

پایش وضعیت بیماران کووید-19 با استفاده از رویکرد پروفایل

دکتر کریم آتشگر*، حمید صفاری**، دکتر آرزو مبهوت***

چکیده:

زمینه و هدف: شیوع ویروس کووید-19 یکی از مباحث مهم در جهان محسوب می‌شود و به دست آوردن روش‌هایی برای کنترل و یا درمان آن می‌تواند کمک بسیار مهمی به جامعه بشری نماید. هدف از این مقاله ارائه روشی برای پایش وضعیت بیماران مبتلا به ویروس کووید-19 به کمک طراحی یک رابطه تابعی، بنام پروفایل می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مقاله راهکاری برای کنترل و پایش وضعیت بیماران مبتلا به کووید-19 با توجه به وجود رابطه تابعی بین سلول‌های CD4 T و تعداد لنفوسیت‌ها و با استفاده از رویکرد پروفایل ارائه شده است. اعتبارسنجی مدل ارائه شده با استفاده از اطلاعات بیماران مبتلا به کووید-19 در منابع علمی انجام پذیرفته است.

یافته‌ها: هرچند که اکنون در فرایند درمان بیماران مبتلا به کووید-19، تغییر تعداد سلول‌های CD4 T و تعداد لنفوسیت‌ها در مقاطع مختلف مورد توجه قرار می‌گیرد، ولی این مقاله نشان می‌دهد این دو پارامتر باید در یک رابطه تابعی بررسی شوند. یافته‌های این مقاله نشان می‌دهد، بررسی رابطه تابعی و پایش پروفایل آن، شرایط قضاوت بهتری را برای پزشکان فراهم می‌آورد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مقاله نشان می‌دهد، که با رویکرد پروفایلی، می‌توان شرایط یک بیمار مبتلا به کووید-19 را در یک رابطه تابعی بین CD4 T و تعداد لنفوسیت‌ها بهتر تجزیه و تحلیل کرد. بعلاوه آنکه از نتایج این تحقیق و رویکرد پیشنهادی این مقاله، می‌توان برای تحقیق و ارزیابی واکسن و یا داروهای تهیه شده برای این بیماری نیز بهره گرفت.

واژه‌های کلیدی: نمودار کنترل، پروفایل خطی ساده، کووید-19، بیماری کرونا

زمینه و هدف

این بیماری در بعضی از مبتلایان موجب عوارض شدیدی مانند التهاب شدید ریه، نارسایی‌های کلیوی و مرگ می‌شود¹ علائم بیماری کووید-19 معمولاً به صورت میانگین بعد از 2 تا

ویروس کووید-19 اولین بار در شهر ووهان چین شایع شد و در ژانویه 2020 مقامات کشور چین اعلام کردند که این ویروس نوع جدیدی از ویروس کرونا یا کووید-19 می‌باشد.

نویسنده پاسخگو: حمید صفاری

تلفن: 6-22945141

E-mail: hamidsaffari90@gmail.com

* دانشیار گروه مهندسی صنایع، دانشکده مهندسی صنایع، دانشگاه صنعتی مالک اشتر

** دانشجوی دکتری صنایع، دانشکده مهندسی صنایع، دانشگاه صنعتی مالک اشتر

*** دکتری داروسازی، کارشناس سازمان غذا و دارو

تاریخ وصول: 1399/05/19

تاریخ پذیرش: 1399/10/20

تجزیه و تحلیل نتایج در عمل جراحی کودکان بهره برده است.¹¹

با توجه به اینکه تاکنون درمان قطعی برای بیماران مبتلا به کووید-19 ارائه نشده است و پایش وضعیت بیماران در جلوگیری از پیشرفت بیماری و شناسایی پارامترهای مهم بیمار، می‌تواند فرآیند بهبود بیمار را تحت کنترل پزشکی قرار دهد، این مقاله درصدد است که تا برای اولین بار با استفاده از یک رویکرد نوین بنام پایش پروفایل، پایش رابطه تابعی بین CD4 T و تعداد لنفوسیت‌ها را برای کنترل وضعیت بیماران مبتلا به ویروس کووید-19 پیشنهاد دهد. این رویکرد می‌تواند در بررسی اثربخش بودن سرم‌ها و داروهای درمان کووید-19 نیز به صورت اثربخشی استفاده شود.

مواد و روش‌ها

لنفوسیت‌ها نوعی از گلبول‌های سفید خون هستند که در دستگاه ایمنی انسان نقش دارد. بر اساس ظاهر آن‌ها را به دودسته تقسیم می‌کنند: 1) لنفوسیت‌های بزرگ و گرانولار 2) لنفوسیت‌های کوچک. اکثر لنفوسیت‌های بزرگ همان سلول‌های NK هستند. لنفوسیت‌های کوچک از سلول‌های T و سلول‌های B تشکیل گردیده‌اند. بدن یک فرد طبیعی هزار میلیارد سلول لنفوسیتی دارد و بافت لنفوسیتی تشکیل‌دهنده حدود 2 درصد از وزن بدن است. لنفوسیت‌ها به طور معمول بین 8 تا 12 میکرون قطر دارند (لنفوسیت‌های کوچک 6 میکرون و لنفوسیت‌های بزرگ 9 تا 15 میکرون). هسته آن‌ها گرد، بیضی‌شکل، و فرورفته است و 90 درصد حجم سلول را به خود اختصاص می‌دهد (به غیر از سلول‌های بزرگ).¹²

سلول T کمک‌کننده یا لنفوسیت T کمک‌کننده یکی از انواع لنفوسیت T و نوعی گلبول سفید است که در دستگاه ایمنی بدن نقش دارد. این لنفوسیت نقش مهمی را در کنترل و هدایت دستگاه ایمنی به ویژه سازگاری آن با محیط ایفا می‌کند. این سلول‌ها به فعال شدن سایر سلول‌های ایمنی با آزاد شدن سیتوکین سلول‌های T کمک می‌کنند. آن‌ها برای حرکت تند لنفوسیت‌های نوع B هم لازم‌اند و همچنین در به حداکثر رساندن فعالیت‌های ضد باکتریایی فاگوسیت‌هایی چون ماکروفاژ نقش دارند. سلول‌های T کمکی به همراه لنفوسیت‌های CD8 T نقش به‌سزایی در برقراری حفاظت مقابل عفونت با مایکوباکتریوم توپرکلوزیس دارند.^{13 و 14}

5 روز آشکار می‌شود. دوره بیماری پس از بروز اولین علائم تا مرگ بین 6 تا 41 روز با میانگین 14 روز می‌باشد. که این دوره زمانی بستگی به سن بیمار و سیستم دفاعی فرد میزبان ویروس می‌باشد.^{3 و 2} با توجه به عدم وجود درمان قطعی برای این ویروس بهترین راه حل برای کاهش اثرات این ویروس کنترل شیوع بیماری می‌باشد.⁴

