

# تعیین دوز بهینه داروی آتورواستاتین به بیماران با استفاده سیستم هوشمند فازی

انسیه دوست حسینی<sup>۱</sup> (M.Sc)، مجید حسن پورعزتی<sup>۲\*</sup> (Ph.D)، حمیدرضا نویدی<sup>۱</sup> (Ph.D)، طاها عباچی<sup>۳</sup> (M.Sc)

۱- دانشگاه شاهد، دانشکده علوم، گروه ریاضی

۲- دانشگاه شاهد، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی

۳- دانشگاه صنعتی شریف، دانشکده مهندسی کامپیوتر

## چکیده

سابقه و هدف: امروزه سیستم‌های هوشمند فازی در تجزیه و تحلیل شرایط عدم قطعیت در پزشکی چون تجویز دارو به بیماران کمک موثری به درمان بیماری‌ها می‌کنند. بیماری عروق کرونر سبب تنگ شدن سرخرگ‌های کرونری و عدم خون‌رسانی به عضلات قلب می‌شود. جلوگیری از افزایش چربی خون از مهم‌ترین روش‌های درمانی این بیماری است. مصرف دوز بهینه داروی آتورواستاتین یکی از استراتژی‌های رایج پزشکی در درمان این بیماری است. اما آسیب کبدی یکی از عوارض جانبی مصرف این نوع داروها است. سطح پلاسمای آنزیم کبدی آلانین آمینوترانسفر (ALT) علامتی دال بر آسیب کبدی است و به عنوان ملاکی از عارضه جانبی این دارو در نظر گرفته می‌شود. هدف این تحقیق، تعیین دوز بهینه داروی آتورواستاتین به بیماران با استفاده سیستم هوشمند فازی بود. مواد و روش‌ها: در این پژوهش دوز بهینه آتورواستاتین با به‌کارگیری سیستم هوشمند فازی در بیماران عروق کرونر با در نظر گرفتن اطلاعات دموگرافیک آن‌ها که سبب بیش‌ترین کاهش LDL سرمی و کم‌ترین عارضه جانبی شود، انتخاب شد. در مدل ما کاهش LDL و کلسترول و نسبت LDL/HDL خون به‌عنوان پیامدهای مثبت دارودرمانی و افزایش ALT خون به‌عنوان عارضه جانبی دارو در نظر گرفته شده‌اند. یافته‌ها: دوز بهینه آتورواستاتین حاصل از این مدل با تجویز چندین پزشک متخصص در شرایط مشابه برای ۲۳ مورد بیمار با دموگرافی مشخص مقایسه شد و در ۶۵ درصد موارد تصمیم‌گیری‌ها با هم مشابه بودند که برای پذیرش در چنین مدلی مطلوب است. نتیجه‌گیری: نتایج دال بر کارایی مناسب این مدل فازی برای تصمیم‌سازی در حد بالینی است. در نتیجه این مدل می‌تواند یک مدل کمک تصمیم‌ساز برای پزشکان و یک راهنمای مناسب برای تعیین دوز دارو برای شرکت‌های داروسازی باشد.

واژه‌های کلیدی: سیستم فازی، بیماران عروق کرونر، دوز، آتورواستاتین، LDL، آلانین آمینوترانسفر

## مقدمه

سیستم‌های فازی برای توصیف پدیده‌های غیرقطعی استفاده می‌شوند، زیرا پدیده‌های دنیای واقعی بسیار پیچیده‌تر از آن هستند که یک توصیف دقیق بتوان برای آن‌ها پیدا کرد. با توجه به این‌که اطلاعات پزشکی از دو منبع سرچشمه

سیستم‌های فازی، شبکه‌های عصبی و سیستم‌های خبره روش‌هایی برای یاری رساندن به پزشکان جهت بهبود روش‌های تشخیصی و درمانی بیماری‌ها هستند [۱].

منطق فازی می‌تواند سبب راهنمای پزشکان به سوی تجویز دوزی از دارو شود که، آسیب‌های کبدی حاصل از آن اندک باشد و سبب بقای عمر بیماران عروق کرونر شود. از آنجایی که قاعده کلی برای تجویز این دارو وجود ندارد با اجرای منطق فازی می‌توان به پزشکان در تعیین دوز بهینه‌ای در ارتباط با این بیماری یاری رساند و خطاهای احتمالی در این زمینه را به حداقل رساند. در این مطالعه با استفاده از تجزیه و تحلیل فازی دوز بهینه داروی آتورواستاتین برای کنترل چربی خون در بیماری عروق کرونر قلب با ۴ معیار مورد ارزیابی قرار داده می‌شود.

