برای کاهش انتقال از فردی به فرد دیگر انجام می‌دهند. اما متأسفانه تعداد بیماران بستری هنوز بسیار

نهایت، چندین مدل پیش‌آگهی برای مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به کووید ۱۹ پیشنهاد شده است.^{۲۴-۲۰} با این حال، هیچ مطالعه جامعی وجود ندارد که قدرت پارامترهای مختلف بالینی را برای پیش‌بینی وضعیت بیماران مبتلا به کووید ۱۹ مورد ارزیابی و مقایسه قرار داده باشد.

هدف از این مطالعه، ارزیابی یک سیستم جدید براساس اطلاعات دموگرافی، علایم حیاتی و داده‌های آزمایشگاهی خون برای پیش‌بینی وضعیت بیماران مبتلا به کووید ۱۹ به‌عنوان مرگ بیمار یا زنده ماندن می‌باشد. این اطلاعات به‌طور معمول در اولین روز بستری بیمار جمع‌آوری می‌شود. ما از روش‌های آماری برای بررسی و مقایسه قدرت پیش‌بینی ویژگی‌های مختلف و در نهایت برای یافتن بهترین ترکیب ویژگی‌ها برای پیش‌بینی بیمارانی که در نهایت دچار شدت بیماری و مرگ‌ومیر شده‌اند، استفاده خواهیم کرد. این سیستم دقیق و به موقع بیماران پرخطر را که ممکن است بعداً نیاز به مراقبت‌های ویژه داشته باشند، شناسایی کرده و با تمهیدات انجام شده منجر به کاهش مرگ‌ومیر خواهد شد.

روش بررسی

دادگان: اطلاعات ۲۴۴ بیمار (۶۲٪ مرد و ۳۷٪ زن) که به دلیل تشخیص قطعی بیماری کووید ۱۹، در بیمارستان مسیح دانشوری بستری شده بودند، به‌صورت تصادفی تهیه شد. این افراد سن بالای ۱۸ سال داشته و پروتکل‌های درمانی یکسانی دریافت کردند و هیچ بیمار مبتلا در مرحله شیردهی یا بارداری در جمعیت تحت بررسی وجود نداشت. برای پیش‌بینی نتایج مرگ‌ومیر، دو کلاس نتیجه زنده ماندن یا مرگ تعریف شد. گروه نجات یافته شامل بیماران مبتلا به کووید ۱۹ بودند که پس از اتمام درمان مرخص شدند و دو نتیجه PCR منفی پیاپی داشتند. گروه مرگ شامل بیمارانی بود که در هر مرحله از دوره درمان خود فوت کردند. در مجموعه داده‌های ما، ۱۱۵ بیمار به‌عنوان مرگ (۴۷٪) برچسب‌گذاری شدند و ۱۲۹ بیمار به‌عنوان نتیجه زنده (۵۲٪) برچسب‌گذاری شدند.

۴۱ ویژگی در اولین روز بستری بیماران گردآوری شده است. این ویژگی‌ها به هشت گروه مختلف طبقه‌بندی شدند. ویژگی‌های دموگرافی و سابقه بیمار، علایم حیاتی و شش گروه مختلف از ویژگی‌های آزمایشگاهی که از نتایج آزمایش خون شامل تست‌های

مکانیکی نیاز خواهند داشت.^۳ در نتیجه پیش‌بینی وضعیت بیمار در اولین روز بستری بیماران برای تصمیمات مختلف بالینی و درخواست تجهیزات اضافی برای مراقبت بسیار مهم و مفید است. اما اغلب پزشکان ماهر قادر به پیش‌بینی دقیق وضعیت بیماران مبتلا به کووید ۱۹ نیستند. برای ارزیابی پیش‌بینی دقیق و قابل اعتماد از وضعیت بیماران مبتلا به کووید ۱۹، مدل‌های تجزیه و تحلیل آماری و روش‌های یادگیری ماشین می‌توانند دستیارهای ارزشمندی باشند زیرا می‌توانند الگوهای پیچیده را در مجموعه داده‌های بزرگ تشخیص دهند.^۴

