الجمهوريّة العربيّة السوريّة
وزارة التعليم العالي
الجامعة الافتراضيّة السوريّة

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
Syrian Virtual University

التنبؤ بسبب وفيّات كوفيد-19 باستخدام تعلّم الآلة

رسالة أعدت لنيل درجة الماجستير في المعلوماتيّة الحيوية

إعداد

روزاليا ايليا معماري

إشراف

أ. د. رشا مسعود

إشراف مشارك

أ. د. زكريا الزلق

2022-2023 م

المحتويات

قائمة الأشكال 5

قائمة الجداول 6

قائمة المصطلحات والاختصارات 8

الملخص 10

الفصل الأول: الإطار العام للبحث 12

1.1.مقدمة عامة 12

2.1.مشكلة البحث 12

3.1.أهميّة البحث وأهدافه 13

4.1.متغيّرات البحث 13

5.1.محددات البحث المكانية والزمنية 13

6.1.منهجيّة البحث 13

7.1.محتويات الأطروحة 14

الفصل الثاني: الدراسات المرجعية 15

1.2. مقدمة 15

2.2.الدراسة الأولى 15

3.2.الدراسة الثانية 16

4.2. الدراسة الثالثة 17

5.2.الدراسة الرابعة 17

6.2.الدراسة الخامسة 18

7.2. المقارنة بين الدراسات المرجعيّة والدراسة الحاليّة 19

الفصل الثالث: فيروس COVID-19 20

1.3. مقدمة 20

2.3. البنية العامّة لفيروس COVID-19 20

3.3. تطوّر ومتغيّرات فيروس COVID-19 21

1.3.3. Alpha (B.1.1.7 lineage) 22

2.3.3. Beta (B.1.351 lineage) 22
3.3.3. Gamma (P.1 lineage) 23
4.3.3. Delta (B.1.617.2 lineage): 23
5.3.3. Omicron (B.1.1.529 lineage) 23
4.3. الوبائيّة 23
5.3. الانتقال 24
1.5.3.الانتقال من حيوان إلى إنسان 24
2.5.3.الانتقال من إنسان إلى إنسان 25
6.3. الإمراضيّة 26
7.3. الأعراض 28
1.7.3.عدوى بدون أعراض أو أعراض سابقة Asymptomatic or Pre-symptomatic Infection 28
2.7.3.مرض خفيف Mild illness 28
3.7.3.مرض معتدل Moderate illnes 28
4.7.3.مرض شديد Severe illness 29
5.7.3.مرض حرج Critical illness 29
8.3. التشخيص 29
1.8.3.اختبار تفاعل البوليميراز المتسلسل للنسخ العكسي (RT-PCR)-Based Testing 29
2.8.3.التصوير الشعاعي 30
3.8.3.الاختبارات المصليّة والمناعيّة 31
4.8.3.الفحوصات المخبريّة 33
9.3. العلاج 34
1.9.3.المضادات الفيروسية 34
2.9.3.الأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal Antibodies 35
3.9.3.العلاج بالخلايا الجذعيّة Cell-Based Therapy 36
4.9.3.معدّلات المناعة Immunomodulators 36
5.9.3.الكولشيسين Colchicine 37
10.3.الوقاية 37

11.3.خاتمة 37
الفصل الرابع: تعلّم الآلة..... 39
1.4.مقدّمة 39
2.4. طرق التعلم في التعلّم الآلي 39
1.2.4. التعلّم الموجّه Supervised Learning 39
2.2.4. التعلّم غير الموجّه Unsupervised Learning..... 40
4.2.4. التعلّم المعزّز Reinforcement Learning 40
3.4. خوارزميّات التصنيف Classification algorithms..... 40
1.3.4. الانحدار اللوجستي Logistic regression 40
2.3.4. (SVM) Support Vector Machine 41
3.3.4. Decision Tree (DT) and Random Forest (RF) 43
4.4.مصفوفة الشك confusion matrix..... 44
5.4.معايير التقييم 45
6.4.الخاتمة 46
الفصل الخامس: الدراسة العمليّة..... 47
1.5.عيّنة الدراسة..... 47
2.5.الدراسة العمليّة 47
1.2.5.المرحلة الأولى 47
2.2.5. المرحلة الثانية..... 48
الفصل السادس: النتائج والمناقشة 50
1.6.نتائج المرحلة الأولى 50
1.1.6.دراسة الارتباط بين المتغيّرات 50
2.1.6.التوصيف الإحصائي لبيانات..... 51
3.1.6.دراسة العلاقة بين المتغيّرات المدروسة وسبب الوفاة..... 56
2.6.نتائج المرحلة الثانية..... 58
1.2.6.نتائج المنهج الأول (Testing set= 0. 25)..... 60
2.2.6.نتائج المنهج الثاني (Testing set = 0.40) 62

3.5.6.نتائج المنهج الثالث 65
6.6.الخاتمة 67
الفصل السابع: الخاتمة والآفاق المستقبليّة للبحث 67
1.7. الخاتمة 67
2.7. الآفاق المستقبليّة..... 68

قائمة الأشكال:

الشكل	الموضوع	الصفحة
(1)	البنية العامة لفيروس COVID-19	21
(2)	رسم توضيحي للمناطق الوظيفية في الفيروس	27
(3)	التعبير عن مستقبل ACE2 في الجسم	27
(4)	جينوم فيروس Covid-19 والمشارع المقترحة للكشف عنه	30
(5)	صور CT scan لامرأة تبلغ من العمر 33 عاماً	31
(6)	وقت ونوع العينات التي يجب تحليلها للكشف الفعال عن الأضداد	33
(7)	مثال على التنبّؤ باحتماليّة فئة باستخدام الانحدار اللوجستي	41
(8)	توزيع خطوط الفصل لتصنيف SVM الخطّي	42
(9)	توزيع خطوط الفصل لتصنيف SVM غير الخطّي	42
(10)	هوامش المستوي الفاصل بين بيانات التدريب	43
(11)	هيكل شجرة القرار	44
(12)	النموذج العام لمصفوفة الشك	45
(13)	توزّع أعمار المرضى في عيّنة الدراسة	52
(14)	توزع الذكور والإناث في عيّنة الدراسة	52
(15)	التمثيل البياني للأمراض المرافقة	54
(16)	تمثيل بياني لأسباب الوفاة	54
(17)	Heatmap للمتغيّرات المدروسة	59

قائمة الجداول:

الجدول	الموضوع	الصفحة
(1)	عدد الإصابات والوفيات بفيروس كورونا المستجد حتى تاريخ 2022/12/14م	24
(2)	العمر النصفي للفيروس على الأسطح المختلفة	25
(3)	أهم المكتبات المستخدمة في المشروع	48
(4)	الارتباط بين D-dimer والضغط والأمراض القلبيّة الوعائيّة	50
(5)	الارتباط بين مشعرات الوظيفة الكلويّة (Urea، وCREA)	50
(6)	الارتباط بين مشعرات الدم الالتهابيّة	51
(7)	الارتباط بين مشعرات الوظيفة الكبديّة (AST، وALT)	51
(8)	الارتباط بين وجود الداء السكري لدى المرضى ومستويات الغلوكوز المصليّة	51
(9)	وصف احصائي للمتغيّرات الكميّة في عيّنة الدراسة	53
(10)	المتغيّرات الوصفيّة في عيّنة الدراسة	55
(11)	العلاقة بين المتغيّرات الكميّة وسبب الوفاة لدى المرضى	56
(12)	العلاقة بين المتغيّرات الرتبيّة وسبب الوفاة لدى المرضى	57
(13)	عدد البيانات المفقودة في صفوف الدخل	58
(14)	دقّة خوارزميّات التصنيف حسب المنهج الأوّل	60
(15)	مصفوفة شك خوارزميّة DT الناتجة عن تطبيق المنهج الأوّل	61
(16)	مصفوفة شك خوارزميّة SVM الناتجة عن تطبيق المنهج الأوّل	61
(17)	مصفوفة شك خوارزميّة LOG الناتجة عن تطبيق المنهج الأوّل	62
(18)	مصفوفة شك خوارزميّة RF الناتجة عن تطبيق المنهج الأوّل	62
(19)	المقارنة بين المنهج الأوّل والمنهج الثاني من حيث دقّة الخوارزميّات	63

(20)	مصفوفة شك خوارزميّة SVM الناتجة عن تطبيق المنهج الثاني	63
(21)	مصفوفة شك خوارزميّة LOG الناتجة عن تطبيق المنهج الثاني	64
(22)	مصفوفة شك خوارزميّة DT الناتجة عن تطبيق المنهج الثاني	64
(23)	مصفوفة شك خوارزميّة RF الناتجة عن تطبيق المنهج الثاني	65
(24)	مقارنة بين دقّة SVM و LOG حسب المنهج الثالث	65
(25)	مصفوفة شك خوارزميّة SVM الناتجة عن تطبيق المنهج الثالث	66
(26)	تقييم دقة خوارزميّة SVM	66
(27)	مصفوفة شك خوارزميّة LOG الناتجة عن تطبيق المنهج الثالث	67

قائمة المصطلحات والاختصارات:

المصطلح	المعنى باللغة العربية	المعنى باللغة الإنكليزية
COVID-19	Corona virus disease-2019	فيروس كورونا–2019
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2	فيروس المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة–2
SARS-CoV	Severe acute respiratory syndrome coronavirus	فيروس المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة
ACE-2	Angiotensin converter anzyme-2	الأنزيم المحول للأنجيوتنسين–2
ACE	Angiotensin converter enzyme	الأنزيم المحول للأنجيوتنسين
AT1	Angiotensin receptor type 1	مستقبلات الأنجيوتنسين من النمط الأول
AT2	Angiotensin receptor type 2	مستقبلات الأنجيوتنسين من النمط الثاني
FDA	Food and drug administration	إدارة الدواء والغذاء
WHO	World health organization	منظمة الصحة العالمية
TMPRSS2	Transmembrane serine protease2	أنزيم سيرين بروتياز من النوع الثاني
SNP	Single nucleotide polymorphism	تعداد شكلي وحيد النكليوتيد
RBD	Receptor-binding domain	المنطقة الرابطة من المستقبل
TCID50	The median tissue culture infectious dose	الجرعة المعدية الوسطية لمزارع الأنسجة
ICU	Intensive care unit	وحدات العناية المركزة
RBM	Receptor binding motif	المجال الرابط من المستقبل
TD	Transmembrane domain	منطقة الغشاء
NIH	The National Institutes of Health	المعهد الصحي العالمي
SpO2	Oxygen saturation	تشبع الأوكسجين
PaO2	Arterial partial pressure of oxygen	الضغط الجزئي الشرياني للأوكسجين
FiO2	Fraction of inspired oxygen	والجزء الكسري للأوكسجين المستنشق
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction	تفاعل البوليميراز المتسلسل للنسخ العكسي
CT scan	Computerized tomography scanning	التصوير المقطعي المحوسب

GGO	Ground-glass opacities	عتامة زجاجية أرضية
LFIA	Lateral flow immunoassay	المقايسة المناعية للتدفق الجانبي
ELIZA	Enzyme-linked immunoassay	المقايسة المناعية المرتبطة بالأنزيم
WBC	White Blood Cells	الكريات البيض
PCT	procalcitonin	طلائع الكالسيتونين
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	سرعة التثفل
CRP	C Reactive Protein	البروتين C التفاعلي
NLR	Neutrophile lymphocyte rate	نسبة العدلات على اللمفاويات
CRISPR	Clustered of regularly interspaced short palindromic repeats	التكرارات العنقودية القصيرة منتظمة الأبعاد
NIV	Noninvasive ventilation	تهوية غير باضعة
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation	الأكسجة الغشائية خارج الجسم
TTS	Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome	متلازمة فرفرة نقص الصفيحات الخثاريّة
AI	Artificial Intelligence	الذكاء الصنعي
ML	Machine learning	تعلّم الآلة
RF	Random Forest	الغابة العشوائيّة
LR	Linear regression	الانحدار الخطي
DT	Decision tree	شجرة القرار
SVM	Support vector machine	آلة متجه الدعم
LOG	Logistic regression	الانحدار اللوجستي

الملخص:

يعتبر مرض فيروس كورونا 2019 (COVID-19) مرض فيروسي شديد العدوى، يسبب متلازمة الجهاز التنفسي الحادة الوخيمة، كان لهذا الوباء تأثير كارثي على التركيبة السكانية في جميع أنحاء العالم. أظهرت الدراسات أن استخدام تعلّم الآلة (ML) هو أحد الخطوط الهامّة للتصدّي لمرض COVID-19 ومعالجته.

إنّ الهدف من هذه الدراسة هو تطوير نموذج ذكي قادر على التنبؤ بأسباب الوفيات لدى المرضى المصابين بفيروس COVID-19 وذلك من أجل التمكّن من اتخاذ قرار سريري فعال وفي الوقت المناسب لعلاج هذا المرض.

أجريت هذه الدراسة بشكل رجعي لـ 360 سجل طبّي، تضمّن معلومات عن التركيبة السكانيّة، الأمراض المصاحبة والمعالم المخبريّة للمرضى لحظة القبول المشفوي. تمّ توصيف البيانات ومعالجتها باستخدام SPSS ولغة البرمجة Python.

تمّ استخدام الخوارزميّات التي تتعامل مع مسائل التصنيف المتعدّد التالية: الانحدار اللوجستي (LOG)، آلة متجه الدعم (SVM)، شجرة القرار (DT)، الغابة العشوائية (RF). تمّ التحقق من صحة النماذج باستخدام ثلاثة مناهج: 1) تقسيم البيانات إلى 75٪ للتدريب و25٪ للاختبار، 2) تقسيم البيانات إلى 60٪ للتدريب و40٪ للاختبار، 3) باستخدام التصنيف المتوازن والتحقق المتقاطع.

شملت المخرجات: بقاء المرضى على قيد الحياة (49.7٪)، الوفاة نتيجة الإصابة بذات رئة (37.8٪)، احتشاء عضلة قلبيّة (7.8٪)، والحماض الاستقلابي (4.7٪).

وجدنا أنّ جميع الخوارزميات حققت دقة تصنيف جيدة تراوحت بين 92٪ –100٪ في جميع المناهج المتبعة. كما وجدنا أنّ دقة SVM ارتفعت حتى 97٪ لدى تطبيق منهجيّة التحقق المتقاطع. كانت أغلبيّة القيم التي تمّ التنبؤ بها حسب مصفوفات شك كل خوارزميّة تنتمي إلى صفّي احتشاء العضلة القلبيّة والحمّاض الاستقلابي، ويعود ذلك لنقص عدد العينات في كلا الصفين. إنّ هذه النتائج قد تكون مفيدة في استراتيجيات العلاج السريع لتحسين تقديم الرعاية الصحيّة للمرضى.

Abstract:

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a highly contagious viral disease that causes the severe acute respiratory syndrome (SARS), and has had a disastrous impact on demographics around the world. Studies have shown that using machine learning (ML) considered one of the most important lines of research to understand and fight COVID-19.

The aim of this study is to develop models for prediction the causes of mortality for patients with COVID-19 infection in order to make timely and effective clinical decision for COVID-19 treatments.

This study performed a retrospective review of 360 medical records of demographics, comorbidities and laboratory tests at the time of hospital admission. Data were described and preprocessed using SPSS and Python.

Logistic regression (LOG), support victor machine (SVM), decision tree (DT), and random forest (RF) algorithms were used to predict the Multiple-output. Models were further validated by Use of three approaches: 1) splitting the data into 75% for training and 25% for testing, 2) splitting the data into 60% for training and 40% for testing, 3) using cross validation and balanced classification.

Outputs included: survival patients (49.7%), death due to pneumonia (37.8%), myocardial infarction (7.8%), and metabolic acidosis (4.7%).

We found that the all the algorithms performed a good classification accuracy ranged between 92%-100% in all approaches. We also, demonstrated that SVM accuracy increased up to 97% when following 3- fold cross validation.

The majority of the values that were predicted according to the confusion matrices were in the myocardial infarction and metabolic acidosis classes, due to the lack of the number of samples in both classes. These findings may inform rapid treatment strategies to improve patients care delivery.

الفصل الأول: الإطار العام للبحث

1.1.مقدمة عامة:

في كانون الأوّل من عام 2019م، بدأ الناس في مدينة ووهان في الصين بالحضور إلى المستشفيات بالتهاب رئوي حاد غير معروف السبب، تمّ إرسال عينات تنفسيّة من المرضى إلى المخابر المختصّة لإجراء الاستقصاءات المناسبة، وفي بداية عام 2020م أبلغت الصين منظمة الصحّة العالميّة بانتشار وباء جديد من فيروس كورونا والذي أطلق عليه اختصاراً بـ COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) [1].

يعتبر فيروس COVID-19 من الفيروسات التاجيّة، مادته الوراثيّة هي الـ RNA [2]، يسبّب الفيروس العديد من الأعراض عادة ما تكون خفيفة، إلّا أنّ بعض المرضى يكونون معرضّين لتطوير مضاعفات خطيرة ومميتة في بعض الأحيان قد تصل لفشل في الجهاز التنفسي أو فشل لأعضاء متعدّدة [3]. تعدّ السيطرة على الأعداد المتزايدة لحالات COVID-19 تحدّياً كبيراً لمرافق الرعاية الصحيّة في جميع أنحاء العالم، حيث وصل عدد الإصابات حسب منظّمة الصحّة العالميّة (WHO) حتّى تاريخ كتابة هذا التقرير 2022/10/24 إلى 623,893,894 إصابة توفّي منهم 6,553,936 شخص، وعلى الرّغم من تراجع الحالات إلّا أنّها مازالت مستمرّة حتّى يومنا هذا، حيث بلغت عدد الحالات خلال الأسبوع الماضي فقط 2,756,364 حالة توفّي منهم 8,122 شخص، وكانت البلدان ذات معدّل الإصابة الأعلى هي الولايات المتّحدة الأميركيّة والهند وفرنسا [5].

تعلّم الآلة (ML) هو فرع من فروع الذكاء الصنعي (AI)، الذي يتيح للنظام التعلّم من البيانات من أجل تصميم وتطوير الخوارزميات التي تسمح للآلات بتقليد الذكاء البشري. تمّ تطبيق ML بنجاح في العديد من المجالات، بما في ذلك الرعاية الصحيّة والمعلوماتيّة الطبيّة، تلعب التقنيّات القائمة على الذكاء الاصطناعي (AI) مثل تقنيّات التعلم الآلي (ML) دوراً أساسيّاً في الكشف وتشخيص المرضى المصابين بـ COVID-19، والتعامل مع الكمّيات الهائلة من البيانات التي تساعد على كشف المضاعفات وتحليل الخصائص الوبائيّة والخصائص السريريّة وآثار ونتائج علاج COVID-19. حيث تمّ استخدام التعلّم الآلي للتحليل الرقمي الكمّي للصور الطبّية وتوجيه التشخيص لفهم واتخاذ قرارات عقلانيّة لاتخاذ القرارات المتعلّقة بتدابير COVID-19 [6]، وسيهدف هذا المشروع إلى استخدام التعلّم الآلي للتنبّؤ بوفيّات مرضى COVID-19 وسبب الوفاة لديهم.

2.1. مشكلة البحث:

على الرّغم من وجود العديد من الدراسات الأدبيّة التي تعتمد على الأساليب الإحصائيّة لفهم إمراضيّة الفيروس وعوامل الخطورة المتعلقة بالإصابة به، إلا أنّ التزايد السريع لأعداد المرضى أظهر حاجة كبرى لوجود أساليب سريعة قادرة على مواكبة أهمّ ما يتعلق بالفيروس.

تأتي المشكلة الأساسية للبحث من الحاجة للكشف عن المضاعفات التي يمكن أن بسبّبها هذا الفيروس بطرق سريعة وتكاليف منخفضة من أجل الحدّ من الوفيّات الناجمة عنه قدر الإمكان.

3.1. أهميّة البحث وأهدافه:

يهدف البحث إلى بناء نموذج ذكي دقيق ذو حساسيّة عالية قادر على التنبّؤ بوفيّات COVID-19 وسبب الوفاة لديهم، وذلك من أجل التمكّن من التدخّل السريع في البروتوكول العلاجي للمريض للتقليل من الوفيّات قدر الإمكان. وذلك بالاعتماد على المستويات المصليّة لأهم المشعرات المخبريّة مثل الـ CRP، LYM، D-dimer، LDH، SPO2، GLU، CREA عند القبول المشفوي، وعلى معلومات المريض (عمر، جنس، وجود أمراض مزمنة).

4.1. متغيّرات البحث:

العمر، الجنس، وجود أمراض مزمنة، أهمّ المعالم المخبريّة مثل LYM، D-dimer، LDH، SPO2، GLU، وCREA.

5.1. محددات البحث المكانية والزمنية:

سيتمّ جمع بيانات مرضى مصابين بـ COVID-19 تمّ قبولهم في مشفى تشرين الجامعي في محافظة اللاذقيّة في الفترة الزمنيّة الواقعة بين سنتي 2020 و2022م.

6.1. منهجيّة البحث:

سيتمّ اجراء البحث وفق طرائق وأساليب علميّة تجريبيّة تبيّن مشكلة البحث وتحقّق أهدافه، ويتحقق بمخرجات أكاديميّة من خلال الرسالة والنشرات والنتائج المتوقّعة.

سيتضمّن البحث جمع العيّنات بشكل رجعي من المرضى الخاضعين للدراسة وهم مرضى COVID-19 الذين دخلوا مشفى تشرين الجامعي في محافظة اللاذقية وملء الاستبيانات الخاصّة لجمع بيانات من المرضى تفيد في تحليل نتائج البحث ومناقشتها ومنها: العمر، الجنس، الأمراض المزمنة المرافقة، وأهم التحاليل المخبريّة والمعالم الحيويّة المتورطة بإمراضية وزيادة حدّة أعراض مرضى COVID-19.

سيتمّ بعد ذلك توصيف عينة الدراسة بطرق إحصائيّة باستخدام برنامج الـ SPSS ثمّ دراسة الارتباطات بين المتغيّرات لتجنب التكرار، ودراسة العلاقة مع الخرج (سبب الوفاة)، ثمّ معالجتها بلغة البرمجة PYTHON وتتضمن هذه المرحلة: التعامل مع القيم المفقودة، توحيد البيانات، فصل البيانات إلى مجموعة تدريب Training set ومجموعة اختبار Testing set، ثمّ تطبيق الخوارزميات التي ستتنبّأ بالخرج وهو سبب وفاة المريض أو بقائه على قيد الحياة، ثمّ المقارنة بين هذه الخوارزميّات من حيث الدقّة الحساسيّة.

سيتمّ في النهاية مناقشة نتائج البحث وصولاً إلى الاستنتاجات والآفاق المستقبليّة للبحث.