لازم به ذکر است که تاکنون مطالعه فارماکودینامیکی به این شکل در ارتباط با این دارو صورت گرفته نشده است و اغلب مدل‌سازی فازی در ارتباط با بخش قیمت این دارو است [۱۲].

## مواد و روش‌ها

زبان‌های متداول مملو از قواعدی کیفی هستند که به نام قواعد زبانی شناخته می‌شوند. این قواعد برای انسان‌ها قابل درک هستند، اما این قواعد برای کامپیوترها به دلیل نبود توصیف کمی گنگ هستند. به عنوان مثال گزاره‌ی «اگر امسال باران زیادی بیارد، محصول خوبی برداشت خواهیم کرد» از دید یک شنونده‌ی انسانی کاملاً واضح بوده و هیچ ابهامی ندارد. اما این گزاره برای کامپیوتر نامفهوم است. ابهام اصلی ناشی از دو قید زیاد و خوب است. از نظر یک سیستم الکترونیکی بایستی مشخص باشد که باران زیاد به معنی چند میلی‌متر و محصول خوب به معنی چند تن در هکتار است. برای توصیف کمی این دو مفهوم از مجموعه‌های فازی استفاده می‌کنیم. پس از رفع ابهام این دو قید نوبت به گزاره‌ی شرطی یا همان قاعده‌ی زبانی می‌رسد. برای این گزاره هم می‌توانیم بر اساس قواعد استنتاج فازی، ارزش منطقی آن را محاسبه کنیم.

نمونه‌هایی از قواعد زبانی مورد استفاده در علم پزشکی عبارتند از:

می‌گیرند: یکی اطلاعاتی که پزشک در عمل کسب می‌کند و دوم اندازه‌گیری‌ها و مدل‌های ریاضی. سوالی که مطرح می‌شود این است که چگونه می‌توان این دو نوع اطلاعات را در طراحی سیستم‌های تصمیم‌گیری با هم ترکیب [۲] و سیستمی برای نتیجه‌گیری بهینه به دست آورد. پژوهش‌گران در طراحی این سیستم‌ها از منابع مختلفی چون مقالات به چاپ رسیده قبلی و آرا جمع‌آوری شده از پزشکان متخصص استفاده می‌کنند [۴،۳]. یکی از کاربردهای سیستم‌های فازی مربوط به شرایط عدم قطعیت در درمان و تشخیص بیماری‌ها می‌باشد [۵]. وضعیت عدم قطعیت و حل آن در درمان بیماری‌های قلبی از اهمیت فراوانی برخوردار است [۷،۶] و در بیماران عروق کرونری که مستعد سکته قلبی هستند حائز اهمیت است [۸].

بیماری عروق کرونر یکی از مهم‌ترین علل مرگ و میر در دنیاست. سرخرگ‌های کرونری در این بیماری تنگ و باریک شده و عضلات قلب از دریافت خون و اکسیژن کافی محروم می‌شوند. افزایش LDL و کلسترول و نسبت بالای LDL/HDL از مهم‌ترین علائم مورد بررسی در این بیماری هستند. هدف از دارودرمانی در این بیماری کاهش LDL و کلسترول و باز کردن مجدد این عروق است. داروهای استاتین با کاهش دادن LDL خون پرمصرف‌ترین داروها در ارتباط با این بیماری می‌باشند و داروی آتورواستاتین یکی از پرمصرف‌ترین انواع استاتین‌هاست [۹]. تمامی انواع داروهای خانواده استاتین سبب مهار سنتز کلسترول می‌شوند. اما افزایش آنزیم مشخصه نارسایی کبدی، (ALT) در خون به عنوان عارضه جانبی مصرف این داروها مسئله را پیچیده می‌کنند [۱۰]. بررسی‌های زیادی دال بر وجود حالت عدم قطعیت در تصمیم‌گیری برای مصرف استاتین‌ها در بیماران عروق کرونر گزارش شده‌است [۱۱]. دوزهای متفاوت داروی آتورواستاتین ۱۰-۲۰-۴۰-۸۰ میلی‌گرم در روز می‌باشد. هدف از این پژوهش تعیین دوز بهینه‌ای از این دارو است که سبب بیش‌ترین کاهش LDL و کلسترول خون و کم‌ترین عارضه جانبی در بیمار شود. تعیین چنین دوز بهینه‌ای براساس

این‌جا به دلیل محدودیت در جمع‌آوری اطلاعات بیماران در این ارتباط فقط از چهار فاکتور استفاده شد.