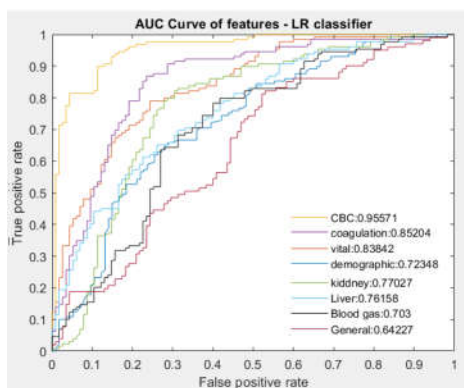
روش‌های متفاوتی برای پیش‌بینی وضعیت بیماران مبتلا به کووید ۱۹ در پزشکی استفاده می‌شود. برخی از مطالعات برای پیش‌بینی پیشرفت بیماری، تصاویر سی‌تی ریه بیماران را بررسی کرده‌اند و شدت درگیری ریه آنها را با روش‌های هوش مصنوعی مورد ارزیابی قرار داده‌اند.^{۶،۵} در دو مطالعه ویژگی‌های مربوط به پس‌زمینه تصاویر ریه استخراج و از روش‌های طبقه‌بندی پیشرفته مانند رندوم فارست (Random forest) برای این کار استفاده شد.^{۸،۷} در مطالعات دیگر از ترکیب ویژگی‌های مربوط به تصاویر و دادگان کلینیکی برای این کار استفاده شد.^۹ در مطالعه دیگری رابطه بین ویژگی‌های مستخرج از ریه بیمار با شدت بیماری بررسی شد.^{۱۰} اما تصاویر سی‌تی ریه در مرحله اولیه حاوی اطلاعات کافی برای پیش‌بینی وضعیت بیمار نیست و همچنین دارای عوارض جانبی اشعه ایکس است. محققان دیگر از ویژگی‌های بالینی بیمار برای پیش‌بینی وضعیت بیماران کووید ۱۹ استفاده کرده‌اند.^{۱۱،۱۲} در یک مطالعه، سابقه پزشکی بیماران و اطلاعات بالینی مانند فشارخون بالا، دیابت، بیماری مزمن کلیه، بیماری‌های قلبی-عروقی، بدخیمی‌ها، سرطان و آسم به‌عنوان ویژگی‌هایی برای پیش‌بینی بیمارانی که افزایش خطر بیماری‌های شدید را داشته و ممکن است به مراقبت‌های ویژه نیاز داشته باشند، در نظر گرفته شده است.^{۱۳} علایم حیاتی بیمار مانند حداکثر و حداقل فشارخون، دمای بدن و اشباع اکسیژن در مقاله دیگری برای پیش‌بینی وضعیت بیماران مبتلا به کووید ۱۹ استفاده شده است.^{۱۴} مطالعات دیگر از آزمایش خون و یافته‌های آزمایشگاهی برای پیش‌بینی وضعیت بیماران مبتلا به کووید ۱۹ استفاده کردند.^{۱۷-۱۵} همچنین، سن بیشتر با حساسیت بیشتر به عفونت و پاسخ غیرمعمول به عوامل بیماری‌زای ویروسی و همچنین اختلال عملکرد لنفوسیت‌ها یکی از عوامل پیش‌بینی وضعیت بیماران مبتلا به کووید ۱۹ است.^{۱۸،۱۹} در

نمایش داده می‌شوند. به عبارت دیگر، این منحنی یک نمودار گرافیکی است که توانایی پیش‌بینی یک سیستم طبقه‌بندی باینری را نشان می‌دهد. مساحت زیر این منحنی (AUC) نیز برای ارزیابی عملکرد الگوریتم‌های طبقه‌بندی باینری براساس ویژگی‌های ورودی داده شده مورد استفاده قرار می‌گیرد. مقدار AUC به‌عنوان یک الگوریتم بسیار مفید و آسان نشان می‌دهد که چقدر مدل می‌تواند بین دو کلاس تمایز قائل شود و اهمیت ویژگی‌های ورودی داده شده را درک کند.^{۲۶} مقدار عددی AUC از صفر تا یک متغیر است و هر چه این عدد به یک نزدیک‌تر باشد، عملکرد روش طبقه‌بندی دوتایی بهتر است و نتایج این روش برای استفاده موردنظر قابل اطمینان‌تر خواهد بود. در نهایت، از آزمون رتبه‌بندی ویلکاکسون برای ارزیابی اهمیت ویژگی‌های استخراج شده نیز استفاده شد. مقدار احتمال P این آزمون نشان‌دهنده احتمال خطا در پذیرش اعتبار نتایج مشاهده شده است. آزمون رتبه‌بندی ویلکاکسون (Wilcoxon signed-rank test) یک آزمون غیرپارامتری برای دو گروه است که نمونه‌های آنها مستقل از یکدیگر هستند.^{۲۷} بنابراین، در این مطالعه برای انتخاب بهترین ویژگی‌ها به‌منظور حداکثر کردن دقت پیش‌بینی الگوریتم طبقه‌بندی باینری، از روش‌های آماری شامل معیارهای منحنی ویژگی عملکرد، مقدار AUC و آزمون رتبه‌بندی ویلکاکسون با مقدار احتمال P استفاده می‌شود.

بلوک دیاگرام روش پیشنهادی: ۴۱ ویژگی از ۲۴۴ بیمار مبتلا به کووید ۱۹ ثبت و در هشت گروه مختلف شامل ویژگی‌های دموگرافی، علایم حیاتی و شش گروه مختلف از ویژگی‌های آزمایشگاهی شامل ویژگی‌های شمارش کامل خون، انعقاد، کلیه، کبد، گاز خون و ویژگی‌های عمومی تقسیم‌بندی شده‌اند. ابتدا، برای مقایسه و تعیین اینکه کدام یک از ۴۱ ویژگی استخراج شده دارای اطلاعات بالاتری در پیش‌بینی نتایج مرگ‌ومیر دارند، منحنی ویژگی عملکرد و مقدار AUC با استفاده از طبقه‌بندی کننده رگرسیون لجستیک استفاده می‌شود. همچنین آزمون رتبه‌بندی ویلکاکسون برای هر کدام از ویژگی‌ها بین دو گروه بیماران کووید ۱۹ (زنده و فوت شده)، جداگانه محاسبه می‌شوند سپس، قدرت پیش‌بینی ترکیبی از ویژگی‌ها را در هر کدام از هشت گروه با استفاده از روش‌های آماری اشاره شده مورد بررسی و مقایسه قرار داده‌ایم تا تعیین کنیم کدام یک از این هشت گروه برای پیش‌بینی وضعیت بیماران موفق‌تر است. در