7.1. محتويات الأطروحة:

تشمل الأطروحة سبعة فصول موزّعة كالتالي:

- الفصل الأول: يتضمّن الإطار العام للبحث والذي يشمل مقدّمة عامّة، مشكلة البحث، الهدف منه وأهميّته، مروراً بمتغيّرات البحث والمحددّات الزمنيّة والمكانيّة، وصولاً إلى منهجيّة البحث.
- الفصل الثاني: يشمل نبذة عن أهمّ الدراسات المرجعيّة ذات الصلة المباشرة بموضوع البحث، منهجية كل دراسة، وأهم النتائج التي توصلت أليها ثمّ رأي عام بهذه الدراسة، ويتضمن في النهاية مقارنة بين الدراسة الحاليّة والدراسات المرجعيّة.
- الفصل الثالث: يتضمن الإطار النظري الخاص بفيروس COVID-19، الذي يشمل البنية العامّة للفيروس، الوبائيّة، الإمراضيّة، طرق الانتقال والتشخيص التي تشمل التحاليل المخبريّة التي سيتمّ العمل عليها خلال البحث المطروح، وصولاً لأهم العلاجات المقترحة لعلاج هذا الفيروس.
- الفصل الرابع: يتضمّن الإطار النظري الخاص بتعلّم الآلة، أنواعه، لمحة نظريّة عن خوارزميّات التصنيف بالإضافة لمعايير التقييم التي تمّ استخدامها في البحث.
- الفصل الخامس: يتضمّن الإطار العملي، الذي تمّ فيه شرح عيّنة الدراسة، جمع البيانات، مراحل العمل المتّبعة ابتداءً باستخدام البرنامج الإحصائي SPSS وانتهاءً بالعمل على Google Colab للبرمجة العلميّة بلغة البايثون متضمّناً شرح لأهم المكاتب المستخدمة.
- الفصل السادس: يشمل النتائج التي تمّ الحصول عليها في الدراسة العمليّة، ومناقشة هذه النتائج.
- الفصل السابع: يشمل الخاتمة والآفاق المستقبليّة للبحث.

الفصل الثاني: الدراسات المرجعية

1.2. مقدمة:

تناولت العديد من الدراسات أهميّة ML ودورها في العديد من المجالات، بما في ذلك الرعاية الصحيّة والمعلوماتيّة الطبيّة، حيث يلعب دوراً أساسيّاً في الكشف وتشخيص المرضى المصابين بـ COVID-19، والتعامل مع الكمّيات الهائلة من البيانات التي تساعد على كشف المضاعفات وتحليل الخصائص الوبائيّة والخصائص السريريّة وآثار ونتائج علاج COVID-19، حيث يتيح ML للنظام التعلّم من البيانات من أجل تصميم وتطوير الخوارزميّات التي تسمح للآلات بتقليد الذكاء البشري، وفيما يلي نستعرض بشمل مختصر أهمّ الدراسات المرجعيّة ذات الصلة بموضوع البحث:

2.2. الدراسة الأولى:

قام بها Gong وزملاؤه عام 2020م بعنوان:

"A Tool to Early Predict Severe Corona Virus Disease 2019 (COVID-19): A Multicenter Study using the Risk Nomogram in Wuhan and Guangdong, China"

كان الهدف من هذه الدراسة هو بناء نموذج يساعد على التنبّؤ المبكر للمرضى المعرّضين لزيادة حدّة الأعراض والوفيّات لديهم نتيجة اصابتهم بـ COVID-19.

تمّ جمع 372 مريض تمّ قبولهم في ثلاث مشافي في الصين ومتابعتهم لمدّة 15 يوم في الفترة الزمنيّة الواقعة بين 2020/1/2 و2020/3/20. تم جمع التحاليل الدمويّة والمخبريّة التالية: الألبومين، مشعرات الوظيفة الكبدية (AST، ALT)، نتروجين اليوريا في الدم BUN، كرياتين كيناز CK، كرياتين كيناز العضلة القلبيّة CK-MB، الكرياتينين CREA، بروتين الطور الالتهابي الحادّ CRP ، البيليروبين الكلّي TB، البيلروبين المباشر DB، الغلوبولين، لاكتات ديهيدروجيناز LDH، بروكالسيتونين PRC، خضاب الدم HB، عدد اللمفاويّات LYM، عدد العدلات NEU، عدد الوحيدات، توزع الصفيحات الدمويّة PDW، عدد الصفيحات الدموية PLT، عدد كرايّات الدم الحمراء RBC، وتوزّع كريّات الدم الحمراء RDW.

تمّ استخدام البرنامج الإحصائي SPSS النسخة 25 لتعريض القيم المفقودة بطريقة التنبّؤ الأعظمي expectation-maximization method، وتمّ استخدام لغة البرمجة R لبناء النماذج ودراسة الأهميّة النسبيّة لكل متغيّر باستخدام طريقة انحدار LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator)، بينما كانت الخوارزميّات المستخدمة لبناء النموذج مايلي: الانحدار اللوجستي (Logistic regression) LOG، شجرة القرار (decision tree) DT، الغابة العشوائيّة RF (Random Forest)، وآلة متجه الدعم (support vector machine) SVM.

حدّدت الدراسة سبع سمات مرتبطة بارتفاع شدّة الإصابة بـ COVID-19 وهي التقدّم في العمر، المستويات المرتفعة من LDH، CRP، DB، RDW وBUN، وانخفاض ALB عند القبول والتي تمّ استخدامها لبناء النموذج. وحقّق نموذج LOG أعلى قدرة على التنبّؤ بقيمة AUC مساوية لـ 0.853، حساسيّة 77.5%، ونوعيّة 78.4% [7].

من نقاط القوّة في هذه الدراسة أنّها قامت بجمع بيانات المرضى من ثلاث مشافي لضمان متانة التنبّؤ، كما أنها اعتمدت على 7 سمات فقط لبناء النموذج، وهي غير مكلفة نسبيّاً ويمكن الحصول عليها بسهولة من اختبارات الدم الروتينية. إلّا أنها تملك بعض المحدودات وهي أنّ بعض المرضى المشمولين في الدراسة لم يخرجوا من المستشفى بعد، لذلك قد تتغير حالتهم مع المتابعة. كما أنّها لم تتضمن الكشف عن الغلوبولين المناعي M أو الغلوبولين المناعي G.

3.2. الدراسة الثانية:

قام بها Aloisio وزملاؤه عام 2020م بعنوان:

"A Comprehensive Appraisal of Laboratory Biochemistry Tests as Major Predictors of COVID-19 Severity"

كان الهدف من الدراسة هي تقييم قدرة 6 مؤشرات حيوية للتنبؤ بشدّة الإصابة بـ COVID-19 وهي CRP، LDH، D-dimer، الألبومين، الفيريتين، التروبونين T، وتحديد نقاط القطع القادرة على مساعدة الأطباء في تقسيم المرضى تبعاً لدرجة الخطورة في المستشفى.

تمّ الحصول على مجموعة بيانات لـ 427 مريض (توفّي منهم 89 مريض) من مستشفى " Luigi Sacco " في ميلانو بإيطاليا في الفترة الزمنيّة بين 2020/2/21 و2020/3/31، حيث تمّ تحديد نقاط القطع باستخدام منحنيات ROC، وتمّ استخدام خوارزميّة LOG أحادي المتغيّر ومتعدّد المتغيّرات.

حقّق التروبونين T أعلى دقّة للتنبّؤ بوفيات COVID-19 (AUC= 94%) بتركيز أكبر من 30 نانوغرام/لتر ، يليه (731< U/L) LDH، (18 g/L>) الألبومين،(303 mg/L>) CRP. كما أظهر التحليل أحادي المتغيّر أنّ جميع المتغيّرات: التروبّونين، LDH، CRP، الألبومين، D-dimer، والفيريتين مرتبطة باحتمال أعلى للوفاة والدخول لوحدات العناية المركزّة، بينما أظهر التحليل متعدّد المتغيرات أنّ العمر والتركيز العالي للـ LDH في الدم وانخفاض تركيز الألبومين في الدم مرتبطة بشكل كبير بالوفاة [8].

تتمثّل إحدى نقاط القوة في هذه الدراسة بأنّ جميع عمليات القطع التي تمّ الحصول عليها يمكن تطبيقها بشكل مباشر في حالات أخرى بشرط أن يتمّ استخدام فحوصات تنتج نتائج متجانسة. كما تجدر الإشارة إلى أنّ قياس الألبومين تمّ اجراؤه في هذه الدراسة بطرق المقايسة مناعيّة، والتي تعطي التركيز الدقيق للألبومين على عكس الطرق اللونيّة.

4.2. الدراسة الثالثة:

قام بها Booth وزملاؤه عام 2021م بعنوان:

"Development of a prognostic model for mortality in COVID-19 infection using machine learning"

كان الهدف من هذه الدراسة هي بناء نموذج قادر على التنبّؤ بوفيّات مرضى COVID-19 باستخدام عدد من المؤشرات الحيويّة في المصل

تمّ جمع بيانات 398 مريض (43 حالة وفاة) من الفرع الطبي بجامعة تكساس. تمّ جمع التحاليل المخبريّة التالية: ALT، AST، الألبومين، البيلروبين الكلي، نتروجين يوريا الدم، تركيز شوارد الكالسيوم، الكلور، الصوديوم، وCO_2، CRP، الفيريتين، سكر الدم الصيامي، LDH، البروتين الكلي، الكرياتنين، ومعدّل الرشح الكبيبي.

تمّ تحليل البيانات باستخدام لغة البرمجة البايثون وتعويض القيم المفقودة بدلالة المتوسّط، ثمّ تمّ تقسيم البيانات إلى مجموعة تدريب 80% ومجموعة اختبار 20%، وتمّ بناء النموذج باستخدام خوارزميات LOG و SVM.

حقّق نموذج SVM حساسيّة بنسبة 91 ٪ ونوعيّة 91٪ (AUC 0.93) للتنبّؤ بوفاة المريض، كما اقترحت الدراسة أنّ CRP وحمض اللاكتيك وكالسيوم المصل كان لها التأثير الأكبر على الوفاة لدى المرضى [9].

تتمثل إحدى نقاط القوة المهمّة في هذه الدراسة هي أنّها شملت جميع مرضى COVID-19 الذين توفوا أثناء إقامتهم في المستشفى أو خارجه. نظراً لوجود هؤلاء المرضى في مجموعة التدريب فإنّ ذلك يسمح للنموذج بالتنبؤ بخطر الوفاة لكل من الوفيات داخل المستشفى وما بعد التخريج، مما يزيد من قابلية تطبيقه وقيمته في الإبلاغ عن المرضى المعرضين لحدوث نتائج عكسية.

5.2. الدراسة الرابعة:

قام بها Li وزملاؤه عام 2020م بعنوان:

"Individual-Level Fatality Prediction of COVID-19 Patients Using AI Methods"

تمّ طوير نموذجاً للتنبّؤ بخطر الوفيّات لدى مرضى COVID-19،

اعتماداً على وجود أمراض مزمنة، العمر، الجنس، وعوامل أخرى. تم استخدام مجموعتين من البيانات المتاحة للجمهور: مجموعة بيانات GitHub، والتي تتكون من 28957 حالة (530 حالة وفاة)؛ العمر، الجنس، الدولة، تاريخ بدء ظهور الأعراض، تاريخ الدخول للمستشفى، تاريخ الدخول إلى ووهان، وجود أمراض مزمنة، وتاريخ الوفاة. ومجموعة بيانات Wolfram التي تتكون من 1448 سجل (123 حالة وفاة) شملت نفس معلومات قاعدة البيانات السابقة بالإضافة لمعلومات تفصيليّة أكثر عن

الأعراض وتحديد للأمراض المزمنة المرافقة (مرض السكري، أمراض عصبيّة، ارتفاع ضغط الدم، أورام، أمراض في الجهاز التنفسي، أمراض قلبيّة، أمراض كلويّة، أمراض في الجهاز الهضمي، البروستات، أمراض دمويّة، وأمراض غدة درقيّة).

تمّ تحقيق نتائج أفضل باستخدام مجموعة بيانات Wolfram مقارنة بمجموعة بيانات Github، والتي تفتقر إلى المعلومات الدقيقة وتحتوي في الغالب على معلومات عامّة عن كلّ حالة. تمّ تقسيم البيانات إلى مجموعة تدريب 70% ومجموعة اختبار 30% واستخدمت العديد من نماذج ML وهي: LOG، RF، SVM، و Autoencoder.

حقّق نموذج Autoencoder أفضل النتائج (73٪ AUC، 97٪ دقة، 97٪ نوعيّة، و40٪ حساسيّة). أشارت النتائج إلى أنّ الإصابة بمرض مزمن أو أعراض الجهاز الهضمي أو الكلى أو القلب أو الجهاز التنفسي ارتبطت بشكل ملحوظ بوفاة المريض [10].

من أهم سلبيّات هذه الدراسة أنّها تفتقر إلى بيانات هامّة يمكن استخدامها لتدريب النماذج كالتحاليل المخبريّة أو الدمويّة، كما أنها لم تأخذ بعين الاعتبار ما إن كان المرضى قد تلقوا رعاية في المستشفى أم لا.

من ناحية أخرى استخدمت هذه الدراسة أحد أهم الخوارزميات المستخدمة بالشبكات العصبونيّة وهي Autoencoder والتي تتكون من ثلاث طبقات وهي طبقة الدخل، طبقة الخرج، وبينهما طبقات مخفيّة تحتوي على وحدتي ترميز وإلغاء ترميز، وظيفتها ترميز بيانات الإدخال بشعاع صغير (ضغطه) ثمّ إعادة فك الترميز بشعاع يملك نفس أبعاد شعاع الإدخال الأصلي، حيث يكون الهدف من هذه العمليّة هي تقليل متوسط الخطأ التربيعي بين شعاع الإدخال والإخراج المعاد بناؤه.

6.2. الدراسة الخامسة:

قام بها Moraes وزملاؤه عام 2020م بعنوان:

"COVID-19 diagnosis prediction in emergency care patients: a machine learning approach"

تمّت هذه الدراسة في في البرازيل في الفترة الزمنيّة الواقعة بين 17 حتى 30 من شهر آذار 2020، وكان الهدف منها هي تطوير نموذج للتنبّؤ بأهمّ الاختبارات المتعلّقة بتشخيص مرضى COVID-19 وزيادة خطر الوفاة.

تمّ جمع بيانات لـ 256 مريض مصاب بفيروس COVID-19، وتمّ استخدام المعلومات التالية: العمر، الجنس، الخضاب، تعداد الصفيحات الدمويّة، تعداد كريّات الدم الحمر، متوسط تركيز الخضاب في الكرية الحمراء، متوسط تركيز خضاب الدم، توزع كريّات الدم الحمراء (RDW)، متوسط حجم الكريات الحمراء (MCV)، تعداد الكريات البيض، تعداد اللمفاويّات، الوحيدات، الأسسات، الحمضات، و CRP.

استخدمت الدراسة الشبكات العصبية و RF و SVM و LOG، وتمّ تقسيم البيانات إلى مجموعة تدريب 70% ومجموعة اختبار 30%، وتمّ التحقّق من أداء الخوارزميّات باستخدام 10−fold cross validation.

تمّ اختيار SVM كأفضل خوارزميّة: حيث حقّقت AUC بنسبة 85٪، حساسية 68٪، ونوعية 85٪، وبعد تطبيق fold cross validation−10 ارتفع AUC حتى 87%، الحساسيّة 75.5%، والنوعيّة 82.8 %، واقترح النموذج أهمّ ثلاثة متغيّرات للتنبؤ بالتشخيص وهي: عدد اللمفاويّات والكريات البيض والحمضات [11].

7.2. المقارنة بين الدراسات المرجعيّة والدراسة الحاليّة:

تتشابه الدراسة الحاليّة مع الدراسات السابقة في تناولها لموضوع الاستفادة من التعلّم الآلي في التنبّؤ بوفيّات المرضى المصابين بـ COVID-19. اشتركت معظم الدراسات السابقة باستخدامها لأهم خوارزميّات التعلّم وهي SVM، LOG، RF، وDT، وتمّ تسليط الضوء على أهميّة مراقبة المشعرات والتحاليل المخبريّة كعوامل خطورة لتطوّر شدّة الأعراض والوفيّات.

الفرق الأساسي في الدراسة الحاليّة أنّنا سنقوم ببناء نموذج للتنبّؤ بسبب الوفاة لدى مرضى COVID-19، وبذلك ستكون دراستنا أوّل دراسة المرجعيّة الأولى التي تتناول هذا الجانب. إنّ التنبّؤ بسبب وفاة المرضى سيساعد الأطباء في المشافي والقطّاع الصّحي بشكل عام إلى التوجّه إلى البروتوكول العلاجي الأمثل للمساعدة في التقليل من الوفيّات قدر الإمكان.

الفصل الثالث: فيروس COVID-19

1.3. مقدمة:

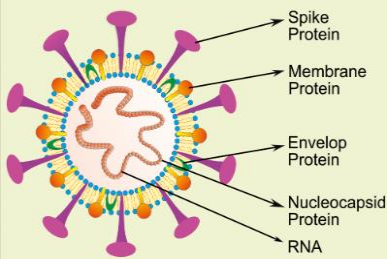
منذ ظهور أوّل حالة لـ COVID-19 في كانون الأول من عام 2019 م في مدينة ووهان في الصين، بدأت الحالات بالازدياد بسرعة كبيرة ممّا شكّل مشكلة صحيّة عالميّة واجهت جميع أنحاء العالم، دفع ذلك منظمة الصحّة العالميّة عن إعلان انتشار وباء جديد من فيروس كورونا في بداية عام 2020 م، والذي أطلق عليه اختصاراً بـ COVID-19 (coronavirus disease-2019) [1].

في السابع من كانون الثاني من عام 2020 م، تمّ تحديد الفيروس على أنّه فيروس كورونا لديه تشابه أكثر من 95٪ مع فيروس الخفافيش التّاجي وأكثر من 70٪ مع فيروس المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة (SARS-CoV) severe acute respiratory syndrome coronavirus، كما أثبتت العينات من سوق المأكولات البحريّة في ووهان أنّها إيجابيّة، ممّا أثبت أنّ هذا الفيروس نشأ من هناك [12]. وتمّت تسميته بالعاميّة باسم: "فيروس ووهان كورونا"، إلّا أنّ منظمة الصحة العالميّة أعادت تسميته إلى فيروس المتلازمة التنفسيّة الحادة الوخيمة−2 (SARS-CoV-2) severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 لإزالة وصمة ارتباط الفيروس بأيّ موقع جغرافي أو جنسيّة وربطه بأعراض المرض [13].

2.3. البنية العامّة لفيروس COVID-19:

ينتمي فيروس COVID-19 إلى عائلة الفيروسات التاجيّة coraviridae، ورتبة nidovirales، التي تقسم إلى أربعة أجناس وهي: alpha coronavirus، beta coronavirus، delta coronavirus و gamma coronavirus.

ينتمي covid-19 إلى سلالة Beta coronavirus تبعاً للتسلسل الجيني له، وهو فيروس مغلف يبلغ قطره 160-80 نانومتر، ويمتلك أربعة بروتينات هيكليّة رئيسيّة وهي: البروتين الشائك Spike protein (S)، بروتين الغلاف Envelope protein (E)، بروتين الغشاء Membrane protein (M)، بروتين الغلاف النووي Nucleocapsid protein (N) الحاوي على جينوم الفيروس، إلى جانب 16 بروتين غير إنشائي و5-8 بروتينات ملحقة، مادته الوراثيّة هي RNA موجب أحادي الجديلة بطول 32 Kb (Kilobase)، ممّا يجعله أطول جينوم فيروسي معروف حتّى الآن [5,4]. يوضّح الشكل 1 البنية العامّة للفيروس.



الشكل (1): البنية العامّة لفيروس Covid-19. تظهر مكونات الفيروس الـ RNA، البروتينات M، S، E، وN.

يقع البروتين السكري S على السطح الخارجي للفيروس وهو المسؤول عن إعطاء الفيروس شكله الشبيه بالتاج، ويقسم إلى تحت وحدتين، هما S1 وS2. تمّ تصنيف S1 إلى ثلاثة مجالات وهي A، B، وC، حيث يدخل الفيروس إلى الخلية المستهدفة من خلال التفاعل المباشر للمجال B من S1 مع مستقبله الأنزيم المحول للأنجيوتنسين-2 (ACE2) Angiotensin converter anzyme-2 [14].

3.3. تطوّر ومتغيّرات فيروس COVID-19:

تمّ اكتشاف فيروسات كورونا البشريّة لأوّل مرّة في الستينيّات، وتمّ الإبلاغ عن كون الخفّاش الناقل الأساسي لهذه الفيروسات. تمّ وصف حتى الآن سبع سلالات مختلفة من فيروسات كورونا البشريّة. وجد أنَّ أربع سلالات منها، بما فيها E229 وNL63 وOC43 وHKU1، تسبّب التهابات في الجهاز التنفسي في جميع أنحاء العالم.

إنّ الفيروسات السابقة التي تصيب الحيوانات يمكن أن تتطوّر وتتكيّف لإصابة البشر، ممّا قد يسبب ظهور فيروسات جديدة وحدوث تفشّي لجائحات جديدة. إذ يعتبر فيروس COVID-19 من أحدث الأمثلة عن الفيروسات التي تنتقل من الحيوان إلى الإنسان [15].

أبلغ الباحث Lu وزملاؤه في دراسة قاموا فيها عن أنّ فيروس COVID-19 انتقل من الخفافيش المباعة في سوق المأكولات البحريّة في ووهان إلى البشر. بالإضافة إلى أنّه وجد تشابه في التسلسل الجينومي له مع فيروسات كورونا الخفافيش SARS-RaTG13 بنسبة 96.2% مقارنة بنسبة تشابه وصلت إلى 79% لفيروس SARS-CoV وإلى 51.8% لفيروسMERS-CoV، ممّا يشير إلى أنّ الخفافيش هي المصدر الأساسي لـ COVID-19. كما يتوقّع الباحثون وجود حيوان وسيط مثل الثعابين والبانجولين والطيور وثديّات أخرى يمكن أن تكون قد لعبت دوراً في تسهيل ظهور وباء COVID-19، وذلك نظراً للتنوّع الكبير في الحيوانات التي يتمّ بيعها في سوق هوانان للمأكولات البحريّة [16].

في دراسة أخرى قام بها Tang وزملاؤه، تمّ فيها مقارنة جينوم COVID-19 المعزول من 100 مريض، بما في ذلك 73 مريض من ووهان و27 مريض من خارج ووهان، تمّ وصف 149 طفرة واثنان من التعداد الشكلي وحيد النكليوتيد SNPs (Single nucleotide polymorphism)، إذ تمّ تحديد أول SNP في الموقع 8782 (orf1ab: T8517C, synonymous)، بينما تمّ تحديد الثّاني في الموقع 28144 (ORF8: C251T، S84L-non-synonymous). ثم تمّ تصنيف الجينومات على أساس الـSNP الثاني، والّذي يحتوي إمّا على الحمض الأميني السيرين (S) أو الليسين (L) في الموقع 84 من ORF8. وبعد مقارنة

الجينوم مع الفيروسات ذات الصلة ووجد أنّ النوع S هو النوع المتوارث، على الرّغم من أنّ النوع L هو الأكثر انتشاراً، خصوصاً في ووهان [17].

