

تعیین مراحل پیشرفت فیبروزیس کبد در بیماران مبتلا به هیپاتیت B مزمن

مژگان تنهاپور^۱ (Ph.D Candidate)، لیلا کیخا^۲ (Ph.D)، کیوان معقولی^۳ (Ph.D)، شراره رستم نیاکان کلهری^{۴*} (Ph.D)

۱- گروه انفورماتیک پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- گروه کتابداری، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

۳- گروه مهندسی پزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۴- گروه مدیریت اطلاعات سلامت، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۵- موسسه تحقیقات انفورماتیک پزشکی PLRI، دانشگاه فنی برانشوایگ و دانشکده پزشکی هانوفر، برانشوایگ، آلمان

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۷/۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱/۲۹

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۰۹۸-۲۱-۸۸۹۸۲۸۸۶ sh-rniakank@sina.tums.ac.ir

چکیده

هدف: بیماری هیپاتیت B مزمن در طولانی مدت منجر به فیبروز کبد، از کارافتادگی آن و مرگ بیمار می‌شود. میزان سطح پیشرفت فیبروز کبد بیماران بر اساس نشانگرهای بیوشیمیایی قابل تشخیص است. هدف این پژوهش پیش‌بینی سطح فیبروز کبد برای بیماران مبتلا به هیپاتیت B مزمن و تعیین احتمال جابه‌جایی بیمار از سطح کنونی به سایر سطوح دیگر فیبروز کبد است.

مواد و روش‌ها: پژوهش حاضر یک مطالعه مقطعی است که در سال ۱۳۹۹ انجام شد. از پارامترهای سن، مقدار پلاکت خون و آنزیم‌های AST و ALT به‌عنوان ورودی‌های مدل‌های پیش‌بینی‌کننده استفاده شد. مدل‌های پیش‌بینی‌کننده شامل مدل‌های درخت تصمیم‌گیری، Naïve Bayes، ماشین‌بردار پشتیبان و شبکه عصبی بودند. ماتریس انتقال برای محاسبه احتمال جابه‌جایی بیمار از سطح کنونی به سایر سطوح دیگر فیبروز کبد استفاده شد. روش اعتبارسنجی متقابل ۱۰ برابری برای اطمینان از تعمیم‌پذیری مدل‌های پیش‌بینی استفاده شد.

یافته‌ها: بر اساس نتایج به‌دست آمده درخت تصمیم‌گیری با دقت، فراخوانی و صحت ۱۰۰٪ بهترین الگوریتم پیش‌بینی‌کننده سطح فیبروز کبد در بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن B بود. سپس شبکه عصبی با صحت $99/35 \pm 0/60$ و مقدار متوسط خطا $0/25 \pm 0/58$ بهترین عملکرد را داشت. مدل ماشین‌بردار پشتیبان کم‌ترین مقدار دقت، فراخوانی و صحت را به خود اختصاص داد. بر اساس نتایج ماتریس انتقال، بیمارانی که در وضعیت فیبروز ناچیز هستند با احتمال خیلی کمی به وضعیت التهاب شدید کبد مبتلا می‌شوند.

نتیجه‌گیری: با بهره‌گیری از روش‌های محاسباتی می‌توان بدون استفاده از روش‌های تهاجمی با دقت بالایی میزان فیبروز کبد را برای بیماران مبتلا به هیپاتیت B مزمن پیش‌بینی کرد.

واژه‌های کلیدی: هیپاتیت مزمن B، فیبروز، یادگیری ماشین، درخت تصمیم‌گیری

مقدمه

تقاضای استفاده از مدل‌های پیش‌بینی‌کننده غیرتهاجمی برای فیبروز کبد در حال افزایش است. این روش‌ها می‌توانند بیماران CHB ریسک بالا را برای فیبروز کبد شناسایی کنند و منجر به کاهش تعداد بیوپسی‌های کبد شوند [۱۰-۱۳].

در سال‌های گذشته استفاده از نشانگرهای بیوشیمیایی غیرتهاجمی فیبروز کبد که می‌توانند به کبد آسیب‌دیده مزمن پاسخ دهند، پیشرفت قابل توجهی داشته‌اند [۱۲]. سن، مقدار پلاکت خون، اسپارتیت آمینوترانسفراز (AST (Aspartate Aminotransferase) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT (Alanine Aminotransferase) از جمله نشانگرهای بیوشیمیایی مهم برای شناسایی آسیب HCC هستند [۱۰، ۱۴، ۱۵]. پیشرفت

علی‌رغم موجود بودن واکنش‌های قوی، عفونت هیپاتیت B همچنان یکی از مشکلات بهداشت عمومی در دنیا محسوب می‌شود [۱-۴]. بیماری CHB می‌تواند منجر به سیروز کبد، از کارافتادگی کبد، پیشرفت سرطان سلول‌های کبدی (HCC (Hepatocellular Carcinoma) و در نهایت مرگ شود. حدود ۳۰٪ از بیماران سیروز کبد و ۵۳٪ از کل بیماران HCC مربوط به بیماران مبتلا به CHB هستند [۵، ۶]. بیوپسی کبد استاندارد طلایی برای ارزیابی شدت بیماری کبدی و پیش‌آگهی به بیماران بوده است [۷]. این روش با مشکلاتی شامل عوارض بالقوه شدید، خطای نمونه‌گیری، هزینه بالا همراه است [۸، ۹]. بنابراین

Kaggle که مربوط به پرونده بیماران مبتلا به هپاتیت B در کشور مصر بودند، استفاده شد [۲۵]. این مجموعه داده شامل اطلاعات دموگرافیک و بالینی از جمله سن، جنس، BMI (Body Mass Index)، مقدار پارامترهای آزمایشگاهی مانند میزان پلاکت خون، AST، ALT، نتیجه اسکن فیروز کبد، مرحله کنونی فیروز کبد بیمار و غیره برای ۱۳۸۵ بیمار مبتلا به هپاتیت B به صورت ناشناس بود. پژوهش حاضر در شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران با شناسه اخلاق IR.TUMS.VCR.REC.1395.1391 تأیید شده است. اطلاعات موجود در مجموعه داده مورد استفاده به صورت ناشناس بودند و امکان شناسایی بیماران از طریق داده‌های در دسترس وجود نداشت.