## نتایج

در این پژوهش از چهار فاکتور زیر نیز برای تعیین دوز داروی آتورواستاتین استفاده شد.

۱. LDL ، ۲. LDL/HDL ، ۳. Cholesterol و ۴. ALT

خروجی سیستم نیز دوز داروی آتورواستاتین است. این سیستم برای تجویز دوز اولیه مصرف دارو طراحی شده است و فاقد پس‌خورد استفاده دوره‌های قبلی مصرف است. طبقه‌بندی LDL، LDL/HDL، Cholesterol و ALT در جدول ۱ نشان داده شده است. تمامی اعداد مرزها از روی کیفیت‌های آزمایشگاهی استخراج شده و به فراخور حال قابل تغییر خواهند بود.

جدول ۱. طبقه‌بندی LDL، LDL/HDL، Cholesterol و ALT

|             |         |                               |
|-------------|---------|-------------------------------|
| LDL         | < ۱۰۰   | Optimal = بهینه               |
|             | ۱۰۰-۱۲۹ | Near optimal = نزدیک به بهینه |
|             | ۱۳۰-۱۵۹ | Borderline high = مرز بالا    |
|             | ۱۶۰-۱۸۹ | high = بالا                   |
|             | >= ۱۹۰  | Very high = خیلی بالا         |
| LDL/HDL     | < ۳     | low Risk = ریسک پایین         |
|             | ۳-۶     | moderate Risk = ریسک متوسط    |
|             | > ۶     | high Risk = ریسک بالا         |
| Cholesterol | < ۲۰۰   | optimal = بهینه               |
|             | ۲۰۰-۲۳۹ | Borderline = مرزی             |
|             | ۲۴۰-۲۷۹ | High = بالا                   |
|             | > ۲۸۰   | Very High = خیلی بالا         |
| ALT         | < ۴۰    | Low = پایین                   |
|             | > ۴۰    | High = بالا                   |

سیستم‌های فازی با داشتن توانایی ارائه توصیف کمی از مقادیر میانی پارامترهای مسئله، پنجره جدیدی را در طراحی سیستم‌های هوش‌مند باز کرده است، توانایی توصیف کمی مقادیر میانی دمای هوای خنک و گرم مابین دو مقدار حدی دمای داغ و سرد مثال گویایی از تفاوت مجموعه‌های فازی با

۱- اگر میزان LDL بالا و میزان ALT پایین باشد، دوز بالایی از داروی استاتین برای بیمار تجویز می‌شود.

۲- اگر علائم تب، گلو درد، خس خس سینه و ذات‌الریه در بیمار ظاهر شده باشد، بیماری برونشیت است [۱۳].

۳- اگر علائم سرفه‌ی خشک، درد در سینه، خس خس سینه و نفس‌های کوتاه و بریده در بیمار ظاهر شده باشد، بیماری آسم است [۱۳].

۴- اگر میزان PSA در خون بالا و SD پایین باشد، دوز پایینی از salazopyrine برای بیمار تجویز می‌شود [۵].

باتوجه به وجود قواعد زبانی بسیار در علم پزشکی، به نظر می‌رسد که سیستم‌های فازی بتوانند جایگاه مناسبی در این علم به دست آورند. از همین رو این روش استنتاج برای تجویز میزان مناسب دوز داروی آتورواستاتین در این مقاله انتخاب شدند.

این مقاله براساس روش پیشنهادی الله‌وردی و همکارانش که در سال ۲۰۰۹ مدل‌سازی شده است، الگوبرداری شده است.