بشكل عام، تمتلك الفيروسات الحاوية على الـ RNA، مثل فيروس كورونا، فيروس الأنفلونزا، وفيروس نقص المناعة المكتسب معدّل طفرات عالية بسبب آليّة التضاعف عندها وعدم وجود نشاط تصحيح proofreading activity لأنزيم ال RNA-polymerase، حيث تعتبر هذه الطفرات ضروريّة للفيروس من أجل تحسين قدرتها على التكيّف والتطوّر [18].

لطالما اعتبر البروتين S هدف للعديد من الدراسات التطوريّة التي تثير اهتمام العديد من الباحثين وذلك نظراً لدورها في منح انتقائيّة للمضيف وكونه الهدف الأساسي للجهاز المناعي في الجسم، حيث وجد أنّها تخضع للتطوّر الاصطفائي السريع بشكل مستمرّ [19]. في دراسة قام بها Zhang et al [20]، تمّ الإبلاغ عن ظهور طفرة D614G في البروتين S، أدّت هذه الطفرة إلى انخفاض تخرّب S1 وزيادة قابليّة العدوى.

مع استمرار ظهور متغيّرات جديدة من هذا الفيروس تمّ وصف العديد من المتغيّرات التي أثارت قلق واهتمام القطاع الصحّي والعام منها:

1.3.3. Alpha (B.1.1.7 lineage):

تمّ اكتشافه لأوّل مرة في جنوب شرق إنجلترا في أيلول من عام 2020م، وانتشر ليصبح السلالة السائدة في المملكة المتّحدة في أواخر كانون الأول من عام 2020م، ومنه انتشر إلى أنحاء العالم.

يعتبر هذا المتغيّر واحداً من أكثر سلالات SARS-CoV-2 انتشاراً في الولايات المتّحدة، ويشار إليه أيضاً باسم متغيّر Alpha أو GRY (GR/501Y.V1). لوحظ وجود 17 طفرة في جينومه الفيروسي، من بينها ثماني طفرات في البروتين S وهي: حذف Δ69-70، حذف Δ144، N501Y، A570D، P681H، T716I، S982A، وD1118H، حيث زادت الطفرة N501Y بشكل خاص من ألفة البروتين S لمستقبلات ACE2، ممّا حسّن من ارتباط الفيروس ودخوله للخلية المضيفة [21, 22]. كما وجدت إحدى الدراسات أنّ هذا المتغيّر كان أكثر قابليّة للانتقال بحوالي 43 ٪ حتى 82 ٪ مرّة من SARS-CoV-2، وأنّ الأشخاص المصابين به كانت الأعراض عندهم أكثر شدّة مقارنة بالأشخاص المصابين بأشكال أخرى من متغيّرات الفيروس المنتشرة [23]. كما ذكرت دراسة أخرى أنّ هذا المتغيّر كان مرتبطاً بزيادة معدّل الوفيّات مقارنة بمتغيّرات SARS-CoV-2 الأخرى [24].

2.3.3. Beta (B.1.351 lineage):

تمّ اكتشافها لأول مرّة في جنوب إفريقيا في تشرين الأوّل 2020 م، حيث تزامن ظهورها مع الإبلاغ عن الموجة الثانية من عدوى COVID-19، ويُشار إليه أيضاً باسم متغيّر Beta أو GH501Y.V2.

يملك المتغيّر B.1.351 تسع طفرات في البروتين S وهي: L18F، D80A، D215G، R246I، K417N، E484K، N501Y، D614G، وA701V. ثلاث منها موجودة في المجال الرابط من المستقبل RBD (receptor-binding domain)

وهي: K417N، E484K، و N501Y. زادت هذه الطفرات من ألفة ارتباط الفيروس بمستقبله. كما تمّ الإبلاغ عن أنّ هذا المتغير ينتقل بسرعة أكبر وأنّه مقاوم للعلاج بالأضداد وحيدة النسيلة [25, 26].

3.3.3. Gamma (P.1 lineage):

ويعرف أيضاً باسم GR/501Y.V3، تمّ تحديده لأوّل مرة في كانون الأول من عام 2020 في البرازيل.

يملك هذا المتغيّر 10 طفرات في البروتين S وهي: L18F، T20N، P26S، D138Y، R190S، H655Y، T1027I، V1176، K417T، E484K، و N501Y. توجد ثلاث منها في RBD وهي: L18F، K417N، وE484K، وذلك بشكل مماثل للمتغيّر بيتا، بالإضافة لأنّه يظهر مقاومة للعلاج بالأضداد وحيدة النسيلة أيضاً [25, 27].

4.3.3. Delta (B.1.617.2 lineage):

تمّ تحديده للمرة الأولى في كانون الأول 2020م في الهند، وكان مسؤولاً عن الموجة الثانية القاتلة فيها. بينما اكتشف في الولايات المتّحدة لأوّل مرّة في آذار 2021م، ومنه انتشر إلى أنحاء العالم بسرعة.

يملك هذا المتغيّر 10 طفرات في البروتين S وهي: T19R، G142D*، 156del، 157del، R158G، L452R، T478K، D614G، P681R، و D950N [28].

5.3.3. Omicron (B.1.1.529 lineage):

تمّ تحديده لأوّل مرّة في جنوب إفريقيا في 23 تشرين الثاني من عام 2021م. يملك أكثر من 30 طفرة في البروتين S، تمّ الإبلاغ منها عمّا يلي: T91 في البروتين E، P13L، E31del، R32del، S33del، R203K، G204R في البروتين N، D3G، Q19E، A63T في الـ Matrix، N211del/L212I، Y145del، Y144del، Y143del، G142D، T95I، V70del، H69del، A67V في النهاية N من البروتين S، Y505H، N501Y، Q498R، G496S، Q493R، E484A، T478K، S477N، G446S، N440K، K417N، S375F، S373P، S371L، G339D في RBD، D796Y في مجال الاندماج من البروتين S، و L981F، N969K، Q954H في البروتين S، بالإضافة إلى طفرات أخرى متعدّدة في البروتينات غير الهيكليّة والبروتين S [29].

تشير البيانات الأوليّة إلى أنّ Omicron مُعدي أكثر من متغيّر دلتا بـ 2.8 مرة [30]. ومن المتوقّع أن يكون للطفرة K417N (التي تظهر أيضاً في متغيّر Beta) مع الطفرة E484A تأثير مدمّر للغاية، ممّا يجعل Omicron أكثر مقاومة للّقاح.

4.3. الوبائيّة:

حتّى تاريخ كتابة هذا التقرير 2022/12/14 إلى 646,266,987 إصابة توفّي منهم 6,636,278 شخص، وتمّ تقدير معدّل الوفيّات العالمي لـ COVID-19 بـ 1.02٪ حسب WHO [5].

الإحصائيّات المتعلقة بعدد الإصابات تختلف من ساعة إلى أخرى، وتختلف معها نسب الوفيّات وحالات الشفاء. البلدان ذات معدّلات الوفيّات الأعلى هي الولايات المتّحدة الأميركيّة، الهند، فرنسا، ألمانيا، والبرازيل، ويوضّح الجدول التالي عدد الإصابات والوفيّات بفيروس كورونا المستجدّ حتّى تاريخ 2022/12/14م [31].

جدول 1: عدد الإصابات والوفيّات بفيروس كورونا المستجدّ حتى تاريخ 2022/12/14 م.

اسم البلد	الإصابات	الإصابات الجديدة المكتشفة في آخر 7 أيام	الوفيّات
الولايات المتّحدة الأميركيّة	98,072,469	448,634	1,074,367
الهند	44,675,247	1298	530,658
فرنسا	37,530,038	426,405	156,380
ألمانيا	36,860,998	192,665	159,364
البرازيل	35,643,770	247,579	691,015
سوريا	57,421	12	3163

إنّ جميع الأعمار معرّضة للإصابة بالفيروس، إلّا أنّ معدّل الوفيّات يرتفع بزيادة العمر وخاصّة بعد سنّ الـ 60، ويرتفع أيضاً عند المرضى الذين يعانون من أمراض مصاحبة مثل السمنة وأمراض القلب والأوعية الدمويّة وأمراض الكلى المزمنة والسكري وأمراض الرئة المزمنة والتدخين والسرطان.

كانت النسبة المئويّة للمرضى الذين احتاجوا دخول المستشفى ممّن لديهم أمراض مرافقة 45.4٪ وهي أعلى بست مرات مقارنة بمن لا يملكون أمراض مرافقة 7.6٪، ونسبة المرضى الذين توفّوا منهم كانت أعلى بـ 12 مرة أيضاً، كما وجد أيضاً معدّل وفيّات أعلى لدى الذكور 12.5% مقارنة بالإناث 9.6% [28].

5.3. الانتقال:

1.5.3. الانتقال من حيوان إلى إنسان:

بعد أن تمّ اثبات أنّ فيروس COVID-19 انتقل إلى البشر من خلال الخفافيش، اقترح الباحثون أنّ انتقاله يمكن أن يتمّ من خلال حيوانات وسيطة أخرى وجدت في سوق المأكولات البحرية في مدينة ووهان.

ذكر العالم Xiao في دراسة قام بها مع زملائه أنّه لكي ينتقل الفيروس إلى البشر، يجب أن يتواجد مضيف وسيط دائماً، وأنّه من النادر أن تصيب فيروسات كورونا التي تصيب الخفافيش البشر، كما وجدت هذه الدراسة اختلافاً في حمض أميني واحد

ضمن الـ RBD من البروتين S في فيروس كرورنا المشتق من البنغولين Pangolin-CoV مقارنة مع فيروس COVID-19، واقترحت هذه النتائج أنّ فيروس COVID-19 نشأ من عمليّة تأشيب بين Pangolin-CoV وفيروس كورونا المشتقّ من الخفّاش Bat-nCoV قبل ينتقل إلى البشر [32].

2.5.3. الانتقال من إنسان إلى إنسان:

1.2.5.3. الانتقال من شخص مصاب:

على الرّغم من أنّ العديد من الدراسات ذكرت ضرورة تواجد وسيط لانتقال فيروس COVID-19، إلّا أنها لم تتوافق مع دراسات أخرى وجدت أنّ بإمكان الفيروس أن ينتقل بطرق أخرى. ففي دراسة تقرير حالة أجراها الباحث Chan وزملاؤه في لندن لستّة مرضى من نفس العائلة أصيبوا بـ COVID-19، وجد أنّه من بين أفراد الأسرة الستّة، فرد واحد لم يسافر إلى مدينة ووهان، وأثبتت إصابته بالفيروس بعد اتّصال وثيق بالعائلة [33].

من المعروف حالياً أنّ الشكل الرئيسي لانتقال الفيروس من الإنسان إلى الإنسان يحدث عن طريق الرذاذ التنفسي في الهواء الذي يخرج من شخص مصاب عن طريق السعال أو العطاس، بالإضافة لسوائل جسم المريض مثل اللعاب والبراز والبول أيضاً [34]، إلّا أنّ دراسات أخرى وجدت أنّ الفيروس ينتقل عبر ملامسة الأشياء غير الحية الملوّثة أيضاً، حيث يمكن للفيروس أن يبقى ثابتاً في الهواء حتّى 3 ساعات، مع انخفاض في الجرعة المعدية الوسطيّة لمزارع الأنسجة $TCID_{50}$ من $10^{3.5}$ إلى $10^{2.7}$ لكل لتر من الهواء (وهي التركيز المطلوب من الفيروس ليعدي 50% من الخلايا المزروعة) (The median tissue culture infectious dose)، وهو أكثر استقراراً على البلاستيك والفولاذ المقاوم للصدأ مقارنة بالنحاس والكرتون. يوضّح الجدول 2 متوسّط العمر النصفي للفيروس على الأسطح المختلفة [35, 36].

جدول 2: تنوّع العمر النصفي للفيروس على الأسطح المختلفة [36].

المادة	متوسّط العمر النصفي للفيروس (ساعة)
الهواء	1.09
الفولاذ المقاوم للصدأ	5.63
البلاستيك	6.81
ورق مقوّى	3.46
نحاس	0.774

2.2.5.3. العدوى ضمن المستشفيات والعيادات الطبية:

نظرا لأنّ المستشفيات، وخاصة وحدات العناية المركّزة بالمستشفى ICU (Intensive care unit) استقبلت أعداداً كبيرة من المصابين في ظلّ جائحة كورونا، تمّ تسليط الضوء عليها باعتبارها أحد مصادر العدوى.

قام الباحث Santarpia وزملاؤه في دراسة حديثة أجراها، بجمع عيّنات مختلفة من 11 غرفة عزل لمرضى مصابين بفيروس SARS-CoV-2، وجد فيها تلوّث فيروسي للمراحيض وعيّنات الهواء، وكانت التراكيز الأعلى من الفيروس في هواء غرف مرضى كانوا يتلقون الأكسجين من خلال أقنية أنفيّة [37].

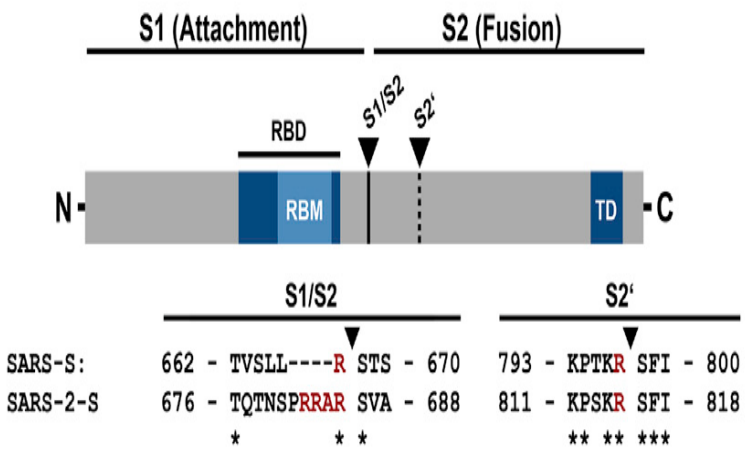
أمّا فيما يتعلّق بالعيادات السنيّة، فنظراً لما تحمله هذه العيادات من خصوصيّة في عملها وإجراءاتها، والتي تتضمّن التواصل وجهاً لوجه مع المرضى، والتعرّض المتكرّر للعاب والدم وسوائل الجسم الأخرى، والتعامل مع الأدوات الحادّة، فإنّه من الممكن أن ينتقل الفيروس أيضاً من خلال استنشاق رذاذ الفيروس المعلّق في الهواء، أو الاتصال المباشر بالدم، أو سوائل الفم والملتحمة والأنف، أو الاتّصال غير المباشر بالأدوات والأسطح الملوّثة [38].

3.2.5.3. الانتقال من الأم إلى الجنين:

في دراسة تمّت على تسع أمّهات حوامل مصابين COVID-19، تمّ فيها دراسة إمكانيّة انتقال الفيروس إلى الجنين، تمّ الإبلاغ عن أنّ جميع الأطفال المولودين كانوا سليمين، حيث كانت جميع عيّنات السائل الأمنيوسي ودم قلب ومسحة حلق الأطفال وحليب الأم سلبيّة للفيروس [39]. بينما أظهرت دراسة تلويّة لـ 936 مولوداً من أمّهات مصابات بالفيروس، أنّ 27 منهم كانت نتيجة المسحة لديهم إيجابيّة، أي أنّ الانتقال ممكن ولكن في حالات قليلة [40].

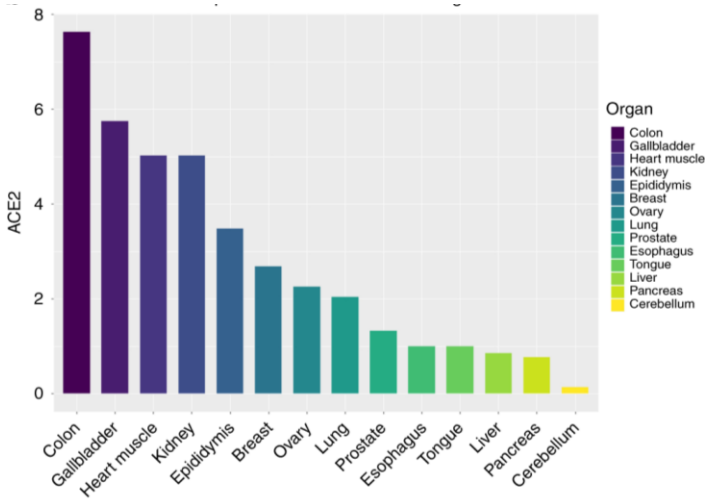
6.3. الإمراضيّة:

يدخل الفيروس إلى الخلية بواسطة مستقبله الـ ACE2، حيث ترتبط تحت الوحدة S1 بالمستقبل، بينما تسهّل الـ S2 عملية الاندماج مع الخلية المضيفة [41]. تتطلّب هذه العمليّة انقسام البروتين S في الموقع S1/S2 و الموقع S2 عبر أنزيم غشائي يُسمّى سيرين بروتياز من النوع الثاني Transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) (الشكل 2) [42].



الشكل 2: رسم توضيحي للمناطق الوظيفيّة في الفيروس متضمّنة: RBD (receptor binding domain): المنطقة الرابطة للمستقبل، RBM (receptor binding motif): المجال الرابط من المستقبل، TD (transmembrane domain): منطقة الغشاء، ومواقع الانقسام البروتيني (S1/S2، S20).

يتمّ التعبير عن المستقبل ACE2 في العديد من الأعضاء أهمّها: الخلايا الظهاريّة للرئتين والكلى والأمعاء والأوعية الدمويّة بالإضافة للكبد والبنكرياس (الشكل 3) [43] ; وهو بروتين سكّري غشائي يملك تأثير معاكس للـ ACE المعروف بجملة الرينين أنجيوتنسين من خلال تحطيم الأنجيوتنسين 2 إلى أنجيوتنسين 1 وبدرجة أقل إلى ببتيدات أصغر، وهي الأنجيوتنسين (1–7) الأنجيوتنسين (1–9). حيث يمتلك الأنجيوتنسين (1–7) دورًا مهمّاً كمضاد التهاب ومضاد أكسدة في حماية الرئة من متلازمة الضائقة التنفسية الحادة [44].



الشكل 3: التعبير عن مستقبل ACE2 في الجسم

بعد دخول الفيروس يستنفر الجهاز المناعي لصدّ الهجوم الفيروسي، ويحدث ما يسمى عاصفة السيتوكين وهي ردّ فعل مناعي شديد لدخول الفيروس حيث يحدث إطلاق شديد للسيتوكينات الالتهابيّة (IFN-α، IFN-γ و IL-1β و IL-6 و IL-12 و IL-18 و IL-33 و TNF-α و TGFβ) والكيموكينات (CCL2، CCL3، CCL5، CXCL8، CXCL9، CXCL10)، ممّا يسبّب تلف في بطانة الخلايا الظهاريّة الرئويّة وتصبح غير قادرة على توفير الأوكسجين، بالإضافة إلى حدوث أذيّة في العديد من الأنسجة [45].

7.3. الأعراض:

تظهر الأعراض بعد فترة حضانة تقدّر بـ 5.2 يوم [46]. وتتراوح الفترة من ظهور الأعراض حتّى الوفاة من 6 إلى 41 يوماً بمتوسّط 14 يوم، وتعتمد هذه الفترة على عمر المريض وحالة الجهاز المناعي لديه. حيث وجد أنّ هذه الفترة كانت أقصر عند المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 70 عاماً مقارنة بمن هم أقل من 70 سنة [47]، كما وجد أنّه يمكن للأشخاص الذين لا تظهر عليهم أعراض المرض أن ينقلوا الفيروس أيضاً [38].

عادة ما تكون الأعراض خفيفة خلال مدّة أسبوعين من بدء الإصابة، والأعراض الأكثر شيوعاً هي ارتفاع الحرارة (أكثر من 80٪ من حالات)، السعال (أكثر من 60٪ من حالات)، التعب (أكثر من 35٪ من الحالات)، إنتاج البلغم (أكثر من 30٪ من الحالات)، وضيق التنفس (أكثر من 15٪ من الحالات)، في حين تشمل الأعراض الأقلّ شيوعاً الصداع والتهاب الحلق، بينما شملت الأعراض الهضميّة: الإسهال، فقدان حاسة الشم والتذوق، تغيّر المذاق، والغثيان. وكان بعض الأشخاص أكثر عرضة لتطوير أعراض أشدّ مثل متلازمة الضائقة التنفسية الحادة وأذيّات قلبيّة حادّة والفشل الكلوي أو الصدمة [3, 4].

قام المعهد الصحّي العالمي The National Institutes of Health (NIH) بتصنيف المرضى البالغين المصابين بـ COVID-19 إلى خمس فئات بناءً على شدّة المرض، تبعاً للأعراض السريريّة والفحوص المخبريّة والصور الشعاعيّة ووظيفة الأعضاء وهي كما يلي: [48]

1.7.3. عدوى بدون أعراض أو أعراض سابقة Asymptomatic or Pre-symptomatic Infection:

تشمل الأفراد الذين لديهم اختبار إيجابي لـ SARS-CoV-2 دون أيّ أعراض سريريّة تتوافق مع COVID-19.

2.7.3. مرض خفيف Mild illness:

الأفراد الذين لديهم أعراض لـ COVID-19 مثل الحمّى، السعال، التهاب الحلق، الصداع، آلام العضلات، الغثيان، إقياء، إسهال، وفقدان حاسة الشم أو عسر الهضم، ولكن دون وجود ضيق في التنفس أو صور غير طبيعيّة للصدر.

3.7.3. مرض معتدل Moderate illness:

الأفراد الذين لديهم أعراض سريريّة أو أدلّة شعاعيّة على وجود إصابة في الجهاز التنفسي السفلي، وتشبّع الأوكسجين لديهم $SpO2 \geq 94$٪ (Oxygen saturation) في هواء الغرفة.

4.7.3. مرض شديد Severe illness:

الأفراد الذين لديهم SpO2 < 94% في هواء الغرفة والنسبة بين الضغط الجزئي الشرياني للأوكسجين PaO2 (arterial partial pressure of oxygen)، والجزء الكسري للأوكسجين المستنشق FiO2 (fraction of inspired oxygen) < 300 mm Hg، ومعدّل التنفس > 30 نفس/دقيقة أو الارتشاح الرئوي lung infiltrates > 50%.

5.7.3. مرض حرج Critical illness:

الأفراد الذين يعانون من فشل في الجهاز التنفسي، صدمة إنتانيّة و/أو فشل في أعضاء متعدّدة.

