

## تعیین دوز وارفراین در بیماران بزرگسال ایرانی دارای دریچه مصنوعی قلب با استفاده از شبکه عصبی مصنوعی

اعظم اروچی<sup>۱</sup>، مصطفی لنگری زاده<sup>۲</sup>، مریم آقازاده<sup>۳</sup>، مهران کامکار حقیقی<sup>۴</sup>، مرجان

قاضی سعیدی<sup>۵</sup>، فاطمه مقبلی<sup>۱</sup>

### چکیده

زمینه و هدف: هوش مصنوعی شاخه‌ای از علوم کامپیوتر است که توانایی تحلیل داده‌های پزشکی پیچیده را دارد که استفاده از آن در تشخیص، درمان و مراقبت از بیماران رایج است. وارفراین یکی از رایج‌ترین داروهای ضدانعقادی است که تعیین دقیق دوز مورد نیاز بیماران یکی از چالش‌های عمده در نظام سلامت است که مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. هدف این پژوهش تعیین دوز وارفراین مورد نیاز بیماران دارای دریچه مصنوعی قلب با استفاده از شبکه‌های عصبی است.

روش بررسی: تعداد ۹ شبکه عصبی پرسپترون چند لایه با ساختارهای متفاوت ایجاد شد. برای ارزیابی عملکرد شبکه‌ها از داده‌های ۸۴۶ بیمار استفاده شد که در شش ماهه‌ی دوم سال ۹۲ به درمانگاه PT مرکز قلب تهران مراجعه کرده بودند. تمام شبیه‌سازی‌ها شامل پیش پردازش داده و طراحی شبکه عصبی در محیط Matlab انجام گردید.

یافته‌ها: ارزیابی عملکرد شبکه‌ها بر اساس روش ۱۰ fold cross انجام شد که نشان داد بهترین شبکه عصبی، شبکه ای است که دارای ۷ نورون در لایه‌ی پنهان خود است که دارای میانگین خطای مطلق = ۰/۱، نرخ اغتشاش = ۰/۳۳ و رگرسیون = ۰/۸۷ درصد بود.

نتیجه‌گیری: نتایج پژوهش بیانگر این نکته است که شبکه‌های عصبی مصنوعی بر روی داده‌های بومی قادر به پیش بینی دوز وارفراین در بیماران دارای دریچه قلب مصنوعی می‌باشند. هر چند هیچ سیستمی قادر به ارائه پاسخ صحیح در صددرصد موارد نیست، لیکن این گونه سیستم‌ها می‌توانند کمک موثری در کاهش میزان خطاهای پزشکی باشند.

واژه‌های کلیدی: شبکه عصبی مصنوعی، تعیین دوز وارفراین، یادگیری ماشین

دریافت مقاله: اسفند ۱۳۹۶

پذیرش مقاله: تیر ۱۳۹۷

\* نویسنده مسئول:

مصطفی لنگری زاده:

دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی  
دانشگاه علوم پزشکی ایران

Email :  
Langarizadeh.m@iums.ac.ir

۱ دانشجوی دکتری انفورماتیک پزشکی، گروه مدیریت اطلاعات سلامت، دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۲ استادیار گروه مدیریت اطلاعات سلامت، دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۳ کارشناس ارشد انفورماتیک پزشکی، گروه مدیریت اطلاعات سلامت، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴ دانشجوی دکتری مهندسی برق و کامپیوتر، گروه کامپیوتر، دانشگاه صنعتی اتریبو، اتریبو، کانادا

۵ دانشیار گروه مدیریت اطلاعات سلامت، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

## مقدمه

امروزه در بسیاری از کشورها بیماری‌های قلبی، روند صعودی دارند که از دلایل عمده‌ی آن افزایش طول عمر، طولانی‌تر شدن زمان مواجهه با عوامل خطر و تغییر الگوی زندگی است (۱). طبق مطالعه بار جهانی بیماری (Global Burden of Disease) در ایران میزان مرگ بر اثر بیماری‌های قلبی-عروقی از ۳۱/۹٪ در سال ۱۹۹۰ به ۴۶/۸٪ در سال ۲۰۱۰ رسیده است (۲-۴). یکی از داروهای پرمصرف بیماران قلبی، وارفارین (Warfarin) است که به عنوان داروی ضدانعقاد در بیماری‌های فیبریلاسیون دهلیزی، تعویض دریچه‌ی قلب، سکنه‌ی قلبی یا مغزی، ترمبوز ورید عمقی (Deep Venous Thrombosis (DVT))، آمبولی ریه و حمله‌ی قلبی و اختلالات دریچه‌ی قلب تجویز می‌شود (۵-۷). پزشک مقدار وارفارین را بر اساس نتایج آزمایش International Normalized Ratio (INR) و تجربه‌ی خود تعیین می‌کند (۸-۱۰). به خاطر تفاوت‌های میان اشخاص (inter-individual variability) از نظر دوز مورد نیاز، تعیین دوز وارفارین معمولاً پیچیده و غیرقابل پیش بینی است (۱۱، ۱۲). هرگونه Under dosing یا Over dosing باعث می‌شود مقدار INR از حد طبیعی آن (۲-۳) خارج شود و بیمار را در معرض عوارض وخیم و شدیدی مانند تشکیل لخته و یا خونریزی قرار دهد که می‌تواند باعث تشدید بیماری، بستری در بیمارستان و حتی مرگ بیمار گردد (۱۳ و ۱۴). طبق مطالعه‌ی ای که در Merseyside انگلستان انجام شد، وارفارین سومین علت اصلی بستری‌های مرتبط با دارو بود (۱۵ و ۱۶). در ایالات متحده نیز وارفارین علت اصلی بستری‌های مرتبط با دارو در میان افراد مسن است (۱۷ و ۱۸).