در این پژوهش به منظور تعیین درجه پیشرفت بیماری CHB از روش امتیازبندی METAVIR استفاده شده است. این روش امتیازبندی وضعیت فیروز کبد را با استفاده از پنج سطح f0 تا f4 مشخص کرده است. این سیستم درجه‌بندی برای ارزیابی تأثیر درمان و تعیین درجه بیماری با توجه به علائم بالینی و آزمایشگاهی مفید است [۲۷، ۲۶، ۱۰]. مراحل فیروز کبد بر اساس روش امتیازبندی METAVIR در جدول ۱ بیان شده است. هم‌چنین در این پژوهش از متغیرهای سن، ALT، AST، و پلاکت خون برای مدل‌سازی استفاده شد؛ زیرا این پارامترها اهمیت بالایی در شناسایی آسیب HCC در بیماران مبتلا به هپاتیت دارند [۱۵، ۱۴، ۱۰] و هم‌چنین به‌طور مشترک در مطالعات مشابه و مرتبط برای پیش‌بینی میزان فیروز کبد در نظر گرفته شده‌اند [۲۸-۳۱].

جدول ۱. مراحل فیروز کبد در بیماران مبتلا به هپاتیت [۲۶]

مرحله فیروز	توصیف
F0	عدم وجود فیروز
F1	فیروز بدون سپتا
F2	فیروز با سپتای کم
F3	سپتای زیاد اما بدون التهاب شدید کبد
F4	التهاب شدید کبد

به‌منظور ایجاد مدل‌های پیش‌بینی‌کننده سطح فیروز کبد از روش‌های یادگیری ماشین DT، Naïve Bayes، SVM و شبکه عصبی استفاده شد و سپس با استفاده از محاسبه ماتریس انتقال، احتمال انتقال از یک حالت به حالت‌های دیگر محاسبه شد.

بیماری CHB ممکن است توسط درمان ضدویروسی متوقف شود، بنابراین تعیین و پیش‌بینی دقیق سطح پیشرفت بیماری و سطح آسیب‌دیدگی کبد در بیماران CHB نقش مهمی در تصمیم‌گیری‌های آینده بر روی سلامت بیماران دارد تا بتوان مداخله به‌موقع برای بیماران فراهم آورد [۷، ۱۶-۱۸].

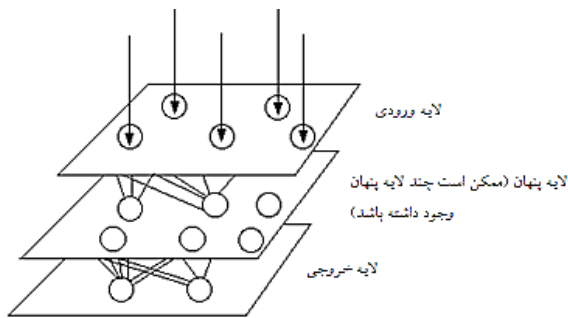
در سال‌های اخیر الگوریتم‌های یادگیری ماشین و شبکه عصبی مصنوعی (ANN (Artificial Neural Network) توجه بسیار زیادی را در حوزه سلامت به خود جلب کرده‌اند. این روش‌ها به‌عنوان روش‌های طبقه‌بندی قدرتمند منجر به تصمیم‌گیری‌های دقیق در مورد تشخیص و پیش‌بینی بیماری‌ها شده‌اند [۷، ۱۹-۲۱]. هم‌چنین ماتریس انتقال یک روش محاسباتی برای تعیین احتمال تغییر وضعیت یک بیمار از بیماری فعلی او به بیماری‌های دیگر [۲۲] یا وضعیت‌های شدیدتر یا خفیف‌تر همان بیماری [۲۳] است. برای مثال، مددی‌زاده و همکاران در سال ۱۳۹۵ از مدل مخفی مارکوف برای پیش‌بینی بیماری‌های کبدی استفاده کردند. با بهره‌گیری از اطلاعات پرونده پزشکی بیماران بستری شده در بیمارستان افضلی‌پور کرمان در سال‌های ۱۳۸۵-۱۳۹۲ مدل مخفی مارکوف به‌منظور پیش‌بینی بیماری‌های سیروز کبدی، سرطان کبد، هپاتیت حاد، هپاتیت مزمن و کبد چرب ایجاد شد. نتایج نشان داد که مدل مخفی مارکوف برای تشخیص سیروز کبد دارای بیش‌ترین مقدار دقت (۷۷٪)، حساسیت (۸۲٪) و ویژگی (۹۶٪) بود و برای تشخیص کبد چرب هم کم‌ترین مقدار دقت (۶۵٪)، حساسیت (۶۹٪) و ویژگی (۹۴٪) را داشت. در این مطالعه با استفاده از ماتریس انتقال احتمال تغییر وضعیت بیمار به هر یک از پنج بیماری کبدی هم محاسبه شده است [۲۲].

مطالعات گذشته به‌طور عمده مدل‌های پیش‌بینی‌کننده مبتنی بر روش‌های آماری سنتی ایجاد کرده‌اند. اگر چه روش‌های آماری و یادگیری ماشین برای هر دو هدف استنتاج و پیش‌بینی استفاده می‌شوند، اما روش‌های آماری تمرکز دیرینه‌ای بر استنتاج دارند. در مقابل روش‌های یادگیری ماشین برای یافتن الگوهای موجود در داده‌ها مناسب هستند و بر پیش‌بینی متمرکزند [۲۴]. بنابراین هدف مطالعه حاضر پیش‌بینی سطح فیروز کبد در بیماری CHB با بهره‌گیری از الگوریتم‌های یادگیری ماشین و تعیین احتمال تغییر وضعیت بیمار از سطح فعلی به سایر سطوح دیگر فیروز کبد است.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع کاربردی است که به‌صورت توصیفی-توسعه‌ای انجام شده است. هم‌چنین از نظر زمانی پژوهش حاضر از نوع مقطعی می‌باشد که در سال ۱۳۹۹ انجام شد. در این پژوهش از مجموعه داده در دسترس در سایت

به‌طور کلی شبکه‌های عصبی دارای ساختار توپولوژیکی مشابه مانند شکل ۱ هستند [۳۴].