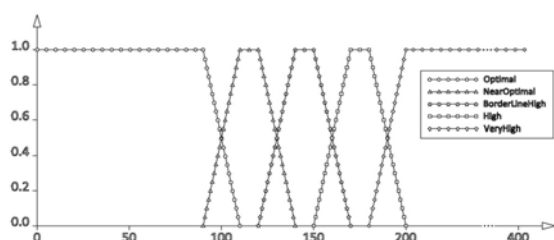
برای مدل‌سازی یک مسئله به شیوه فازی ابتدا لازم است پارامترهای ورودی مسئله تشخیص داده شده و روی هر یک، مجموعه فازی متناسب با تاثیر مقادیر مختلف آن پارامتر در خروجی تعریف شود، سپس از ترکیب حالات مختلف این مجموعه‌ها تمامی قوانین "اگر - آنگاه" ممکن به دست آورده می‌شوند. برای این کار لازم است که بر روی خروجی مساله نیز، همانند تمامی ورودی‌ها، عمل فازی‌سازی صورت گیرد. در این مقاله چهار فاکتور خونی رایج تشخیصی برای ارزیابی کیفیت درمان جهت ارزیابی کارایی دوز داروی آتورواستاتین همان‌طور که قبلاً شرح داده شد، انتخاب شده‌اند. اطلاعات جمع‌آوری شده از بیماران با در نظر گرفتن دموگرافی آن‌ها (سن، وزن، جنسیت) صورت گرفته است. به همین دلیل اطلاعات بخش عمده‌ای از بیماران در مدل‌سازی مورد استفاده قرار نگرفته است. ثانیاً پزشکان از فاکتورهای قضاوتی دیگری نیز برای تعیین دوز داروی مورد نظر استفاده می‌کنند که در

$$\mu_{Nearoptimal} = \begin{cases} 0 & x < 90 \\ \frac{x-90}{20} & 90 < x < 110 \\ 1 & 110 < x < 120 \\ \frac{-x+140}{20} & 120 < x < 140 \\ 0 & x > 140 \end{cases}$$

$$\mu_{Borderlinehigh} = \begin{cases} 0 & x < 120 \\ \frac{x-120}{20} & 120 < x < 140 \\ 1 & 140 < x < 150 \\ \frac{-x+170}{20} & 150 < x < 170 \\ 0 & x > 170 \end{cases}$$

$$\mu_{High} = \begin{cases} 0 & x < 150 \\ \frac{x-150}{20} & 150 < x < 170 \\ 1 & 170 < x < 180 \\ \frac{-x+200}{20} & 180 < x < 200 \\ 0 & x > 200 \end{cases}$$

$$\mu_{VeryHigh} = \begin{cases} 0 & x < 180 \\ \frac{x-180}{20} & 180 < x < 200 \\ 1 & 200 < x \end{cases}$$

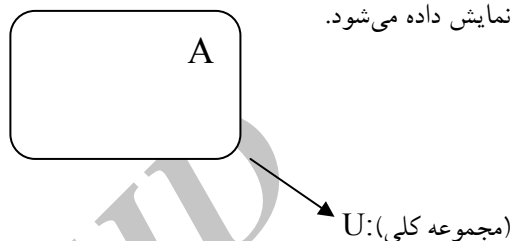


شکل ۱. تابع عضویت فازی برای پنج مقدار LDL

برای فاکتور LDL/HDL سه مجموعه فازی low Risk, moderate Risk, high Risk و برای پارامتر Cholesterol مجموعه‌های فازی Very High, optimal, Borderline, High و برای پارامتر ALT مجموعه‌های فازی Low, High در نظر گرفته شده است. مجموعه‌های فازی به صورت زیر تعریف شده است.

مجموعه‌های کلاسیک است. در یک مجموعه فازی رابطه عضویت یک تابع از دامنه مجموعه به اعداد حقیقی بازه (۰ و ۱) است. بدین معنی که هر عضو با یک درجه عضویت بین ۰ و ۱ به مجموعه تعلق دارد و این تفاوت عمده مجموعه‌های فازی با مجموعه‌های کلاسیک است که در آن‌ها عضویت فقط حالت ۰ و ۱ دارد [۱۴].

یک مجموعه فازی A در مجموعه کلی U به صورت زیر نمایش داده می‌شود.