در بسیاری از موارد مشخصه‌های پارامترهای تأثیرگذار را می‌توان با استفاده از نمودارهای کنترل کمی یا نمودارهای کنترل وصفی پایش کرد. نمودارهای کنترل کمک می‌کند که تغییرات ذاتی یا طبیعی را از تغییراتی که ناشی از عوامل غیرطبیعی است، تشخیص دهند. در بسیاری از عرصه‌های واقعی چند متغیره، رویکردهای سنتی نمی‌تواند یک پایش اثربخش و واقعی از آن فرایند را فراهم آورد. زیرا در بسیاری از مواقع یک مشخصه انسانی تابعی از یک یا چند متغیر دیگر است. به عبارت دیگر بین یک مشخصه با دیگر متغیرهای مورد نظر رابطه رگرسیونی وجود دارد. در چنین شرایطی به جای کنترل یک نقطه باید یک منحنی پایش شود و مشخصات مورد نظر توسط رابطه بین متغیر پاسخ و یک یا چند متغیر توضیحی مشخص و مدل‌سازی می‌گردد.⁵

محققان در خصوص استفاده از ابزارهای کنترل کیفیت آماری در حوزه بهداشت و درمان مقالات مختلفی ارائه کرده‌اند. هانسلیک و همکارانش در سال 2001 از نمودار کنترل برای کنترل سلامت عمومی جامعه استفاده نمودند.⁶ تارنر و همکارانش در سال 2012 از نمودارهای کنترل فرآیند آماری برای استفاده در نظارت بر عملکرد ریه در آسم استفاده کردند⁷ و لاولسون و همکارانش در سال 2012 در مقاله خود به تشریح استفاده از نمودارهای کنترل برای شناسایی بدتر شدن مرگ و میر بعد از عمل یا عملکرد جدی عوارض بعد از کلکتومی را مورد بررسی قرار دادند.⁸ گاپتا و کاپلان در سال 2017 در تحقیق خود استفاده از نمودارهای کنترل کیفیت آماری را برای موضوعات مرتبط با مراقبت نوزادان پیشنهاد می‌کنند،⁹ اسلام و همکارانش در سال 2019 با استفاده از نمودارهای کنترل میانگین متحرک وزنی نمایی (EWMA) روشی را برای کنترل قند خون در بیماران دیابتی نوع II استفاده و برای استفاده عملی در مراقبت‌های بهداشتی جداولی نیز در این خصوص ارائه دادند.¹⁰ جافری در سال 2020 از نمودارهای کنترل فرآیند آماری برای

روش T2 فاز 1

در فاز یک کنترل، برای پایش یک پروفایل، نیاز است که پارامترهای مدل رگرسیونی تخمین زده شوند. در واقع، تخمین این پارامترها و اطمینان از شایستگی و صحت مدل رگرسیونی طراحی شده در شرایطی که فرایند در حالت پایدار است، کنترل کنندگان فرایند را از لحاظ آماری مطمئن می‌سازد که می‌توانند پروفایل فرایند را در فاز دو، کنترل آماری کنند. به عبارت دیگر، پروفایلی که در فاز یک، با استفاده از داده‌های تاریخی تخمین زده شده است، مدلی است که بر مبنای آن فاز دو کنترل فرایند، پایش می‌شود.²⁰

روش‌های مختلفی برای پایش پروفایل‌ها در فاز 1 وجود دارد که یکی از این روش‌ها روش‌های مبتنی بر نمودار کنترل T2 می‌باشد. آماره T2 بر پایه میانگین، ماتریس واریانس و کوواریانس نمونه به صورت گسترده در کنترل فرایند آماری مورد استفاده قرار گرفته است.²¹ آماره T2 از توزیع خی دو پیروی می‌کند که توزیع تقریبی χ_p^2 برای نمونه‌های بزرگ مناسب می‌باشد.²²

یکی از روش‌های پایش پروفایل‌های خطی استفاده از روش استور و بریل می‌باشد که این روش مبتنی بر استفاده از مقادیر تخمین زده شده برای شیب و عرض از مبدأ می‌باشد.²³ یعنی با مبنا قرار دادن آماره T هتلینگ، بردار پارامترهای عرض از مبدأ و شیب برای تشکیل آماره نهایی استفاده می‌شود. مراحل ارائه شده در این روش به شرح زیر است.

گام 1) عرض از مبدأ و شیب را برای هر یک از پروفایل‌ها به دست می‌آوریم

گام 2) محاسبه میانگین عرض از مبدأ و شیب

گام 3) محاسبه ماتریس واریانس کوواریانس

گام 4) محاسبه ماتریس Z

$$Z_j = (a_j, b_j) \quad (1)$$

گام 5) محاسبه مقدار آماره به کمک روش دستور و بریل

$$T_2 = (z_j - z) T_{s-1} (z_j - z) \quad (2)$$

گام 6) محاسبه حد بالای کنترل

$$\alpha_1 = 1 - \sqrt[m]{1 - \alpha} \quad (3)$$

UCL=

$$\frac{(m-1)^2}{m} \beta_{1, (m-3)/2, \alpha_1} \quad (4)$$

در مقاله سکر و همکارانش که در سال 2012 چاپ شده است، گزارش شده که سلول‌های CD4 T و سلول‌های CD8 T با ایجاد تعادل در برابر مبارزه، نقش اصلی ضدویروسی را بازی می‌کنند.¹⁵ همچنین چن و همکارانش در سال 2010 بیان کردند که افزایش سلول‌های CD4 T بدون کاهش CD8 T سبب افزایش پنمونی بینایی با واسطه ایمنی و از بین رفتن SARS-CoV از ریه‌های موش‌های آلوده شده به SARS-CoV می‌شود؛¹⁶ که این مشاهده نقش حیاتی سلول‌های CD4 T در پیشگیری از عفونت SARS را نشان می‌دهد. از طرفی لی و همکارانش در سال 2008 نشان دادند که تعداد بالای CD4 T سبب محافظت بیماران از توسعه ARDS در عفونت SARS-CoV می‌گردد.¹⁷

ژو و همکارانش نشان دادند که در بیماران مبتلا به کووید-19 بین تعداد سلول‌های CD4 T و تعداد لنفوسیت‌ها ارتباط مستقیم وجود دارد.¹⁸

با توجه به یافته‌های ژو و همکارانش می‌توان وجود یک رابطه تابعی، بین تعداد سلول‌های CD4 T و تعداد لنفوسیت‌ها فرض کرد. بنابراین می‌توان تعداد CD4 T را به عنوان متغیر مستقل و تعداد لنفوسیت‌ها را به عنوان متغیر پاسخ در یک رابطه تابعی رگرسیونی در نظر گرفت.¹⁸

در صورت اثبات آماری وجود رابطه تابعی بین تعداد CD4 T با تعداد لنفوسیت‌ها، می‌توان از یک رابطه تابعی طراحی شده، برای پایش وضعیت بیماران مبتلا به کووید-19 با رویکرد پروفایلی استفاده نمود. این مقاله بعد از اثبات آماری وجود این رابطه تابعی، با استفاده از یک پروفایل پارامترهای رابطه تابعی بین تعداد CD4 T و تعداد لنفوسیت‌ها را مورد پایش قرار می‌دهد. از پروفایل پیشنهادی این مقاله، برای کنترل وضعیت بیماران کرونایی می‌توان استفاده نمود.