شکل ۱. ساختار یک شبکه عصبی ساده

هنگامی که یک مدل شبکه عصبی به‌منظور اجرای یک برنامه خاص ایجاد می‌شود، در ابتدا باید مدل ایجاد شده را با استفاده از مجموعه داده‌های یادگیری، آموزش داد. برای شروع این فرآیند وزن‌های اولیه به‌طور تصادفی انتخاب می‌شوند و سپس آموزش یا یادگیری آغاز می‌شود. آموزش شبکه عصبی می‌تواند به‌صورت یادگیری نظارت شده یا بدون نظارت انجام شود. آموزش نظارت شده، شامل سازوکاری برای تأمین خروجی مطلوب شبکه یا از طریق درجه‌بندی دستی عملکرد شبکه و یا با ارائه خروجی‌های مورد نظر با ورودی‌هاست. در آموزش بدون نظارت شبکه مجبور است که ورودی‌های خود را بدون کمک خارجی درک کند. بخش عمده‌ای از شبکه‌ها از یادگیری نظارت شده استفاده می‌کنند [۳۴]. در این پژوهش هم از یادگیری نظارت شده برای آموزش شبکه عصبی استفاده شده است.

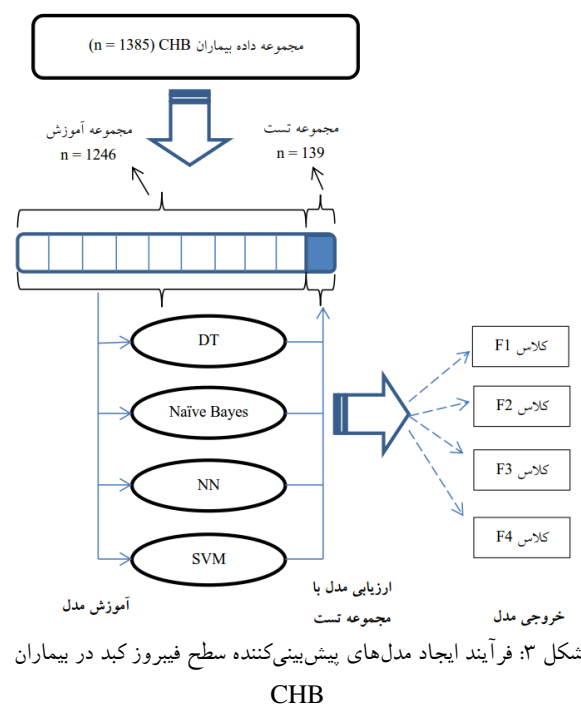
ماشین‌های بردار پشتیبان (SVM) تکنیک‌های آماری و یادگیری ماشین هستند که هدف اولیه آن‌ها پیش‌بینی کردن است. SVM‌ها را می‌توان برای نتایج پیوسته، دودویی، و دسته‌بندی شده مشابه رگرسیون گووسی، لجستیک، و چندجمله‌ای به‌کار برد [۳۵]. الگوریتم SVM یک روش یادگیری ماشین که با استفاده از یک مجموعه داده آموزش یاد خواهد گرفت و سعی می‌کند که آموزش خود را تعمیم دهد تا بر روی داده‌های جدید پیش‌بینی صحیحی داشته باشد. برای داده‌های آموزش، یک مجموعه بردارهای ورودی خواهیم داشت که با x_i اشاره می‌شوند، در هر بردار ورودی تعدادی مولفه ویژگی وجود دارد. این بردارهای ورودی با برچسب‌های مرتبط که با y_i نشان داده می‌شوند، همراه هستند. بنابراین به تعداد m تا بردار جفت شده با برچسب‌ها به‌صورت $(i = 1, \dots, m)$ وجود خواهد داشت. برای مثال اگر بخواهیم از SVM برای پیش‌بینی امکان عود یک بیماری سرطان براساس داده‌های ژنتیکی استفاده کنیم، برچسب مواردی که عود بیماری سرطان را داشتند

طبقه‌بند Naïve Bayes یک نمونه sk با مقدار ویژگی‌های $(A_1=v_1, A_2=v_2, \dots, A_m=v_m)$ را به کلاس C_i با حداکثر احتمال $\text{Prob}(C_i | (v_1, v_2, \dots, v_m))$ برای همه i اختصاص می‌دهد. طبقه‌بند Naïve Bayes از قانون بیز استفاده می‌کند. طبقه‌بند Naïve Bayes دارای دو فرض است. اول این‌که ویژگی‌ها در هر کلاس از هم مستقل هستند و دومین فرض این است که اهمیت ویژگی‌ها برابر است. این فرضیات باعث ساده شدن محاسبات می‌شوند [۷]. مطالعاتی که الگوریتم‌های طبقه‌بندی را با هم مقایسه کردند دریافته‌اند که طبقه‌بند Naïve Bayesian از نظر میزان کارایی با طبقه‌بندهای درخت تصمیم و شبکه عصبی قابل مقایسه است [۳۲]. این طبقه‌بندها زمانی که برای تحلیل پایگاه داده‌های بزرگ به‌کار رفته‌اند، دقت و سرعت بالایی را ارائه کرده‌اند. بنابراین الگوریتم Naïve Bayes یک الگوریتم کارآمد و ساده است اما دو فرض اصلی آن ممکن است باعث دور شدن از مسائل در دنیای واقعی شود [۷].