8.3. التشخيص:

نظراً للانتشار السريع لـ COVID-19 في جميع أنحاء العالم، كان من المهمّ إيجاد طرق تشخيص مبكّرة وسريعة ودقيقة للمرض وذلك للتمكّن من العزل المبكّر للمصابين، والحدّ من انتشار المرض، ووضع تشخيص تفريقي يشمل جميع أنواع أمراض الجهاز التنفسي من ضمنها الالتهابات الفيروسيّة (الإنفلونزا، فيروس التنفسي المخلوي، فيروسات غدّية، الميكوبلاسما، الكلاميديا والالتهابات البكتيريّة).

لا يزال تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) هو المعيار الذهبي لتشخيص الإصابة ب COVID-19 على الرغم من بعض التحدّيات المتمثلة بالوقت الطويل للحصول على النتائج وعدم توفّر البنى التحتيّة اللازمة لإجرائه في جميع المستشفيات ومراكز العزل الصحّي التي تستقبل هؤلاء المرضى، متبوعاً بالصور الشعاعيّة والاختبارات المصليّة. من طرق التشخيص المعتمدة ما يلي:

1.8.3. اختبار تفاعل البوليميراز المتسلسل للنسخ العكسي (RT-PCR)-Based Testing:

Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)-Based Testing

سمح إجراء سلسلة جينوم فيروس COVID-19 مؤخراً بتحديد واختيار الجينات الخاصّة والنوعيّة للفيروس، ممّا سمح بإجراء تشخيص دقيق للمرض باستخدام الـ PCR.

يمكن عزل الـ RNA الفيروسي من عيّنات مأخوذة من مسحة أنفيّة بلعوميّة، لعاب، مسلك هوائي رغامي، غسالة القصبات، أو نسيج رئوي. في حال تمّ جمع العيّنات خارج المخبر يفضّل نقلها على الجليد الجاف بدرجة –80 درجة مئويّة في أسرع وقت ممكن، ولكن يمكن التجميد عند الدرجة –20 درجة مئويّة، مع تجنّب تكرار إذابة التجميد [49].

قام Chan وزملاؤه بتطوير وتحسين مشارع للبروتين S باعتباره أحد المناطق النوعيّة الموجودة في الفيروس [33].

وهي كما يلي:

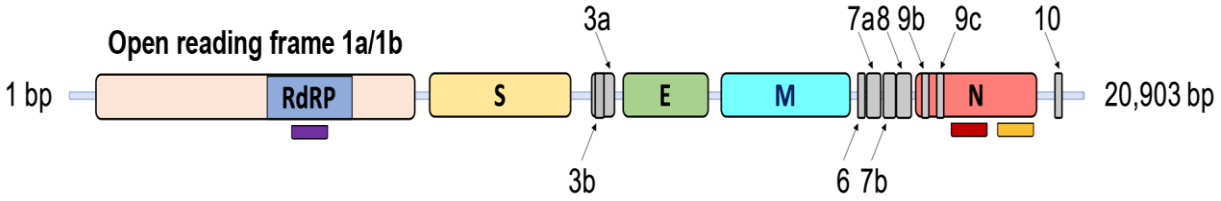
The forward primers: (5`-CCTACTAAATTAAATGATCTCTGCTTTACT-3`)

The reverse primers: (5`-CAAGCTATAACGCAGCCTGTA-3`)

كما ذكر Corman وزملاؤه في دراسة قام بها أيضاً مواقع يمكن استهدافها لجينات الفيروس، مثل الجين RdRp والجين E والجين N [50] (الشكل 4).

الشكل 4: جينوم فيروس COVID-19 والمشارع المقترحة للكشف عنه [51].

2.8.3. التصوير الشعاعي:



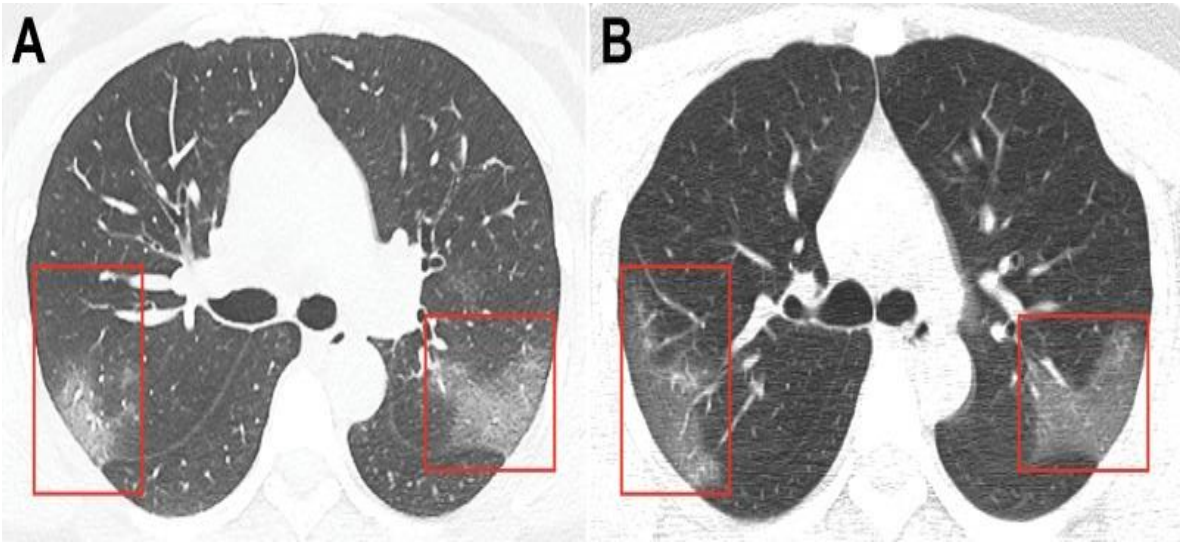
PROBES LEGEND		
	Name	2019-nCoV_N1-Probe
	Oligonucleotide Sequence (5'>3')	FAM-ACC CCG CAT TAC GTT TGG TGG ACC-BHQ1
	Label	FAM, BHQ-1
	Name	2019-nCoV_N1-Probe
	Oligonucleotide Sequence (5'>3')	FAM-ACC CCG CAT /ZEN/ TAC GTT TGG TGG ACC-3IABkFQ
	Label	FAM, ZEN, 3IABkFQ
	Name	2019-nCoV_N2-Probe
	Oligonucleotide Sequence (5'>3')	FAM-ACA ATT TGC CCC CAG CGC TTC AG-BHQ1
	Label	FAM, BHQ-1
	Name	2019-nCoV_N2-Probe
	Oligonucleotide Sequence (5'>3')	FAM-ACA ATT TGC /ZEN/ CCC CAG CGC TTC AG-3IABkF
	Label	FAM, ZEN, 3IABkFQ
	Name	RNAse P Probe
	Oligonucleotide Sequence (5'>3')	FAM-TTC TGA CCT GAA GGC TCT GCG CG-BHQ-1
	Label	FAM, BHQ-1
	Name	RNAse P Probe
	Oligonucleotide Sequence (5'>3')	FAM-TTC TGA CCT /ZEN/ GAA GGC TCT GCG CG-3IABkFQ
	Label	FAM, ZEN, 3IABkFQ

GENOME STRUCTURE LEGEND		
RdRP	Type	Structural Protein
	Name	RNA-dependent RNA-polymerase Gene
S	Type	Structural Protein
	Name	Spike Protein Gene
E	Type	Structural Protein
	Name	Envelope Protein Gene
M	Type	Structural Protein
	Name	Membrane Protein Gene
N	Type	Structural Protein
	Name	Nucleocapsid Protein Gene
	Type	Accessory Factors
	Name	3a - 3b - 6 - 7a - 7b - 8 - 9b - 9c - 10

يمكن استخدام التصوير المقطعي المحوسب CT scan (Computerized tomography scanning) كأداة تشخيصيّة مكمّلة لـ RT-PCR في المستشفيات، حيث أظهرت صور صدر المرضى المصابين بفيروس كورونا وجود خصائص نمطيّة تجلّت بوجود عتامة زجاجيّة أرضيّة في أجزاء معيّنة من الرئة تظهر فيها بشكل كثافة ضبابيّة تعرف بـ (GGO Ground-glass opacities)، وهي عبارة عن مناطق ثنائيّة البؤر بشكل الزجاج المطحون كما يوضّح الشكل 5، بالإضافة لوجود تكلّسات خلاليّة داخل الفصيص تشمل غالباً الفصوص السفليّة لكلتا الرئتين، حيث يعدّ وجود العتامة الرئويّة المحيطيّة في كلا الفصّين دون وجود ترقّق تحت الجنب علامة مميّزة لتطوّر ذات الرئة الناتج عن فيروس كورونا.

إنّ ربط صور الصدر المقطعيّة مع الأعراض السريريّة والفحص المخبري قد يسهل التشخيص المبكّر للالتهاب الرئوي للفيروس، حيث يمكن أن تكون هذه التقنيّة هامّة لتوجيه خطط تدبير المرض في المستشفيات التي يكون فيها من السهل الوصول لأجهزة التصوير الشعاعي ولكن تفتقد لإجراءات مخبريّة متطوّرة، أو في البلدان التي تستخدم مخبر مركزي مرجعي واحد والتي يكون فيها حاجة لوقت طويل لنقل العيّنات إلى هذا المخبر، حيث تصل حساسيّة صور الصدر المقطعيّة إلى 98٪ في كشف الإصابة بالفيروس [52, 53].

في دراسة حديثة أجراها Fang وزملاؤه، تمّت مقارنة حساسيّة 51 صورة أجريت باستخدام CT scan للصدر بنتائج RT-PCR، حيث كشفت صور الـ CT scan عن وجود تشوّهات تشير إلى وجود التهاب رئوي فيروسي في مرضى كانت نتائج الـ RT-PCR سلبيّة لديهم. فسّر الباحثون ذلك أنّه وبالرغم من اعتبار RT-PCR تقنية ذات حساسيّة عالية للكشف عن الفيروس، إلّا أنّ بعض الإجراءات غير الدقيقة يمكن أن تؤدّي إلى نتائج سلبيّة، مثل عدم الدقّة في أخذ العينات السريريّة أو انخفاض الحمل الفيروسي للمريض. ممّا يشير إلى أهميّة استخدام طرق متعدّدة للكشف من أجل ضمان التشخيص الدقيق للمريض [52].



الشكل 5: صور CT scan لامرأة تبلغ من العمر 33 عاماً. تُظهر الصورة A عتامات زجاجية متعدّدة في فصّي الرئة. تظهر العتامة في الجزء الخلفي من الفص العلوي الأيمن والجزء الخلفي القمّي من الفص العلوي الأيسر. تمّ الحصول على الصورة B بعد 3 أيّام من المتابعة حيث تظهر عتامة تدريجيّة أوضح في الجزء الخلفي من الفص العلوي الأيمن والجزء الخلفي القمّي من الفص العلوي الأيسر [52].

3.8.3. الاختبارات المصليّة والمناعيّة:

نظراً للزيادة السريعة في عدد المشتبه بإصابتهم بعدوى كورونا، أصبح من الضروري إيجاد المزيد من طرق التشخيص السريعة ومنخفضة التكلفة لإجرائها على نطاق واسع، حيث تمّ تطوير العديد من الاختبارات للكشف عن المستضدات أو الأضداد

الفيروسية في اللعاب والأنف أو مسحات الفم والبلعوم وعيّنات الدم، مثل اختبارات التشخيص السريعة Rapid diagnostic assays والمقايسة المناعيّة المرتبطة بالأنزيم ELIZA (enzyme-linked immunoassay).

يتمّ اعتماد هذه الاختبارات حاليّاً لمراقبة الأفراد الذين يعملون في بيئات معرّضة للخطر مثل المدارس أو المستشفيات.

تتميّز اختبارات التشخيص السريعة Rapid diagnostic assays بإمكانيّة اجراءها بسرعة خلال 15 إلى 30 دقيقة تقريباً بتكلفة قليلة، كما يعتبر إجراؤها أسهل إذ لا يتطلب وجود مدرّبين ذو أداء عالي لتنفيذها. تعتمد هذه الطريقة على مبدأ المقايسة المناعيّة للتدفق الجانبي Lateral flow immunoassay (LFIA) للكشف المباشر عن البروتينات الفيروسيّة (المستضد) أو الأجسام المضادة للفيروس. في حالة كانت العينة إيجابيّة، يحدث الارتباط بين المستضدات والأضداد على سطح الغشاء المسامي ويؤدّي إلى ظهور رد فعل لوني يمكن كشفه بالعين المجرّدة.

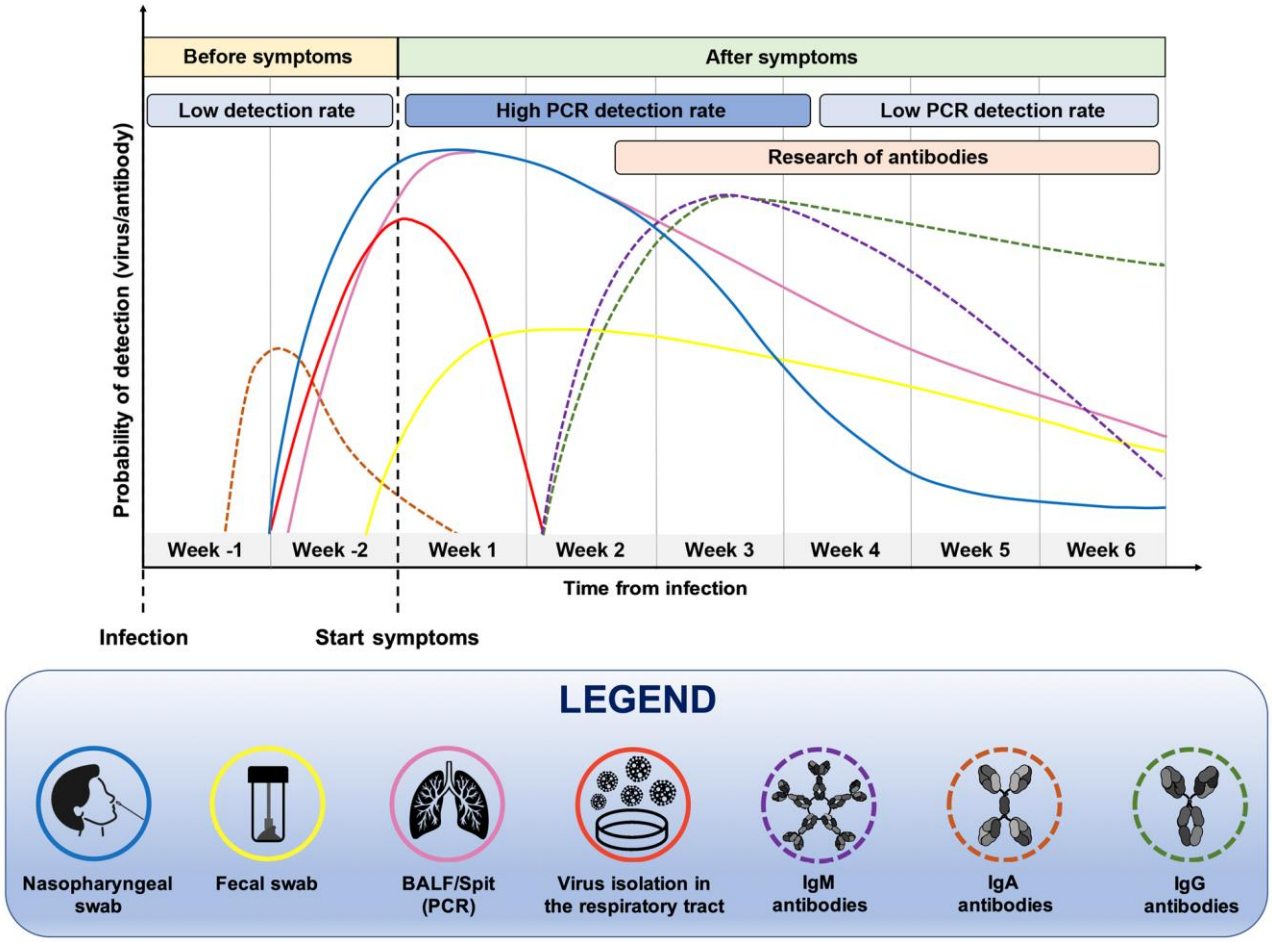
يعتبر هذا الاختبار نوعي وليس كمّي، أي أنّه من الممكن تحديد ما إن كان الفرد إيجابياً أم لا دون تقييم الحمل الفيروسي، بالإضافة إلى أنّ حساسيّة هذه الطريقة منخفضة حيث تبلغ 56.2% بينما تبلغ نوعيّتها 99.5%.

بينما يمكن إجراء ELISA خلال وقت يتراوح من 1 إلى 5 ساعات، وهي طريقة نوعيّة وكميّة، حيث ينتج تفاعل لوني يمكن كشفه بسهولة بالعين المجرّدة في حال إيجابيّة العيّنة، كما أنّ شدّة اللون تزداد (أو التألّق أو اللمعان الكيميائي) بزيادة تركيز الأضداد في حال استخدام ELISA غير المباشر، وتزداد في حال زيادة المستضدات الفيروسية في حال استخدام ELISA المباشر [49, 51].

يعتبر IgA الضدّ الأول الذي يرتفع وذلك خلال الأسبوع الأول من العدوى قبل ظهور الأعراض، لذلك يمكن استخدامه للتشخيص المبكّر لعدوى COVID-19، ويستمر لمدّة أسبوعين فقط. ثمّ يبدأ الفيروس بالتضاعف في المجرى التنفسي في بداية الأسبوع الثاني، وتكون عندها فرصة اكتشاف الفيروس أكبر في عينات المسحة الأنفيّة البلعوميّة والغسالات القصبية أو من خلال عزل الفيروس من المجرى التنفسي.

تبدأ الأضداد IgM وIgG بإعطاء نتائج إيجابيّة في بداية الأسبوع الثاني من ظهور الأعراض أي بعد شهر تقريباً من العدوى، وتبقى مرتفعة لفترة طويلة من الزمن. تنخفض المستويات المصلية لـ IgM بشكل ملحوظ بعد ستة أسابيع من ظهور الأعراض، بينما تستمر تراكيز IgG مرتفعة لفترة أطول. ولذلك عادة ما تصمّم الاختبارات للكشف عن IgM وIgG، مع الأخذ في عين الاعتبار ما إن كانت هذه الأضداد مصمّمة للبروتين S، N أو E من الفيروس (الشكل 6).

كما تجدر الإشارة إلى كون هذه الاختبارات غير مفيدة خلال الأسبوع الأول من الإصابة، لأن الفيروس يكون في فترة الحضانة، ولا يوجد نسخ كافية من الفيروس أو الأضداد أو البروتينات الفيروسية يمكن التعرّف عليها عن طريق الاختبارات المصليّة [51].



الشكل 6: وقت ونوع العينات التي يجب تحليلها للكشف الفعّال عن الأضداد [51].

4.8.3. الفحوصات المخبريّة:

تعدّ التقنيّات المستخدمة على نطاق واسع مثل تحاليل الكيمياء الحيويّة والتحاليل الدمويّة، تقنيات روتينية منخفضة التكلفة، سهلة الإجراء وسريعة تسهّل تشخيص المرض والتنبؤ بحدّة الإصابة. على الرغم من عدم نجاح هذه التقنيات في تشخيص الإصابة بـ COVID-19 بدقّة، إلّا أنّ الدراسات المتلاحقة أشارت إلى أهمّيتها في فهم الآليات المقترحة لسيرورة المرض وتقييم إنذار المرضى اعتماداً على حدّة الإصابة لديهم بهدف التدخل العلاجي الأمثل في الوقت المناسب.

إنّ نتائج تحليل عينات دم أشخاص مصابين بفيروس كورونا أظهرت زيادة في التراكيز البلاسمية للإنترلوكينات، وخاصة IL-6 و IL-2 و IL-7 و IL-10، وتزداد هذه التراكيز بشكل كبير بزيادة شدّة المرض.

من العلامات المخبريّة الملاحظة عند المرضى أيضاً: قلّة الكريّات البيض WBC (White Blood Cells)، زيادة العدلات، قلّة اللمفاويات والخلايا اللمفاوية التائيّة المساعدة T-helper (CD4 +) والسامّة T-cytotoxic (CD8 +)، وزيادة نسبة العدلات

على اللمفاويات NLR (Neutrophile lymphocyte rate)، ولكن عادةً ما تكون مستويات طلائع الكالسيتونين طبيعية PCT (procalcitonin)، وقد تشير المستويات العالية منه إلى خمج بكتيري مشارك، كما لوحظ ارتفاع البروتين C التفاعلي CRP (C Reactive Protein) أعلى من 10 مغ/لتر، وارتفاع سرعة التثفل ESR (Erythrocyte sedimentation rate)، وارتفاع LDH (Lactate Dehydrogenase) وارتفاع الـ D-dimer، وترتبط المستويات العالية عادة بوجود مرض شديد [54].

تعتبر المؤشّرات الحيويّة الالتهابيّة في الدم المحيطي، مثل اللمفاويّات، WBC، NLR، و CRP، مؤشّرات مستقلّة للتنبؤ بالأمراض الالتهابيّة المنهجيّة. أشارت الدراسات الحديثة إلى وجود دور مهمّ للحدث الالتهابي في الآليّة الإمراضيّة لـ COVID-19، حيث يعتبر الالتهاب المفرط هو السبب الرئيسي لحدوث الوفاة لدى المرضى. يعدّ أيضاً ارتفاع مستويات D-dimer، LDH (lactate dehydrogenase)، GLU (Glucose)، CREA (creatinine)، وانخفاض نسبة تشبّع الدم بالأوكسجين SPO2 عند القبول المشفوي عامل خطر مستقل لشدّة الاعراض والوفاة بـ COVID-19، حيث أشارت التوصيات إلى ضرورة الانتباه لمستوياتها المصليّة عند قبول مرضى COVID-19 [54].

9.3. العلاج:

سمحت الخبرة السابقة للحكومة ومقدّمي الرعاية الصحيّة في التعامل مع تفشّي فيروس SARS-COV وفيروس MERS-COV أن يكونوا أكثر استعداداً لمواجهة واحتواء تفشّي COVID-19 الحالي. فيما يلي ملخص لأهم الخيارات العلاجية التي تم اعتمادها للاستخدام السريري في إدارة Covid-19:

1.9.3. المضادات الفيروسية:

Remdesivir .1.1.9.3:

وهو طليعة دواء نكليوتيدي مشابه للأدنين، يقوم بإيقاف تضاعف الفيروس عن طريق تثبيط عمل أنزيم RNA polymerase، وقد تمّ تطويره سابقاً لعلاج الإيبولا، حيث لوحظ أن الـ Remdesivir يقلّل من الحمل الفيروسي في الرئة ويحسّن من وظيفتها.