فاز 1 و فاز 2

فرایندهای کنترل آماری شامل دو فاز یک و دو می‌باشند در فاز یک هدف شناسایی پارامترها و اطمینان از صحت مدل مورد نظر می‌باشد. در فاز دو با استفاده از مدل طراحی شده در فاز یک، کنترل فرایند انجام می‌شود تا در صورت تغییر غیرطبیعی در محیطی که مدل آن طراحی شده، و بالطبع تغییر در پارامترهای مدل، عواملی که موجب تغییرات شده است، شناسایی گردند.¹⁹

روش T برای فاز 2

استفاده از روش T ابتدا توسط کنگ و آلباین در سال 2000 معرفی شد.²⁴ مراحل استفاده از این روش در زیر آورده شده است.

گام 1) عرض از مبدأ و شیب را برای هر یک از پروفایلها به دست می آوریم

گام 2) ماتریس واریانس کوواریانس را به دست می آوریم

$$\Sigma = \sigma^2 * \begin{bmatrix} \frac{1}{n} + Xj^2/Sxx(j) & -Xj/Sxx(j) \\ -Xj/Sxx(j) & 1/Sxx(j) \end{bmatrix} \quad (5)$$

گام 3) محاسبه ماتریس Zj

$$Zj = (aj, bj) \quad (6)$$

گام 4) محاسبه مقدار آماره زیر

$$T^2 = (zj - \mu)^T \Sigma^{-1} (zj - \mu) \quad (7)$$

گام 5) محاسبه حد بالای کنترل

$$ucl = x_{2, \alpha}^2 \quad (8)$$

بوده‌اند، بطوری که 47/3 درصد از این بیماران مرد و 52/7 درصد از بیماران زن بوده‌اند. جدول 1 میزان کل سلولهای لنفوسیت این بیماران را در مقابل مقدار سلولهای CD4 T نشان می‌دهد. برای مثال در بیمار 1 در اولین نمونه‌گیری تعداد سلولهای CD4 T وقتی حدود (cells/ μ L) 200 بود تعداد کل لنفوسیتها (L) $0/7 \times 10^9$ و در نمونه گیری دوم تعداد سلولهای CD4 T حدود (cells/ μ L) 400 و تعداد کل لنفوسیتها (L) 1×10^9 بوده است. لازم به ذکر است با توجه به اینکه تعداد سلولهای CD4 T در یک بازه پیوسته هستند، برای انجام محاسبات مربوط به فاز 1 و 2 تعداد این سلولها به 5 بازه بر اساس آنچه در جدول 1 آورده شده است، تقسیم شده‌اند. برای مثال بازه 100 تا 300 با عدد 200 نمایش داده شده است.

جدول 1- تعداد سلولهای CD4 T و تعداد لنفوسیتها^{18 و 25}

متغیر	Cd4 (cells/ μ L)				
	1000	800	600	400	200
بیمار	تعداد لنفوسیتها (10^9 L)				
1	2/0	1/6	1/3	1/0	0/7
2	2/0	1/7	1/1	1/0	0/5
3	2/3	1/6	1/2	0/8	0/7
4	2/3	1/6	1/2	0/7	0/4
5	2/0	1/7	1/1	0/9	0/7
6	2/3	1/6	1/4	0/9	0/7
7	2/0	1/7	1/4	1/0	0/8
8	1/9	1/8	1/2	1/0	0/7
9	1/9	1/8	1/3	1/0	0/4
10	2/0	1/9	1/4	1/0	0/5
11	2/2	1/9	1/3	0/8	0/6
12	2/1	1/8	1/1	0/7	0/4
13	2/1	1/8	1/2	1/1	0/4
14	2/2	1/7	1/3	0/7	0/6

در این تحقیق، برای طراحی مدل و پایش رابطه پروفایلی بین لنفوسیتها و CD4 T از داده‌ها مقاله ژو و همکارانش و هی و همکارانش استفاده شده است.^{18 و 25} این بیماران افرادی بودند که نتیجه تست کووید-19 آنها مثبت بوده است و همچنین التهابات در سی تی اسکن ریه آنها مشاهده شده است. مشخصات دموگرافیک و بالینی (از جمله بیماریهای همراه، علائم و نشانه‌ها)، یافته‌های آزمایشگاهی، نتایج سی تی اسکن قفسه سینه و درمان از سیستم سوابق الکترونیکی پزشکی بیمارستان رن مین از دانشگاه ووهان استخراج و توسط سه محقق مستقل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است.

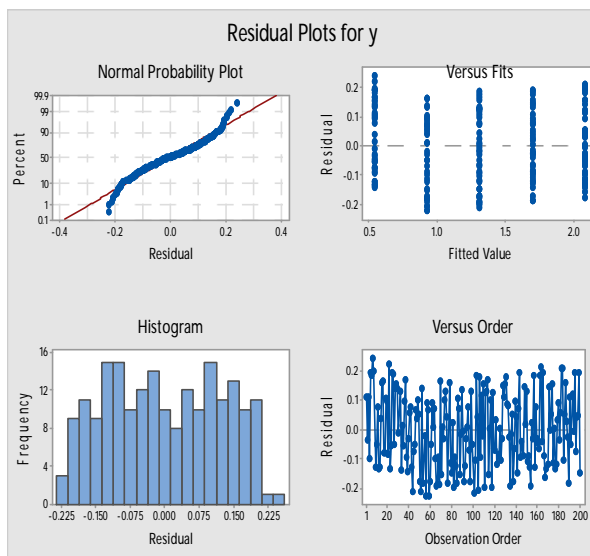
آزمایشات انجام گرفته برای این بیماران شامل گلبولهای سفید (WBC)، نوتروفیل، لنفوسیت، پلاکت، پروکلسیتونین (PCT)، پروتئین (CRP)، سلولهای CD3 T، سلولهای CD4 T، سلولهای CD8 T، سلولهای CD19 T، سلولهای CD16 T، ایمونوگلوبولینها (Ig)، IgE، IgA، IgM، پروتئینهای مکمل C3، C4، اکسی متری اشباع و لاکتات بوده، بطوری که تمام این آزمایشات در همان بیمارستان انجام شده است. این بیماران دارای سن 40 تا 70 سال

یافته‌ها

در این تحقیق به منظور نشان دادن رابطه خطی بین CD4 T و لنفوسیت‌ها از محاسبه باقیمانده‌ها استفاده شده است. ابتدا با استفاده از داده‌های جدول 1 و با استفاده از روش حداقل مربعات رابطه رگرسیونی بین این دو مؤلفه به صورت زیر به دست می‌آید.

$$y = -1587 + 0.001925x \quad (9)$$

تصویر 1 تست نرمال بودن باقیمانده‌ها، را برای مدل انطباق داده شده بالا نشان می‌دهد.