شمارش کامل خون، انعقاد، کلیه، کبد، گاز خون و ویژگی‌های عمومی استخراج شده است. ویژگی‌های دموگرافی شامل سن و جنسیت و ویژگی‌های سابقه بیماری یا شایعترین بیماری‌های همراه عبارتند از فشارخون بالا (HTN)، دیابت، بیماری‌های قلبی-عروقی و سیگار کشیدن. ویژگی‌های علایم حیاتی عبارتند از حداکثر فشارخون (BP MAX)، حداقل فشارخون (BP MIN)، ضربان نبض (PR)، میزان تنفس (RR)، دما (T) و سطح اشباع اکسیژن خون (SPO2). ویژگی‌های شمارش کامل خون شامل تعداد گلبول‌های سفید خون (WBC)، نوتروفیل‌ها (Neutr)، تعداد لنفوسیت‌ها (Lymph)، تعداد گلبول‌های قرمز خون (RBC)، هموگلوبین (Hgb)، هماتوکریت (HCT)، میانگین حجم هر ذره (MCV)، میانگین هموگلوبین (MCH)، میانگین غلظت هموگلوبین هر ذره (MCHC)، عرض توزیع گلبول‌های قرمز (RDW) و تعداد پلاکت‌ها (Plt) می‌باشد. ویژگی‌های انعقادی عبارتند از میزان رسوب گلبول‌های قرمز (ESR)، زمان پروترومبین (PT)، زمان ترومبوپلاستین جزئی (PTT) و نسبت نرمال شده بین‌المللی (INR). ویژگی‌های آزمایشگاهی مرتبط با کلیه عبارتند از اوره و کراتینین (Cr). ویژگی‌های کبدی عبارتند از آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، فسفاتاز قلیایی (ALP)، بیلی‌روبین (Bili) و آلبومین (Albumin). ویژگی‌های گاز خون عبارتند از PH، فشار جزئی دی‌اکسیدکربن (PCO2)، فشار جزئی اکسیژن (PO2)، غلظت کربنات هیدروژن (HCO3) و بی‌کربنات (BE). در نهایت، ویژگی‌های کلی آزمایشگاهی عبارتند از لاکتات دهیدروژناز (LDH) و کراتین فسفوکیناز (CPK). لازم به ذکر است، رضایت کتبی آگاهانه از همه بیماران گرفته شده است و این مطالعه مطابق دستورالعمل هلسینکی (Declaration of Helsinki) انجام شده و توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تأیید شده است.

یکی از روش‌های نشان دادن و ارزیابی عملکرد الگوریتم‌های طبقه‌بندی باینری منحنی ویژگی عملکرد (ROC) است.^{۲۸} این منحنی با ترسیم نسبت حساسیت یا نرخ مثبت واقعی به فراخوانی یا نرخ مثبت کاذب ایجاد می‌شود که آستانه تشخیص آن نیز براساس طبقه‌بندی رگرسیون لجستیک (Logistic regression) متغیر است. در این نمودار، حساسیت و فراخوانی به‌عنوان شاخص‌های عملکرد الگوریتم‌های طبقه‌بندی باینری ترکیب شده و به‌صورت منحنی



نمودار ۱: منحنی‌های ویژه عملکرد ترکیبی از ویژگی‌ها در هر یک از هشت گروه (دموگرافی، علائم حیاتی، شمارش کامل سلول‌های خونی، انعقاد، کلیه، کبد، گاز خون و به‌طورکلی) برای پیش‌بینی نتایج مرگ‌ومیر با استفاده از طبقه‌بندی‌کننده رگرسیون لجستیک.

در گروه‌های شمارش کامل سلول‌های خونی دارای بالاترین AUC با مقدار ۹۵/۵۷ است. سپس، ویژگی‌های گروه‌های انعقادی و علائم حیاتی به‌ترتیب دارای بالاترین AUC با مقادیر ۸۵/۲۰ و ۸۳/۸۴ هستند. در نتیجه، ترکیب ویژگی‌ها پیش‌بینی مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به کووید ۱۹ را افزایش می‌دهد و از AUC با مقدار ۸۵/۲۹ در RDW به AUC با مقدار ۹۵/۵۷ در ترکیب ویژگی‌های گروه شمارش کامل سلول‌های خونی می‌رساند. در نهایت برای یافتن بهترین ترکیب از گروه‌های مختلف ویژگی‌ها، مقدار AUC برای ترکیبی از گروه‌های دوگانه و سه‌گانه ویژگی‌ها با استفاده از طبقه‌بندی‌کننده رگرسیون لجستیک محاسبه شده و در جدول ۳ نشان داده شده است. منحنی‌های ترکیب دوگانه و سه‌گانه گروه‌های ویژگی برای پیش‌بینی نتیجه مرگ‌ومیر نیز در نمودار ۲ نشان داده شده است. از نمودار ۲ و جدول ۳ نتیجه می‌شود که ترکیب دوگانه ویژگی‌ها در گروه شمارش کامل سلول‌های خونی و علائم حیاتی دارای بالاترین AUC با ارزش ۹۵/۷۷ است. همچنین، ترکیب سه‌گانه ویژگی‌ها در شمارش کامل سلول‌های خونی، علائم حیاتی و گروه‌های انعقادی دارای بالاترین AUC با مقدار ۹۶/۵۴ است. لازم به ذکر است وقتی از ترکیب چهار و حتی پنج گروه ویژگی‌ها استفاده می‌شود، مقدار AUC کاهش می‌یابد. بنابراین، ترکیب سه‌گانه از ویژگی‌ها در شمارش کامل