يعتبر Remdesivir أوّل دواء وافقت الـ FDA على استخدامه عند المرضى البالغين والأطفال الذين تبلغ أعمارهم 12 عاماً على الأقل ووزنهم 40 كغ على الأقل، بجرعة تحميل 200 ملغ في الوريد خلال 1-2 ساعة في اليوم الأوّل، متبوعاً بجرعة 100 مغ في الوريد يومياً لمدة 5-10 أيام [55].

nirmatrelvir .2.1.9.3 المعزّز بالـ Ritonavir (Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir):

وهي من المركبات المثبّطة للبروتياز، أظهرت نشاطاً مضاداً لجميع فيروسات كورونا المعروفة بإصابة البشر. صرّحت الـ FDA باستخدامه في حالات الطوارئ بجرعة 300 مغ من nirmatrelvir و 100 مغ من ritonavir فمويّاً مرتين في اليوم لمدّة 5 أيام لدى البالغين خارج المستشفى، والمرضى الأطفال الذين تتراوح أعمارهم 12 عاماً على الأقل ووزنهم ≤40 كغ، وذلك خلال 5 أيّام من بدء ظهور الأعراض [56].

Molnupiravir .3.1.9.3:

وهو طليعة دواء ريبونكليزيدي، له طيف واسع ضدّ الفيروسات الحاوية على الـ RNA، يتمّ التقاط الدواء من قبل RNA polymerase المعتمد على RNA (RNA-dependent RNA-polymerases) مسبّباً حدوث طفرات قاتلة. تمّ التصريح باستخدامه من قبل الـ FDA لدى المرضى البالغين المعرّضين لتطوير أعراض شديدة، وأعمارهم ≤ 18 سنة خلال 5 أيام من بدء ظهور الأعراض، ولا يمكنهم الوصول إلى العلاجات البديلة المضادة للفيروسات بجرعة 800 مغ عن طريق الفم يومياً.

يملك molnupiravir مخاطر منخفضة للسمّية الجينيّة، إذ من الممكن أن يتمّ استقلابه بواسطة الخلية البشرية المضيفة وإحداث طفرات فيها [57].

Interferons .4.1.9.3:

هي عائلة من السيتوكينات التي تملك خصائص مضادّة للفيروسات في الزجاج والجسم الحي. تمّت الموافقة على استخدام Interferon beta-1a لعلاج الانتكاس في التصلب المتعدد، بينما تمّت الموافقة على استخدام Interferon alfa لعلاج عدوى فيروس التهاب الكبد B والتهاب الكبد C.

قيّمت العديد من الدراسات المبكرة استخدام الإنترفيرون الجهازي لعلاج COVID-19، ولم تجد له أي فائدة سريريّة. لم تثبت الدراسات الحديثة فعالية الإنترفيرون أيضاً، واقترحت بعض التجارب ضرراً محتملاً لدى المرضى الذين يعانون من مرض شديد [58].

Ivermectin .5.1.9.3:

هو دواء مضاد للطفيليّات معتمد من قبل الـ FDA لعلاج العديد من الأمراض المداريّة المهملة، بما في ذلك داء كلّابية الذنب onchocerciasis والديدان الطفيليّة helminthiases والجرب scabies. لم يتمّ حتّى الآن اعتماده لعلاج أي عدوى فيروسيّة. إلّا أن نمذجة الدواء Docking أظهرت إمكانيّة تداخله مع البروتين S الفيروسي وبالتالي إمكانيّة تأثيره على ارتباط الفيروس بمستقبله على الخلية البشرية. من الآليّات الأخرى المقترحة لاستخدامه عند المرضى المصابين بـ COVID-19 هي تثبيطه لبروتينات النقل النووي للمستضيف alpha/beta-1، والتي تعدّ جزءاً من عمليّة النقل الرئيسيّة داخل الخلايا، وقد وجدت بعض الدراسات أنّه يمنع تكاثر الفيروس في المزارع الخلويّة. إلّا أنّ دراسات أخرى أفادت إلى أنّ الوصول إلى التأثير المضاد للفيروسات يتطلّب إعطاء جرعات تصل إلى 100 ضعف أعلى من الجرعة الموصي بها، ولكن على الرغم من ذلك فقد وجد أنّ استخدامه يحسّن من حالة الضعف الشمّي لدى المرضى، وينقص من النسبة IL-6/IL-10 في أنسجة الرئة [59, 60].

2.9.3. الأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal Antibodies:

ثبت أنّ الأضداد وحيدة النسيلة التي تستهدف البروتين S لها فوائد سريرية في علاج عدوى SARS-CoV-2. تختلف الفعالية المتوقّعة للعلاجات المختلفة اعتماداً على المتغيّر المنتشر، حيث وجد أنّ Sotrovimab فعّال ضدّ سلالتي أوميكرون BA.1 و BA.1.1، بينما وجد أنّ Bebtelovimab فعّال ضدّ جميع سلالات أوميكرون المعروفة.

يوصى باستخدام Bebtelovimab بجرعة 175 مغ حقناً وريديّاً كعلاج بديل لدى المرضى الذين تبلغ أعمارهم≤ 18، ومعرّضين لتطوير أعراض شديدة، وذلك في حال عدم توفّر كل من nirmatrelvir المعزّز بالـ Ritonavir وremdesivir أو كانوا غير مناسبين للاستخدام السريري. يجب أن يبدأ العلاج في أسرع وقت ممكن وخلال 7 أيام من ظهور الأعراض [61].

3.9.3. العلاج بالخلايا الجذعيّة Cell-Based Therapy:

وهي خلايا متعدّدة القدرات موجودة في معظم الأنسجة البشريّة، بما في ذلك الحبل السري، يمكن أن تتجدّد عن طريق الانقسام وتتمايز إلى أنواع متعدّدة من الأنسجة. وجد أنّ الخلايا الجذعية يمكن أن تقلّل من الإصابة الرئويّة الحادّة، وتثبّط الاستجابة الالتهابيّة، بالإضافة لأنّها تفتقر إلى مستقبل ACE2، وبالتالي فهي تعتبر مقاومة للعدوى.

لا يوجد حتّى الآن بيانات كافية لتقييم دور الخلايا الجذعيّة في علاج COVID-19، ولم تتم الموافقة عليها من قبل FDA حتّى الآن [62].

4.9.3. معدّلات المناعة Immunomodulators:

نظراً لأنّ الاستجابة الالتهابيّة لها دور أساسي في إمراضية Covid-19، تمّت دراسة تأثير معدّلات المناعة التالية:

Corticosteroids (dexamethasone): تشير التجارب السريريّة إلى أنّ استخدامه يحسّن من الأعراض ويقلّل من الوفيّات لدى المرضى الذين يحتاجون إلى أوكسجين إضافي، وذلك عن طريق تخفيف الاستجابة الالتهابيّة والتي يمكن أن تسبّب إصابة الرئة أو أعضاء أخرى، بينما لم تظهر أي فائدة لدى المرضى الذين لا يحتاجون إلى أوكسجين [63].

مثبّطات IL-6 (Interleukin-6 inhibitors): يعتبر الإنترلوكين-6 سيتوكين مسبّب للالتهاب، ينتج من الخلايا اللمفاوية والوحيدات. تمّ اعتماد فئتان من مثبّطات IL-6 من قبل FDA وهي: مضادات مستقبلات IL-6 أحاديّة النسيلة (sarilumab، tocilizumab)، ومضادات IL-6 (siltuximab) [64].

مثبّطات جاك كيناز Janus kinase (JAK) inhibitors: تتمثّل الآليّة الأساسيّة لهذه الزمرة بالتداخل مع فسفرة البروتينات الرئيسيّة المشاركة في نقل الإشارة وتثبيطها، مثل تثبيط الاستجابة الخلويّة للسيتوكينات المسبّبة للالتهابات كالإنترلوكين-6. كما أنّ مثبطات JAK، وخاصّة baricitinib، لها نشاط مباشر مضاد للفيروسات من خلال التداخل مع الالتحام الفيروسي، وبالتالي منع الفيروس من دخول وإصابة الخلايا.

وافقت FDA على استخدامه عند البالغين الذين يحتاجون إلى أكسجين إضافي، أو تهوية غير باضعة noninvasive ventilation (NIV)، أو تهوية ميكانيكيّة، أو أكسجة غشائية خارج الجسم extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) [65].

5.9.3. الكولشيسين Colchicine:

هو دواء مضاد للالتهاب يستخدم لعلاج النقرس، التهاب التامور المتكرّر، وحمّى البحر الأبيض المتوسط. يملك الكولشيسين العديد من آليات العمل المحتملة لتثبيط مظاهر المرض المرتبطة بالالتهاب، بما في ذلك تقليل الانجذاب الكيميائي للعدلات، وتثبيط الإشارات الالتهابيّة، وتقليل إنتاج السيتوكينات مثل الإنترلوكين−1 بيتا. دفعت هذه الخصائص المضادّة للالتهابات إلى إجراء دراسات للبحث عن استخدام الكولشيسين لعلاج COVID-19، إلّا أنّ هذه الدراسات لم تظهر فوائد من استخدامه أو تحسين للأعراض السريريّة، لذلك أوصي بعدم استخدامه في علاج المصابين بفيروس COVID-19 المقيمين في المستشفيات [66].

10.3. الوقاية:

نظرا لأنّ انتقال الفيروس يتمّ بشكل أساسي من خلال التعرّض للقطيرات التنفسيّة، فمن الممكن الحدّ من خطر انتقاله من خلال الحفاظ على مسافة 6 أقدام على الأقل من الآخرين، وغسل اليدين المتكرّر الذي يقلّل بشكل فعّال من خطر العدوى. بالإضافة لاتخاذ تدابير صارمة (مثل وضع أقنعة N95، والنظارات الواقية، واللباس الواقي) وخاصّة للعاملين في مجال الرعاية الصحيّة لضمان حمايتهم وعدم نقلهم للفيروس، ولكن تبقى الطريقة الأكثر فعاليّة للوقاية من العدوى هي التلقيح [67, 68].

تمّ التصريح باستخدام ثلاث لقاحات في الولايات المتحدة الأميركية حتّى الآن. يفضّل منهم لقاح BNT162b2 mRNA [Pfizer-BioNTech] أو [Moderna] mRNA-1273 على لقاح Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson/Janssen). تعتبر هذه اللقاحات آمنة وفعّالة، والآثار الجانبيّة الموضعيّة والجهازيّة شائعة نسبيّاً معها، حيث كانت معظم هذه الآثار خفيفة أو معتدلة (أي أنّها لم تمنع الأشخاص الملقحين من الانخراط في الأنشطة اليومية) وتمّ حلّها بعد يوم أو يومين.

أشارت بعض التقارير النادرة عن تفاعلات حساسيّة شديدة بعد أخذ لقاح mRNA، كما أشارت التقارير لوجود خطر للإصابة بتجلّط الدم مع متلازمة فرفرة نقص الصفيحات الخثاريّة TTS (Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome) لدى البالغين الذين تلقوا لقاح Ad26.COV2.S، ولقاح mRNA-1273 في بعض الحالات النادرة. نشرت الجمعيّة الأمريكيّة لأمراض الدم والقلب الأمريكيّة وجمعيّة السكتات الدماغية الأمريكيّة اعتبارات لدى الأشخاص الذين يتلقون لقاح .Ad26.COV2.S، وتشمل معلومات عن إعطاء مضادات التخثر، بينما كان التهاب عضلة القلب والتهاب التامور نادر الحدوث، وكانت معظم الحالات المبلغ عنها خفيفة جدّاً ومحدودة. وقد حدثت هذه الحالات في الغالب لدى المراهقين الذكور والشباب والأشخاص الذين تلقّوا لقاح mRNA [68].

11.3. خاتمة:

مرض فيروس COVID-*19* هو مرض فيروسي شديد العدوى يسبّب المتلازمة التنفسيّة الحادّة الشديدة، كان للمرض تأثير كارثي على التركيبة السكانيّة في العالم، ممّا أجبر منظمّة الصحة العالميّة على إعلانه جائحة عالميّة. على الرغم من الآليات المحتملة

الكامنة وراء إمراضيّة COVID-19 والتفاعلات بين المضيف والمنتجات الفيروسيّة، إلا أنّ الدراسات المكثّفة حول هذه المظاهر وطرق علاجها وتشخيصها باكراً سيوفّر أساساً لتطوير استراتيجيّات وقائيّة وعلاجيّة ضدّ COVID-19.

الفصل الرابع: تعلّم الآلة

1.4.مقدّمة:

في عام 1956، اقترح العديد من العلماء إمكانية صنع آلة تحاكي التفكير المنطقي أو أي جانب من جوانب التعلم أو التفكير، ووصفوا هذا المبدأ بأنه ذكاء صنعي (Artificial Intelligence (AI.

تعلّم الآلة (ML) هو فرع من فروع الذكاء الصنعي (AI)، الذي يتيح للنظام التعلّم من البيانات من أجل تصميم وتطوير الخوارزميات التي تسمح للآلات بتقليد الذكاء البشري.

تمّ تطبيق ML بنجاح في العديد من المجالات، بما في ذلك الرعاية الصحيّة والمعلوماتيّة الطبيّة، حيث يلعب دوراً أساسيّاً في الكشف وتشخيص المرضى المصابين بـ COVID-19، والتعامل مع الكمّيات الهائلة من البيانات التي تساعد على كشف المضاعفات وتحليل الخصائص الوبائيّة والخصائص السريريّة وآثار ونتائج علاج COVID-19، كما تمّ استخدام ML للتحليل الرقمي الكمّي للصور الطبّية وتوجيه التشخيص لفهم واتخاذ القرارات المتعلّقة بتدابير COVID-19.

يتيح ML للنظام التعلّم من البيانات من أجل تصميم وتطوير الخوارزميّات التي تسمح للآلات بتقليد الذكاء البشري، حيث يتمّ تزويد الكمبيوتر بمجموعة البيانات والمخرجات المرتبطة بها، يتعلّم الكمبيوتر وينشئ خوارزميّة تصف العلاقة بين الاثنين [6].

2.4. طرق التعلم في تعلّم الآلة:

في ML يوجد ثلاث طرق للتعلّم مستخدمة بشكل شائع، كلّ منها مستخدم لحلّ مهام معيّنة وهي:

التعلم الموجّه supervised

التعلّم غير الموجّه unsupervised

التعلّم المعزّز reinforcement

1.2.4. التعلّم الموجّه **Supervised Learning**:

يتمّ في هذه الحالة تقسيم البيانات إلى مجموعة تدريب Training set يتمّ انشاء النموذج بالاعتماد عليها، حيث يقوم باستنتاج الخوارزميّة وفق العلاقة بين الزوج السمات-الخرج Feature-target pairs، ومجموعة اختبار Testing set يتمّ استخدامها لتقييم أداء الخوارزميّة.

أكثر مهام التعلّم شيوعاً هي الانحدار Regression والتصنيف Classification، يتضمّن الانحدار التنبؤ بالبيانات الرقميّة، مثل درجات الاختبار أو القيم المخبريّة أو أسعار عنصر ما، بينما يتضمّن التصنيف التنبّؤ بالفئة التي ينتمي إليها العنصر.

2.2.4. التعلّم غير الموجّه Unsupervised Learning:

يهدف التعلّم غير الموجّه إلى تحديد السمات وتصنيفها إلى فئات بدون وجود مجموعة تدريب، حيث لا يتمّ التدريب على السمات الموجودة في قاعدة البيانات بل تترك ليتمّ تحديدها بواسطة الخوارزمية.

من مهام التعلم غير الموجّه الأكثر شيوعاً هي: العنقدة Clustering والتي يتمّ من خلالها تقسيم مجموعة البيانات إلى مجموعات جزئيّة بحيث تكون بيانات المجموعة الواحدة ذات خصائص مشتركة ومتشابهة فيما بينها أكثر من بيانات المجموعات الأخرى، دراسة العلاقات Association، واكتشاف الشذوذ Anomaly detection.

4.2.4. التعلّم المعزّز Reinforcement Learning:

التعلّم المعزّز هو أسلوب لتدريب خوارزمية لمهمّة محدّدة حيث لا توجد إجابة واحدة صحيحة، ولكن النتيجة الإجماليّة مطلوبة. يمكن القول بأنّ هذه الطريقة هي محاولة لنمذجة التعلّم البشري، لأنّها تتعلّم أيضاً من التجربة والخطأ بدلاً من البيانات وحدها. على الرغم من أنّ التعلّم المعزز هو أسلوب قوي، إلّا أن تطبيقاته في الطب محدودة حاليّاً.

3.4. خوارزميّات التصنيف Classification algorithms:

يمكن تعريف عمليّة التصنيف ضمن بيئة تعلّم الآلة بأنّها عمليّة توزيع البيانات والتي تسمّى بيانات التدريب، ضمن فئات مختلفة حسب خاصيّتها المشتركة بالاعتماد على خوارزميّات متعدّدة. تدرج عمليّة التصنيف ضمن عمليّات التعلّم الموجّه، نظراً لوجود جميع القيم الحقيقيّة لجميع بيانات التدريب، وتعتبر عمليّة التصنيف أساساً لعمليّة التنبّؤ من خلال النماذج التي يتمّ بناؤها أثناء عمليّة التصنيف والمرتبطة بنوع المصنّف المستخدم، وفيما يلي نستعرض المصنّفات التي تمّ استخدامها ضمن هذا البحث والتي تعمل بشكل أكثر فعاليّة مع مسائل التصنيف المتعدّد، والخوارزميّات التي تستند إليها لإنجاز عمليّات التصنيف المختلفة.

1.3.4. الانحدار اللوجستي Logistic Regression:

هي خوارزمية تصنيف تهدف إلى إيجاد علاقة بين السمات والخرج، يستخدم الانحدار اللوجستي منحنى سيني لتقدير احتمالية الفئة (الشكل 7). يتمّ تحديد هذا المنحنى بواسطة الدالة السينية Sigmoid function التالية:

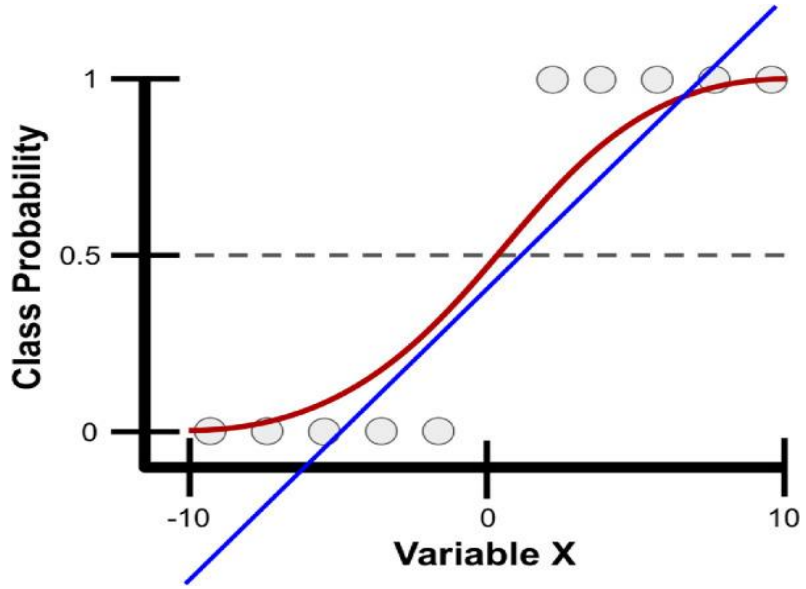
$$Y = \frac{1}{1 + e^{-x}}$$

حيث:

Y: الخرج والتي تتراوح قيمته بين الـ 0 و1

x: الدخل

ينتج عن هذه المعادلة منحنى على شكل حرف S يحول السمات الرقمية المنفصلة أو المستمرّة (x) إلى قيمة عدديّة واحدة (y) بين 0 و1. ميّزة هذه الطريقة هي أنّ الاحتمالات محدودة بين 0-1 (أي أن الاحتمالات لا يمكن أن تكون سالبة أو أكبر من 1). يمكن أن يكون هذا المصنّف إما ذو الحدين حيث لا يوجد سوى نتيجتين محتملتين، أو متعدّد الحدود حيث يمكن أن يكون هناك ثلاث نتائج محتملة أو أكثر [69].



الشكل 7: مثال على التنبؤ باحتمالية الفئة باستخدام الانحدار اللوجستي. يمثّل الخط الأحمر نموذج للانحدار اللوجستي للتنبؤ باحتماليّة أن تكون العينات (الدوائر الرمادية) منتمية إلى فئة معينّة باستخدام متغير واحد (X) والذي تتراوح قيمته من -10 إلى 10 [6] **.**

2.3.4. Support Vector Machine (SVM):

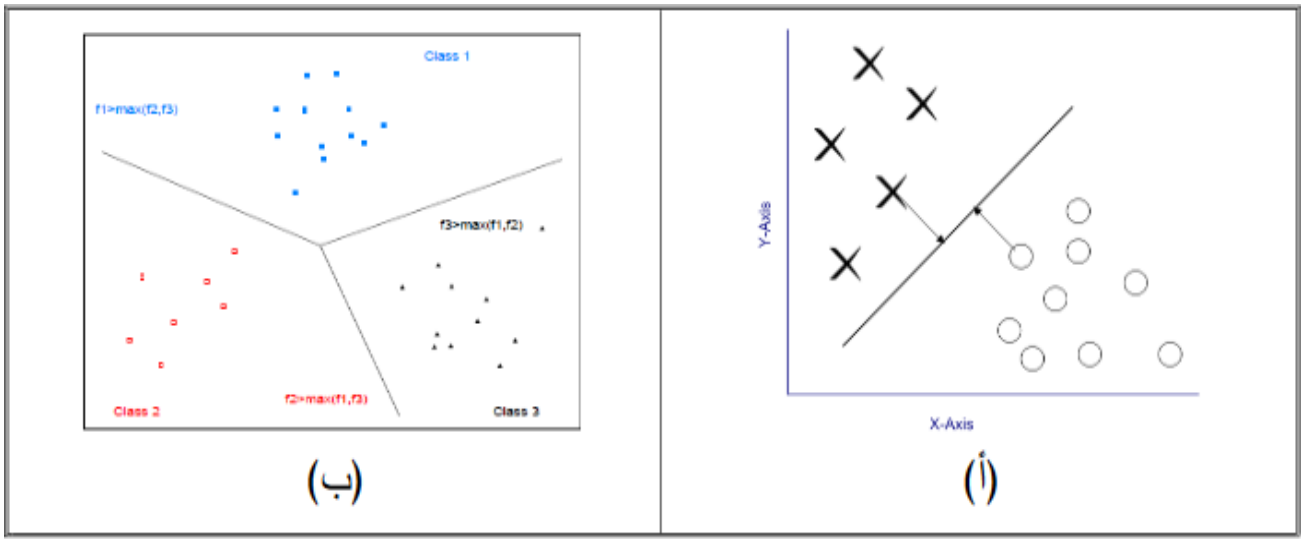
يعتبر أحد أقوى المصنفات التقليديّة الذي يعمل على إيجاد أفضل سطح فاصل بين بيانات التدريب. يمتاز هذا المصنّف بالمرونة، قابليّة التوسّع والسرعة في الأداء.