تصویر 1- نمودار باقیمانده‌ها

همان‌طور که از تصویر 1 مشخص است، باقیمانده‌ها به صورت تصادفی اطراف میانگین توزیع شده و از الگوی خاصی پیروی نمی‌کند که این تائید فرضیه خطی بودن رابطه از نظر آماری است.

با استفاده از روش استور و بریل، همان‌طور که در تصویر 2 نشان داده شده است، مشکلی از لحاظ خارج از کنترل بودن وجود ندارد.²³ برای استفاده از روش استور و بریل حد بالای کنترل به صورت زیر است.

$$\alpha_1 = 1 - \sqrt[40]{1 - 0.05} = 0.0012.$$

$$UCL = \frac{(40 - 1)^2}{40} \beta_{1.18.5.0012} = 12.59$$

ادامه جدول 1

بیمار	تعداد لنفوسیت‌ها ($10^9/L$)				
15	2/0	1/5	1/3	0/9	0/7
16	2/1	1/7	1/4	0/7	0/7
17	2/0	1/8	1/2	1/0	0/5
18	2/0	1/5	1/1	1/0	0/5
19	2/1	1/6	1/4	0/7	0/6
20	2/2	1/8	1/3	0/8	0/6
21	2/0	1/7	1/1	0/9	0/5
22	2/1	1/6	1/2	1/0	0/8
23	2/3	1/8	1/5	0/9	0/4
24	2/3	1/9	1/4	1/0	0/5
25	2/0	1/6	1/1	0/8	0/7
26	2/1	1/7	1/5	0/7	0/7
27	2/2	1/6	1/2	0/7	0/5
28	2/1	1/8	1/4	0/8	0/7
29	2/1	1/7	1/3	0/7	0/7
30	1/9	1/8	1/5	1/1	0/7
31	2/2	1/6	1/1	0/8	0/5
32	2/0	1/6	1/4	0/9	0/7
33	2/2	1/6	1/4	0/9	0/4
34	2/1	1/5	1/5	1/0	0/6
35	2/3	1/7	1/2	1/1	0/5
36	2/0	1/7	1/3	1/0	0/6
37	2/1	1/9	1/4	0/7	0/7
38	2/1	1/6	1/1	1/1	0/5
39	2/3	1/8	1/4	0/8	0/4
40	1/9	1/7	1/2	0/8	0/5

برای بررسی اینکه مدل پیشنهادی این مقاله، چقدر خوب می‌تواند کار کند، با استفاده از شبیه‌سازی برای شرایط بیماران، ابتدا برای 100 بیمار داده تولید می‌کنیم (بطوری که پروفایل رابطه تابعی آن‌ها از رگرسیون معادله شماره 9 پیروی کند). با توجه به مطالب ارائه شده در خصوص فاز 2 در بخش قبل و با توجه به اینکه میانگین x برابر 600 می‌باشد. داریم:

$$\sum = \sigma^2 * \begin{matrix} \frac{1}{n} + Xj^2/Sxx(j) & -Xj/Sxx(j) \\ -Xj/Sxx(j) & 1/Sxx(j) \end{matrix}$$

$$= 0.028 * \begin{matrix} \frac{1}{5} + 600^2/450000 & 600/450000 \\ -600/450000 & 1/450000 \end{matrix}$$

$$= \begin{matrix} 1 & -.0013 \\ -.0013 & .000002 \end{matrix}$$

$$\mu = (.1587, .002)$$

$$ucl = X^2_{.05} = 10.60$$

$$T^2 = (zj - \mu)^T \sum (zj - \mu)^{-1}$$

حال چند سناریو را تصور کنید: در سناریو اول در بیمار 101 داده‌های مورد نظر، بعد از 5 بار نمونه‌گیری از بیمار و مشخص شدن مقدار CD4 T و لنفوسیت‌ها به صورت زیر باشد.

(200, 0.5 - 400, 1 - 600, 1.3 - 800, 1.6 - 1000, 2.1)

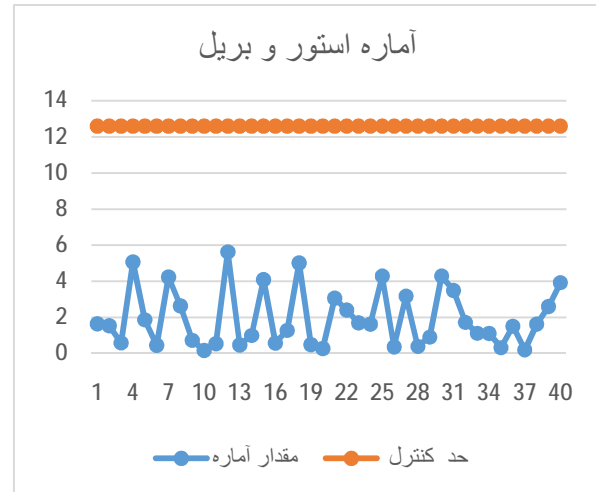
در آن صورت پروفایل این بیمار به صورت

$$y = .0019x + .1662$$

این پروفایل به این معنی است که بیمار از شرایط تحت کنترل، خارج نشده است. آماره آزمون مقدار $1/007$ به دست می‌آید که داخل حدود کنترل می‌باشد، زیرا از عدد $10/60$ کوچک‌تر است و پزشک نیز با مشاهده رشد مناسب CD4 T و لنفوسیت‌ها پی به وضعیت رو به بهبود بیمار برد و این مورد مطابق با یافته‌های ژو و همکارانش می‌باشد.¹⁸ حالت بعد زمانی است در بیمار 101 متناسب با تعداد لنفوسیت‌ها رشد نداشته باشد، برای مثال به صورت زیر باشد.

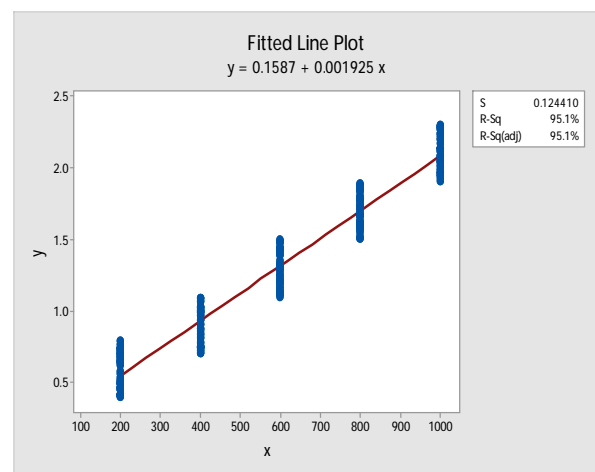
دکتر کریم آتشگر - پایش وضعیت بیماران کووید-19 با استفاده از ...