مجموعه فازی A:

یک عضو مجموعه فازی A:  $\chi$

درجه عضویت  $\chi$  در A:  $\mu_A(\chi)$

توانایی عمده سیستم‌های فازی که باعث همه‌گیری استفاده

آن‌ها شده است، بحث کمی ساختن قواعد زبانی انسانی است. این قواعد زبانی برای انسان قابل درک هستند، اما برای شبیه‌سازی آن‌ها در محیط کامپیوتری باید بتوانیم این قواعد را کمی کنیم. این قواعد "اگر-آن‌گاه" توسط یک خبره انسانی تولید می‌شوند. ورودی‌های فازی به این قواعد اعمال شده و درجه اهمیت هر یک محاسبه می‌شود. سپس از روی درجه اهمیت قواعد مجموعه فازی خروجی تولید می‌شود که با روش‌های غیرفازی‌سازی به یک عدد حقیقی تبدیل می‌شود [۱۵].

برای فاکتور LDL، مجموعه فازی به شرح زیر در نظر

گرفته شده است:

Optimal, Near optimal, Bordrlinehigh, high, very high

$$\mu_{optimal} = \begin{cases} 1 & x < 90 \\ \frac{-x+110}{20} & 90 < x < 100 \\ 0 & x > 110 \end{cases}$$

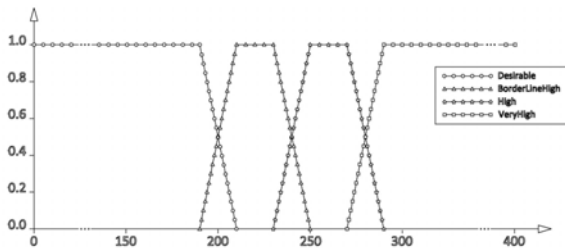
$$\mu_{High} = \begin{cases} 0 & x < 230 \\ \frac{x-230}{20} & 230 < x < 250 \\ 1 & 250 < x < 270 \\ \frac{-x+290}{20} & 270 < x < 290 \\ 0 & x > 290 \end{cases}$$

$$\mu_{VeryHigh} = \begin{cases} 0 & x < 270 \\ \frac{x-120}{20} & 270 < x < 290 \\ 1 & 290 < x \end{cases}$$

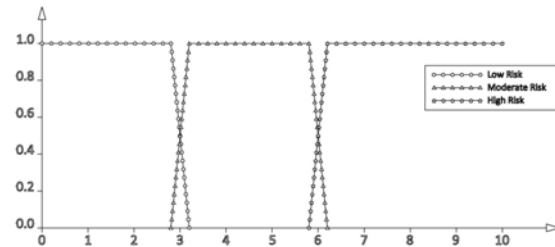
$$\mu_{LowRisk} = \begin{cases} 1 & x < 2.8 \\ -2.5(x-3.2) & 2.8 < x < 3.2 \\ 0 & x > 3.2 \end{cases}$$

$$\mu_{moderateRisk} = \begin{cases} 0 & x < 2.8 \\ 2.5(x-2.8) & 2.8 < x < 3.2 \\ 1 & 3.2 < x < 5.8 \\ -2.5(x-6.2) & 5.8 < x < 6.2 \\ 0 & x > 6.2 \end{cases}$$

$$\mu_{HighRisk} = \begin{cases} 0 & x < 5.8 \\ 2.5(x-5.8) & 5.8 < x < 6.2 \\ 1 & x > 6.2 \end{cases}$$



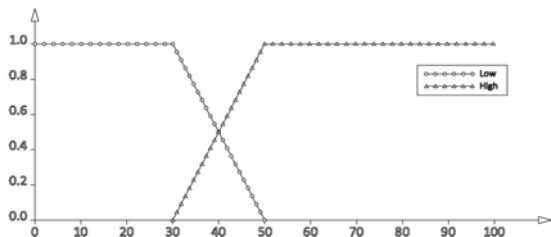
شکل ۳. تابع عضویت فازی برای چهار مقدار cholesterol



شکل ۲. تابع عضویت فازی برای سه مقدار LDL/HDL

$$\mu_{Low} = \begin{cases} 1 & x < 30 \\ \frac{-x+50}{20} & 30 < x < 50 \\ 0 & x > 50 \end{cases}$$

$$\mu_{High} = \begin{cases} 0 & x < 30 \\ \frac{x-30}{20} & 30 < x < 50 \\ 1 & x > 50 \end{cases}$$