يعتمد مبدأ عمل هذا التصنيف على إيجاد أفضل سطح فاصل بين بيانات التدريب وفق حالتين:

i. **تصنيف خطي:** وذلك باختيار أفضل خط مستقيم يستطيع فصل البيانات ويكون أقرب ما يمكن لجميع هذه البيانات وهنا يمكن تمييز حالتين:

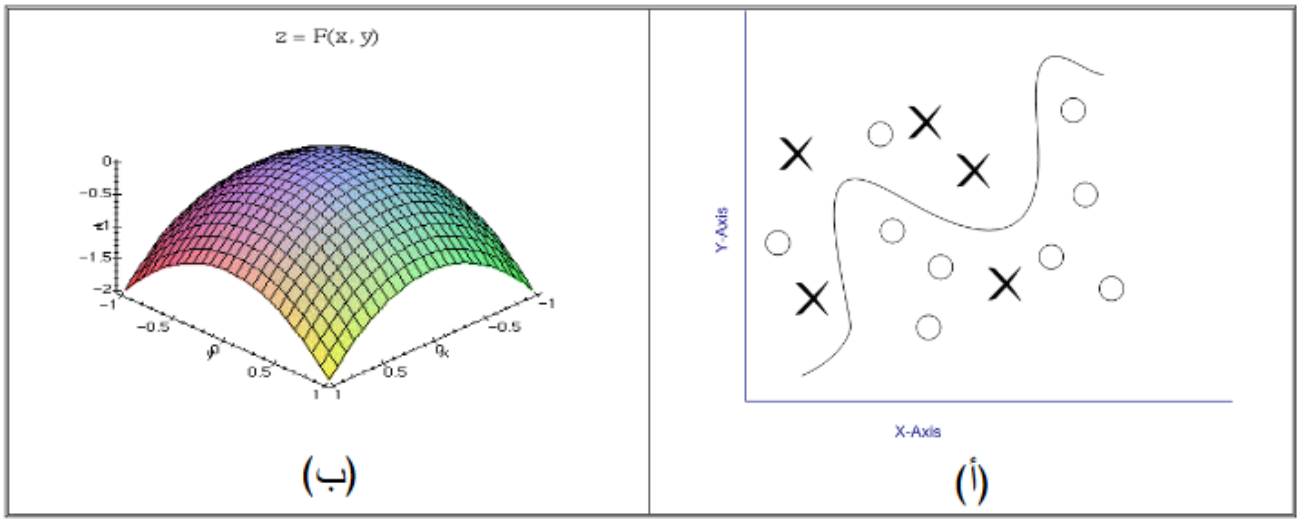
- مجموعة البيانات ثنائية الفئة (Binary Class): أيّ ذات بعدين (D=2)، يبين الشكل (أ)8 أفضل تموضّع للمستقيم الذي يقسم مجموعة البيانات إلى قسمين.

• مجموعة البيانات متعددة الفئات (Multi Class) متعددة الأبعاد(D>2)، يوضح الشكل (ب)8 التموضع الأفضل لثلاث مستقيمات تقسم مجموعة البيانات إلى ثلاثة صفوف.



الشكل 8: توزّع خطوط الفصل لتصنيف SVM الخطّي

ii. **تصنيف غير خطي**: يتمّ باختيار أفضل سطح يستطيع فصل البيانات ويكون أقرب ما يمكن لجميع هذه البيانات وهنا يمكن تمييز حالتين أيضاً حسب فئات وأبعاد البيانات فيما إن كانت ثنائيّة الفئة (أ) أو متعدّدة الفئات (ب) (شكل 9).



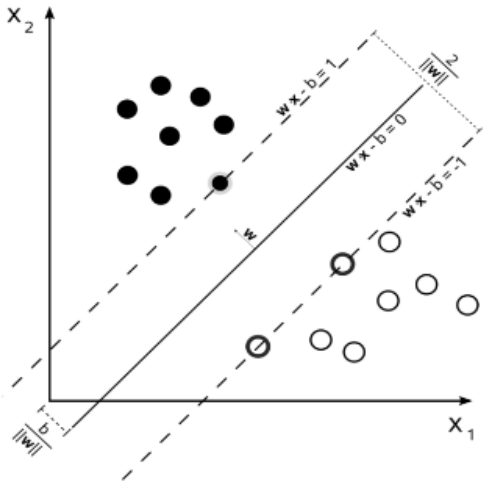
الشكل 9: توزّع خطوط الفصل لتصنيف SVM غير الخطي [6].

لتوضيح آلية عمل هذا المصنّف في حالة التصنيف الخطّي ثنائي البعد لمجموعة بيانات التدريب D المؤلّفة من n عنصر والموضّحة بالقانون:

$$D = \{x_i, y_i \mid x_i \in R^p, y_i \in \{-1, 1\}\}_{i=1}^{n}$$

حيث تتراوح قيم المتغيّر Y بين القيمتين 1- و1، في حين Xi هو شعاع حقيقي أبعاده P.

يقوم بإيجاد SVM أفضل حدود قرار decision boundary، ممّا يساعدنا على فصل النقاط بالعثور على أفضل خط مستوي فاصل بأعلى قدر ممكن من الهوامش (Maximum-margin hyperplane) والقادر على فصل مجموعة النقاط (Yi = 1) عن مجموعة النقاط (Yi = -1). كما يظهر في الشكل 10 فإنّ الحدّ الفاصل المطلوب هو عبارة عن مجموعة النقاط Xi التي تحقّق الشرط التالي: $w.x - b = 0$



الشكل 10: هوامش المستوي الفاصل بين بيانات التدريب [6].

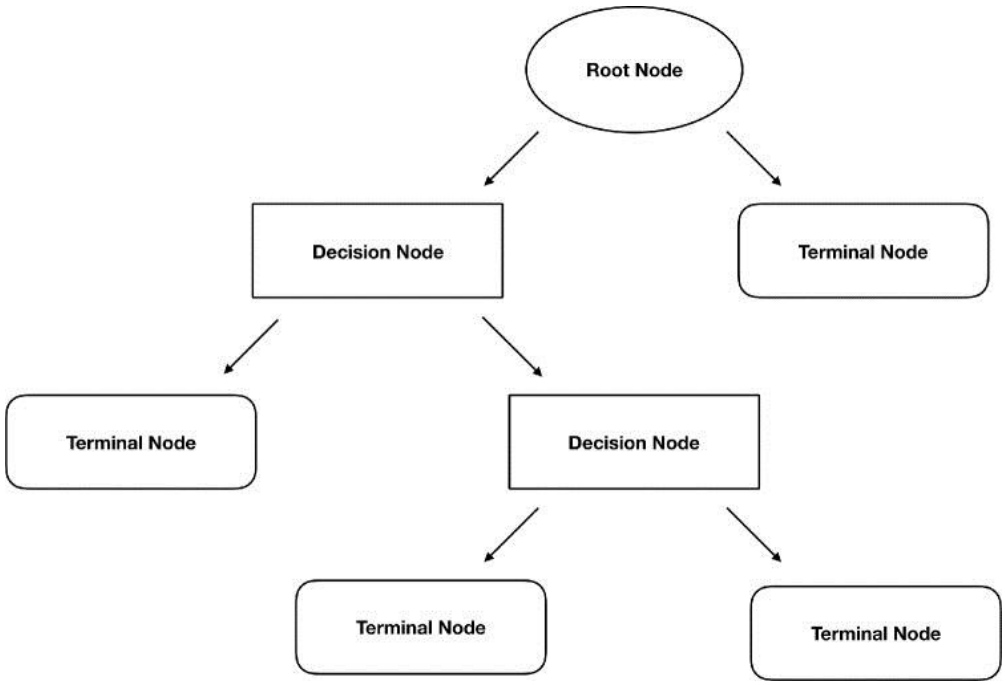
w تعبّر عن الشعاع العمود للسطح الفاصل وبالتالي لتعيين الخط الفاصل يجب إيجاد قيم كل من المتغيّرين (b،w) بحيث تصبح المسافة بين الأسطح المتوازية أكبر ما يمكن، حيث يمكن تعريف السطوح الفاصلة بالمعادلتين: $w.x - b=1$ و $w.x - b=-1$.

.3.3.4 Decision Tree (DT) and Random Forest (RF):

تُستخدم شجرة القرار DT بشكل أساسي لتصنيف المهام، ولكن يمكن استخدامها أيضاً للانحدار. تبدأ شجرة القرار بعقدة رئيسيّة تدعى الجذر Root، مجموعة عقد داخليّة Nodes، ومجموعة عقد نهائيّة Terminals، بحيث يتضمّن كلّ من الجذر ومجموعة العقد الداخليّة القاعدة التي تحدّد مسار الفروع المرتبطة ممّا يسمح في النهاية إلى الوصول إلى النتيجة النهائيّة كما هو موضّح في الشكل 11.

الغابة العشوائية RF هي امتداد لهذه الطريقة، وتعرف باسم طريقة المجموعة، حيث تنتج العديد من أشجار القرار كل شجرة تستخدم عينة فرعية من الميزات، ثمّ تتنبّأ الأشجار بنتيجة الفصل.

تتّصف النماذج التي يولّدها هذا النوع من التصنيفات بالدقّة العالية والسرعة في بناء النموذج، كما يمكن تطبيقه على البيانات متعدّدة الفئات [69].



الشكل 11: هيكل شجرة القرار.

4.4. مصفوفة الشك confusion matrix:

تعرف أيضاً باسم نموذج الاحتمال أو مصفوفة الخطأ، وهي عبارة عن جدول يسمح بتقييم أداء الخوارزميّة من خلال توزيع الصفوف داخل هذه المصفوفة حيث يمثّل العمود النتيجة المتوقعة بينما يمثّل السطر القيمة الحقيقيّة، أو بالعكس كما هو موضّح في (الشكل 12)

ينبع الاسم من حقيقة أنّه يجعل من السهل رؤية ما إن كان النظام مرتبكاً بين فئتين (أي يخطئ بين أحد الفئتين على أنّها الأخرى)

يتمّ اللجوء إلى استخدام مصفوفة الشك لتقييم تأثير النموذج وتكون مؤشّرات تقييم النموذج في ML على النحو التالي:

الفئة الحقيقيّة الإيجابية True positive (TP)

الفئة الكاذبة الإيجابيّة False positive (FP)

الفئة الحقيقيّة السلبيّة True negative (TN)

الفئة الكاذبة السلبيّة False negative (FN)

	Predicted 0	Predicted 1
Actual 0	TN	FP
Actual 1	FN	TP

الشكل 12: النموذج العام لمصفوفة الشك

5.4. معايير التقييم:

- الاستدعاء Recall ويعبر عنه بالمعادلة التالية:

$$Recall = \frac{TP}{TP + FN}$$

- الدقة precision: ويعبّر عنه بالمعادلة التالية:

$$Precision = \frac{TP}{TP + FP}$$

- مقياس F (F-Measure): ويعبر عنه بالمعادلة التالية:

$$F\ Measure = \frac{2 \times Recall \times Precision}{Recall + Precision}$$

6.4. الخاتمة:

تعلّم الآلة هو فرع من فروع الذكاء الصنعي الذي يركّز على استخدام الحاسوب للبيانات والخوارزميّات لتقليد الطريقة التي يتعلم بها البشر، والتحسين من دقتها مع التجربة المتكررة. تمّ استخدام تعلّم الآلة في العديد من المجالات بما في ذلك الرعاية الصحيّة والمعلوماتيّة الطبيّة، حيث يلعب دوراً أساسيّاً في الكشف وتشخيص المرضى المصابين بـ COVID-19، والتعامل مع الكمّيات الهائلة من البيانات التي تساعد على كشف المضاعفات وتحليل الخصائص الوبائيّة والخصائص السريريّة وآثار ونتائج علاج COVID-19، كما تمّ استخدام ML للتحليل الرقمي الكمّي للصور الطبّية وتوجيه التشخيص لفهم واتخاذ القرارات المتعلّقة بتدابير COVID-19.

الفصل الخامس: الدراسة العمليّة

1.5.عيّنة الدراسة:

تمّ جمع البيانات بشكل رجعي من مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية في الفترة الواقعة بين عاميّ 2020 و2021، وشملت 360 مريض تمّ تشخيصهم بـ COVID-19 إمّا من خلال مسحة أنفية بلعوميّة متبوعة بتحليل تفاعل البلمرة التسلسلي PCR للفيروس، أو من خلال وجود أعراض وصفيّة مع ارتشاحات رئويّة واضحة في التصوير المقطعي المحوسب للصدر Chest CT-SCAN، أو الاثنين معاً.

تمّ تسجيل معلومات تتضمّن عمر المريض (Age)، الجنس (Gender)، وجود سوابق مرضيّة، أهمّ المؤشرات الحيويّة والمعالم الحيويّة السريريّة والدمويّة للمرضى عند القبول المشفوي.

شملت السوابق المرضيّة ما يلي: الضغط Hypertension، الداء السكري Diabetes mellitus، أمراض قلبيّة وعائيّة (CVD) cardiovascular diseases، أمراض تنفسيّة Respiratory Diseases، أورام Cancer.

بينما شملت المعالم المخبريّة ما يلي: نسبة شبع الدم بالأوكسجين (SPO2)، بروتين طور الالتهاب الحاد C-Reactive protein (CRP)، لاكتات ديهيدروجيناز Lactate dehydrogenase (LDH)، ألانين أمينو ترانسفيراز Alanineaminotransferase (ALT)، أسبارتات أمينو ترانسفيراز Aspartate aminotransferase (AST)، كرياتينين Creatinine (Crea)، يوريا Urea، سكر الدم الصيامي Glucose (GLU)، D-dimer (D.dimer)، التعداد المطلق للمفاويات Lymphocytes (LYM)، النسبة بين القيمة المطلقة للعدلات على القيمة المطلقة للمفاويات Neutrophils to Lymphocytes retio (NLR).

2.5. الدراسة العمليّة:

تمّ العمل على مرحلتين:

1.2.5. المرحلة الأولى:

تضمّنت استخدام البرنامج الإحصائي الـ SPSS الإصدار 25.0 لتوصيف متغيّرات الدراسة ودراسة الارتباطات الهامّة بين المتغيّرات باستخدام معامل ارتباط سبيرمان من أجل حذف المتغيّرات المرتبطة لتجنّب التكرار وانحياز الخوارزميّة لمتغيّر معيّن، حيث تمّ دراسة الارتباطات بين كل ممّا يلي:

- بين مشعر التخثر D-dimer وبين تواجد الضغط والأمراض القلبيّة الوعائيّة لدى المرضى، باعتباره أحد المشعرات الدمويّة الهامّة التي ترتفع لدى مرضى الضغط والأمراض القلبيّة الوعائية.

- بين مشعرات الوظيفة الكلويّة (Crea، وUrea) كونها من المشعرات الكلويّة الهامّة التي ترتفع لدى الإصابة بالأمراض الكلويّة الحادّة أو المزمنة.
- بين مشعرات الوظيفة الكبديّة (ALT، وAST) كونها من المشعرات الكبديّة الهامّة التي ترتفع لدى الإصابة بالأمراض الكبديّة الحادّة أو المزمنة.
- بين مشعرات الدم الالتهابيّة NLR، LYM، وCRP.
- بين GLU وتواجد الداء السكري لدى المرضى.

ثمّ استخدم اختبار كاي مربع Chi-Square Test لدراسة العلاقة بين متغيّرات الدراسة الرتبيّة وسبب الوفاة لدى المرضى، واختبار تحليل التباين ANOVA (Analysis of Variance) لمقارن متوسّطات المتغيّرات الكميّة بين أسباب الوفاة لدى المرضى. عدّت الفروق هامّة إحصائياً عند عتبة الدلالة ($P<0.05$) في الاختبارات المطبّقة جميعها، وتمّ تحديد الارتباطات الهامة عند عتبة عامل ارتباط سبيرمان> 0.5، وتمّ حذف المتغيّر الذي يملك قيم مفقودة أكثر.

2.2.5. المرحلة الثانية:

تضمّنت العمل على Google Colab وهو منصّة برمجيّة تستخدم لكتابة التعليمات البرمجيّة العلميّة بلغة البايثون لبناء النماذج المختلفة.

تمّ في هذه المرحلة استخدام البيانات الناتجة عن المعالجة في المرحلة الأولى، حيث تمّ تعويض القيم المفقودة بدلالة المتوسط وتوحيد البيانات Standardization ; حيث تستخدم هذه التقنيّة لتجنّب إعطاء وزن أكبر للبيانات ذات القيمة الأكبر لذلك يتمّ تحويل كل المتغيّرات إلى قياس موحّد جديد متوسطه 0 وانحرافه المعياري 1.

تمّ استخدام العديد من المكتبات الخاصّة بلغة البايثون، نستعرض في الجدول 3 أهمّ هذه المكتبات:

جدول 3: أهمّ المكتبات المستخدمة في المشروع.

المكتبة	الوصف
Numpy	مكتبة متخصّصة في الحوسبة العلميّة بلغة البايثون، وتحتوي على تشكيلة متنوّعة من الأدوات والتقنيّات التي من الممكن استخدامها لحلّ المشاكل الرياضيّة.
Pandas	مكتبة متخصّصة بإجراء ما يسمّى بـ data Munging، والمقصود به هو إجراء تغييرات على بيانات أساسيّة غير مرتّبة Raw DATA بحيث ينتج

	عن هذا التغيير تحويل البيانات إلى شكل آخر يمكن فهمه والتعامل معه وهو Data frame.
SKlearn	مكتبة رئيسيّة تستخدم عادة في مشاريع تعلّم الآلة، تحتوي على العديد من الخوارزميات والطرق المستخدمة في مجال تعلّم الآلة مثل التصنيف Classification، بالإضافة لاستخدامها في مرحلة معالجة البيانات وتقييم النماذج.
seaborn	مكتبة مخصّصة للرسوم البيانيّة وبناء واجهات متقدّمة.

تمّ العمل وفق ثلاث مناهج:

المنهج الأول: تمّ فيه تقسيم البيانات إلى مجموعة تدريب 75% ومجموعة اختبار 25%.

المنهج الثاني: تمّ فيه تقسيم البيانات إلى مجموعة تدريب 60% ومجموعة اختبار 40%

المنهج الثالث: تمّ فيه اتباع Cross validation، وفي هذه الطريقة يتم تقسيم البيانات إلى مجموعة تدريب ومجموعة اختبار عدد من المرات وبشكل عشوائي استناداً إلى عامل يسمّى folds قيمته مرتبطة بعدد بيانات التدريب، بالإضافة للتصنيف المتوازن.

الفصل السادس: النتائج والمناقشة

1.6.نتائج المرحلة الأولى:

1.1.6. دراسة الارتباط بين المتغيّرات:

لم يلاحظ وجود أيّ ارتباط هامّ بين وجود الضغط والأمراض القلبيّة الوعائيّة وD-dimer، لذلك لم يتم حذف أيّ متغيّر من المتغيّرات السابقة (جدول 4).

جدول 4: الارتباط بين D-dimer والضغط والأمراض القلبيّة الوعائيّة.

		Cardiovascular Diseases	D-dimer (ng/ml)
Hyperten-sion	Correlation coefficient	.290	.013
	Sig. (2-tailed)	.000	.866
	N	360	157
Cardiovas-cular Dis-eases	Correlation coefficient	1.000	.101
	Sig. (2-tailed)		.184
	N		157

أمّا فيما يتعلّق بالارتباط بين مشعرات الوظيفة الكلويّة لوحظ ارتباط قوي بين اليوريا والكرياتينين وتمّ حذف اليوريا لاحتوائه على قيم مفقودة أكثر (جدول 5).

جدول 5: الارتباط بين مشعرات الوظيفة الكلويّة (Crea، وUrea)

		Urea (mg/dl)
Creatinine (mg/dl)	Correlation coefficient	.686**
	Sig. (2-tailed)	.000
	N	298

أمّا عند دراسة الارتباط بين مشعرات الدم الالتهابيّة، لوحظ وجود ارتباط هام بين الـ NLR واللمفاويّات، تعتبر هذه النتيجة منطقيّة جداً وذلك لأن الـ NLR ينتج من قسمة القيمة المطلقة للعدلات على القيمة المطلقة للمفاويّات، لذلك تمّ في هذه المرحلة حذف الـ NLR (جدول 6).

جدول 6: الارتباط بين مشعرات الدم الالتهابيّة.

		LYM (*10^9/L)	NLR
CRP (mg/L)	Correlation coefficient	-.176-	.303
	Sig. (2-tailed)	.002	.000
	N	315	299
LYM (*10^9/L)	Correlation coefficient		-.672-
	Sig. (2-tailed)		.000
	N		315

أيضاً وجد علاقة ارتباط هامّة بين مشعرات الوظيفة الكبديّة (ALT، وAST) وتمّ حذف متغيّر AST (جدول 7).

جدول 7: الارتباط بين مشعرات الوظيفة الكبديّة (ALT، وAST).

		ALT (U/L)
AST (U/L)	Correlation coefficient	.734**
	Sig. (2-tailed)	.000
	N	234

وبشكل غير متوقع وجد ارتباط غير هامّ احصائيّاً بين الغلوكوز ووجود الداء السكري (أقل من 0.5)، ويمكن تفسير ذلك نتيجة الآليّة الإمراضيّة للفيروس الذي يقوم بدخول الخلايا عبر مستقبله ACE2 الموجود في البنكرياس ممّا يمكن أن يتسبّب بحدوث خلل في إفراز خلايا بيتا للأنسولين والتالي ارتفاع سكر الدم حتى عند المرضى الذين ليس لديهم الداء السكري [70] (جدول 8).