راستای این هدف، ویژگی‌ها در هر یک از هشت دسته با هم ترکیب شده و پیش‌بینی مرگ‌ومیر به‌طور جداگانه اجرا خواهد شد. به‌عنوان مثال، مدل پیش‌بینی صرفاً براساس ویژگی‌های علائم حیاتی و مدل دیگر فقط براساس ویژگی‌های شمارش خون کامل استفاده خواهد شد. در نهایت، بهترین ترکیب گروه‌های مختلف ویژگی‌ها برای پیش‌بینی نتایج مرگ‌ومیر تعیین می‌شود. لازم به ذکر است که تمام پردازش‌ها با استفاده از (MATLAB software, version R2019b, Mathworks, Inc., MA, USA) بر روی یک کامپیوتر چهار هسته‌ای ۴/۵ گیگاهرتزی با واحد پردازش گرافیکی NVIDIA GeForce RTX 1660Ti انجام شده است.

یافته‌ها

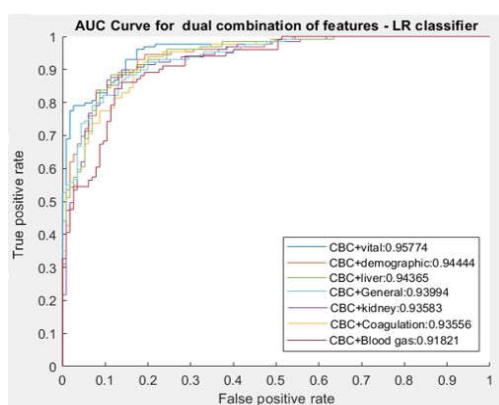
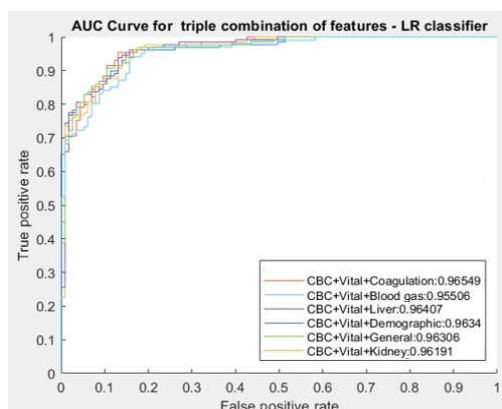
جدول ۱ عملکرد ۴۱ ویژگی استخراج شده را در هشت گروه طبقه‌بندی شده برای پیش‌بینی مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به کووید ۱۹ نشان می‌دهد. همچنین مقدار AUC و مقدار احتمال P این ویژگی‌ها با آزمون رتبه‌بندی ویلکاکسون محاسبه شده و در جدول ۱، جداگانه نشان داده شده‌اند. ویژگی‌هایی با AUC نزدیک به یک و مقدار احتمال P زیر ۰/۰۰۵ سهم بیشتری در پیش‌بینی نتیجه نهایی دارند. از نمودار ۱ و جدول ۱، RDW، MCH، MCHC و MCV در ویژگی‌های شمارش خون کامل به‌ترتیب دارای بالاترین AUC با مقادیر ۸۵/۲۹، ۸۰/۹۶، ۷۹/۹۴ و ۷۹/۷۰ هستند. سپس، سطح اشباع اکسیژن خون (SPO2) در ویژگی‌های علائم حیاتی دارای AUC بالاتر با مقادیر ۷۹/۲۸ است. همچنین، ۲۸ ویژگی دارای AUC بالای ۶۰ و مقدار احتمال P زیر ۰/۰۰۵ هستند و تأثیر قابل‌توجهی در پیش‌بینی مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به کووید ۱۹ دارند.

در ادامه، پیش‌بینی مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به کووید ۱۹ از طریق ترکیبی از ویژگی‌ها در هشت گروه، به‌طور جداگانه بررسی شده است. مقدار AUC برای ترکیبی از ویژگی‌ها در هر یک از هشت گروه بیان شده با استفاده از طبقه‌بندی‌کننده رگرسیون لجستیک محاسبه شده و در جدول ۲، جداگانه نشان داده شده است. منحنی‌های ویژگی عملکرد ترکیبی از ویژگی‌ها در هر هشت گروه برای پیش‌بینی پیامدهای مرگ‌ومیر نیز در نمودار ۱ نشان داده شده است. از نمودار ۱ و جدول ۲ نتیجه می‌شود که ترکیبی از ویژگی‌ها

جدول ۱: مقدار AUC و P از ۱ ویژگی استخراج شده بین نتایج دو گروه از بیماران مبتلا به کووید ۱۹ (زنده و فوت شده) با استفاده از طبقه‌بندی کننده رگرسیون لجستیک.