شکل ۴. تابع عضویت فازی برای دو مقدار ALT

$$\mu_{Desirable} = \begin{cases} 1 & x < 190 \\ \frac{-x+210}{20} & 190 < x < 210 \\ 0 & x > 210 \end{cases}$$

$$\mu_{Borderline} = \begin{cases} 0 & x < 190 \\ \frac{x-190}{20} & 190 < x < 210 \\ 1 & 210 < x < 230 \\ \frac{-x+250}{20} & 230 < x < 250 \\ 0 & x > 250 \end{cases}$$

با توجه به مجموعه فازی تعریف شده روی پارامترهای ورودی ۱۲۰ قانون "اگر-آنگاه" در سیستم تعریف شده

تجویز پیشنهادی به دست آمده از مدل سازی سیستم فازی با تجویز پزشک مشابه است.

## بحث و نتیجه گیری

در سیستم های فازی یادگیری از روی داده های آموزشی انجام نمی شود. بلکه تلاش سیستم فازی تخمین کمی قواعد کیفی زبانی است. در این پژوهش سعی شده است روند تعیین دوز بهینه برای داروی استاتین با کمی سازی ساختار ذهنی سه پزشک شرکت کننده در این تحقیق به شکل کمی تخمین زده شود. برای این کار از قابلیت تخمین سیستم های فازی بهره برده شده است. برای این کار جداولی از قواعد مختلف برای تجویز داروی استاتین تهیه و در اختیار پزشکان قرار داده شد. سپس این قواعد به صورت مجموعه قواعد سیستم فازی طراحی و در مورد ۲۳ نمونه ای آزمایشی بررسی شد. سیستم فازی در ۱۵ مورد مطابق با میزان دوز تجویزی پزشک عمل کرده است. این داده ها به صورت تصادفی از بین بیماران مبتلا به تنگی عروق کرونر که داروی آتورواستاتین مصرف کرده اند جمع آوری شده است. نتایج سیستم فازی از این روی به کلیه حالات قابل تعمیم است که توانسته به خوبی ساختار ذهنی پزشکان را در پروسه ای تجویز داروی استاتین تخمین بزند. در واقع هدف از آزمایش سیستم نشان دادن تطابق نتایج تولید شده توسط سیستم فازی با تجویز پزشکان است، نه توانایی آن برای شناسایی درست دوز تجویزی داروی آتورواستاتین.

نتایج ما نشان داد که این سیستم می تواند در تشخیص دوز مناسب تجویز داروی آتورواستاتین به بیماران مبتلا به تنگی عروق کرونر با توجه به هم زمان بودن چندین بیماری با چند بیماری دیگر و اثرات جانبی داروی آتورواستاتین بر عملکردهای طبیعی بیمار در تصمیم گیری به پزشکان کمک کند. چون موتور استنتاج این سیستم بر اساس اطلاعات و تجربیات پزشکان خبره در این زمینه طراحی شده است، سیستم از کارایی بالایی برخوردار بوده و برون ده آن تا درصد بالایی با تصمیم گیری پزشکان متخصص و متبهر این رشته هم خوانی

است و خروجی آن ها با توجه به رای اکثریت از روی نظر ۳ پزشک خبره در این زمینه تعیین شده است. روش استنتاجی روش زاده بوده و روش ترکیب اهمیت قوانین روش ماکزیم مدانی انتخاب شده است. با توجه به دوزهای استاندارد داروی آتورواستاتین پنج مجموعه فازی به شکل زیر با نام های None, Low, Medium, High, Very High با شکل مثلث تعریف شده اند. برای تبدیل مجموعه فازی خروجی به یک عدد حقیقی نیز از روش مرکز گرانش بهره جسته شده است. با توجه به حجم زیاد قوانین در این جا، به طور مرسوم فقط به چهار قانون اصلی از مجموع ۱۲۰ قانون به کار رفته در این مدل سازی اشاره می شود. برای دسترسی به تمامی قوانین به کار گرفته شده در این مدل سازی که در پایان نامه نویسنده به طور مشروح درج شده است، می توانید با آدرس هریک از نویسندگان مکاتبه فرمایید.

قانون ۱: اگر LDL بهینه و سرعت LDL/HDL کم و کلسترول کل مطلوب و ALT پایین باشد، سپس دوز آتورواستاتین ۰ mg/day می باشد.

قانون ۲: اگر LDL بهینه و سرعت LDL/HDL کم و کلسترول کل مطلوب و ALT بالا باشد، سپس دوز آتورواستاتین ۰ mg/day می باشد. . . . .