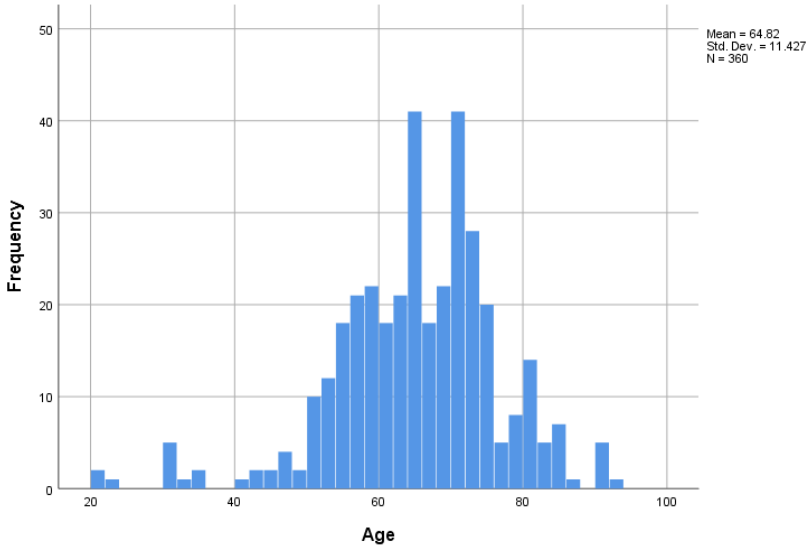
جدول 8: الارتباط بين وجود الداء السكري لدى المرضى ومستويات الغلوكوز المصليّة

		Glucose (mg/dl)
Diabetes Mellitus	Correlation coefficient	.306
	Sig. (2-tailed)	.000
	N	244

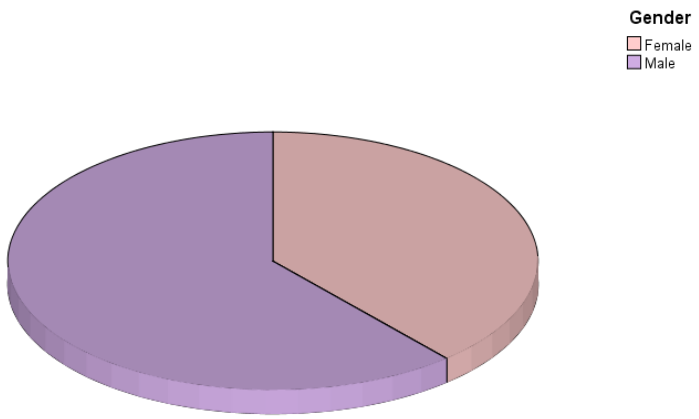
2.1.6. التوصيف الإحصائي لبيانات:

تمّ في هذه المرحلة توصيف البيانات إحصائيّاً بعد الانتهاء من المعالجة الأوليّة وحذف المتغيّرات المرتبطة.

بلغ متوسّط أعمار المرضى في 64.82 عاماً (شكل 13)، كان من بينهم 221 مريض ذكر (61.4%) (شكل 14).



الشكل 13: توزّع أعمار المرضى في عيّنة الدراسة



الشكل 14: توزع الذكور والإناث في عيّنة الدراسة

لوحظ أنّ غالبيّة المرضى المقبولين مشفوياً ذكور ومرضى تتراوح أعمارهم بين 50 – 80 عاماً، ممّا يشير إلى أنّ الجنس والزيادة في العمر تعتبر من عوامل الخطورة لدخول المشفى والقبول في وحدات العناية المركّزة.

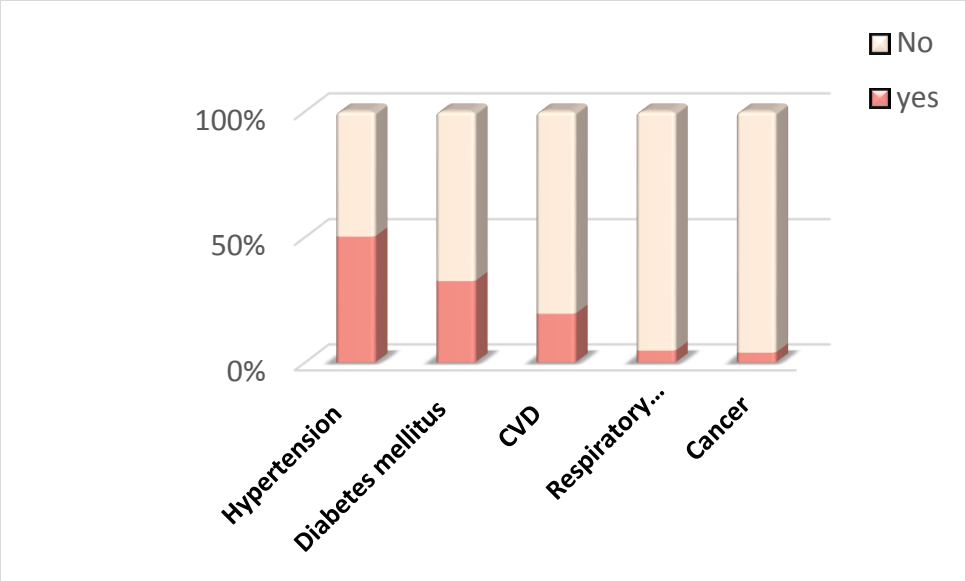
بلغت معدّلات الأكسجة وسطياً للمرضى عند القبول 12.56% ± 78.74%، وبلغ متوسط قيم الـ CRP 78.55 ± 124.73. يمثّل الجدول 9 ملخّص المؤشرات الإحصائيّة للمتغيّرات الكميّة التي شملتها دراستنا.

الجدول 9: وصف إحصائي للمتغيّرات الكميّة في عيّنة الدراسة.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Age (years)	360	21	92	64.82	11.43
SPO2 (%)	315	35	99	78.74	12.56
CRP (mg/L)	337	10	450	124.73	78.55
LDH (U/L)	175	100	4067	816.47	566.25
ALT (U/L)	234	10	320	51.17	48.84
Creatinine (mg/dl)	305	0.5	7.7	1.61	1.22
Glucose (mg/dl)	244	70	600	194.82	104.24
D-dimer (ng/ml)	157	100	10000	1872.41	2439.49
Lymphocytes (*10^9/L)	315	0.200	6.400	1.15	0.89

تمّ تحديد الإمراضيّات المرافقة للمرضى، وتمّ التركيز على الأمراض التي ارتبطت بنسبة عالية من الوفاة والأعراض الشديدة وفق الدراسات المرجعيّة. أظهرت دراستنا أنّ نسبة المرضى المصابين بارتفاع ضغط شرياني حوالي (50.3 %)، في حين بلغت نسبة المرضى المصابين بالداء السكري حوالي (32.5 %)، وبلغت نسبة المصابين بأمراض قلبية وعائية حوالي (19.4 %). يوضّح الشكل 15 تمثيل بياني للأمراض المرافقة في مجتمع الدراسة.

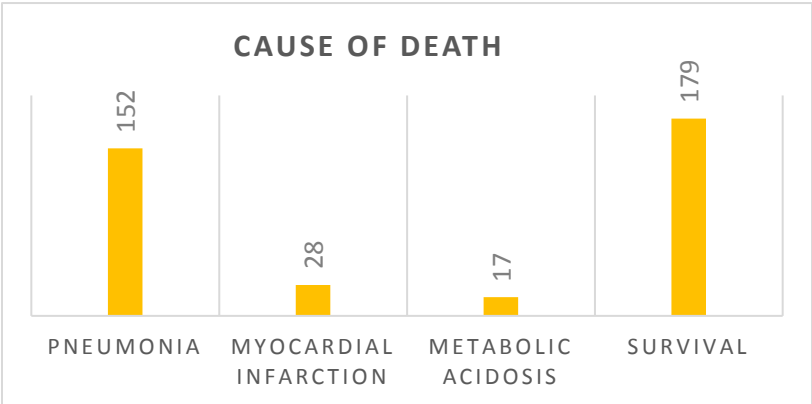
ونظراً لكون معظم مرضى Covid-19 المقبولين مشفوياً يعانون من أعراض متوسطة إلى شديدة، فقد يشير ذلك إلى كون الإصابة بارتفاع الضغط الشرياني، وبدرجة أقل الداء السكري والأمراض القلبيّة الوعائيّة، عوامل خطورة مرتفعة للإصابة بالأعراض الحادة والقبول المشفوي.



شكل 15: التمثيل البياني للأمراض المرافقة.

أشارت دراستنا إلى أنّ نسبة الوفيّات لدى مرضى COVID-19 المقبولين مشفوياً بلغت 50.3%، وهي أعلى نسبيّاً من نسبة الوفيّات المشفويّة لمرضى COVID-19 التي تمّ حسابها في تحليل تلوي ل 33 دراسة مختلفة حول العالم والتي بلغت (17.1%)، بينما اقتربت من نسبة الوفيّات لدى الحالات الحرجة المقبولة مشفويّاً والتي بلغت في التحليل التلوي ذاته حوالي 40.5% [71]، يمكن تفسير الارتفاع في نسبة الوفيّات في دراستنا بسبب الاختلافات السكانيّة في طرق اتباع قواعد السلامة الصحيّة واختلاف الامكانيّات الطبيّة المتوفرة في المشافي.

كان السبب الأساسي للوفاة لدى المرضى هو: ذات رئة (152 مريض)، احتشاء عضلة قلبيّة (28 مريض)، وحمّاض استقلابي (17 مريض) (شكل 16).



شكل 16: تمثيل بياني لأسباب الوفاة.

يمثّل الجدول التالي المتغيّرات الوصفيّة التي شملتها عيّنة الدراسة.

الجدول 10: المتغيّرات الوصفيّة في عيّنة الدراسة.

	Number (360)	Percentage
Gender		
Male	221	61.4%
Female	139	68.6%
Hypertension		
Yes	181	50.3%
No	179	49.7%
Diabetes mellitus		
Yes	117	32.5%
No	243	67.5%
CVD		
Yes	70	19.4%
No	290	80.6%
Respiratory Diseases		
Yes	17	4.7%
No	343	95.3%
Cancer		
Yes	15	4.2%
No	345	95.8%
Death		
Survival	179	49.7%
Death due to pneumonia	136	37.8%
Death due to myocardial infarction	28	7.8%
Death due to metabolic acidosis	17	4.7%

3.1.6. دراسة العلاقة بين المتغيّرات المدروسة وسبب الوفاة:

بعد حذف المتغيّرات المرتبطة تمّت دراسة العلاقة بين المتغيّرات الكميّة وسبب الوفاة لدى المرضى (جدول 11)، وبين المتغيّرات الرتبيّة وسبب الوفاة (جدول 12).

جدول 11: العلاقة بين المتغيّرات الكميّة وسبب الوفاة لدى المرضى.

	Causes of death	Mean	Std. Deviation	Sig
SPO2 (%)	Survival	83.45%	9.81%	.000
	Death due to pneumonia	73.71%	13.27%	
	Death due to myocardial infarction	76.1%	14.1%	
	Death due to metabolic acidosis	75.4%	12.56%	
CRP (mg/L)	Survival	93.61	68.29	.000
	Death due to pneumonia	163.09	74.97	
	Death due to myocardial infarction	140.29	84.57	
	Death due to metabolic acidosis	140.46	61.13	
ALT (U/L)	Survival	41.67	36.11	.006
	Death due to pneumonia	60.66	49.25	
	Death due to myocardial infarction	73.72	73.48	
	Death due to metabolic acidosis	57.71	89.57	
LDH (U/L)	Survival	585.68	306.69	.000
	Death due to pneumonia	933.13	547.52	
	Death due to myocardial infarction	1029.06	677.09	
	Death due to metabolic acidosis	1278.81	1020.30	
Creatinine (mg/dl)	Survival	1.27	0.69	.000
	Death due to pneumonia	1.69	1.27	
	Death due to myocardial infarction	1.79	0.66	
	Death due to metabolic acidosis	4.49	2.11	
Glucose (mg/dl)	Survival	181.02	90.95	.110
	Death due to pneumonia	216.00	117.48	
	Death due to myocardial infarction	209.35	124.01	
	Death due to metabolic acidosis	187.46	105.69	
D-dimer (ng/ml)	Survival	1047.57	1435.72	.000
	Death due to pneumonia	1836.26	1942.91	
	Death due to myocardial infarction	6290.41	3510.42	
	Death due to metabolic acidosis	3508.50	2946.79	
	Survival	1.29	1.06	.043

Lymphocytes (*10^9/L)	Death due to pneumonia	1.02	0.70	
	Death due to myocardial infarction	0.99	0.48	
	Death due to metabolic acidosis	1.04	0.39	
Age (years)	Survival	61.56	10.39	.000
	Death due to pneumonia	67.44	12.30	
	Death due to myocardial infarction	70.14	7.89	
	Death due to metabolic acidosis	69.35	11.43	

جدول 12: العلاقة بين المتغيّرات الرتبيّة وسبب الوفاة لدى المرضى.

		Causes of death				
		Survival	**Death due to pneumonia**	**Death due to myocardial infarction**	**Death due to metabolic acidosis**	**Sig**
Gender	Female	75	43	11	10	.087
	Male	104	93	17	7	
Hypertension	No	95	66	14	4	.136
	Yes	84	70	14	13	
Diabetes	No	121	92	20	10	.854
	Yes	58	44	8	7	
Caner	No	179	121	28	17	.000
	Yes	0	15	0	0	
Respiratory diseases	No	177	126	25	15	.010
	Yes	2	10	3	2	
Cardiovascular diseases	No	157	111	12	10	.000
	Yes	22	25	16	7	

لوحظ وجود علاقة دالّة احصائيّاً بين غالبيّة المتغيّرات المدروسة وسبب الوفاة لدى المرضى، ممّا يشير إلى أهميّة المشعرات أو المعالم المخبريّة التي تمّ اختبارها لبناء النموذج، ويتوافق ذلك مع غالبيّة الدراسات العالميّة والتي تؤكد على ضرورة متابعة ما تمّ اختياره من هذه المشعرات لتقييم حدّة الإصابة بـ COVID-19 [28, 54].

على الرغم من عدم وجود علاقة دالّة احصائيّاً بين تواجد الداء السكري أو مستويات الغلوكوز المصليّة لدى المرضى إلّا أنّ ارتفاع مستويات الغلوكوز كان أعلى لدى المرضى الذين توفّوا نتيجة الإصابة ذات الرئة، وكان تواجد الداء السكري أقل لدى

المرضى الذين توفّوا نتيجة الحمّاض الاستقلابي أو احتشاء العضلة القلبيّة مقارنة بالمرضى الذين بقوا على قيد الحياة أو توفّوا نتيجة الإصابة بذات رئة.

عادة ما يرتبط الداء السكري بوجود حالة التهابيّة مزمنة تساعد على تطوير استجابة التهابية مبالغ فيها قد تتسبّب بالإصابة بذات الرئة خصوصاً لدى المرضى المصابين بـ COVID-19، وهذا ما تمّ الإبلاغ عنه في دراسة قام بها Lima-Martínez وزملاؤه والتي أظهر فيها ارتفاع نسبة الإصابة بذات الرئة وازدياد الوفيّات لدى مرضى COVID-19 المصابين بالداء السكري مقارنة بالمرضى غير المصابين بالداء السكري [72].

كما لم تتواجد علاقة دالّة احصائيّاً بين كل من الجنس وتواجد الضغط مع سبب وفاة المرضى، إلا أنّ عدد الذكور الذين توفّوا نتيجة إصابتهم بذات الرئة واحتشاء العضلة القلبيّة كان أعلى من الإناث، وكان عدد المرضى الذين بقوا على قيد الحياة ولا يعانون من الضغط أعلى من المرضى الذين لديهم ضغط.

2.6. نتائج المرحلة الثانية:

بعد الانتهاء من التوصيف الاحصائي تمّ العمل على Google Colab لبناء النماذج المختلفة.

تتألف مجموعة البيانات النهائيّة من 360 عيّنة، 15 دخل، وخرج رباعي التصنيف (البقاء على قيد الحياة، الوفاة نتيجة الإصابة بذات الرئة، الوفاة نتيجة الإصابة باحتشاء عضلة قلبيّة، والوفاة نتيجة الإصابة بحمّاض استقلابي).

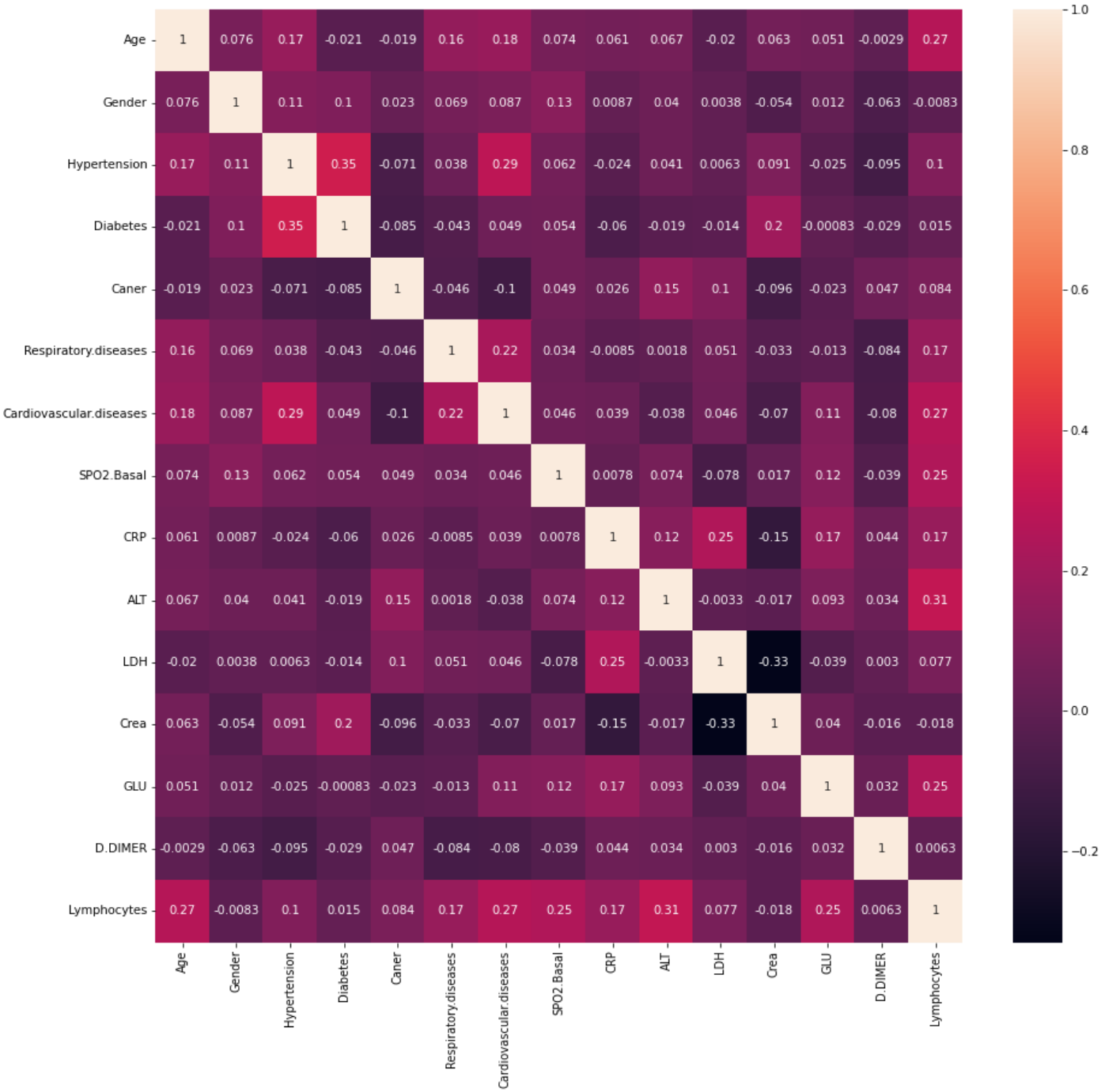
يمثّل الجدول التالي المتغيّرات التي تملك قيم مفقودة وعدد هذه القيم في كل صف.

جدول 13: عدد البيانات المفقودة في صفوف الدخل.

Variable	Number of missing values
Lymphocytes	45
SPO2	45
CRP	23
ALT	126
LDH	185
CREA	55
GLU	116
D.DIMER	203

تمّ تعويض القيم المفقودة بدلالة المتوسط وتوحيد البيانات.

تمّ إعادة رسم العلاقة بين المتغيّرات للتأكد من عدم وجود ارتباطات هامّة بين المتغيّرات المدروسة باستخدام خريطة الحرارة heatmap كما هو موضح في الشكل 17.



شكل 17: Heatmap للمتغيّرات المدروسة.

1.2.6. نتائج المنهج الأول (Testing set= 0. 25):

تمكّنت جميع خوارزميات تعلّم الآلة من التنبّؤ بشكل جيّد بوفيّات مرضى COVID-19، حيث كانت دقة الخوارزميّات متقاربة أكبر من 92% كما هو موضّح في الجدول 14، ويمكن تفسير ذلك بأنّ جميع المتغيّرات التي تمّ استخدامها للتنبّؤ بوفيّات COVID-19 تعتبر من المعالم الهامّة التي اجمعت الدراسات على مراقبتها لتقييم حدّة الإصابة ووفيّات COVID-19.

احتلّت شجرة القرار المرتبة الأولى بدقة وصلت لـ 100% يليها الانحدار اللوجستي 98.89%.

عادة ما يحدث Overfitting عندما يكون لدينا نموذج مرن للغاية ممّا يفسر الدقّة العالية لخوارزمية شجرة القرار والتي لم تتنبّأ بأي قيمة خاطئة، لذلك تمّ التدريب على نموذج الغابة عشوائية والتي بها تتعلّم كل شجرة قرار من عينة عشوائية من نقاط البيانات حيث يتمّ تدريب كل شجرة على عينة مختلفة.

لدى تحديد عمق الشجرة 2 بلغت دقّة خوارزميّة الغابة العشوائيّة 93.33% بينما ارتفعت هذه الدقة لدى زيادة عمق الغابة إلى 9 وبقيت بنفس الدقة لدى زيادة العمق حتى 20، وهي من النتائج المتوقّعة لأنّ دقة الخوارزميّة تزداد في حال زيادة عمق الأشجار.

جدول 14: دقة خوارزميات التصنيف حسب المنهج الأول.

		Accuracy Test=0.25
Logistic regression		%98.89
Support vector machine		%96.67
Decision tree		%100
Random forest	max_depth= 2	%93.33
	max_depth= 9	%98.89
	max_depth= 20	%98.89

للتعمّق أكثر في أداء خوارزميّات التصنيف الأربعة يجب العودة إلى مصفوفات الشك الخاصّة بكلّ واحدة. لوحظ أنّ مصفوفة الشك الخاصّة بخوارزمية DT قامت بالتصنيف بالشكل الأفضل بدون وجود أيّ أخطاء جدول 15، أمّا بالنسبة لخوارزمية SVM ذات الدقة الأدنى فنلاحظ من الجدول 16 أنّ مقدار الخطأ في التوقّع قليل حيث تمّ التوقع لقيمتين بالوفاة نتيجة ذات رئة بدلاً من أن يكون إحداها بقي على قيد الحياة والثانية توفي نتيجة حمّاض استقلابي، بينما تمّ التوقع لأحد القيم بالوفاة نتيجة احتشاء عضلة قلبيّة بدل الوفاة نتيجة ذات رئة.

جدول 15: مصفوفة شك خوارزميّة DT الناتجة عن تطبيق المنهج الأوّل.

Decision tree (DT)		التصنيف المتوقّع			
		Survival	Pneumonia	Myocardial infarction	Metabolic acidosis
التصنيف الحقيقي	Survival	48	0	0	0
	Pneumonia	0	36	0	0
	Myocardial infarction	0	0	4	0
	Metabolic acidosis	0	0	0	2

جدول 16: مصفوفة شك خوارزميّة SVM الناتجة عن تطبيق المنهج الأوّل.