تشخیص و مدیریت بیماری کاری دشوار است که تنها با مطالعه‌ی کتب و دانش آکادمیک میسر نمی‌شود (۱۸). ویژگی‌های ژنتیکی و بالینی زیادی بر مقدار دوز وارفارین تأثیر دارند (۱۷ و ۱۹). از این رو تکنیک‌های یادگیری ماشین می‌توانند برای پیش بینی دوز وارفارین برای کمک به خبرگان در ساخت بهترین تصمیم، استفاده شوند (۲۰ و ۱۹). تاکنون بارها تکنیک‌های یادگیری ماشین (۲۱)، مانند شبکه‌ی بیزین (۲۲)، شبکه‌ی عصبی مصنوعی (Artificial Neural Network (ANN)) (۲۳ و ۲۴) و رگرسیون بردار پشتیبان (Support Vector Regression (SVR)) (۱۲) برای پیش بینی دوز وارفارین استفاده شده و توانسته‌اند با دقت بالایی دوز موردنیاز را پیش بینی کنند. شبکه‌ی عصبی مصنوعی که یکی از مهمترین

الگوریتم‌های ML می‌باشد (۲۵) برای این کاربرد بسیار مناسب است؛ زیرا طبق مطالعات انجام شده پیش بینی دوز وارفارین به الگوریتمی نیاز دارد که علاوه بر توانایی مدیریت تعداد زیادی ورودی و خروجی، بتواند تفاوت‌های زیاد میان افراد را مدیریت کند (۲۴). از این رو انتخاب شبکه عصبی که علاوه بر خصوصیات مورد نیاز، داده محور است و می‌تواند خود را به روز کند، قادر به کشف روابط غیرخطی است و تعمیم‌پذیری بالایی دارد (۲۶ و ۲۴)، مناسب به نظر می‌رسد. به دلیل وجود امکان تنظیم تعداد نورون‌های لایه‌ی پنهان به منظور بهبود عملکرد حداکثری (۲۷)، در این پژوهش از شبکه پرسپترون چند لایه (Multilayer Perceptron (MLP)) استفاده شد که یکی از انواع ANN است. به علاوه استفاده از شبکه عصبی پرسپترون چند لایه امکان استفاده از ورودی‌های متعدد و تعیین تعداد خروجی براساس نیاز را ایجاد می‌نماید.

هدف این مطالعه یافتن بهترین ساختار پرسپترون چند لایه با استفاده از الگوریتم آموزش گرادیان مزدوج (Conjugate gradient) در پیش بینی دوز وارفارین موردنیاز بیماران بزرگسال ایرانی می‌باشد که دارای دریچه مصنوعی قلب هستند.

## روش بررسی

ابتدا با انجام مطالعات کتابخانه‌ای (۳۷-۲۸ و ۲۴ و ۱۰ و ۷-۵) و مشاوره با متخصصان قلب و عروق، لیست نشانگرهای ضروری در تعیین دوز وارفارین تهیه شد. سپس این نشانگرها در قالب پرسش‌نامه "تعیین میزان اهمیت نشانگرها" سازماندهی شد و در اختیار متخصصان قلب و عروق قرار گرفت. اعتبار محتوایی پرسش‌نامه براساس نظر متخصصان قلب و عروق تأیید گردید. پایایی پرسش‌نامه با استفاده از پاسخ‌های ۱۵ نفر متخصص قلب و عروق (خارج از نمونه پژوهش) و محاسبه آلفای کرونباخ ( $\alpha=0/8$ ) بررسی و تأیید گردید. لازم به ذکر است که پرسش‌نامه نظرسنجی در قالب لیکرت امتیازبندی شد به طوری که امتیاز ۱ برای بسیار کم تا امتیاز ۵ برای بسیار زیاد در نظر گرفته شد. پس از جمع‌آوری نظر خبرگان، نشانگرهایی به‌عنوان ورودی سیستم شبکه عصبی استفاده شد که میانگین نمره‌ی بالاتر از ۳/۵ از ۵ داشتند.

بر اساس فرمول کوکران برای داشتن خطای ۵ درصد، حداقل به تعداد ۳۸۴ نمونه نیاز است. داده‌های مربوط به نشانگرهای مورد تأیید در قالب فرم گردآوری داده و با مراجعه‌ی حضوری پژوهشگر به بیمارستان با استفاده از نمونه‌گیری تصادفی ساده از پرونده پزشکی

آموزش گرادیان مزدوج ایجاد و ارزیابی شد تا بهترین شبکه برای پیش بینی دوز وارفراین مشخص شود.

## یافته‌ها

به منظور تعیین نشانگرهای ضروری، پرسش‌نامه "تعیین میزان اهمیت نشانگرها" در اختیار ۱۵ نفر از متخصصان قلب و عروق شاغل در بیمارستان‌های آموزشی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی ایران قرار گرفت. از ۱۵ نفر خبره، تعداد ۱۱ نفر (نرخ پاسخ دهی: ۷۳/۳۴ درصد) به سوالات پاسخ دادند (جدول ۱).

بیماران استخراج گردید و به منظور آموزش و ارزیابی شبکه عصبی مورد استفاده قرار گرفت. لازم به ذکر است که بیماران منتخب همگی دارای دریچه قلب مصنوعی بودند و در شش ماه دوم سال ۹۲ در درمانگاه PT مرکز قلب تهران تحت درمان قرار داشتند.

در مرحله پیش پردازش داده، موارد مفقودی (۳۱ مورد) هر صفت با مقدار میانگین آن جایگزین شد. سپس با استفاده از روش نرمال سازی Larose تمامی متغیرها در بازه [۰،۱] نرمال شدند. با استفاده از روش Larose می‌توان داده‌ها را در هر فاصله‌ی دلخواه مانند [L,H] نرمال کرد. در مرحله‌ی پیاده‌سازی، شبکه عصبی پرسپترون چند لایه با تعداد نوروهای مختلف در لایه پنهان (Hidden layer) و بر اساس الگوریتم

جدول ۱: مشخصات افراد فبره

مقدار	معیار
زن: ۱ مرد: ۱۰	جنسیت
کمتر از ۱۰ سال: ۲ بیشتر از ۱۰ سال: ۹	سابقه کار (سال)

نشانگرهای حایز اهمیت در جدول ۲ نمایش داده شده است.