در ادامه محاسبات مرتبط با فاز 1 ارائه می‌شود. با محاسبه آماره مورد نظر برای هر یک از بیماران با استفاده از روش ارائه شده و ترسیم هر حدود کنترل و مقادیر آماره‌ها در یک نمودار، تصویر 2 ایجاد می‌شود.



تصویر 2- مقدار آماره و حدود کنترل در روش استور و بریل

بنابراین در فاز 1 مدل اصلی تحت کنترل است و مقدار $R=95.1$ بر اساس برازش تصویر 3 از نرم‌افزار مینی‌تب به دست می‌آوریم.



تصویر 3- تخمین پروفایل خطی ساده برای شروع فاز 2

کنترل بیمار در فاز 2 به این معنی است که اگر یک بیمار از شرایط پارامترهایی که در فاز 1، به عنوان شرایط طبیعی بیمار تعریف شده است، خارج شد، آن را بتوان تشخیص داد.

است پزشک تصور کند که بیمار دارای وضعیت مناسبی است، چون میزان لنفوسیت‌ها رشد داشته‌اند، اما چون تعداد CD4 T با تعداد کل لنفوسیت‌ها مورد بررسی قرار نگرفته است در عمل واقعاً بیمار دچار بهبود نشده باشد که یافته‌های هی و همکارانش صحت این موضوع را بیان می‌کند و مدل ارائه شده نیز همین موضوع را با خارج از کنترل بودن نشان می‌دهد.²⁵

با انجام سایر محاسبات مورد نیاز (جدول 2 که برای 40 بیمار محاسبات انجام شده است) و ترسیم نمودار کنترل، مشاهده می‌شود که با توجه به تغییرات ایجاد شده در بیمار 101 نمودار کنترل قادر به شناسایی این تغییرات می‌باشد. با توجه به اینکه ارتباط بین تعداد لنفوسیت‌ها با تعداد سلول‌های CD4 T به صورت خطی می‌باشد و این خط با توجه به تصویر 3 تقریب زده شده است، هرگونه تغییر در این خط موجب شناسایی در نمودار کنترل می‌شود. برای مثال با ایجاد تغییرات در شیب و عرض از مبدأ این خط، تغییرات ایجاد شده در مورد بیمار 101 توسط نمودار شناسایی شده است. کمکی که این نقاط خارج از کنترل به پزشک می‌کند این است که اولاً با توجه به اینکه بین تعداد سلول‌های CD4 T و کل لنفوسیت‌ها ارتباط مستقیم وجود دارد. پایش آن‌ها به تنهایی کارساز نخواهد بود و به کمک این روش می‌توان ارتباط این دو با هم را کنترل نمود. ثانیاً تغییر در شیب و عرض از مبدأ این خط نشان‌دهنده این است که افزایش تعداد سلول‌های CD4 T و لنفوسیت‌ها رشد مطلوبی نداشته‌اند که این توسط نمودار کشف می‌گردد و نشان‌دهنده پیشرفت بیماری و نیازمندی مراقبت‌های ویژه می‌باشد. بنابراین پزشک می‌تواند کنترل مناسبی را روی وضعیت پیشرفت بیماری و سیستم ایمنی بیمار داشته باشد. برای اثبات این موضوع با ایجاد تغییرات در نمونه 101، ایجاد هشدار برای پزشک مربوطه مشخص شده است (تصویر 4). همان‌طور که از تصویر پیداست نقاط خارج از کنترل نشان‌دهنده این موضوع می‌باشند که پروفایل تطبیق داده شده با پروفایل مورد نظر تفاوت زیادی دارد، یعنی رابطه سلول CD4 T با تعداد کل لنفوسیت‌ها، با رفتار این سلول‌ها در بیماران بهبود یافته تفاوت می‌کند.

$$(200, 0.5 - 400, 0.7 - 600, 0.8 - 800, 1.1 - 1000, 1.3)$$

در این صورت پزشک اگر بخواهد فقط مقدار CD4 T را مد نظر قرار دهد شاید به این نتیجه برسد که بیمار دارای وضعیت مناسبی است، اما از آنجایی که مقدار کل لنفوسیت‌ها کاهش داشته است، ممکن است در عمل این‌گونه نباشد و این توسط مدل قابل کشف است.

در آن صورت پروفایل این بیمار به صورت

$$y = .0012x + .3862$$

این پروفایل به این معنی است که بیمار از شرایط تحت کنترل، خارج شده است.

در این مورد، آماره آزمون مقدار 39/67 به دست می‌آید که چون بیشتر از 10/6 می‌باشد، خارج از کنترل است و نشان‌دهنده نیاز به بررسی بیشتر وضعیت بیمار می‌باشد. این نتیجه‌گیری، تاییدی است بر مقاله لی و همکارانش که افزایش سلول‌های CD4 T بدون کاهش CD8 T سبب افزایش پنمونی بینابینی با واسطه ایمنی می‌شود، چون ممکن است CD4 T افزایش پیدا کرده باشد، اما فاکتورهای خریدهای دیگر لنفوسیت مانند CD8 T کاهش یافته باشد و نتوان به این نتیجه رسید که بیمار بهبود پیدا کرده است.¹⁷ نتیجه گرفته شده در این مقاله، همچنین نقش استفاده از پروفایل برای استفاده هم زمان از ارتباط کل لنفوسیت‌ها با CD4 T را برجسته‌تر می‌کند و نشان می‌دهد عدم استفاده از بررسی رابطه تابعی این دو با هم ممکن است پزشک را به تصمیم اشتباه هدایت نماید.

در حالتی که پزشک تصمیم بگیرد فقط تعداد لنفوسیت‌ها را مورد ارزیابی قرار دهد، ممکن است تعداد CD4 T با نرخ مناسب رشد نداشته باشد، برای مثال فرض کنید که با نمونه‌گیری از بیمار اعداد زیر حاصل شود.

$$(200, 0.5 - 400, 0.8 - 600, 1.4 - 800, 1.4 - 1000, 1.4)$$

در آن صورت پروفایل این بیمار به صورت

$$Y = .0012x + .3862$$

این پروفایل به این معنی است که بیمار از شرایط تحت کنترل خارج شده است. در این حالت مقدار آماره آزمون 56/67 به دست می‌آید که خارج از کنترل است ولی ممکن