Support vector machine (SVM)		التصنيف المتوقع			
		Survival	Pneumonia	Myocardial infarction	Metabolic acidosis
التصنيف الحقيقي	Survival	47	1	0	0
	Pneumonia	0	35	1	0
	Myocardial infarction	0	0	4	0
	Metabolic acidosis	0	1	0	1

بينما يوضح الجدول 17 والجدول 18 مصفوفات الشك الخاصة بخوارزميات LOG وRF على التوالي. حيث تمّ التوقّع عند استخدام خوارزميّة LOG لأحد القيم بالوفاة نتيجة احتشاء عضلة قلبيّة بدل الوفاة نتيجة ذات رئة، بينما تمّ التوقّع لأحد القيم بالوفاة نتيجة ذات رئة بدل الوفاة نتيجة احتشاء عضلة قلبيّة عند استخدام خوارزميّة RF.

جدول 17: مصفوفة شك خوارزميّة LOG الناتجة عن تطبيق المنهج الأوّل.

Logistic regression LOG		التصنيف المتوقع			
		Survival	Pneumonia	Myocardial infarction	Metabolic acidosis
التصنيف الحقيقي	Survival	48	0	0	0
	Pneumonia	0	35	1	0
	Myocardial infarction	0	0	4	0
	Metabolic acidosis	0	0	0	2

جدول 18: مصفوفة شك خوارزميّة RF الناتجة عن تطبيق المنهج الأوّل.

Random forest (RF) max_depth= 20		التصنيف المتوقع			
		Survival	Pneumonia	Myocardial infarction	Metabolic acidosis
التصنيف الحقيقي	Survival	48	0	0	0
	Pneumonia	0	36	0	0
	Myocardial infarction	0	1	3	0
	Metabolic acidosis	0	0	0	2

2.2.6. نتائج المنهج الثاني (Testing set = 0.40):

انخفضت الدقّة بشكل خفيف في جميع الخوارزميّات بينما انخفضت بشكل ملحوظ في حال شجرة القرار لتصل إلى 95.83%، حيث تقاربت الدقّة بشكل كبير في جميع الخوارزميّات كما هو موضّح في الجدول 19.

جدول 19: المقارنة بين المنهج الأوّل والمنهج الثاني من حيث دقّة الخوارزميّات.

		Accuracy	
		Test = 0.25	Test = 0.40
Logistic regression		%98.89	%95.83
Support vector machine		%96.67	%95.83
Decision tree		%100	%95.14
Random forest	max_depth= 2	%93.33	%91.67
	max_depth= 9	%98.89	%95.83
	max_depth= 20	%98.89	%95.83

وبالعودة إلى مصفوفات الشك، لوحظ ازدياد القيم الخاطئة التي قامت خوارزميّة SVM بالتنبّؤ بها جدول 20، حيث قامت بالتوقّع لخمس قيم بالوفاة نتيجة ذات رئة إحداها كان من المفترض أن تكون حمّاض استقلابي وثلاثة منها احتشاء عضلة قلبيّة وواحدة على قيد الحياة، بينما قامت بالتوقّع لأحد القيم بالوفاة نتيجة احتشاء عضلة قلبيّة بدل الوفاة نتيجة ذات رئة، وقد يعود سبب زيادة التوقّع بالوفاة نتيجة ذات رئة نتيجة وجود عدد أكبر من البيانات في هذا الصف.

جدول 20: مصفوفة شك خوارزميّة SVM الناتجة عن تطبيق المنهج الثاني.

Support vector machine (SVM)		**التصنيف المتوقع**			
		Survival	Pneumonia	Myocardial infarction	Metabolic acido-sis
التصنيف الحقيقي	Survival	74	1	0	0
	Pneumonia	0	58	1	0
	Myocardial in-farction	0	3	4	0
	Metabolic acido-sis	0	1	0	2

أمّا بالنسبة لخوارزميّة LOG، قامت بتوقّع خاطئ لأربع قيم بالوفاة نتيجة احتشاء عضلة قلبيّة بدل أن تكون ذات رئة، بينما قامت بالتوقّع لقيمتين بالوفاة نتيجة حمّاض استقلابي بدل الوفاة نتيجة احتشاء عضلة قلبيّة (جدول 21).

جدول 21: مصفوفة شك خوارزميّة LOG الناتجة عن تطبيق المنهج الثاني.

Logistic regression (LOG)		التصنيف المتوقع			
		Survival	Pneumonia	Myocardial infarction	Metabolic acidosis
التصنيف الحقيقي	Survival	75	0	0	0
	Pneumonia	0	55	4	0
	Myocardial infarction	0	0	5	2
	Metabolic acidosis	0	0	0	3

وبشكل مفاجئ وجد أنّ جميع القيم الخاطئة التي قامت DT وRF بالتنبّؤ بها كانت الوفاة بسبب الحمّاض الاستقلابي بدل أن تكون نتيجة احتشاء عضلة قلبيّة، وقد يعود ذلك بسبب قلّة عدد البيانات في كلا الصفّين كما هو موضّح في الجدولين 22 و23 على التوالي.

جدول 22: مصفوفة شك خوارزميّة DT الناتجة عن تطبيق المنهج الثاني.

Decision tree (DT)		التصنيف المتوقع			
		Survival	Pneumonia	Myocardial infarction	Metabolic acidosis
التصنيف الحقيقي	Survival	75	0	0	0
	Pneumonia	0	59	0	0
	Myocardial infarction	0	0	0	7
	Metabolic acidosis	0	0	0	3

جدول 23: مصفوفة شك خوارزميّة RF الناتجة عن تطبيق المنهج الثاني.

Random forest (RF) max_depth= 20	التصنيف المتوقع			
	Survival	Pneumonia	Myocardial infarction	Metabolic acidosis

التصنيف الحقيقي	Survival	75	0	0	0
	Pneumonia	0	59	0	0
	Myocardial infarction	0	0	1	6
	Metabolic acidosis	0	0	0	3

3.5.6. نتائج المنهج الثالث:

تمّ استخدام cross validation لدى استخدام خوارزميّة SVM، حيث استخدم grid search الذي يقوم بإيجاد أفضل البارامترات التي تحقّق أفضل أداء، وتمّ اتباع 3-K fold validation أيّ تقسيم بيانات التدريب ثلاث مرات بشكل عشوائي، وجد أنّ البارامترات التالية {'C': 10, 'gamma': 0.01, 'kernel': 'rbf'} تحقّق أفضل دقّة تدريب 98.61%.

(تقوم kernal function بتحويل مجموعة بيانات التدريب إلى بيانات بأبعاد أكبر لجعلها قابلة للفصل خطيّاً. الوظيفة الأساسية لمصنف SV هي وظائف تابع الأساس الشعاعي والتي يرمز لها عادة (radial basis functions) rbf، بينما ترمز c لقوة التنظيم أمّا gamma هو معامل النواة لـ rbf).

وتمّ اللجوء إلى التصنيف المتوازن لدى استخدام خوارزميّة LOG.

تمّت المقارنة بين أداء خوارزميّة SVM وLOG بعد اتباع المنهج الثالث كما هو موضّح في الجدول 24، وجد أنّ دقّة خوارزميّة SVM ارتفعت حتى 96.53% بينما انخفضت دقّة LOG لتصل إلى 93.06%

الجدول 24: مقارنة بين دقّة SVM وLOG حسب المنهج الثالث.

	Accuracy		
	Approach 1	Approach 2	Approach 3
Logistic regression	%98.89	%95.83	%93.06
Support vector machine	%96.67	%95.83	%96.53

وبالعودة لمصفوفات الشك وجد أنّ خوارزمية SVM تنبّأت بخمس قيم خاطئة على أنّها وفاة نتيجة حمّاض استقلابي بدلاً من احتشاء عضلة قلبيّة (جدول 25).

جدول 25: مصفوفة شك خوارزميّة SVM الناتجة عن تطبيق المنهج الثالث.

Support vector machine (SVM)		التصنيف المتوقع			
		Survival	Pneumonia	Myocardial infarction	Metabolic acido-sis
التصنيف الحقيقي	Survival	75	0	0	0
	Pneumonia	0	59	0	0
	Myocardial in-farction	0	0	2	5
	Metabolic acido-sis	0	0	0	3

ممّا يلي نجد أنّ دقّة SVM تراوحت بين 96%-95% ويمكن وصف أداء في جميع المناهج حيث يمكن وصف هذا المصنّف بالمتوازن، وهذا متوقّع نظراً لقوّة أداء هذا المصنّف يمثّل الجدول التالي تقرير عن معايير تقييم دقّة خوارزميّة SVM.

جدول 26: تقييم دقة خوارزميّة SVM.

classification report				
	precision	recall	f1-score	support
Survival	1.00	1.00	1.00	75
Pneumonia	1.00	1.00	1.00	59
Myocardial infarction	1.00	0.29	0.44	7
Metabolic acidosis	0.38	1.00	0.55	3
accuracy			0.97	144
macro avg	0.84	0.82	0.75	144
weighted avg	0.99	0.97	0.96	144

بينما تنبّأت خوارزميّة LOG بعشر قيم خاطئة، سبعة منها احتشاء عضلة قلبيّة بدلاً من ذات الرئة، وثلاثة منها حمّاض استقلابي بدلاً من احتشاء عضلة قلبيّة (جدول 26).

جدول 27: مصفوفة شك خوارزميّة LOG الناتجة عن تطبيق المنهج الثالث.

Logistic regression	التصنيف المتوقع

(LOG)		Survival	Pneumonia	Myocardial infarction	Metabolic acidosis
التصنيف الحقيقي	Survival	75	0	0	0
	Pneumonia	0	52	7	0
	Myocardial infarction	0	0	4	3
	Metabolic acidosis	0	0	0	3

6.6. الخاتمة:

ممّا يلي وجدنا أنّ جميع خوارزميات تعلّم الآلة تمكّنت من التنبّؤ بشكل جيّد بسبب وفيّات مرضى COVID-19، حيث كانت دقة الخوارزميّات متقاربة أكبر من 91% حسب المنهج الأول، وتقاربت بنسبة كبيرة جداً بعد تطبيق المنهج الثاني 95%، أمّا عند ضبط الأوزان احتلّت خوارزميّة SVM المرتبة الأولى من حيث الدقّة حيث تراوحت دقّتها 96.53% ويمكن وصف أداء هذا المصنّف بالمتوازن، وهذا متوقّع نظراً لقوّة أداء هذا المصنّف.

الفصل السابع: الخاتمة والآفاق المستقبليّة للبحث

1.7. الخاتمة:

في هذا البحث والذي يهدف إلى التنبؤ بسبب وفيّات مرضى COVID-19 اعتماداً على المعطيات الحاليّة، تمّ جمع بيانات مرضى من مشفى تشرين الجامعي ومعالجتها باستخدام طرق احصائيّة وبرمجيّة لتصبح قابلة للعمل مع خوارزميّات تعلّم الآلة.

تضمّنت هذه البيانات أهمّ التحاليل المخبرية المستخدمة لتشخيص الإصابة بالمرض والمعلومات الديموغرافيّة للمريض بالإضافة لوجود أمراض مزمنة مرافقة واعتبرت هذه المعلومات بيانات الدخل، وتمّ التصنيف متعدّد الخرج على أساس بقاء المريض على قيد الحياة أو وفاته بسبب الإصابة بذات رئة، احتشاء عضلة قلبيّة، أو حمّاض استقلابي.

تمّ بناء النموذج باستخدام أربع خوارزميات تصنيف شهيرة وهي (Support vector machine، Logistic regression، Random forest، وDecision tree)، وتمّ استخدام ثلاث مناهج للعمل (نسبة 75/25، نسبة 60/40، التصنيف المتوازن).

حقّقت البيانات دقّة تصنيف تراوحت بين 100%-92%، واحتلّت خوارزميّة SVM المرتبة الأولى من حيث الدقّة بعد ضبط الأوزان بدقّة تراوحت 96.53%.

كانت أغلبيّة القيم الخاطئة في مصفوفات الشك تنتمي إلى صفي احتشاء العضلة القلبيّة والحمّاض الاستقلابي، ويعود ذلك لنقص عدد العينات في كلا الصفين.

تمثّلت نقاط القوّة في دراستنا أنّها اعتمدت في بناء النموذج على معلومات هامّة من السهل الحصول عليها وتحاليل مخبريّة روتينيّة، متوفّرة، ومنخفضة التكاليف، كما أنّ دراستنا كانت أوّل دراسة تطرّقت إلى سبب وفاة مرضى COVID-19، إنّ التنبّؤ بسبب وفاة المرضى سيساعد الأطباء في المشافي والقطّاع الصّحي بشكل عام إلى التوجّه إلى البروتوكول العلاجي الأمثل للمساعدة في التقليل من الوفيّات قدر الإمكان.

2.7. الآفاق المستقبليّة:

نتطلّع إلى تطوير هذا العمل بإضافات هامّة أبرزها:

- تدريب النموذج على مجموعة أكبر من البيانات.
- جمع البيانات من عدّة مشافي للتقليل من الانحياز قدر الإمكان.
- توسيع تطبيق تعلّم الآلة لتصبح منظومة كاملة يتمّ استخدامها في القطّاع الصحي.

المراجع:

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF (2020) A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet (London, England) 395:470–473
2. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, Agrawal M, Alexander A (2020) Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. Eur J Pharmacol. https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2020.173375
3. Heymann DL, Shindo N (2020) COVID-19: what is next for public health? Lancet 395:542–545
4. Wu Z, McGoogan JM (2020) 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 323:1239–1242
5. WHO (2022) https://covid19.who.int/table. 1
6. Choi RY, Coyner AS, Kalpathy-Cramer J, Chiang MF, Peter Campbell J (2020) Introduction to Machine Learning, Neural Networks, and Deep Learning. Transl Vis Sci Technol. https://doi.org/10.1167/TVST.9.2.14
7. A Tool to Early Predict Severe Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) : A Multicenter Study using the Risk Nomogram in Wuhan and Guangdong, China - PMC. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184338/. Accessed 24 Oct 2022
8. Aloisio E, Chibireva M, Serafini L, Pasqualetti S, Falvella FS, Dolci A, Panteghini M (2020) A Comprehensive Appraisal of Laboratory Biochemistry Tests as Major Predictors of COVID-19 Severity. Arch Pathol Lab Med 144:1457–1464
9. Booth AL, Abels E, McCaffrey P (2020) Development of a prognostic model for mortality in COVID-19 infection using machine learning. Mod Pathol 2020 343 34:522–531
10. Li Y, Horowitz MA, Liu J, Chew A, Lan H, Liu Q, Sha D, Yang C (2020) Individual-Level Fatality Prediction of COVID-19 Patients Using AI Methods. Front Public Heal 8:566
11. Batista AF de M, Miraglia JL, Donato THR, Filho ADPC (2020) COVID-19 diagnosis prediction in emergency care patients: a machine learning approach. medRxiv 2020.04.04.20052092
12. Bhat SA, Singh G, Bhat WF, Borole K, Khan AA (2021) Coronavirus disease-2019 and its current scenario – A review. Clin eHealth 4:67–73
13. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it. Accessed 21 Apr 2022
14. Cui J, Li F, Shi ZL (2018) Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2018 173 17:181–192
15. Zeng ZQ, Chen DH, Tan WP, et al (2018) Epidemiology and clinical characteristics of human coronaviruses OC43, 229E, NL63, and HKU1: a study of hospitalized children with acute respiratory tract infection in Guangzhou, China. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 37:363–369
16. To KKW, Hung IFN, Chan JFW, Yuen KY (2013) From SARS coronavirus to novel animal and human coronaviruses. J Thorac Dis. https://doi.org/10.3978/J.ISSN.2072-1439.2013.06.02
17. Tang X, Wu C, Li X, et al (2020) On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. Natl Sci Rev 7:1012
18. Elena SF, Sanjuán R (2005) Adaptive value of high mutation rates of RNA viruses: separating causes from consequences. J Virol 79:11555–11558

19. Saputri DS, Li S, van Eerden FJ, Rozewicki J, Xu Z, Ismanto HS, Davila A, Teraguchi S, Katoh K, Standley DM (2020) Flexible, Functional, and Familiar: Characteristics of SARS-CoV-2 Spike Protein Evolution. Front Microbiol 11:2112
20. Zhang L, Jackson CB, Mou H, Ojha A, Rangarajan ES, Izard T, Farzan M, Choe H (2020) The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity. bioRxiv. https://doi.org/10.1101/2020.06.12.148726
21. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, et al (2021) Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. Science (80-). https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABG3055/SUPPL_FILE/ABG3055_REPRODUCIBILITY-CHECKLIST.PDF
22. Galloway SE, Prabasaj PMDR, Johansson MA, Brooks JT, MacNeil A, Slayton RB, Tong SSBJ, Armstrong GL, Biggerstaff M, Dugan VG (2021) Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage - United States, December 29, 2020-January 12, 2021. Morb Mortal Wkly Rep 95–99
23. Volz E, Mishra S, Chand M, et al (2021) Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. Nature 593:266–269
24. Davies NG, Jarvis CI, Group CC-19 W, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, Keogh RH (2021) Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. medRxiv. https://doi.org/10.1101/2021.02.01.21250959
25. Wang P, Casner RG, Nair MS, et al (2021) Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variant P.1 to Antibody Neutralization. bioRxiv. https://doi.org/10.1101/2021.03.01.433466
26. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, et al (2021) Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. Nature 592:438–443
27. Naveca FG, Nascimento V, Souza V, et al (2022) Spread of Gamma (P.1) Sub-Lineages Carrying Spike Mutations Close to the Furin Cleavage Site and Deletions in the N-Terminal Domain Drives Ongoing Transmission of SARS-CoV-2 in Amazonas, Brazil. Microbiol Spectr. https://doi.org/10.1128/SPECTRUM.02366-21
28. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R (2022) Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). StatPearls
29. Gu H, Krishnan P, Ng DYM, et al (2022) Probable Transmission of SARS-CoV-2 Omicron Variant in Quarantine Hotel, Hong Kong, China, November 2021. Emerg Infect Dis 28:460–462
30. Chen J, Wang R, Gilby NB, Wei G-W (2021) Omicron (B.1.1.529): Infectivity, vaccine breakthrough, and antibody resistance. ArXiv
31. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. https://covid19.who.int/. Accessed 6 Sep 2022
32. Xiao K, Zhai J, Feng Y, et al (2020) Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. Nature 583:286–289
33. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, et al (2020) A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet (London, England) 395:514–523
34. Ather A, Patel B, Ruparel NB, Diogenes A, Hargreaves KM (2020) Coronavirus Disease 19 (COVID-19): Implications for Clinical Dental Care. J Endod 46:584
35. Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G (2020) Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020. Emerg Infect Dis 26:1343–1345

36. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al (2020) Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med 382:1564–1567
37. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera V, et al (2020) Transmission Potential of SARS-CoV-2 in Viral Shedding Observed at the University of Nebraska Medical Center. medRxiv 2020.03.23.20039446
38. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B (2020) Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. Int J Oral Sci. https://doi.org/10.1038/S41368-020-0075-9
39. Chen H, Guo J, Wang C, et al (2020) Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet (London, England) 395:809
40. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, Taylor HS, Tal R (2021) Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 224:35-53.e3
41. Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC (2005) Structural biology: Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. Science (80-) 309:1864–1868
42. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al (2020) SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell 181:271-280.e8
43. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q (2020) High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci 2020 121 12:1–5
44. Pal R, Bhansali A (2020) COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. Diabetes Res Clin Pract 162:108132
45. Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A, Muller MP, Kelvin DJ (2008) Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). Virus Res 133:13–19
46. Li Q, Guan X, Wu P, et al (2020) Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. N Engl J Med 382:1199–1207
47. Wang W, Tang J, Wei F (2020) Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. J Med Virol 92:441–447
48. Clinical Spectrum | COVID-19 Treatment Guidelines. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/. Accessed 29 Aug 2022
49. Venter M, Richter K (2020) Towards effective diagnostic assays for COVID-19: a review. J Clin Pathol 73:370–377
50. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al (2020) Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Eurosurveillance. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
51. Falzone L, Gattuso G, Tsatsakis A, Spandidos DA, Libra M (2021) Current and innovative methods for the diagnosis of COVID‐19 infection (Review). Int J Mol Med. https://doi.org/10.3892/IJMM.2021.4933
52. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, Ji W (2020) Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. Radiology 296:E115–E117
53. Kanne JP (2020) Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-NCoV) infections from Wuhan, China: Key points for the radiologist. Radiology 295:16–17
54. Bivona G, M.D., Agnello L, Ph.D., Ciaccio and M, M.D., Ph.D. (2021) Biomarkers for Prognosis and Treatment Response in COVID-19 Patients. Ann Lab Med 41:540–548

55. FDA Approves First Treatment for COVID-19 | FDA. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19. Accessed 30 Aug 2022
56. Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir (Paxlovid) | COVID-19 Treatment Guidelines. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid-/. Accessed 1 Sep 2022
57. Molnupiravir | COVID-19 Treatment Guidelines. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/molnupiravir/. Accessed 1 Sep 2022
58. Interferons | COVID-19 Treatment Guidelines. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/interferons/. Accessed 1 Sep 2022
59. Momekov G, Momekova D (2020) Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view: antiviral levels are not likely attainable with known dosing regimens. Biotechnol Biotechnol Equip 34:469–474
60. Ivermectin | COVID-19 Treatment Guidelines. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/ivermectin/. Accessed 1 Sep 2022
61. Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies | COVID-19 Treatment Guidelines. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/. Accessed 1 Sep 2022
62. Cell-Based Therapy | COVID-19 Treatment Guidelines. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/cell-based-therapy/. Accessed 2 Sep 2022
63. Corticosteroids | COVID-19 Treatment Guidelines. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/corticosteroids/. Accessed 2 Sep 2022
64. Interleukin-6 Inhibitors | COVID-19 Treatment Guidelines. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/interleukin-6-inhibitors/. Accessed 2 Sep 2022
65. Kinase Inhibitors | COVID-19 Treatment Guidelines. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/kinase-inhibitors/. Accessed 2 Sep 2022
66. Colchicine | COVID-19 Treatment Guidelines. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/colchicine/. Accessed 2 Sep 2022
67. Chang D, Xu H, Rebaza A, Sharma L, Dela Cruz CS (2020) Protecting health-care workers from subclinical coronavirus infection. Lancet Respir Med 8:e13
68. Prevention of SARS-CoV-2 | COVID-19 Treatment Guidelines. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/prevention-of-sars-cov-2/. Accessed 2 Sep 2022
69. Song YY, Lu Y (2015) Decision tree methods: applications for classification and prediction. Shanghai Arch Psychiatry 27:130
70. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM (2010) Binding of SARS coronavirus to its receptor damages

islets and causes acute diabetes. Acta Diabetol 47:193–199

71. Macedo A, Gonçalves N, Febra C (2021) COVID-19 fatality rates in hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. Ann Epidemiol 57:14–21

72. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M (2021) COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. Clin Investig Arterioscler 33:151–157