همان‌گونه که در جدول ۱ مشاهده می‌شود اکثر متخصصان مرد بودند و بیشتر از ۱۰ سال سابقه کار داشتند. نظرات خبرگان در خصوص

جدول ۲: نظرات فبرگان در مورد نشانگرهای تاثیرگذار در تعیین دوز وارفراین (متغیرهایی که نمره بالاتر از ۳/۵ دارند با رنگ فاکستری نشان داده شده‌اند)

نام متغیر	میزان اهمیت									
	بسیار کم (۱)		کم (۲)		متوسط (۳)		زیاد (۴)		بسیار زیاد (۵)	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
سن	۰	۰	۰	۰	۱	۹/۰۹	۳	۲۷/۲۷	۷	۶۳/۶۴
جنسیت	۰	۰	۰	۰	۵	۴۵/۴۵	۵	۴۵/۴۵	۱	۹/۰۹
نژاد	۰	۰	۲	۱۸/۱۸	۳	۲۷/۲۷	۶	۵۴/۵۴	۰	۰
سایز بدن	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۵	۴۵/۴۵	۶	۵۴/۵۴
تحصیلات	۱۰	۹۰/۹۱	۱	۹/۰۹	۰	۰	۰	۰	۰	۰
سیگاری بودن/نبودن	۰	۰	۲	۱۸/۱۸	۷	۶۳/۶۴	۲	۳۶/۳۶	۰	۰
سابقه‌ی دیابت، فشارخون، سکنه قلبی و مغزی، جراحی، آمبولی ریوی، انسداد عروق و ...	۰	۰	۰	۰	۶	۵۴/۵۴	۲	۳۶/۳۶	۳	۲۷/۲۷
تداخل دارویی	۰	۰	۱	۹/۰۹	۶	۵۴/۵۴	۴	۳۶/۳۶	۱	۹/۰۹
نوع دریچه	۱	۹/۰۹	۳	۲۷/۲۷	۶	۵۴/۵۴	۱	۹/۰۹	۰	۰
نوع جراحی دریچه	۷	۶۳/۶۴	۲	۱۸/۱۸	۲	۱۸/۱۸	۰	۰	۰	۰

(۱/۰۱)۲/۲۷	۰	۰	۹/۰۹	۱	۳۶/۳۶	۴	۲۷/۲۷	۳	۲۷/۲۷	۳	Thyroid-Stimulating Hormone (TSH)
(۱/۰۴)۲/۰۹	۰	۰	۱۸/۱۸	۲	۰	۰	۵۴/۵۴	۶	۲۷/۲۷	۳	Serum (blood) Creatinine (SCr)
(۰/۵۰)۱/۳۶	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۳۶/۳۶	۴	۶۳/۶۴	۷	Alkaline Phosphatase (ALP)
(۰/۴۷)۱/۲۷	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۲۷/۲۷	۳	۷۲/۷۳	۸	Glutamic-Oxaloacetic Transaminase (GOT)
(۰/۴۰)۱/۱۸	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۱۸/۱۸	۲	۸۱/۸۲	۹	Glutamic-Pyruvic Transaminase (GPT)
(۰/۶۹)۱/۵۴	۰	۰	۰	۰	۹/۰۹	۱	۳۶/۳۶	۴	۵۴/۵۴	۶	Free Thyroxine (FT4)
(۰/۶۹)۱/۴۵	۰	۰	۰	۰	۹/۰۹	۱	۲۷/۲۷	۳	۶۳/۶۴	۷	Aspartate aminotransferase (AST)
(۱/۰۴)۳/۴۵	۹/۰۹	۱	۴۵/۴۵	۵	۳۶/۳۶	۴	۰	۰	۹/۰۹	۱	Albumin
(۰/۶۹)۱/۴۵	۰	۰	۰	۰	۹/۰۹	۱	۲۷/۲۷	۳	۶۳/۶۴	۷	Urea nitrogen
(۰/۷۷)۳	۰	۰	۲۷/۲۷	۳	۴۵/۴۵	۵	۲۷/۲۷	۳	۰	۰	Prothrombin time
(۱/۰۴)۲/۹۱	۹/۰۹	۱	۱۸/۱۸	۲	۲۷/۲۷	۳	۴۵/۴۵	۵	۰	۰	ECG
(۰/۸۷)۳/۸۲	۱۸/۱۸	۲	۵۴/۵۴	۶	۱۸/۱۸	۲	۹/۰۹	۱	۰	۰	دوز قبلی وارفارین
(۰/۴۷)۱/۲۷	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۲۷/۲۷	۳	۷۲/۷۳	۸	کارخانه سازنده وارفارین
(۰/۸۳)۳/۹۱	۲۷/۲۷	۳	۳۶/۳۶	۴	۳۶/۳۶	۴	۰	۰	۰	۰	INR قبلی
۵(صفر)	۱۰۰	۱۱	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	INR فعلی
(۰/۸۳)۳/۹۱	۱۸/۱۸	۲	۶۳/۶۴	۷	۹/۰۹	۱	۹/۰۹	۱	۰	۰	محدوده نرمال INR
(۰/۵۰)۱/۳۶	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۳۶/۳۶	۴	۶۳/۶۴	۷	INR قبل از عمل
(۰/۷۷)۳	۰	۰	۲۷/۲۷	۳	۴۵/۴۵	۵	۲۷/۲۷	۳	۰	۰	INR زمان ترخیص
(۰/۸۲)۳/۴۵	۹/۰۹	۱	۳۶/۳۶	۴	۴۵/۴۵	۵	۹/۰۹	۱	۰	۰	اولین دوز دریافتی
(۰/۸۳)۳/۰۹	۰	۰	۳۶/۳۶	۴	۳۶/۳۶	۴	۲۷/۲۷	۳	۰	۰	زمان آغاز درمان
(۰/۷۵)۳/۱۸	۰	۰	۳۶/۳۶	۴	۴۵/۴۵	۵	۱۸/۱۸	۲	۰	۰	دوز مناسب زمان ترخیص
(۰/۴۰)۴/۸۲	۸۱/۸۲	۹	۱۸/۱۸	۲	۰	۰	۰	۰	۰	۰	ژن‌های CYP2C9، CYP4F2، VKORC1 و GGXX

متغیرهای مربوط به سابقه بیماری، تداخل دارویی و فاکتورهای ژنتیکی به دلیل عدم دسترسی به اطلاعات، حذف شدند. در نهایت فرم جمع آوری داده بر اساس نشانگرهای باقیمانده در دو بخش: (۱) اطلاعات فردی شامل سن، جنس، قد و وزن، و (۲) اطلاعات بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی شامل INR فعلی و قبلی، محدوده‌ی نرمال INR، دوز قبلی و دوز جدید وارفارین (متغیر خروجی) طراحی شد.