P	AUC (%)	ویژگی‌ها	گروه‌ها
<۰/۰۰۵	۷۰/۳۶	age	دموگرافی
۰/۸۵۵	۵۰/۵۷	sex	
<۰/۰۰۵	۶۱/۸۸	HTN	علایم حیاتی
۰/۱۴۷	۵۴/۴۲	DM	
<۰/۰۰۵	۶۱/۰۴	Cardiovascular	
۰/۰۶۰	۵۲/۳۶	Smoking	
۰/۱۶۶	۵۵/۲۰	BP MAX	
۰/۵۹۷	۵۰/۵۶	BP MIN	
۰/۲۲۵	۵۴/۰۳	PR	
<۰/۰۰۵	۷۳/۳۰	RR	
<۰/۰۰۵	۶۰/۴۱	T	
<۰/۰۰۵	۷۹/۲۸	SPO2	
<۰/۰۰۵	۷۱/۴۹	WBC	شمارش کامل خون
<۰/۰۰۵	۷۲/۴۶	Neutr	
<۰/۰۰۵	۷۲/۰۲	Lymph	
<۰/۰۰۵	۶۱/۹۴	RBC	
<۰/۰۰۵	۶۰/۱۹	Hgb	
۰/۰۳۱	۵۷/۹۲	HCT	
<۰/۰۰۵	۷۹/۷۰	MCV	
<۰/۰۰۵	۸۰/۹۶	MCH	
<۰/۰۰۵	۷۹/۹۴	MCHC	
<۰/۰۰۵	۸۵/۲۹	RDW	
<۰/۰۰۵	۷۸/۷۲	Plt	انعقاد
۰/۴۲۵	۵۳/۷۷	ESR	
<۰/۰۰۵	۶۷/۳۳	PT	
<۰/۰۰۵	۶۴/۷۹	PTT	
<۰/۰۰۵	۶۵/۹۵	INR	
<۰/۰۰۵	۷۴/۰۷	Urea	کلیه
<۰/۰۰۵	۶۳/۰۱	Cr	
<۰/۰۰۵	۶۱/۰۳	AST	کبد
۰/۱۰۵	۵۲/۰۵	ALT	
<۰/۰۰۵	۶۳	ALKP	ویژگی‌های عمومی
<۰/۰۰۵	۶۶/۶۴	Bili	
<۰/۰۰۵	۶۲/۵۸	Albumin	
<۰/۰۰۵	۷۲/۳۲	LDH	
<۰/۰۰۵	۶۷/۳۵	CPK	
<۰/۰۰۵	۶۳/۳۵	PH	گاز خون
۰/۱۲۶	۵۱/۷۷	PCO2	
۰/۰۴۶	۵۱/۹۴	PO2	
۰/۰۳۸	۵۸/۳۰	HCO3	
۰/۰۰۹	۵۷/۸۵	BE	

از آنالیز رتبه‌بندی ویلکاکسون برای ارزیابی اهمیت ویژگی‌های استخراج شده استفاده شده است. $P < ۰/۰۵$ معنادار در نظر گرفته شد.



نمودار ۲: منحنی‌های ویژه عملکرد از ترکیبات دوگانه و سه‌گانه گروهی از ویژگی‌ها برای پیش‌بینی نتایج مرگ‌ومیر با استفاده از طبقه‌بندی‌کننده رگرسیون لجستیک.

کووید ۱۹ خواهد داشت. در نتیجه، براساس نتایج ارائه شده، سیستم ارزیابی پیشنهادی دقت پیش‌بینی خوبی را نشان می‌دهد و می‌تواند به‌عنوان یک ابزار تشخیصی برای پزشکان برای پیش‌بینی وضعیت بیماران مبتلا به کووید ۱۹ و تصمیم‌گیری بهتر برای درمان مورد استفاده قرار گیرد.

بحث

این مطالعه قدرت پیش‌بینی ویژگی‌های مختلف بالینی اندازه‌گیری شده در اولین روز پذیرش بیماران را برای پیش‌بینی وضعیت بیماران

جدول ۲: میزان AUC برای ترکیبی از ویژگی‌های هر یک از هشت گروه ذکر شده (دموگرافی، علایم حیاتی، شمارش سلول‌های خونی، انعقاد، کلیه، کبد، گاز خون و به‌طور کلی) بین نتایج دو گروه از بیماران کووید ۱۹ (زنده ماندن و مرگ) با استفاده از طبقه‌بندی‌کننده رگرسیون لجستیک به‌طور جداگانه.

طبقه‌بندی‌کننده	Combination	AUC (%)
رگرسیون	Demographic	۷۲/۳۴
لجستیک	Vital	۸۳/۸۴
	CBC	۹۵/۵۷
	Coagulation	۸۵/۲۰
	Kidney	۷۷/۰۲
	Liver	۷۶/۱۵
	General	۶۴/۲۲
	Blood gas	۷۰/۳۰

جدول ۳: مقدار AUC برای ترکیب دو و سه گروه ویژگی‌ها بین دو گروه از بیماران مبتلا به کووید ۱۹ (زنده و فوت شده) با استفاده از طبقه‌بندی‌کننده رگرسیون لجستیک.