قانون ۱۱۹: اگر LDL خیلی بالا و سرعت LDL/HDL بالا و کلسترول کل خیلی بالا و ALT پایین باشد، سپس دوز آتورواستاتین ۸۰ mg/day می باشد.

قانون ۱۲۰: اگر LDL خیلی بالا و سرعت LDL/HDL بالا و کلسترول کل خیلی بالا و ALT بالا باشد، سپس دوز آتورواستاتین ۸۰ mg/day می باشد.

برای بررسی صحت کارکرد مدل سازی نتایج تجویز پزشک در ارتباط با ۲۳ بیمار مصرف کننده آتورواستاتین جمع آوری شد. اطلاعات فاکتورهای مورد بررسی بیماران به سیستم وارد شده و دوز مناسب دارو توسط سیستم محاسبه می شود. سپس دوز محاسبه شده با دوز تجویزی پزشکان مورد مقایسه قرار گرفت و که نتایج آن در جدول ۲ آورده شده است. نتایج نشانگر آن است که در ۱۵ مورد از ۲۳ مورد

## تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل از طرح مصوب دانشگاه شاهد بوده است همچنین بدین وسیله از همکاری صمیمانه پزشکان محترم دکتر مصطفی حق‌بین، دکتر محمد دهقان‌نیری، دکتر رکسانا قزوینی که در جمع‌آوری داده و همکاری با بخش عملی این مقاله و تحلیل یافته‌های مدل از هیچ کمکی دریغ نفرمودند، سپاس‌گذاری می‌نمایم.

## منابع

- [1] Fogel GB. Computational intelligence approaches for patient discovery in biological systems. *Brief Bioinform* 2008; 9: 307-316.
- [2] Szczepaniak P, G Lisboa P, Kacprzyk J. Fuzzy systems in medicine. Germany, 2000. 23 - 25
- [3] Keshwania D, Jonesb D, Meyerb G , Brand R. Rule-based Mamdani-type fuzzy modeling of skin permeability. *APPL SOFT COMPUT* 2008; 8: 285-294.
- [4] Saritas I, Ozkan I, Allahverdi N. and Argindogan M. Determination of the drug dose by fuzzy expert system in treatment of chronic intestine inflammation. *J Intell Manuf* 2009; 20: 169-176.
- [5] Allahverdi N, Torun S, Saritas I. Design of a Fuzzy Expert for determination of coronary heart disease risk. *International Conference on Computer Systems and Technologies- CompSys Tech'07* 2007; 9: 954- 978.
- [6] Kendall MJ, Kaplan NM, Horton RC. Difficult hypertension: practical management and decision making. *Informa Healthcare*; 1995.
- [7] Katerndahl DA, Lawler WR. Variability in meta-analytic results concerning the value of cholesterol reduction in coronary heart disease: a meta-meta-analysis. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 429-441.
- [8] Wilson EC, Ford GA, Robinson T, Mistri A, Jagger C, Potter JF. Controlling hypertension immediately post stroke: a cost utility analysis of a pilot randomized controlled trial. *Cost Eff Resour Alloc* 2010; 8: 3.
- [9] Kumana CR, Karen SL, Janus ED. Lipid Lowering Drug Therapy. *J Med* 1996; 4: 1125-1131.
- [10] Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007; 357: 1121-1135.
- [11] Gorelick PB. Uncertainty of Management of Blood Pressure and Lipids in the Elderly Time for a Primary Prevention Trial. *Stroke* 2007; 38: 212-213.
- [12] Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1-160.
- [13] Saleem Durai MA. and Iyengar NC. Effective analysis and diagnosis of lung cancer using fuzzy rules. *International Journal of Engineering Science and Technology* 2010; 2: 2102-2108.
- [14] Wang LX. A course in fuzzy systems and control. *Ind ed*, 1997. P. 20-120.
- [15] Zade LA. Fuzzy Sets. *Information and Control* 1965; 8: 338-353.

دارد. گرچه در طراحی مدل و قوانین فازی آن از نظرات چند پزشک متخصص در این زمینه که دارای تجربیات و نظرات خاص بوده‌اند، استفاده شد ولی بررسی برون‌ده مدل طراحی شده با اطلاعاتی مورد ارزیابی قرار گرفت که به صورت کاملاً تصادفی و بدون اطلاع از نام پزشک و بیماران و فقط براساس اطلاعات پزشکی آن‌ها و دموگرافی آن‌ها صورت گرفته است و لذا مدل پیشنهادی از اعتبار خوبی برخوردار است.