براساس اطلاعات حاصل از نظرات خبرگان (جدول ۲)، نشانگرهایی به‌عنوان ورودی سیستم شبکه عصبی استفاده شد که میانگین نمره‌ی بالاتر از ۳/۵ از ۵ داشتند، شامل: سن، جنسیت، سایز بدن، بیماری‌های همراه، تداخل دارویی، دوز قبلی وارفارین، INR قبلی و فعلی، محدوده نرمال INR و ژن‌های CYP2C9، VKORC1، CYP4F2 و GGXX.

جدول ۳: شاخص‌های مرکزی و پراکندگی مربوط به متغیرهای پژوهش

متغیر	نوع متغیر	مقدار کمینه	مقدار بیشینه	میانگین	واریانس
سن	پیوسته	۱۶	۸۲	۵۷/۱	۱۳۲/۲
قد	پیوسته	۱۴۷	۱۸۱	۱۶۴/۵	۵۵/۹

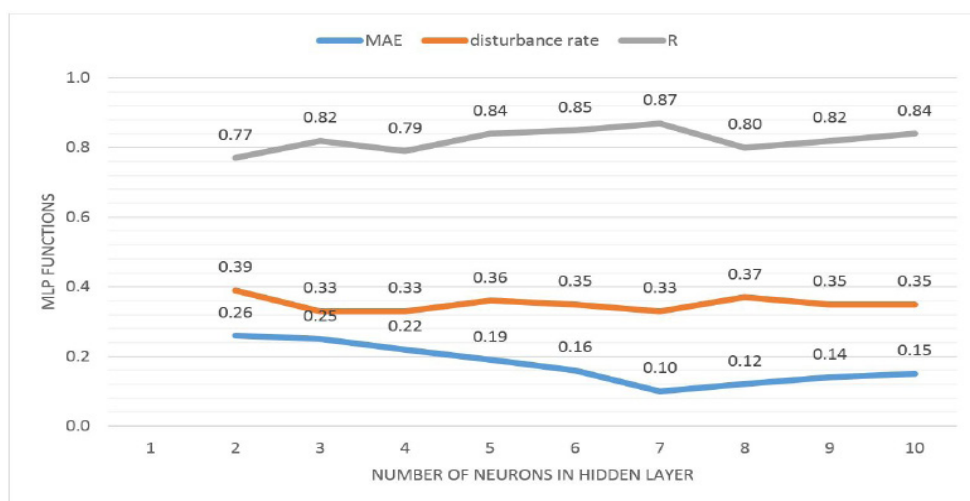
۱۴۳/۶	۶۴/۸	۱۱۴	۴۴	پیوسته	وزن
۰/۷۸	۲/۷۹	۶	۱/۱۱	پیوسته	INR قبلی
۰/۲	۰/۹۸	۲	۰	پیوسته	دوز قبلی
۰/۸۱	۲/۸۲	۶	۱/۱	پیوسته	INR جدید
-	-	۳-۳/۵	۲-۲/۵	گسسته	محدوده‌ی نرمال INR
۰/۲	۰/۹۹	۲	۰	پیوسته	دوز جدید

شبکه عصبی MLP به تعداد ۹ بار (با ۲ تا ۱۰ نورون در لایه پنهان) با پارامترهای  $epochs=1000$ ,  $goal=0$  و توابع گذار تانژانت هایپربولیک با استفاده از الگوریتم گرادیان مزدوج آموزش داده شد. عملکرد هر شبکه با استفاده از روش ارزیابی 10-fold cross و بر اساس معیارهایی شامل میانگین نرخ اغتشاش، میانگین خطای مطلق (Mean Absolute Error (MAE)) و میزان رگرسیون در ۱۰ بار اجرا، مورد ارزیابی قرار گرفت. نمودار ۱ نتایج حاصل از مقایسه‌ی عملکرد شبکه‌ها بر اساس میزان رگرسیون، نرخ اغتشاش و میانگین خطای مطلق نشان داده شده است.

جدول ۳ شاخص‌های مرکزی و پراکندگی مربوط به متغیرهای این پژوهش را نشان می‌دهد.

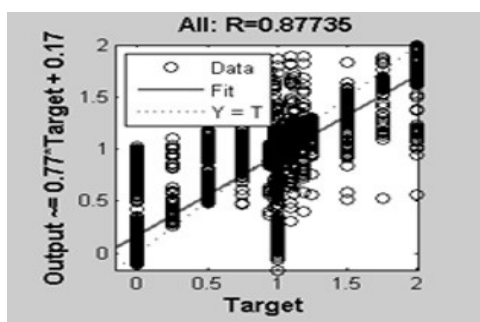
$$X^* = mX_i + bm = \frac{H - L}{\text{Max}(X) - \text{Min}(X)} \quad b = \frac{\text{Max}(X)L + \text{Min}(X)H}{\text{Max}(X) - \text{Min}(X)}$$

شبکه‌های عصبی مصنوعی MLP با ساختارهای متفاوت پیاده‌سازی شد و رابط کاربری آن نیز در محیط برنامه‌نویسی Matlab ایجاد گردید. بدین منظور ویژگی‌های منتخب شامل سن، جنس، قد، وزن، دوز مصرفی قبلی، INR قبلی و فعلی و محدوده نرمال INR به عنوان ورودی شبکه عصبی مصنوعی وارد شده و دوز وارفارین پیشنهادی نیز به عنوان خروجی شبکه عصبی مصنوعی قرار داده شد.



نمودار ۱: مقایسه‌ی عملکرد شبکه‌های عصبی ایجاد شده با تعداد متفاوت نورون در لایه پنهان

شکل ۱ نمودار رگرسیون MLP با ۷ نورون در لایه پنهان را نشان می‌دهد.