جدول 2- محاسبات مرتبط با فاز 2 برای 40 بیمار مبتلا به کرونا

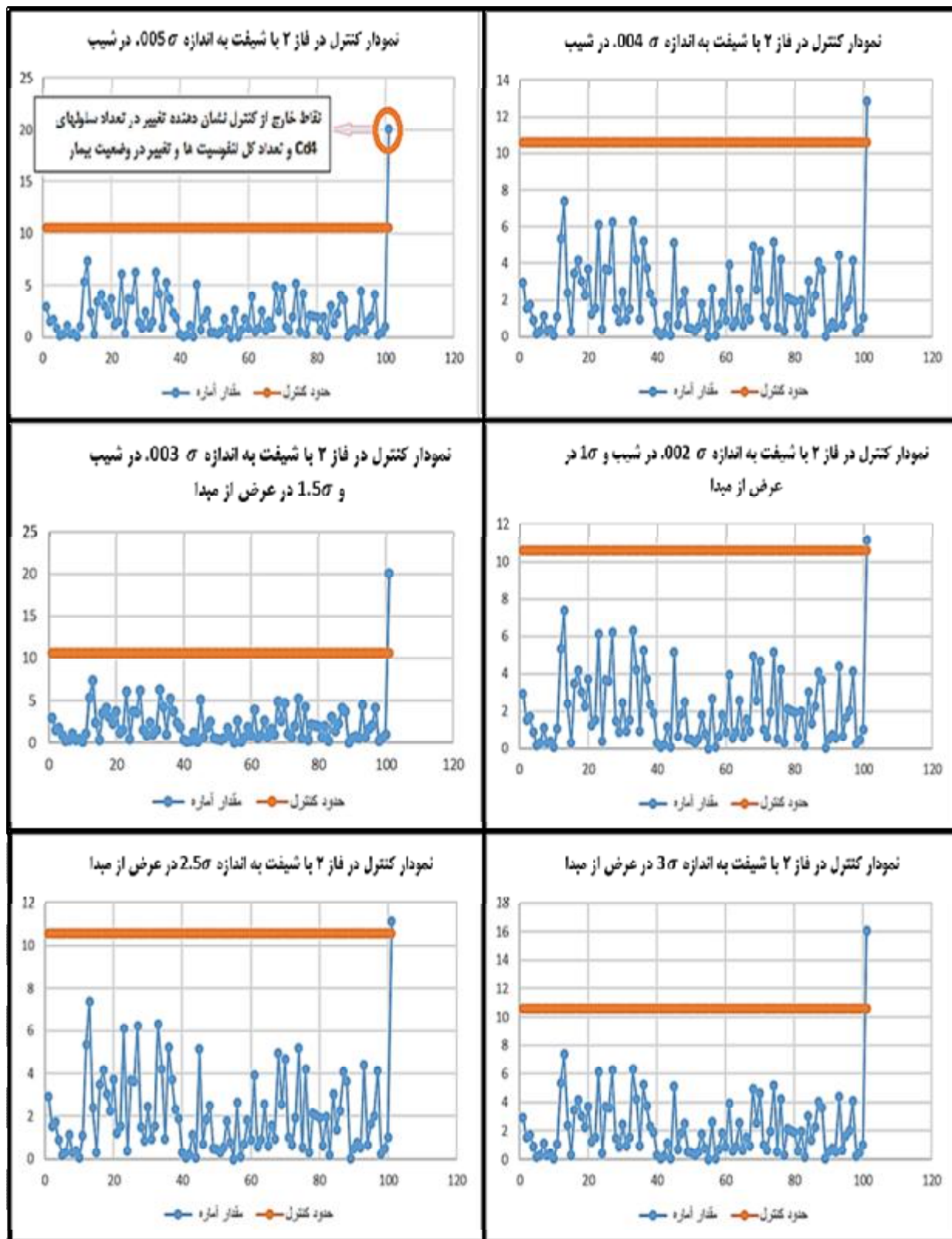
بیمار	a	b	Zj	مقدار آماره	حدود کنترل
1	0/1505	0/0018	-0/0085	2/9438	10/5970
2	0/3128	0/0019	0/1538	1/5477	10/5970
3	0/3121	0/0019	0/1531	1/7353	10/5970
4	0/2611	0/0019	0/1021	0/9077	10/5970
5	0/1252	0/0021	-0/0338	0/1761	10/5970
6	0/1785	0/0019	0/0195	0/2995	10/5970
7	0/2125	0/0020	0/0535	1/1303	10/5970
8	0/2343	0/0019	0/0753	0/3302	10/5970
9	0/0765	0/0021	-0/0825	0/3953	10/5970
10	0/1656	0/0020	0/0066	0/0887	10/5970
11	0/1893	0/0018	0/0303	1/0901	10/5970
12	0/1356	0/0023	-0/0234	5/3405	10/5970
13	0/1864	0/0023	0/0274	7/3843	10/5970
14	0/3513	0/0016	0/1923	2/4004	10/5970
15	0/1764	0/0019	0/0174	0/3114	10/5970
16	0/3346	0/0016	0/1756	3/4866	10/5970
17	0/2664	0/0021	0/1074	4/1565	10/5970
18	0/2169	0/0017	0/0579	3/0510	10/5970
19	0/2639	0/0017	0/1349	2/2511	10/5970
20	0/3130	0/0016	0/1540	3/7122	10/5970
21	0/0537	0/0020	-0/1053	1/2406	10/5970

ادامه جدول 2

بیمار	حدود کنترل	مقدار آماره	Zj	b	a	بیمار
10/5970	1/5527	-0/0002	0/0830	0/0018	0/2420	22
10/5970	6/1077	-0/0003	0/0422	0/0017	0/2012	23
10/5970	0/4013	-0/0001	0/0675	0/0019	0/2256	24
10/5970	3/6743	0/0000	-0/1334	0/0020	0/0256	25
10/5970	3/6270	-0/0001	-0/0554	0/0019	0/1036	26
10/5970	6/2316	0/0000	-0/1564	0/0020	0/0026	27
10/5970	1/5115	-0/0003	0/0988	0/0017	0/2578	28
10/5970	0/8797	-0/0002	0/0377	0/0018	0/1967	29
10/5970	2/4405	-0/0002	0/0272	0/0018	0/1862	30
10/5970	0/9450	0/0001	0/0285	0/0021	0/1875	31
10/5970	0/5293	-0/0003	0/1643	0/0017	0/3233	32
10/5970	6/2962	0/0001	0/1009	0/0021	0/2599	33
10/5970	4/2130	-0/0002	0/0097	0/0018	0/1687	34
10/5970	0/9570	0/0001	-0/0073	0/0021	0/1517	35
10/5970	5/2377	-0/0003	0/0173	0/0017	0/1763	36
10/5970	3/7346	0/0000	0/1559	0/0020	0/3149	37
10/5970	2/3432	-0/0001	-0/0650	0/0019	0/0940	38
10/5970	1/8837	0/0002	-0/0203	0/0022	0/1387	39
10/5970	0/3240	-0/0001	0/0671	0/0019	0/2261	40

جدول 3- تحلیل حساسیت به ازای شیفت‌های مختلف در شیب و عرض از مبدأ

ردیف	مقدار شیفت در شیب (σ)	مقدار شیفت در عرض از مبدأ (σ)	طول دنباله تا نمایش خارج از کنترل (ARL)
1	0/0005	0	8
2	0/001	0	4
3	0/0015	0	3
4	0/002	0	2
5	0/003	0	2
6	0/004	0	1
7	0/005	0	1
8	0	0/5	6
9	0	1	3
10	0	1/5	2
11	0	2	2
12	0	2/5	1
13	0	3	1
14	0/001	0/5	3
15	0/001	1	2
16	0/001	2	1
17	0/0005	0/5	4
18	0/0005	1	2
19	0/0005	2	2
20	0/002	1	2
21	0/002	2	1
22	0/0025	1	1
23	0/0025	0/5	2
24	0/002	1/5	1
25	0/003	0/5	1