درخت تصمیم‌گیری به دلیل ویژگی‌های مختلفی مانند سادگی، قابل درک بودن، نداشتن پارامتر، و قابلیت مدیریت داده‌هایی با انواع مختلف یکی از موفق‌ترین الگوریتم‌های یادگیری ماشین است. در طی فرآیند یادگیری، یک درخت تصمیم‌گیری از مجموعه نمونه‌های آموزش که برچسب‌گذاری شده‌اند، استخراج می‌شود. مجموعه نمونه‌های آموزش با استفاده از یک چندتایی از مقادیر ویژگی‌ها و یک برچسب کلاس نمایش داده می‌شوند. به دلیل گسترده بودن فضای جست‌وجو، معمولاً فرآیند یادگیری درخت تصمیم‌گیری یک فرآیند حریصانه، از بالا به پایین و بازگشتی است که با کل داده‌های آموزش و یک درخت خالی آغاز می‌شود. صفتی که داده‌های آموزش را به بهترین شکل تقسیم می‌کند، به‌عنوان ویژگی تقسیم برای ریشه انتخاب می‌شود و سپس داده‌های آموزش به‌گونه‌ای به زیرمجموعه‌های جداگانه تقسیم می‌شوند که مقادیر تعیین شده برای ویژگی تقسیم را برآورده سازند. دوباره برای هر زیرمجموعه ایجاد شده الگوریتم به‌صورت بازگشتی پیش می‌رود. این روند بازگشتی و تقسیم داده‌ها تا زمانی ادامه می‌یابد که همه نمونه‌های یک زیرمجموعه به یک کلاس تعلق داشته باشند [۳۳].

شبکه عصبی یک مدل ریاضیاتی یا محاسباتی، یک روش پردازش اطلاعات است که از روش سیستم عصبی بیولوژیکی مانند سیستم اطلاعات مغز الهام گرفته شده است. شبکه عصبی از نورون‌های مصنوعی متصل به هم تشکیل شده که شبیه به خواص نورون‌های بیولوژیکی برنامه‌ریزی شده‌اند. این نورون‌ها برای حل مشکلات خاص به‌صورت هماهنگ کار می‌کنند.

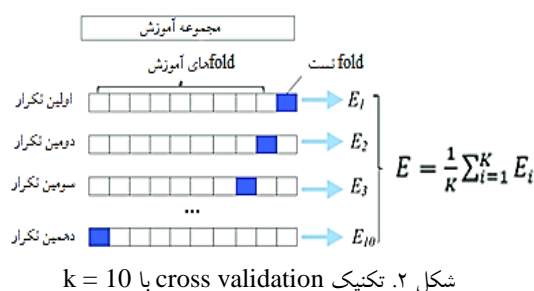
پیش‌بینی شده، به‌درستی در کلاس مربوطه طبقه‌بندی شده‌اند. همچنین فراخوانی بدین معناست که از کل تعداد موارد یک کلاس خاص چند درصد آن‌ها به‌درستی در کلاس مربوطه طبقه‌بندی شده‌اند [۳۹]. به‌منظور ایجاد مدل‌های یادگیری ماشینی از نرم‌افزار داده‌کاوی RapidMiner Studio نسخه ۷.۰ استفاده شد. شکل ۳ فرآیند ایجاد مدل‌های به‌کار رفته شده را نشان می‌دهد. مراحل آموزش مدل، ارزیابی و گرفتن خروجی از مدل با استفاده از تکنیک cross validation به تعداد ۱۰ بار تکرار شده و معیارهای عملکرد مدل از میانگین ۱۰ بار اجرای مدل محاسبه شده است.



با $y_i=+1$ نشان می‌دهیم و برچسب مواردی که عود بیماری سرطان را نداشتند با $y_i=-1$ نشان می‌دهیم و x_i ها بردارهای ورودی از داده‌های ژنتیکی کدگذاری شده برگرفته از هر بیمار i هستند. معمولاً قبل از هر استفاده عملیاتی از SVM تمایل به ارزیابی کمی کارایی این الگوریتم وجود دارد، بنابراین خطای آزمون براساس داده‌های یک مجموعه تست محاسبه می‌شود [۳۶].

ماتریس انتقال ماتریسی است که احتمال انتقال از یک حالت را به حالت‌های دیگر نشان می‌دهد. این ماتریس یک ماتریس مربعی است که در سطر و ستون آن حالت‌ها ایندکس شده‌اند. حالت کنونی در سطرها قرار می‌گیرند. هر درایه d_{ij} از این ماتریس احتمال انتقال از حالت i به حالت j را نشان می‌دهد [۳۸،۳۷].

پس از توسعه مدل‌های پیش‌بینی‌کننده، با استفاده از تکنیک cross validation عملکرد روش‌های یادگیری ماشینی به‌کار رفته برای پیش‌بینی حالت فعلی بیمار ارزیابی شد. cross validation یک تکنیک ارزیابی برای تعیین این است که چگونه نتایج یک تحلیل آماری برای یک مجموعه داده مستقل تعمیم خواهد یافت. نحوه عملکرد cross validation به این صورت است که مجموعه داده‌ها را به k دسته تقسیم می‌کند، $k-1$ دسته را برای آموزش و یک دسته را برای تست مدل یادگیری مورد نظر به‌کار می‌برد و این کار را k بار تکرار می‌کند. سپس از صحت‌های به‌دست آمده در تکرارها میانگین گرفته و به‌عنوان صحت مدل یادگیری مورد نظر گزارش می‌کند [۷]. شکل ۲ نحوه عملکرد cross validation را نشان می‌دهد.



در این پژوهش همه روش‌های طبقه‌بندی استفاده شده یعنی شبکه عصبی، درخت تصمیم‌گیری، Naive Bayes، SVM را با استفاده از تکنیک cross validation اجرا شد و مجموعه داده‌ها را به ۱۰ قسمت تقسیم شد. هم‌چنین از معیارهای صحت (Accuracy)، دقت (Precision)، فراخوانی (Recall) و متوسط خطا برای گزارش عملکرد روش‌های یادگیری ماشینی استفاده شد. دقت یک الگوریتم به این معنی است که چه تعداد از موارد

نتایج
نتایج آمار توصیفی پارامترهای بیماران مربوط به دیتاست مورد استفاده در این پژوهش در جدول ۲ نشان داده شده است. در این پژوهش از ویژگی‌های پلاکت خون، AST، ALT و سن بیمار به‌عنوان متغیرهای ورودی در مدل‌سازی استفاده شده است. در ابتدا به‌منظور آماده‌سازی داده‌ها، مجموعه داده‌ها را از نظر وجود داده‌های پرت و missing value بررسی شدند. مجموعه داده‌ها فاقد داده‌های پرت و missing value بودند. سپس مدل‌های یادگیری ماشینی ایجاد شدند. در روش امتیازبندی METAVIR دو سطح F0 و F1 با هم به‌عنوان فیروز ناچیز و سطوح F2 تا F4 به‌عنوان فیروز قابل توجه در نظر گرفته شده‌اند؛ به‌گونه‌ای که سطوح F3 و F4 فیروز پیشرفته در نظر گرفته می‌شوند [۴۰]. با توجه به این‌که مطالعات مشابه هم از این دسته‌بندی‌ها برای سطوح پیشرفت بیماری فیروز کبد در روش امتیازبندی METAVIR استفاده کرده‌اند [۴۱، ۴۲-۴۳].