طبقه‌بندی‌کننده	Combination	AUC (%)
رگرسیون	CBC+Vital	۹۵/۷۷
لجستیک	CBC+Demographic	۹۴/۴۴
	CBC+Liver	۹۴/۳۶
	CBC+General	۹۳/۹۹
	CBC+Kidney	۹۳/۵۸
	CBC+Coagulation	۹۳/۵۵
	CBC+Blood gas	۹۱/۸۲
ترکیب‌های سه تایی	CBC+Vital+Coagulation	۹۶/۵۴
	CBC+Vital+Demographic	۹۶/۳۴
	CBC+Vital+Liver	۹۶/۴۰
	CBC+Vital+General	۹۶/۳۰
	CBC+ Vital+ Kidney	۹۶/۱۹
	CBC+ Vital+ Blood gas	۹۵/۵۰

سلول‌های خونی، علایم حیاتی و گروه‌های انعقادی با مقدار AUC برابر ۹۶/۵۴ بهترین نتیجه را در پیش‌بینی مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به

روش‌های تصویربرداری مانند سی‌تی‌اسکن، آزمایشات بالینی و آزمایشگاهی پیشنهادی در مراکز پزشکی رایج است و قرار گرفتن در معرض اشعه ایکس مورد نیاز نیست. افزون‌براین، آنها به‌طور قابل‌توجهی ارزان‌تر هستند و نتایج آنها در زمان به‌نسبت کوتاهی ارابه می‌شود. علائم حیاتی و داده‌های دموگرافی را می‌توان به سادگی با سوالات و ابزارهای ساده اندازه‌گیری کرد. نکته مهم دیگر این است که ما گروه‌های مختلف ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی را از هر بیمار به‌طور همزمان مقایسه و ارزیابی کرده‌ایم و در نهایت بهترین ترکیب ویژگی‌ها انتخاب شده است.

چندین محدودیت در این مطالعه وجود داشت. جمعیت بیماران مبتلا به کووید ۱۹ در این مطالعه به‌نسبت کم بود و نتایج باید با مطالعات با جمعیت بیشتر از اقوام مختلف تأیید شود. افزون‌براین، داده‌های آزمایشگاهی نیاز به نمونه‌گیری خون به‌صورت تهاجمی دارد و بسیاری از مراکز بهداشتی کوچکتر به تجهیزات آزمایشگاهی دسترسی ندارند. در نهایت، بار زیاد بیمار و کمبود تجهیزات می‌تواند مانع از دسترسی بودن و دقت آزمایش خون شود.^{۳۰،۳۱}

در مطالعات آینده، اطلاعات بیماران بیشتری باید ثبت شود و همچنین داده‌های سایر بیمارستان‌ها برای اعتبارسنجی خارجی باید گنجانده شود. داده‌های پیوسته از بیمارستان‌های مختلف نیز می‌تواند برای توسعه و آموزش تدریجی یک مدل یادگیری آنلاین برای پیش‌بینی پیش‌نیجه بیماران کووید ۱۹ مورد استفاده قرار گیرد و نتایج دقیق و به‌روزتری را برای استفاده در محیط‌های بالینی ارابه دهد. همچنین، در این مطالعه، از نتایج دوتایی (زنده ماندن و مرگ) برای بیماران مبتلا به کووید ۱۹ استفاده شد. مطالعات آینده می‌تواند سایر پیامدهای مختلف بیماری را گسترش دهد، مانند این که آیا بیمار نیاز به ونتیلاتور و یا مراقبت‌های بهداشتی ویژه دارد یا نه. سرانجام، در آینده می‌خواهیم از روش‌های یادگیری ماشین از جمله انتخاب ویژگی‌ها و طبقه‌بندی مانند روش‌های یادگیری عمیق برای یافتن بهترین نتایج پیش‌بینی استفاده کنیم.

۴۱ ویژگی در هشت گروه مختلف ویژگی‌های دموگرافی، علائم حیاتی و آزمایشگاهی شامل شمارش کامل سلول‌های خونی، انعقاد، کلیه، کبد، گاز خون و آزمایشات عمومی خون برای پیش‌بینی نتیجه مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به کووید ۱۹ مقایسه و بررسی شده است. نتایج آماری با طبقه‌بندی کننده رگرسیون لجستیک نشان داد که

مبتلا به کووید ۱۹ بررسی کرده است. نتایج نشان داد که RDW، MCH، MCHC و MCV در گروه ویژگی‌های شمارش کامل سلول‌های خونی به‌ترتیب دارای بالاترین AUC با مقادیر ۸۰/۹۶، ۷۹/۹۴ و ۷۹/۷۰ بودند. افزون‌براین، Spo2 در علائم حیاتی دارای بالاترین AUC با ارزش ۷۹/۲۸ بود. نتایج آماری از تجزیه و تحلیل گروه‌های ویژگی نشان داد که ترکیب ویژگی‌های شمارش کامل سلول‌های خونی با AUC برابر با ۹۵/۵۷ بالاترین قدرت پیش‌بینی را دارد. افزون‌براین، ترکیب ویژگی‌های شمارش کامل سلول‌های خونی، علائم حیاتی و گروه‌های انعقادی دارای بالاترین قدرت پیش‌بینی مرگ‌ومیر با AUC برابر ۹۶/۵۴ بود. بنابراین، ویژگی‌های پیشنهادی در این مطالعه را می‌توان برای تریاژ بیماران مبتلا به کووید ۱۹ در نظر گرفت تا پیش‌بینی خطر مرگ‌ومیر در محیط‌های پزشکی را مشخص کرده و تعیین کند که کدام بیمار برای بستری شدن و مراقبت‌های ویژه نیاز بیشتری دارند.