یکی دیگر از کارکردهای این سیستم اطلاع‌رسانی به شرکت‌های داروسازی در جهت استانداردسازی دوز داروهای تولیدی است. با استفاده از این سیستم می‌توان دوزهای مورد نیاز این دارو برای بیماران مبتلا به تنگی عروق کرونر را تشخیص و از مصرف دوزهای نامناسب که منجر به عوارض جانبی نامطلوب و ناخواسته‌ای می‌شوند، جلوگیری کرد. به این ترتیب هم در مصرف دارو با توجه به قیمت بالای آن‌ها صرفه‌جویی شده و هم از عوارض جانبی مصرف دارو تا حد امکان جلوگیری شده است [۱۰]. هم‌چنین اشاره به این نکته ضروری است که با توجه به مشکل ارزیابی بالینی مدل همان‌طور که در کارالله‌وردی مشاهده می‌شود، تعداد نمونه در چنین آزمایش‌هایی نمی‌تواند بالا باشد. به‌عنوان مثال در پژوهش صورت گرفته توسط الله‌وردی و همکاران تعداد بیماران مورد بررسی ۵ نفر بودند و خوش‌بختانه در مدل ما به ۲۳ نفر افزایش یافته است. با توجه به این‌که اطلاعات دموگرافیک و دیگر اطلاعات بیماران جهت تصمیم‌گیری صحیح باید یکسان‌سازی شود، افزایش حجم نمونه در اغلب چنین مطالعاتی امکان‌پذیر نیست. موارد ذکر شده از محدودیت‌های این پژوهش به شمار می‌رود. در ضمن در چنین مطالعاتی ۶۵ درصد تشابه درصد مناسبی است.

## A Fuzzy expert system for prescribing atorvastatin optimum dose

Ensiyeh DoostHoseini (M.Sc)<sup>1</sup>, Majid Hassanpour-ezatti (Ph.D)<sup>\*2</sup>, Hamidreza Navidi(Ph.D)<sup>1</sup>, Taha Abachi (M.Sc)<sup>3</sup>

1 – Dept. of Mathematics, Basic Sciences School, Shahed University, Tehran, Iran

2 – Dept. of Biology, Basic Sciences School, Shahed University, Tehran, Iran

3 – Dept. of Computer Engineering, Sharif University of Technology, Tehran, Iran

(Received: 1 Nov 2010 Accepted: 5 Nov 2011)

**Introduction:** Today, Fuzzy expert systems have helped physicians in cases of uncertainty in medical decision making for prescribing drugs. Narrowing of coronary heart and reduction in heart blood flow are important causes of coronary heart disease (CHD). Control of blood lipid level is a routine treatment in CHD patients. But damage to liver is a common side effect of lipid lowering drug medication. Measurement of plasma Alanine aminotransferase level is considered as a marker of liver damage. The aim of this study was to determination of optimal dose of atorvastatin using Fuzzy expert system.

**Materials and Methods:** in this study, Fuzzy expert system based on drug dose determination was chosen for prescribing atorvastatin dose as a lipid lowering drug that sets with demographic information of patients. Here, optimum dose is defined as a dose that decreases plasma LDL with the least side effects. In our model, decrease in LDL, Cholesterol and LDL/ HDL blood ratio consider as positive consequence and increase in plasma ALT as the side effect of this drug.

**Results:** output of our model is compared double blindly with prescription of many different randomly chosen expert physicians in the same practical case and the physician decision shows %65 similarity with our model. Practically, this percent of similarity between model and practical results was considered to be sufficient to approve this model.

**Conclusion:** This result showed that the quality of this fuzzy models output is close to clinically approved decision. Thus this model can be considered as an applicable decision making model for physician and pharmaceutical industries about dosing of this drug in a similar situation.

**Keywords:** Fuzzy system, Coronary artery disease patients, Dosage, Atorvastatin, Plasma LDL, ALT

\* Corresponding author: Fax: +98 21 ۵۱۲۱۲۶۰۱ ; Tel: +98 21 51212627  
hassanpour@shahed.ac.ir