شکل ۱: نمودار رگرسیون MLP با ۷ نورون در لایه پنهان



با توجه به نتایج ارائه شده در نمودار ۱ و شکل ۱ می توان گفت که شبکه‌ی ایجاد شده با ۷ نورون در لایه‌ی پنهان از نظر میزان میانگین خطای مطلق (MAE) برابر ۰/۱ و نرخ اغتشاش ۰/۳۳ و میزان رگرسیون ۰/۸۷ در میان شبکه‌های عصبی که با استفاده از الگوریتم گرادینان مزدوج ایجاد شد، بهترین شبکه از نظر تعداد نورون‌ها در لایه پنهان بود.

## بحث

در این پژوهش ابتدا با مطالعه‌ی پژوهش‌ها و مقالات مرتبط در زمینه‌ی تعیین دوز وارفارین و مشاوره با پزشکان فوق تخصص جراحی قلب، نشانگرهای مهم در تعیین دوز وارفارین انتخاب شدند. این نشانگرها عبارتند از: سن، جنسیت، سایز بدن، بیماری‌های همراه، تداخل دارویی، دوز قبلی وارفارین، INR قبلی و فعلی، محدوده‌ی نرمال INR و ژن‌های CYP2C9، VKORC1، CYP4F2 و GGX که به دلیل عدم دسترسی به اطلاعات، متغیرهای مربوط به سابقه بیماری، تداخل دارویی و فاکتورهای ژنتیکی حذف شدند. بر اساس متغیرهای باقیمانده، داده‌های بیمارانی که دارای درجه مصنوعی قلب بودند، جمع‌آوری شد. سپس به منظور یافتن بهترین ساختار ۹ شبکه MLP با تعداد متفاوت نورون در لایه پنهان با استفاده از داده‌های جمع‌آوری شده از بیماران آموزش داده شد. پس از مراحل ایجاد و آموزش شبکه‌های عصبی هرکدام از شبکه‌ها به صورت جداگانه مورد ارزیابی قرار گرفت. درنهایت بهترین شبکه، MLP با ۷ نورون در لایه پنهان با MAE برابر ۰/۱، نرخ اغتشاش ۰/۳۳ و میزان رگرسیون ۰/۸۷ بود.

در مطالعه‌ای که برای ۳۲۶ بیمار آفریقایی-آمریکایی تحت درمان با وارفارین انجام شد (۳۴)، عملکرد سه روش شبکه عصبی، SVR و رگرسیون چند متغیره در پیش بینی دوز وارفارین بر اساس RMSE و MAE مقایسه شد. مجموعه داده شامل ویژگی‌های بالینی بود که عبارتند از: سن، نژاد، جنسیت، مساحت سطح بدن ((Body Surface Area (BSA))، داروهای که با وارفارین تداخل دارند، INR، سیگار کشیدن و ابتلا به بیماری‌های خاص مانند فشارخون، سرطان، دیابت و غیره. نتایج نشان داد که از میان سه مدل، رگرسیون چندمتغیره با  $RMSE=14/51$  و  $MAE=12/2$  بهترین عملکرد را در پیش بینی دوز وارفارین داشته است که با توجه به نتایج حاصل از پژوهش حاضر به لحاظ استفاده از متغیرهایی مانند سن،

جنس و INR مشابه بوده لیکن وارد کردن داروهای دارای تداخل با وارفارین، بیماری‌های خاص و کشیدن سیگار متفاوت می باشد.

در مطالعه‌ی ای که توسط کنسرسیوم بین المللی فارماکوژنتیک وارفارین در سال ۲۰۰۹ انجام شده است (۳۱)، ابتدا بر اساس ویژگی‌های بالینی و سپس بر اساس ویژگی‌های بالینی و ژنتیکی ۴۰۴۳ بیمار مصرف کننده‌ی وارفارین، دو مدل رگرسیون خطی آموزش داده شده است. در مرحله‌ی اعتبارسنجی، مدل‌ها برای داده‌های ۱۰۰۹ بیمار ارزیابی شده‌اند. نتایج نشان داد که مدلی که از داده‌های بالینی و ژنتیکی (شامل: سن، قد، وزن، نژاد، INR قبلی و فعلی، استفاده از القاکننده آنزیم، استفاده از CYP2C9، Amiodarone و VKORC1) استفاده می‌کند ( $R^2=43\%$  و  $MAE=8/5$  [confidence interval: ۸-۹]) نسبت به مدلی که تنها از داده‌های بالینی (شامل: سن، قد، وزن، نژاد، INR قبلی و فعلی، استفاده از القاکننده آنزیم و Amiodarone) استفاده می‌کند ( $R^2=26\%$  و  $MAE=9/9$  [confidence interval: ۹/۳-۱۰/۴]) عملکرد بهتری دارد. در پژوهش حاضر نیز بسیاری از ویژگی‌های منتخب با این پژوهش مشابه بوده است هرچند روش مورد استفاده در پژوهش حاضر شبکه عصبی بود که با پژوهش انجام شده توسط کنسرسیوم بین المللی فارماکوژنتیک وارفارین متفاوت است.

Tao و همکاران (۱۲) با استفاده از الگوریتم‌های تکاملی به بهبود عملکرد مدل طبقه بندی ترکیبی شامل ANN و SVR پرداخته‌اند. پس از بهینه سازی پارامترهای مدل ترکیبی، ترکیبات مختلفی از صفات به عنوان ورودی مدل انتخاب شده و عملکرد مدل‌ها بر اساس MSE و  $R^2$  ارزیابی شده‌اند. در ارزیابی از داده‌ی ۱۰۰ بیمار چینی استفاده شد که نتایج نشان داد که مدل مبتنی بر بهینه سازی ازدحامی ذرات ((Particle Swarm Optimization (PSO)) برای حالتی که صفات بالینی و ژنتیکی (شامل: سن، وزن، قد، جنسیت، استفاده از Amiodarone، drinking، CYP2C9، VKORC1، ALT، LA، INR، SCr) در نظر گرفته می‌شود عملکرد بهتری دارد ( $MSE=0/258$  و  $R^2=60/9\%$ ) نسبت به مدلی که تنها بر اساس داده‌های بالینی (شامل: سن، وزن، قد، جنسیت، استفاده از Amiodarone، drinking، ALT، LA، INR، SCr) عمل می‌کند ( $MSE=0/316$  و  $R^2=53/2\%$ ). همچنین مدل مبتنی بر الگوریتم ژنتیک ((Genetic Algorithm (GA)) نیز با استفاده از صفات سن، وزن، قد، استفاده از Amiodarone، CYP2C9، VKORC1 دارای  $MSE=0/288$  و  $R^2=64/2\%$  و با استفاده از صفات سن، وزن، قد،