تجزیه و تحلیل ویژگی‌های منفرد نشان داد که نتیجه مرگ‌ومیر مبتلایان به کووید ۱۹ از طریق یک ویژگی زیستی تنها، چندان دقیق نیست. ایده اصلی برای افزایش دقت پیش‌بینی، ترکیب اطلاعات ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی با هم است. در این مطالعه، ترکیب ویژگی‌های شمارش کامل سلول‌های خونی، علائم حیاتی و گروه‌های انعقادی دارای بالاترین قدرت پیش‌بینی مرگ‌ومیر با AUC برابر ۹۶/۵۴ بود. بنابراین ترکیب این ویژگی‌ها را می‌توان با اطمینان برای آزمایش اولیه برای غربال کردن بیماران با خطرات مرگ‌ومیر بالا استفاده کرد.

ضعف مهم تریاژ سریع در شرایط همه‌گیری بیماری، افزایش میزان مرگ‌ومیر ناشی از مفقود شدن بیماران با خطر بالا است.^{۳۳} ممکن است این بیماران به اشتباه به‌عنوان خفیف شناخته شوند و توصیه شود از روش درمان خانگی استفاده کنند. افزون‌براین، نشان داده شده است که بیمارانی که بعداً به شدت بیمار می‌شوند حتی پیش از بحرانی شدن وضعیت آنها بارهای ویروسی بیشتری را حمل می‌کنند.^{۳۸} بنابراین، جداسازی بیماران در معرض خطر برای کاهش انتشار عفونت مورد نیاز است. گروه‌های ویژگی پیشنهادی این مطالعه می‌تواند توسط پزشکان و الگوریتم‌های دیگر برای به‌دست آوردن پیش‌بینی دقیق مرگ‌ومیر مبتلایان به کووید ۱۹ استفاده شود. سیستم پیشنهادی دارای مزایایی در مقایسه با سایر مطالعات است. برخلاف

از این نتایج برای جلب توجه خود به مجموعه‌ای محدودتر از ویژگی‌ها برای تصمیمات آسان‌تر و دقیق‌تر برای پیش‌بینی نتیجه مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به کووید ۱۹ استفاده کنند.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی تحت عنوان "پیش‌بینی میزان شدت بیماری کووید ۱۹ با استفاده از روش‌های پیشرفته هوش مصنوعی" در سال ۱۴۰۰ به شماره ۳۳۲۵۵ می‌باشد که با حمایت دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی اجرا شده است.

ویژگی‌های شمارش کامل سلول‌های خونی با AUC برابر با ۹۵/۵۷ بیشترین دقت را در پیش‌بینی مرگ‌ومیر دارند. افزون‌براین، ترکیب سه‌گانه شمارش کامل سلول‌های خونی، غلایم حیاتی و ویژگی‌های انعقادی (۲۱ ویژگی) دارای بالاترین مقدار AUC برابر با ۹۶/۵۴ بوده است.

ترکیبی از چهار و حتی پنج گروه ویژگی ارزش AUC پایین‌تری داشتند. گروه‌های ویژگی مورد بحث در این مطالعه می‌توانند ویژگی‌های مناسبی برای تریاژ سریع بیماران بوده و پزشکان می‌توانند