پس از درخت تصمیم مدل شبکه عصبی دارای بیشترین مقدار صحت است (۹۹/۳۵±۰/۶۰). همچنین مدل ماشین بردار پشتیبان دارای کمترین مقدار دقت، فراخوانی، صحت و بیشترین مقدار متوسط خطا است.

نتیجه حاصل از احتمال انتقال از یک حالت به حالات بعدی در جدول ۴ بین حالت‌های مختلف نشان داده شده است. همان‌طور که در جدول ۴ دیده می‌شود، در صورتی که وضعیت فیروز کبد در بیماری برابر با F2 باشد این فرد با احتمال ۰/۱۲۹ در وضعیت F2 باقی می‌ماند و با احتمال ۰/۱۰۰ میزان فیروز کبد او به وضعیت F3 پیشرفت می‌کند. همچنین با احتمال ۰/۰۴۴ وضعیت فیروز کبد بیمار به وضعیت F1 بهبود می‌یابد.

در پژوهش حاضر دو سطح F0 و F1 با هم به عنوان سطح فیروز ناچیز و سطوح قابل توجه فیروز (F2-F4) به صورت مجزا در مدل‌سازی استفاده شده است.

نتایج حاصل از اجرای مدل‌های یادگیری درخت تصمیم‌گیری، Naïve Bayes، شبکه عصبی و ماشین بردار پشتیبان در جدول ۳ نشان داده شده است.

همان‌طور که در جدول ۳ دیده می‌شود، معیارهای دقت، فراخوانی و صحت برای مدل درخت تصمیم‌گیری برابر ۱۰۰٪ است و مدل درخت تصمیم‌گیری توانسته همه موارد مربوط به کلاس‌ها را به درستی طبقه‌بندی کند. پس از درخت تصمیم‌گیری، مدل Naïve Bayes دارای بیشترین مقدار دقت و فراخوانی (۹۹٪/۴۷) است. از نظر معیار صحت

جدول ۲: اطلاعات توصیفی داده‌های مورد استفاده در پژوهش

نام متغیر	فراوانی (درصد)	میانگین (انحراف معیار)
جنسیت	زن	۶۷۹ (۴۹)
	مرد	۷۰۷ (۵۱)
سن	۱۳۸۵ (۱۰۰)	۴۶/۳۲ (۸/۷۸)
پلاکت خون	۱۳۸۵ (۱۰۰)	۱۵۸۳۴۸/۰۶ (۳۸۷۹۴/۷۸۶)
AST	۱۳۸۵ (۱۰۰)	۸۲/۷۷ (۲۵/۹۹۳)
ALT	۱۳۸۵ (۱۰۰)	۸۳/۹۲ (۲۵/۹۲۳)
FBSCAN	F0-F1	۱۷۳ (۱۲/۵)
	F2	۴۷۸ (۳۴/۵)
	F3	۴۶۰ (۳۳/۲)
	F4	۲۷۴ (۱۹/۸)

جدول ۳: نتایج حاصل از اجرای مدل‌های یادگیری با استفاده از تکنیک cross validation (k = 10)

نام مدل یادگیری	تعداد موارد درست	تعداد موارد نادرست	میانگین دقت مدل یادگیری در چهار مرحله پیشرفت فیروز کبد	میانگین فراخوانی مدل یادگیری در چهار مرحله پیشرفت فیروز کبد	مقدار صحت	مقدار MSE
درخت تصمیم-گیری	۱۳۸۵	۰	٪۱۰۰	٪۱۰۰	۱۰۰ ± ۰.۰	۰.۰ ± ۰.۰
Naïve Bayes	۱۳۷۵	۱۰	٪۹۹/۴۷	٪۹۹/۲۷	۹۹/۲۸ ± ۰/۶۴	۰/۱۶۱ ± ۰/۰۰۸
شبکه عصبی	۱۳۷۶	۹	٪۹۹/۲۶	٪۹۹/۱۷	۹۹/۳۵ ± ۰/۶۰	۰/۰۵۸ ± ۰/۰۲۵
ماشین بردار پشتیبان	۴۹۴	۸۹۱	٪۴۵/۳۰	٪۲۶/۶۴	۳۵/۶۶ ± ۴/۴۴	۰/۸۰۲ ± ۰/۰۲۸

جدول ۴: ماتریس انتقال احتمال جابجایی وضعیت فیروز کبد بیمار مبتلا به هیپاتیت B با یک وضعیت فیروز مشخص

وضعیت	F1	F2	F3	F4
F1	۰/۰۱۳	۰/۰۳۸	۰/۰۴۹	۰/۰۲۵
F2	۰/۰۴۴	۰/۱۲۹	۰/۱۰۰	۰/۰۷۳
F3	۰/۰۴۲	۰/۱۲۳	۰/۱۱۵	۰/۰۶۳
F4	۰/۰۲۶	۰/۰۶۶	۰/۰۶۸	۰/۰۳۸

بحث و نتیجه گیری

CHB یکی از بیماری‌های ویروسی کبد است. در اثر این بیماری کبد بیمار دچار فیروز می‌شود. فیروز کبد در طی مراحل پیشرفت کرده و می‌تواند منجر به مرگ بیمار شود. بیوپسی کبد یک روش استاندارد طلایی برای شناسایی مرحله فیروز کبد در بیماران مبتلا به CHB است که استفاده از آن با مشکلات فراوانی همراه است. بنابراین استفاده از روش‌های غیرتجاری برای تشخیص سطح پیشرفت CHB در اولویت است.