جنسیت، استفاده از Amiodarone، drinking، LA، ALT، SCr، INR دارای  $MSE=0/0329$  و  $R^2=41/5\%$  است. در پژوهش حاضر متاسفانه به دلیل عدم دسترسی به داده ژنتیکی از اینگونه داده ها استفاده نشد که با پژوهش Tao و همکاران متفاوت است. لیکن ویژگی های بالینی منتخب در این پژوهش با پژوهش Tao و همکاران مشابه می باشند.

در مطالعه دیگری (۳۶) که با هدف بررسی تاثیر صفات ژنتیکی بر دقت پیش بینی دوز وارفارین انجام شده، داده های مربوط به ۳۰۷ بیمار اهل لیتوانی که به تازگی جراحی دریچه قلب انجام داده اند و یا افرادی که بیش از سه ماه از جراحی شان می گذرد و وارفارین استفاده می کنند، جمع آوری شده است. ویژگی های جمع آوری شده برای هر نفر عبارتند از: سن، قد، وزن، جنسیت، ابتلا به بیماری های خاصی چون دیابت و غیره، مصرف داروهایی که با وارفارین تداخل دارند  $FT4$ ،  $GPT$ ،  $GOT$ ،  $ALP$ ،  $INR$ ،  $TSH$  و  $CYP2C9$  و  $VKORC1$  برای پیش بینی دوز وارفارین از روش رگرسیون خطی چندمتغیره استفاده شده است. نتایج نشان داد که برای افرادی که به تازگی جراحی دریچه قلب انجام داده اند، مدل مبتنی بر داده های بالینی و ژنتیکی می تواند میزان  $R^2$  را از ۱۷ درصد (برای مدل مبتنی بر داده های بالینی) به ۳۴ درصد برساند. همچنین برای افرادی که بیش از سه ماه از جراحی شان می گذرد و وارفارین استفاده می کنند، مدل مبتنی بر داده های بالینی و ژنتیکی می تواند میزان  $R^2$  را از ۲۶ درصد به ۵۰ درصد افزایش دهد. استفاده از داده های ژنتیکی در پژوهش حاضر مقدور نبود همچنین پارامتر ارزیابی مورد استفاده با مطالعه مورد اشاره متفاوت بود.

در پژوهشی که توسط Hu و همکاران (۱۰) روی ۵۸۷ بیمار تایوانی تحت درمان با وارفارین انجام گرفت، از پارامترهای سن، وزن، جنسیت، ابتلا به بیماری های چون نارسایی احتقانی قلبی، سوء تغذیه و نارسایی کبدی، ALT، SCr و استفاده ی همزمان از داروهایی که با وارفارین تداخل دارند به منظور پیش بینی میزان دوز وارفارین استفاده شده است. آنها در پژوهش خود به منظور ارزیابی مدل های طبقه بندی، از میانگین خطای مطلق و انحراف معیار خطای استاندارد به عنوان مقیاس استفاده نمودند. طبقه بندی ترکیبی مبتنی بر رای گیری از ۴ طبقه بندی نزدیک ترین همسایه، MLP، Model Tree و SVR با  $MAE=0/210$  و  $\sigma(E)=0/375$  و طبقه بندی ترکیبی مبتنی بر ۴ طبقه بندی SVR با  $MAE=0/210$  و  $\sigma(E)=0/366$  بهترین عملکرد را داشتند و در مقایسه با نتایج ارائه شده توسط پزشک متخصص با

برای تعیین دوز وارفارین مناسب هستند. برخی از مطالعات تفاوتی میان ویژگی های بالینی، دموگرافیک و ژنتیکی قابل نشده و از الگوریتم های انتخاب ویژگی برای انتخاب ویژگی های اثرگذار در پیش بینی دوز وارفارین استفاده کرده اند. برای مثال در مطالعه Grossi و همکاران (۳۵) که برای ۳۷۷ بیمار تحت درمان با وارفارین انجام شد، با استفاده از سیستم TWIST (۳۰) تعداد ۲۳ ویژگی از ۴۸ ویژگی انتخاب شده و به عنوان ورودی شبکه عصبی در نظر گرفته شد. ویژگی ها شامل جنسیت، قد، BMI، ابتلا به بیماری های خاص، مصرف داروهایی که با وارفارین تداخل دارند و زیرگروه های خاصی از ژن های  $CYP2C9$  و  $VKORC1$  هستند. نتایج نشان داد رگرسیون بر اساس ویژگی های انتخابی، می تواند با  $MAE=5/7$  و  $R^2=0/48$  به پیش بینی دوز وارفارین بپردازد. هرچند در پژوهش حاضر به دلیل عدم دسترسی، داده های ژنتیکی از ویژگی های منتخب حذف گردید لیکن با نتایج مطالعه ی گروسی همخوانی دارد. همچنین، در مطالعه ای که بر اساس داده های بالینی و دموگرافیک ۱۰۹۳ بیمار چینی که تحت عمل جراحی تعویض دریچه قلب قرار گرفته اند انجام شده نیز از دو روش انتخاب ویژگی گام به گام پیشرو (Forward Stepwise) و مدل خطی عمومی تک متغیره ((General linear model of univariate (GLM-univariate)) استفاده کرده است (۳۷). سپس از ترکیب این دو مجموعه ویژگی با مجموعه ویژگی شامل سن، BSA، نوع جراحی دریچه و نوع دریچه ۴ مجموعه ویژگی ایجاد شده است که به منظور پیش بینی دوز وارفارین، برای هر کدام رگرسیون خطی چندگانه و شبکه عصبی اعمال شده اند. نتایج نشان داد که در مجموع، شبکه عصبی با صحت (۶۸/۵۰-۶۵/۹۳) درصد و  $MAE$  کمتر از ۰/۱۱۵ نسبت به رگرسیون با صحت (۶۶/۳۰-۴۵/۴۲) درصد و  $MAE$  کمتر از ۰/۵۹۵ عملکرد بهتری داشته است. نتایج و ویژگی های منتخب این مطالعه با مطالعه حاضر همخوانی دارد.