تصویر 4- تحلیل حساسیت نمودار کنترل به تغییرات انجام شده در مقادیر شیب و عرض از مبدا

شده و با توجه به وجود ارتباط بین سلول‌های CD4 T و لنفوسیت‌ها در مقاله ژو و همکارانش، از پایش پروفایل‌های خطی ساده برای این هدف مهم استفاده شده است.¹⁸

این مقاله با بررسی حالت‌های مختلف یک بیمار کووید-19 نشان داد که در شرایطی ممکن است تغییر تعداد لنفوسیت‌ها، موجب تصمیم خاصی در پزشک شود حال آنکه بررسی پروفایل لنفوسیت‌ها با CD4 T پزشک را به تصمیم دیگری هدایت می‌کند.

توسعه این رویکرد پروفایلی، می‌تواند موجب تحولی مهم در فرآیند درمان بیماران کووید-19 شود. به ویژه رفتار متفاوت این ویروس، زمانی می‌تواند به خوبی شناسایی شود که اثرات مختلف تأثیرگذار بر سلامتی، به صورت هم‌زمان، با توجه به پارامترهای تأثیرگذاری آن‌ها، مورد توجه پزشک قرار گیرد. لذا نویسندگان این مقاله با در اختیار داشتن اطلاعات بیشتر می‌توانند پروفایل‌های پیچیده‌تری را برای کنترل فرآیند درمان پیشنهاد دهند.

قابل ذکر است که به دلیل گران بودن بسیاری از آزمایش‌ها برای سنجش میزان پارامترهای سلامتی، با توجه به این که رویکرد پیشنهادی این مقاله، پارامترها را به صورت یک مدل تأثیرگذار بر هم بررسی می‌کند، می‌توان از رویکرد پیشنهادی این مقاله در بررسی داروها و سرم‌ها استفاده کرد. توسعه این رویکرد موجب می‌شود که ضریب اطمینان از اثربخش بودن داروهای پیشنهادی فرآیند درمان، افزایش یابد.

تجزیه و تحلیل وی و همکارانش در سال 2020 نشان داد که افزایش سطح CRP، LDH و IL-6، کاهش اکسیژن خون، کاهش لنفوسیت‌ها و تعداد سلول‌های CD4 T و CD8 T از عوامل خطر ابتلا به عفونت‌های شدید است. بیماران مبتلا به بیماری‌های چندگانه، هیپوکسی، کاهش تعداد سلول‌های CD4 T و CD8 T و افزایش سطح CRP و IL-6، همه با شدت بیماری ارتباط دارند، که باید در هنگام تشخیص و درمان به طور جدی ارزیابی شود. کاهش سریع لنفوسیت‌های T و افزایش قابل توجه سطح عوامل التهابی، از جمله CRP و IL-6، می‌تواند هشدارهای بالینی در مورد عفونت شدید باشد.

در واقع تغییر ایجاد شده در مقادیر عرض از مبدأ و شیب موجب شده است که مقدار سلول‌های CD4 T به نسبت تعداد کل لنفوسیت‌ها تغییر پیدا کند و این کاهش با توجه به یافته‌های محققین در این حوزه مانند سکر و همکارانش در سال 2012، چن و همکارانش در سال 2010، لی و همکارانش در سال 2008 و ژو و همکارانش در سال 2020 موجب وخیم‌تر شدن حال بیمار گردد که نمودار ارائه شده این موضوع را به درستی نمایش داده است (تصویر 4).^{15, 17-19}

در جدول 3 نیز تحلیل حساسیت به ازای تغییرات مختلف در پروفایل انجام شده است همچنین با توجه به تحقیق ژو و همکارانش دور شدن نمودار خطی رابطه تعداد لنفوسیت‌ها و CD4 T به رابطه خطی ایده‌آل، نشان‌دهنده خارج از کنترل بودن وضعیت بیمار و وخیم شدن حال بیمار می‌باشد¹⁸ که این مورد در تصویر 4 نشان داده شده است. در واقع با کنترل رابطه رگرسیونی بین لنفوسیت و سلول‌های CD4 T می‌توان اظهار داشت که فرآیند بهبود بیمار تحت کنترل است یا نه؟

بحث و نتیجه‌گیری

بررسی و تحت کنترل گرفتن پارامترهای سلامتی بیمار، هرچند که بسیار مهم است، ولی در بسیاری از مواقع، به دلیل وجود رابطه تابعی بین پارامترهای سلامتی، تشخیص درست پزشک زمانی اتفاق می‌افتد که رابطه تابعی بین پارامترها مورد توجه و ارزیابی قرار گیرد. تجزیه و تحلیل مدلی که بیان‌کننده رابطه تابعی بین پارامترهای سلامتی است، پیچیده‌تر از شرایطی است که یک پارامتر سلامتی، به تنهایی بررسی می‌شود. اگر یک پزشک بتواند این رابطه تابعی را پایش و شرایط موجود بیمار را بر آن اساس تحلیل نماید، فرآیند درمان از نتایج بسیار بهتری برخوردار خواهد شد. پایش رابطه تابعی رگرسیونی، در ادبیات کنترل کیفیت آماری، بنام پایش پروفایل شناخته می‌شود.

با این رویکرد نوین، این مقاله رابطه تابعی بین سلول‌های CD4 T و لنفوسیت‌ها را برای بیماران کووید-19 طراحی و پیشنهاد نموده است. در این مقاله برقراری رابطه تابعی رگرسیونی، از پارامترهای خون (سلول‌های CD4 T و لنفوسیت‌ها) برای پایش وضعیت بیماران کووید-19 استفاده

آن وضعیت بیمار را کنترل کنند و با توجه به اینکه پارامترهای خون بیمار از همان روزهای ابتدایی بیماری نشان‌دهنده تغییرات در بدن افراد می‌باشند این روش می‌تواند از روز اول بیماری مورد استفاده واقع شود. یکی از موارد کاربرد روش ارائه شده در خصوص کنترل تأثیر داروها و مخصوصاً واکسن‌های احتمالی برای بیماران مبتلا به ویروس کووید-19 می‌باشد.