برخی از پارامترهای آزمایشگاهی دارای ارتباط معناداری با سطح پیشرفت فیروز کبد در بیماران CHB هستند [۴۵،۴۴،۱۰]. بدین ترتیب در این پژوهش با بهره‌گیری از پارامترهای دموگرافیک و بالینی بیماران و با استفاده از روش‌های یادگیری ماشین و شبکه عصبی سطح فیروز کبد برای بیماران CHB پیش‌بینی شد و احتمال تغییر وضعیت بیمار از یک سطح به سایر سطوح فیروز کبد با استفاده از ماتریس انتقال محاسبه شد.

در مطالعه حاضر از بین الگوریتم‌های استفاده شده، درخت تصمیم‌گیری بالاترین مقدار دقت، فراخوانی و صحت را برای پیش‌بینی سطح فیروز کبد ارائه داد (دقت و فراخوانی ۱۰۰٪). این نتیجه مشابه به مطالعه Ayeledeen و همکاران است [۴۶]. در این مطالعه از داده‌های ۱۰۰ بیمار استفاده شده است که توسط بخش بیوشیمی و بیولوژی مولکولی بیمارستان Kasr Alainy دانشگاه قاهره تشخیص داده شده‌اند که مبتلا به بیماری مزمن هپاتیت C هستند. بر اساس نتایج این مطالعه، درخت تصمیم‌گیری مقدار صحت بالاتری (۹۳/۷٪) را نسبت به تحقیقات مشابه برای پیش‌بینی مرحله فیروز کبد برای بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن C ارائه داده است. همچنین نتیجه مطالعه Hashem و همکاران [۴۱] هم با نتیجه پژوهش حاضر مطابقت دارد. در این مطالعه Hashem و همکاران از داده‌های ۳۹۵۶۷ بیمار هپاتیت مزمن C استفاده کردند که این داده‌ها مربوط به یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر در کشور مصر بوده است و در پایگاه داده کمیته ملی مصر برای کنترل هپاتیت ویروسی در برنامه ملی درمان بیماران هپاتیت مزمن C در مصر ثبت شده است. در این مطالعه با استفاده از رویکردهای یادگیری ماشین مانند درخت تصمیم و الگوریتم‌های تکاملی مانند الگوریتم ژنتیک و الگوریتم بهینه‌سازی ازدحام ذرات (Particle Swarm Optimization) به پیش‌بینی فیروز کبد پیشرفته در بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن در کشور مصر پرداخته‌اند که الگوریتم درخت تصمیم‌گیری بهترین مقدار صحت را برای این پیش‌بینی ارائه داده است. صحت و دقت بالای الگوریتم درخت

تصمیم‌گیری در این پژوهش با نتیجه مطالعه Podgorelec و همکاران مطابقت دارد [۴۷]. در بررسی کاربرد درخت تصمیم‌گیری در حوزه پزشکی Podgorelec و همکاران دریافتند که درخت تصمیم‌گیری یک روش قابل اعتماد و موثر در تشخیص‌های پزشکی است که صحت بالا به همراه ارائه نمایشی ساده از دانش جمع‌آوری شده را فراهم می‌آورد. نتیجه مطالعه منتظری و همکاران [۴۸] که از روش‌های دسته‌بندی AdaBoost، Tree Random Forest 1NN، Naïve Bayse و SVM برای پیش‌بینی بیماری کبد استفاده شده است هم با نتیجه پژوهش حاضر هم‌راستا است. این مطالعه با استفاده از داده‌های سوابق ۵۸۳ بیمار ثبت شده در سال ۲۰۱۳ در دانشگاه کالیفرنیا انجام شده است. در نهایت میزان دقت مدل Tree Random Forest 1NN از سایر مدل‌ها بیش‌تر (۷۲٪) با سطح زیر منحنی ۰/۷۲ بوده است.

بعد از درخت تصمیم‌گیری شبکه عصبی با صحت ۹۹/۳۵٪ بهترین عملکرد را در تشخیص سطح فیروز کبد برای بیماران مبتلا به CHB داشته است. شباهت عملکردی و ساختاری شبکه عصبی به سیستم‌های عصبی بیولوژیکی آن را برای مدیریت مسائل بیولوژیکی پیچیده غیرخطی مناسب کرده است و همین امر موجب موفقیت بالای شبکه عصبی در پیش‌بینی پیامدهای (Outcome) بالینی شده است [۴۹،۱۰]. این نتیجه با مطالعه Yarasuri و همکاران [۵۰] هم‌راستا است. این پژوهش که با استفاده از یک مجموعه داده از مخزن UCI انجام شده است. از روش‌های مختلف یادگیری ماشین مورد استفاده در این مطالعه شامل SVM، k- نزدیک‌ترین همسایه و شبکه عصبی مصنوعی، بهترین عملکرد را شبکه عصبی مصنوعی با صحت ۹۶٪ برای تشخیص بیماری هپاتیت داشته است.

در این مطالعه کم‌ترین میزان صحت در پیش‌بینی سطح فیروز کبد در بیماران CHB مربوط به الگوریتم SVM است. با توجه به این‌که الگوریتم SVM به‌طور ذاتی برای مسائل طبقه‌بندی دودویی بهترین کارایی را دارد [۵۱]، در این پژوهش که هدف طبقه‌بندی چندکلاسه (Multi-class classification) سطح فیروز کبد است (طبقه‌بندی سطح فیروز کبد در سطوح F1 تا F4) این الگوریتم با صحت بالایی عمل نکرده است.