با توجه به مطالعات انجام شده، پیش بینی دوز وارفارین فقط بر اساس داده های بالینی و دموگرافیک عملکرد مناسبی، حتی نسبت به پزشک متخصص دارد (۳۷ و ۳۴). با وجود اینکه در مطالعات مختلف نشان داده شده است که اضافه کردن داده های ژنتیکی باعث بهبود عملکرد مدل های پیش بینی شده است (۳۶ و ۳۱ و ۱۲)، اما از آنجا



پژوهش و استفاده از شبکه عصبی مصنوعی می توان علاوه بر کمک به پزشکان در راستای تعیین دوز وارفارین، مشکلات بیماران و بروز عوارض ناشی از دوز اشتباه وارفارین را کاهش داد و گامی در جهت افزایش ایمنی بیماران تحت درمان با وارفارین برداشته شود.

استفاده از سایر الگوریتم‌های داده‌کاوی جهت پیش بینی مقدار دوز وارفارین می‌تواند مورد بررسی قرار گیرد. همچنین به دلیل محدودیت در این مقاله داده‌ی مربوط به محل زندگی بیماران در دسترس نبود که می‌تواند در پژوهش‌های بعدی مورد توجه قرار گیرد.

که جمع آوری داده‌های ژنتیکی زمان بر و پرهزینه است (۱۰)، مدل پیشنهادی که تنها بر اساس داده‌های بالینی به گونه‌ای مناسب به پیش بینی دوز وارفارین می‌پردازد، ارجح است.

## نتیجه گیری

نظر به اینکه نژاد در تعیین دوز وارفارین بیماران نقش تاثیرگذاری دارد، نتایج این مطالعه که در راستای پیش بینی دوز وارفارین برای بیماران ایرانی دارای عمل تعویض دریچه قلب انجام شده، می‌تواند راهگشای پژوهش‌های بعدی باشد. بر اساس نتایج

## منابع

1. Silverstein A, Silverstein VB & Nunn LS. Heart disease. USA: Lerner Publishing Group; 2006: 21-3.
2. Forouzanfar MH, Sepanlou SG, Shahrzaz S, Besc PN, Pourmalek F, Lozano R, et al. Evaluating causes of death and morbidity in Iran, global burden of diseases, injuries, and risk factors study 2010. Archives of Iranian Medicine 2014; 17(5): 304-20.
3. Naghavi M, Shahrzaz S, Sepanlou SG, Besc PN, Pourmalek F, Lozano R, et al. Health transition in Iran toward chronic diseases based on results of global burden of disease 2010. Archives of Iranian Medicine 2014; 17(5): 321-35.
4. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010. The Lancet 2012; 380(9859): 2224-60.
5. Bonow R, Carabello B, de Leon A, Edmunds LH, Fedderly B, Freed M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. Journal of the American College of Cardiology 1998; 32(5): 1486-582.
6. Rennie LJ. Using machine learning to predict the effect of warfarin on heart patients [Thesis]. New Zealand: University of Canterbury; 2004.
7. Sohrabi MK & Tajik A. Multi-objective feature selection for warfarin dose prediction. Computational Biology and Chemistry 2017; 69(1): 126-33.
8. Riley RS, David R & Fisher LM. Clinical utilization of the international normalized ratio (INR). Journal of Clinical Laboratory Analysis 2000; 14(3): 101-14.
9. Fitzmaurice DA, Blann AD & Lip GYH. Bleeding risks of antithrombotic therapy. BMJ: British Medical Journal 2002; 325(7368): 828-31.
10. Hu YH, Wu F, Lo CL & Tai CT. Predicting warfarin dosage from clinical data: A supervised learning approach. Artificial Intelligence in Medicine 2012; 56(1): 27-34.
11. Eriksson N & Wadelius M. Prediction of warfarin dose: Why, when and how? Pharmacogenomics 2012; 13(4): 429-40.
12. Tao Y, Xiang D, Zhang Y & Jiang B. Swarm ANN/SVR-based modeling method for warfarin dose prediction in Chinese, Japan: 8<sup>th</sup> International Conference Conference in Swarm Intelligence, 2017.
13. Saffian SM, Duffull SB & Wright D. Warfarin dosing algorithms under-predict dose requirements in patients requiring  $\geq 7$ mg daily: A systematic review and meta-analysis. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2017; 102(2): 297-304.
14. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18820 patients. BMJ: British Medical Journal 2004; 329(7456): 15-9.