References

1. Organization WH. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard <https://covid19.who.int>.
2. Quah P, Li A, Phua J. Mortality rates of patients with COVID-19 in the intensive care unit: a systematic review of the emerging literature. *Crit Care* 2020;24(1):285.
3. Li Q, Cao Y, Chen L, Wu D, Yu J, Wang H, et al. Hematological features of persons with COVID-19. *Leukemia* 2020;34(8):2163-72.
4. Mei X, Lee HC, Diao KY, Huang M, Lin B, Liu C, et al. Artificial intelligence-enabled rapid diagnosis of patients with COVID-19. *Nat Med* 2020;26(8):1224-8.
5. M. Francone M, Iafate F, Masci GM, Coco S, Cilia F, Manganaro L, et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur Radiol* 2020;30(12):6808-17.
6. Matos J, Paparo F, Mussetto I, Bacigalupo L, Veneziano A, Perugin Bernardi S, et al. Evaluation of novel coronavirus disease (COVID-19) using quantitative lung CT and clinical data: prediction of short-term outcome. *Eur Radiol Exp* 2020;4(1):39.
7. Chassagnon G, Vakalopoulou M, Battistella E, Christodoulidis S, Hoang-Thi TN, Dangeard S, et al. AI-driven quantification, staging and outcome prediction of COVID-19 pneumonia. *Med Image Anal* 2021;67:101860.
8. Ghosh B, Kumar N, Singh N, Sadhu AK, Ghosh N, Mitra P, et al. A quantitative lung computed tomography image feature for multi-center severity assessment of COVID-19. *MedRxiv* 2020.
9. Amini N, Shalbfaf A. Automatic classification of severity of COVID-19 patients using texture feature and random forest based on computed tomography images. *Int J Imaging Syst Technol* 2021.
10. Bai X, Fang C, Zhou Y, Bai S, Liu Z, Xia L, et al. Predicting COVID-19 malignant progression with AI techniques. 2020.
11. Chao H, Fang X, Zhang J, Homayounieh F, Arru CD, Digumarthy SR, et al. Integrative analysis for COVID-19 patient outcome prediction. *Med Image Anal* 2021;67:101844.
12. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect* 2020;80(4):388-93.
13. Minh LHN, Abozaid AA, Ha NX, et al. Clinical and laboratory factors associated with coronavirus disease 2019 (Covid-19): A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2021;31(6):e2288.
14. Du M, Zhao J, Yin X, Zhang N, Zheng G. The impact of vital signs on the death of patients with new coronavirus pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *MedRxiv* 2020.
15. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta* 2020;510:475-82.
16. Akama-Garren EH, Li JX. Unbiased identification of clinical characteristics predictive of COVID-19 severity. *Clin Exp Med* 2021;1-13.
17. Hu C, Liu Z, Jiang Y, Shi O, Zhang X, Xu K, et al. Early prediction of mortality risk among patients with severe COVID-19, using machine learning. *Int J Epidemiol* 2021;49(6):1918-29.
18. Siordia JA Jr. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol* 2020;127:104357.
19. Smits SL, de Lang A, van den Brand JM, Leijten LM, van IJcken WF, Eijkemans MJ, et al. Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates. *PLoS Pathog* 2010;6(2):e1000756.
20. Yan L, Zhang H-T, Goncalves J, Xiao Y, Wang M, Guo Y, et al. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nat Mach Intell* 2020;2(5):283-8.
21. Xie J, Hungerford D, Chen H, Abrams ST, Li S, Wang G, et al. Development and external validation of a prognostic multivariable model on admission for hospitalized patients with COVID-19. 2020.
22. Yadaw AS, Li YC, Bose S, Iyengar R, Bunyanich S, Pandey G. Clinical features of COVID-19 mortality: development and validation of a clinical prediction model. *Lancet Digit Health* 2020;2(10):e516-25.
23. Liang W, Yao J, Chen A, Lv Q, Zanin M, Liu J, et al. Early triage of critically ill COVID-19 patients using deep learning. *Nat Commun* 2020;11(1):3543.
24. Pan D, Cheng D, Cao Y, Hu C, Zou F, Yu W, et al. A Predicting Nomogram for Mortality in Patients With COVID-19. *Front Public Health* 2020;8:461.
25. Klawonn F, Höppner F, May S, editors. An alternative to ROC and AUC analysis of classifiers. International Symposium on Intelligent Data Analysis; 2011: Springer.
26. Mamitsuka H. Selecting features in microarray classification using ROC curves. *Pattern Recognition* 2006;39(12):2393-404.
27. Fay MP, Proschan MA. Wilcoxon-Mann-Whitney or t-test? On assumptions for hypothesis tests and multiple interpretations of decision rules. *Stat Surv* 2010;4:1-39.
28. Siordia JA Jr. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol* 2020;127:104357.
29. Plebani M. Diagnostic Errors and Laboratory Medicine - Causes and Strategies. *EJIFCC* 2015;26(1):7-14.
30. Reeve JL, Twomey PJ. Consider laboratory aspects in developing patient prediction models. *Nat Mach Intell* 2021;3(1):18.

Early prediction of COVID-19 mortality risk based on demographic, vital sign and blood test

Abstract

Received: 21 Nov. 2021 Revised: 28 Nov. 2021 Accepted: 12 Feb. 2022 Available online: 20 Feb. 2022

Ahmad Shalbaf Ph.D.¹
Nasrin Amini Ph.D.¹
Hadi Choubdar M.D.²
Mahdi Mahdavi M.D.²
Atefeh Abedini M.D.³
Reza Lashgari Ph.D.^{2*}

1- Department of Biomedical Engineering and Medical Physics, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Institute of Medical Science and Technology (IMSAT), Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.

3- Chronic Respiratory Diseases Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Institute of Medical Science and Technology (IMSAT), Shahid Beheshti University, Edalat St., Daneshjoo Blvd., Velenjak, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-29905801
E-mail: r_lashgari@sbu.ac.ir

Background: Early prediction of the outcome situation of COVID-19 patients can decrease mortality risk by assuring efficient resource allocation and treatment planning. This study introduces a very accurate and fast system for the prediction of COVID-19 outcomes using demographic, vital signs, and laboratory blood test data.

Methods: In this analytic study, which is done from May 2020 to June 2021 in Tehran, 41 features of 244 COVID-19 patients were recorded on the first day of admission to the Masih Daneshvari Hospital. These features were categorized into eight different groups, demographic and patient history features, vital signs, and six different groups of laboratory blood tests including complete blood count (CBC), coagulation, kidney, liver, blood gas, and general. In this study, first, the significance of each of the extracted features and then the eight groups of features for prediction of mortality outcomes were considered, separately. Finally, the best combination of different groups of features was assessed. The statistical methods including the area under the receiver operating characteristic curve (AUC-ROC) based on binary Logistic Regression classification algorithm were used for evaluation.

Results: The results revealed that red cell distribution width (RDW), mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), and mean corpuscular volume (MCV) in CBC features have the highest AUC with values of 85.29, 80.96, 79.94 and 79.70, respectively. Then, blood oxygen saturation level (SPO2) in vital features has a higher AUC with a value of 79.28. Moreover, combinations of features in the CBC group have the highest AUC with a value of 95.57. Then, coagulation and vital signs groups have the highest AUC with values of 85.20 and 83.84, respectively. Finally, triple combinations of features in CBC, vital signs, and coagulation groups have the highest AUC with the value of 96.54.

Conclusion: Our proposed system can be used as an assistant acceptable tool for triage of COVID-19 patients to determine which patient will have a higher risk for hospitalization and intensive care in medical environments.

Keywords: COVID-19, laboratory, logistic regression, mortality.