دقت مدل Naïve Bayes به‌طور میانگین برای چهار مرحله بیماری هپاتیت B برابر ۹۹/۴۷٪ است. این امر به دلیل این است که مدل Naïve Bayes، ۱۰ مورد از ۱۳۸۵ مورد پیش‌بینی شده را به اشتباه طبقه‌بندی کرده است و در واقع این ۱۰ مورد مربوط به کلاس‌های دیگر بوده‌اند. به عبارتی دیگر، مدل Naïve Bayes نسبت به مدل‌های شبکه عصبی و SVM درصد بیش‌تری از افرادی که در هر یک از مراحل فیروز کبد طبقه‌بندی کرده در

سه بیماری HIV، سل و هپاتیت B استفاده کرده است. نتایج ماتریس انتقال این مطالعه از نظر تغییر وضعیت افراد مبتلا به بیماری با نتایج پژوهش حاضر هم‌سو نیست؛ زیرا براساس نتایج این مطالعه افرادی که به بیماری هپاتیت B مبتلا می‌شوند با احتمال بالاتری در همان وضعیت باقی می‌مانند و با احتمال کمی به وضعیت مصون یافته پس از بهبودی یا فوت شده منتقل می‌شوند. اما نتایج مربوط به افراد مستعد به بیماری در این مطالعه با پژوهش حاضر هم‌راستا است؛ زیرا در این مطالعه هم افرادی که مستعد ابتلا به بیماری هپاتیت B هستند با احتمال خیلی کمی به وضعیت مبتلا به بیماری منتقل می‌شوند. هم‌چنین مطالعه مددی‌زاده و همکاران [۲۲] ماتریس انتقال را با استفاده از مدل مخفی مارکوف برای حالات مختلف بیماری‌های کبدی شامل کبد چرب، بیماری هپاتیت مزمن، هپاتیت حاد، سرطان کبد و سیروز کبد محاسبه کردند. این پژوهش با استفاده از داده‌های پرونده ۱۱۴۳ بیمار مبتلا به بیماری‌های مختلف کبدی در بیمارستان افضلی‌پور کرمان انجام شد. در این مطالعه هم نتایج ماتریس انتقال برای افراد مبتلا به سرطان کبد و سیروز کبد با نتایج مطالعه حاضر هم‌راستا نیست؛ زیرا افرادی که به سرطان کبد و سیروز کبد مبتلا می‌شوند با احتمال بالاتری در همان وضعیت باقی می‌مانند. اما نتایج ماتریس انتقال برای افراد مبتلا به کبد چرب که نسبت به سایر بیماری‌های در نظر گرفته شده ساده‌تر است با نتایج پژوهش حاضر هم‌راستا است؛ زیرا در این مطالعه هم افراد مبتلا به کبد چرب با احتمال خیلی کمی به بیماری هپاتیت مزمن و حاد کبد مبتلا می‌شوند و بیماری آن‌ها پیشرفت پیدا می‌کند.

پیش‌بینی سطح فیروز کبد در بیماران CHB با استفاده از الگوریتم‌های یادگیری عمیق (Deep learning) و مقایسه عملکرد این نوع از الگوریتم‌ها با الگوریتم‌های یادگیری ماشین معمول و هم‌چنین استفاده از الگوریتم‌های یادگیری عمیق برای پیش‌بینی احتمال جابه‌جایی بیمار با یک سطح فیروز خاص به سطوح دیگر می‌تواند در کارهای آینده مورد توجه قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

از دانشگاه علوم پزشکی تهران جهت حمایت از انجام این پژوهش کمال تشکر و قدردانی را داریم.

مشارکت و نقش نویسندگان

نقش هر یک از نویسندگان این مقاله به شرح زیر است: مژگان تنهاپور: پیاده‌سازی مدل‌ها، آنالیز و تفسیر نتایج و نگارش نسخه اولیه مقاله، لیلا کیخا: مشارکت در طراحی مقاله، کیوان معقولی: نظارت بر پیاده‌سازی مدل‌ها و آنالیز و تفسیر

واقعیت هم آن افراد مرحله پیشرفت فیروز کبدشان همان بوده است (دقت)، هم‌چنین درصد بیش‌تری از موارد متعلق به هر مرحله از فیروز کبد را به‌درستی در همان مرحله تشخیص داده است (فراخوانی).

از محدودیت‌های پژوهش حاضر در نظر گرفتن دو سطح فیروز F0 و F1 در یک کلاس است. در صورت تفکیک قائل شدن بین این دو سطح از فیروز کبد که یکی به معنی عدم وجود فیروز (F0) و دیگری به معنی فیروز بدون سپتا است (F1)، می‌توان پیش‌بینی دقیق‌تری در سطوح فیروز ناچیز کبد داشت. با توجه به این‌که میزان پیشرفت فیروز کبد در بیماری CHB با استفاده از مجموعه‌ای از پارامترهای آزمایشگاهی قابل شناسایی است، در این پژوهش با استفاده از روش‌های یادگیری ماشین سعی شد تا با بهره‌گیری از فاکتورهای سن، مقدار پلاکت خون، AST و ALT مرحله کنونی فیروز کبد بیمار پیش‌بینی شود و هم‌چنین با استفاده از ماتریس انتقال، احتمال انتقال بیمار به مراحل دیگر محاسبه شود. بر اساس نتایج این پژوهش درخت تصمیم‌گیری بهترین روش برای تشخیص وضعیت کنونی بیمار با صحت ۱۰۰٪ بود. سپس به ترتیب هر یک از روش‌های شبکه عصبی و Naïve Bayes دارای بهترین صحت (حدود ۹۹٪) بودند و بدترین عملکرد مربوط به مدل SVM با مقدار حدود ۳۵٪ بود. نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که با بهره‌گیری از روش‌های محاسباتی می‌توان بدون استفاده از روش‌های تهاجمی با دقت بالایی میزان پیشرفت یا بهبود فیروز کبد را برای بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن پیش‌بینی کرد.

در پژوهش حاضر نتایج ماتریس انتقال با استفاده از نرم‌افزار Rapid Miner به منظور پیش‌بینی احتمال تغییر وضعیت پیشرفت یا بهبود بیماری هپاتیت B در بیماران به‌دست آمد. در این مقاله بر اساس معیار امتیازبندی METAVIR چهار وضعیت برای بیماری هپاتیت B شامل فیروز ناچیز، فیروز با سپتای کم، سپتای زیاد اما بدون التهاب شدید کبد و التهاب شدید کبد در نظر گرفته شد. بر اساس مجموعه داده مورد استفاده در پژوهش حاضر، بیمارانی که مبتلا به سپتای زیاد اما بدون التهاب شدید هستند با احتمال بیش‌تری به وضعیت فیروز با سپتای کم بهبود پیدا می‌کنند و بیمارانی که در وضعیت فیروز ناچیز هستند با احتمال خیلی کمی به وضعیت التهاب شدید کبد مبتلا می‌شوند. در مطالعه Twumasi و همکاران [۵۲] ماتریس انتقال با استفاده از مدل زنجیره مارکوف برای محاسبه احتمال انتقال وضعیت بیمار در سه وضعیت شامل مستعد بیماری، بیمار و مصون شده پس از بهبودی یا فوت شده (SIR) محاسبه شده است. این مطالعه از داده‌های کوهورت یک بیمارستان منطقه‌ای در کشور غنا از ژانویه تا دسامبر سال ۲۰۱۶ برای محاسبه ماتریس انتقال برای

[14] Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HL, Chien RN, Liu CJ, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatology* 2012; 6: 531-561.