15. Francis B, Lane S, Pirmohamed M & Jorgensen A. A review of a priori regression models for warfarin maintenance dose prediction. *PloS One* 2014; 9(12): e114896.
16. Hirsh J, Fuster V, Ansell J & Halperin JL. American heart association/American college of cardiology foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107(12): 1692-711.
17. Sharabiani A, Bress A, Douzali E & Darabi H. Revisiting warfarin dosing using machine learning techniques. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 2015; 2015(1): 1-9.
18. Hassanzad M, Orooji A, Valinejadi A & Velayati A. A fuzzy rule-based expert system for diagnosing cystic fibrosis. *Electronic Physician* 2017; 9(12): 5974-84.
19. Sohrabi MK & Tajik A. Effective feature selection of clinical and genetic to predict warfarin dose using artificial neural network. *Tehran University Medical Journal* 2016; 73(12): 900-5[Article in Persian].
20. Nielsen PB, Lundbye-Christensen S, Van Der Male M & Larsen TB. Using a personalized decision support algorithm for dosing in warfarin treatment: A randomised controlled trial. *Clinical Trials and Regulatory Science in Cardiology* 2017; 25(1): 1-6.
21. Martin B, Filipovic M, Rennie L & Shaw D. Using machine learning to prescribe warfarin, Bulgaria: 14<sup>th</sup> International Conference, Artificial Intelligence: Methodology, Systems, and Applications, 2010.
22. Wright DF & Duffull SB. A bayesian dose-individualization method for warfarin. *Clinical Pharmacokinetics* 2013; 52(1): 59-68.
23. Saleh MI & Alzubiedi S. Dosage individualization of warfarin using artificial neural networks. *Molecular Diagnosis & Therapy* 2014; 18(3): 371-9.
24. Pavani A, Naushad SM, Kumar RM, Srinath M, Malempati AR & Kutala VK. Artificial neural network-based pharmacogenomic algorithm for warfarin dose optimization. *Pharmacogenomics* 2016; 17(2): 121-31.
25. Shahmoradi L, Langarizadeh M, Pourmand G, Fard ZA & Borhani A. Comparing three data mining methods to predict kidney transplant survival. *Acta Informatica Medica* 2016; 24(5): 322-7.
26. Khashei M & Bijari M. An artificial neural network (p,d,q) model for timeseries forecasting. *Expert Systems with Applications* 2010; 37(1): 479-89.
27. Mohamad N, Zaini F, Johari A, Yassin I & Zabidi A. Comparison between Levenberg-Marquardt and scaled conjugate gradient training algorithms for breast cancer diagnosis using MLP, Malaysia: 6<sup>th</sup> International Colloquium on Signal Processing and its Applications (CSPA), 2010.
28. Zhu Y, Shennan M, Reynolds KK, Johnson NA, Herrnberger MR, Valdes R & et al. Estimation of warfarin maintenance dose based on VKORC1 (-1639G>A) and CYP2C9 genotypes. *Clinical Chemistry* 2007; 53(7): 1199-205.
29. McDonald S, Xydeas C & Angelov P. A retrospective comparative study of three data modelling techniques in anticoagulation therapy, China: International Conference on BioMedical Engineering and Informatics, 2008.
30. Schelleman H, Limdi NA & Kimmel SE. Ethnic differences in warfarin maintenance dose requirement and its relationship with genetics. *Pharmacogenomics* 2008; 9(9): 1331-46.
31. Klein TE, Altman RB, Niclas E & Gage BF. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *New England Journal of Medicine* 2009; 360(8): 753-64.
32. Wang M, Lang X, Cui S, Fei K, Zou L, Cao J, et al. Clinical application of pharmacogenetic-based warfarin-dosing algorithm in patients of Han nationality after rheumatic valve replacement: A randomized and controlled trial. *International Journal of Medical Sciences* 2012; 9(6): 472-9.
33. Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF, et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *New England Journal of Medicine* 2013; 369(24): 2283-93.
34. Sharabiani A, Darabi H, Bress A, Cavallari L, Nutescu E & Drozda K. Machine learning based prediction of warfarin optimal dosing for African American patients, USA: IEEE International Conference on Automation Science and Engineering (CASE), 2013.



35. Grossi E, Podda GM, Pugliano M, Gabba S, Verri A, Carpani G, et al. Prediction of optimal warfarin maintenance dose using advanced artificial neural networks. *Pharmacogenomics* 2014; 15(1): 29-37.
36. Tatarunas V, Lesauskaite V, Veikutiene A, Grybauskas P, Jakuska P, Jankauskiene L, et al. The effect of CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 polymorphism and of clinical factors on warfarin dosage during initiation and long-term treatment after heart valve surgery. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2014; 37(2): 177-85.
37. Zhou Q, Kwong J, Chen J, Qin W, Chen J & Dong L. Use of artificial neural network to predict warfarin individualized dosage regime in Chinese patients receiving low-intensity anticoagulation after heart valve replacement. *International Journal of Cardiology* 2014; 176(3): 1462-4.

# Warfarin Dose in Iranian Adult Patients with an Artificial Heart Valve by Using Artificial Neural Networks

Azam Orooji<sup>1</sup> (M.S.) - Mostafa Langarizadeh<sup>2</sup> (Ph.D.) - Maryam Aghazadeh<sup>3</sup>(M.S.) - Mehran Kamkarhaghighi<sup>4</sup>(M.S.) - Marjan Ghazi Saedi<sup>5</sup>(Ph.D.) - Fateme Moghbeli<sup>1</sup>(M.S.)

1 PhD candidate in Medical Informatics, Health Information Management Department, School of Health Management and Information Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 Assistant Professor, Health Information Management Department, School of Health Management and Information Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3 Master of Science in Medical Informatics, Health information management Department, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4 Ph.D. Candidate in Electrical and Computer Engineering, Computer Department, University of Ontario Institute of Technology (UOIT), Ontario, Canada

5 Associate Professor, Health Information Management Department, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

## Abstract

Received: Feb 2018

Accepted: Jun 2018

**Background and Aim:** Artificial intelligence is a branch of computer science that has the ability of analyzing complex medical data. Using artificial intelligence is common in diagnosing, treating and taking care of patients. Warfarin is one of the most commonly prescribed oral anticoagulants. Determining the exact dose of warfarin needed for patients is one of the major challenges in the health system, which has attracted the attention of researchers. The purpose of this study was to determine the exact dose of warfarin needed for patients with artificial heart valves using artificial neural networks (ANN).

**Materials and Methods:** A total of 9 multi-layer perceptron ANNs with different structures were constructed and evaluated based on a dataset including 846 patients who had referred to the PT clinic in Tehran Heart Center in the second half of the year 2013. Finally, the best structure of ANN for warfarin dose was investigated. All simulations including data preprocessing and neural network designing were done in MATLAB environment.

**Results:** The effectiveness of ANNs was evaluated in terms of classification performance using 10-fold cross-validation procedure and the results showed that the best model was a network that had 7 neurons in its hidden layer with an average absolute error of 0.1, turbulence rate of 0.33, and regression of 0.87.

**Conclusion:** The achieved results reveal that ANNs are able to predict warfarin dose in Iranian patients with an artificial heart valve. Although no system can be guaranteed to achieve 100% accuracy, they can be effective in reducing medical errors.

**Keywords:** Neural Networks, Machine Learning (ML), Warfarin Dosing

\* Corresponding Author:  
Langarizadeh M  
Email:  
Langarizadeh.m@iums.ac.ir