با توجه تحقیق وی و همکارانش کنترل تغییرات تعداد سلول‌های CD4 T نقش اساسی در کنترل شدت بیماری دارد و لذا تحقیق حاضر می‌تواند راهکاری برای کنترل تعداد سلول‌های CD4 T از طریق پایش تأثیر تابعی آن به کمک پروفایل باشد.²⁶ به این ترتیب، روش پیشنهادی این مقاله به پزشکان کمک خواهد کرد تا وضعیت سیستم ایمنی بیمار و به دنبال

Abstract:

Monitoring the Condition of COVID-19 Patients using Profile Approach

Atashgar A. PhD^{}, Saffari H.^{**}, Mabhoot A. Pharm. D.^{***}*

(Received: 9 Aug 2020

Accepted: 9 Jan 2021)

Introduction & Objective: The prevalence of Covid-19 virus is referred to as one of the most important issues in the world. Providing an effective solution to control or treat these patients type can be of great help to human society. The purpose of this paper is to provide a method for monitoring effectively the condition of patients with Covid-19 virus approaching a functional relationship called profile.

Materials & Methods: In this paper, for controlling and monitoring the condition of patients with Covid-19 a solution is proposed. The existence of relationship between CD4 T cells and lymphocyte count provided the opportunity of designing a profile to monitor the condition of the patient. The information of the patients published in scientific sources is used to analyze the validation of the proposed model.

Results: Although in the process of treatment of patients with Covid-19, the number of CD4 T cells and the number of lymphocytes are considered separately, this paper proposes that these two parameters should be considered in a functional relationship at the same time. The findings of this paper show that considering the proposed functional relationship provides a more effectiveness condition for a physician's judgment.

Conclusions: The results of this research show that the profile approach provides an effective condition to analyze the status of a patient with Covid-19 considering a functional relationship between CD4 T and lymphocyte count. In addition, the results of this research are capable of leading one to use the proposed approach for evaluating vaccines and drugs prepared for this disease type.

Key Words: Control Chart, Simple Linear Profiles, COVID-19, Corona Disease

* Associate Professor of Industrial Engineering, Industrial Engineering Faculty, Malek Ashtar University of Technology, Tehran, Iran

** PhD Student, Industrial Engineering Faculty, Malek Ashtar University of Technology, Tehran, Iran

*** Doctor of Pharmacy, Expert in the Iranian Food and Drug Administration, Tehran, Iran

References:

1. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, Spitters C, Ericson K, Wilkerson S, Tural A, Diaz G. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jan 31.
2. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *Journal of medical virology*. 2020 Apr; 92(4): 441-7.
3. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, Fang C, Huang D, Huang LQ, Huang Q, Han Y. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Medical Research*. 2020 Dec; 7(1): 1-23.
4. Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Bioscience trends*. 2020.
5. Woodall WH, Spitzner DJ, Montgomery DC, Gupta S. Using control charts to monitor process and product quality profiles. *Journal of Quality Technology*. 2004 Jul 1; 36(3): 309-20.
6. Hanslik T, Boelle PY, Flahault A. The control chart: an epidemiological tool for public health monitoring. *Public Health*. 2001 Jul 1; 115(4): 277-81.
7. Turner RM, Hayen A, Macaskill P, Irwig L, Reddel HK. Control charts demonstrated limited utility for the monitoring of lung function in asthma. *Journal of clinical epidemiology*. 2012 Jan 1; 65(1): 53-61.
8. Lawson EH, Lin J, Ko CY. Use of Control Charts for Identifying Worsening Postoperative Mortality or Serious Morbidity Performance after Colectomy. *In Seminars in Colon and Rectal Surgery* 2012 Dec 1 (Vol. 23, No. 4, pp. 146-152). WB Saunders.
9. Gupta M, Kaplan HC. Using statistical process control to drive improvement in neonatal care: a practical introduction to control charts. *Clinics in perinatology*. 2017 Sep 1; 44(3): 627-44.
10. Aslam M, Rao GS, Khan N, Al-Abbasi FA. EWMA control chart using repetitive sampling for monitoring blood glucose levels in type-II diabetes patients. *Symmetry*. 2019 Jan; 11(1): 57.
11. Jaffray B. Am I out of control? The application of statistical process control charts to children's surgery. *Journal of pediatric surgery*. 2020 Sep 1; 55(9): 1691-8.
12. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. *Roitt's essential immunology*. John Wiley & Sons; 2017 Jan 17.
13. Rafie A, Kuidad Y. Identification of T cell epitopes related to *Mycobacterium tuberculosis* MPB51 antigen in BALB / c mice. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*. 2005; 7: 18-25.
14. Rang HP. *Rang and Dale's Pharmacology*. Edinburgh: Churchill Livingstone. 2003, 223.
15. Cecere TE, Todd SM, LeRoith T. Regulatory T cells in arterivirus and coronavirus infections: do they protect against disease or enhance it? *Viruses*. 2012 May; 4(5): 833-46.
16. Chen J, Lau YF, Lamirande EW, Paddock CD, Bartlett JH, Zaki SR, Subbarao K. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection. *Journal of virology*. 2010 Feb 1; 84(3): 1289-301.
17. Li CK, Wu H, Yan H, Ma S, Wang L, Zhang M, Tang X, Temperton NJ, Weiss RA, Brenchley JM, Douek DC. T cell responses to whole SARS coronavirus in humans. *The Journal of Immunology*. 2008 Oct 15; 181(8): 5490-500.
18. Zhao Y, Nie HX, Hu K, Wu XJ, Zhang YT, Wang MM, Wang T, Zheng ZS, Li XC, Zeng SL. Abnormal immunity of non-survivors with COVID-19: predictors for mortality. *Infectious Diseases of Poverty*. 2020 Dec; 9(1): 1-0.
19. Raftery AE, Tanner MA, Wells MT, editors. *Statistics in the 21st Century*. CRC Press; 2001 Jul 9.
20. Atashgar K. *Advanced Statistical Process Control (Simple Linear Profile Monitoring)*. Malek Ashtar University of Technology, 2020.
21. Vargas NJ. Robust estimation in multivariate control charts for individual observations. *Journal of Quality Technology*. 2003 Oct 1; 35(4): 367-76.
22. Williams JD, Woodall WH, Birch JB, Sullivan JH. Distribution of Hotelling's T² statistic based on the successive differences estimator. *Journal of Quality Technology*. 2006 Jul 1; 38(3): 217-29.
23. Stover FS, Brill RV. Statistical quality control applied to ion chromatography calibrations. *Journal of Chromatography A*. 1998 Apr 24; 804(1-2): 37-43.
24. Kang L, Albin SL. On-line monitoring when the process yields a linear profile. *Journal of quality Technology*. 2000 Oct 1; 32(4): 418-26.
25. He R, Lu Z, Zhang L, Fan T, Xiong R, Shen X, Feng H, Meng H, Lin W, Jiang W, Geng Q. The clinical course and its correlated immune status in COVID-19 pneumonia. *Journal of Clinical Virology*. 2020 Jun 1; 127: 104-361.
26. Wei YY, Wang RR, Zhang DW, Tu YH, Chen CS, Ji S, Li CX, Li XY, Zhou MX, Cao WS, Han MF. Risk factors for severe COVID-19: Evidence from 167 hospitalized patients in Anhui, China. *Journal of Infection*. 2020 Jul 1; 81(1): e89-92.