<https://doi.org/10.1007/s12072-012-9365-4>

<https://doi.org/10.1007/s12072-012-9386-z>

[15] European Association For The Study Of The Liver.

EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185.

<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>

PMid:22436845

[16] Sung J, Tsoi K, Wong V, Li K, Chan H. Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1067-1077.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03816.x>

PMid:18657133

[17] Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013; 381: 468-475.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61425-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61425-1)

PMid:23234725

[18] Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2010; 52: 886-893.

<https://doi.org/10.1002/hep.23785>

PMid:20683932

[19] Tian J, Smith G, Guo H, Liu B, Pan Z, Wang Z, et al. Modular machine learning for Alzheimer's disease classification from retinal vasculature. *Sci Rep* 2021; 11: 1-11.

<https://doi.org/10.1038/s41598-020-80312-2>

PMid:33420208 PMCID:PMC7794289

[20] Elhoseny M, Mohammed MA, Mostafa SA, Abdulkareem KH, Maashi MS, Garcia-Zapirain B, et al. A new multi-agent feature wrapper machine learning approach for heart disease diagnosis. *Comput Mater Contin* 2021; 67: 51-71.

<https://doi.org/10.32604/cmc.2021.012632>

[21] Battineni G, Sagaro GG, Chinatalapudi N, Amenta F. Applications of machine learning predictive models in the chronic disease diagnosis. *J Pers Med* 2020; 10: 21.

<https://doi.org/10.3390/jpm10020021>

PMid:32244292 PMCID:PMC7354442

[22] Madadzadeh F, Montazeri M, Bahrampour A. Predicting of liver disease using hidden markov model. *Razi J Med Sci* 2016; 23: 66-74. (Persian)

[23] Attia IM. New method utilizing continuous time markov Chains to analyze evolution in the nine states model of non-alcoholic fatty liver disease. *IEEE* 2021; 1-9.

[24] Bzdok D, Altman N, Krzywinski M. Statistics versus machine learning. *Nat Methods* 2018; 15: 233-234.

<https://doi.org/10.1038/nmeth.4642>

PMid:30100822 PMCID:PMC6082636

[25] Kaggle. 2019. <https://www.kaggle.com/>.

[26] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996; 24: 289-293.

<https://doi.org/10.1002/hep.510240201>

PMid:8690394

[27] Park BK, Park YN, Ahn SH, Lee KS, Chon CY, Moon YM, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 383-388.

<https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.04857.x>

PMid:17295771

[28] Cao Y, Hu ZD, Liu XF, Deng AM, Hu CJ. An MLP classifier for prediction of HBV-induced liver cirrhosis using routinely available clinical parameters. *Dis Markers* 2013; 35: 653-660.

<https://doi.org/10.1155/2013/127962>

PMCID:PMC3834663

[29] Cao X, Shang QH, Chi XL, Zhang W, Xiao HM, Sun MM, et al. Serum N-glycan markers for diagnosing liver fibrosis induced by hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1067.

نتایج، شراره رستم نیاکان کلهری: ایده و طراحی مطالعه، جمع‌آوری داده، نظارت بر پیاده‌سازی مدل‌ها، آنالیز و تفسیر نتایج. شراره رستم نیاکان کلهری و کیوان معقولی نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تایید نمودند.

منابع

[1] Chen EQ, Zeng F, Zhou LY, Tang H. Early warning and clinical outcome prediction of acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11964.

<https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i42.11964>

PMid:26576085 PMCID:PMC4641118

[2] Pattyn J, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis B Vaccines. *J Infect Dis* 2021; 224: S343-S351.

<https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa668>

PMid:34590138 PMCID:PMC8482019

[3] A'zami M, Nikpey S, Pakzad I, Sayehmiri K. Effects of immunization to hepatitis B vaccine in Iranian health staff: A systematic review and meta-analysis study. *Koomesh* 2016; 17: 789-795. (Persian).

<https://doi.org/10.5812/hepatmon.37781>

[4] Saffar MJ, Rezai MS. Long-term antibody response and immunologic memory in children immunized with hepatitis B vaccine at birth. *Koomesh* 2004; 5: 63-72. (Persian).

[5] Brouwer WP, van der Meer A, Boonstra A, Plompen EP, Pas SD, de Knecht RJ, et al. Prediction of long-term clinical outcome in a diverse chronic hepatitis B population: Role of the PAGE-B score. *J Viral Hepat* 2017; 24: 1023-1031.

<https://doi.org/10.1111/jvh.12727>

PMid:28544398

[6] Philips CA, Rajesh S, Nair DC, Ahamed R, Abduljaleel JK, Augustine P. Hepatocellular carcinoma in 2021: an exhaustive update. *Cureus* 2021; 13: e19274.

<https://doi.org/10.7759/cureus.19274>

[7] Keltch B, Lin Y, Bayrak C. Comparison of AI techniques for prediction of liver fibrosis in hepatitis patients. *J Med Syst* 2014; 38: 1-8.

<https://doi.org/10.1007/s10916-014-0060-y>

PMid:24957386

[8] Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 475.

<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i2.475>

PMid:24574716 PMCID:PMC3923022

[9] Neuberger J, Cain O. The need for alternatives to liver biopsies: non-invasive analytics and diagnostics. *Hepat Med* 2021; 13: 59.

<https://doi.org/10.2147/HMER.S278076>

PMid:34163263 PMCID:PMC8214024

[10] Wang D, Wang Q, Shan F, Liu B, Lu C. Identification of the risk for liver fibrosis on CHB patients using an artificial neural network based on routine and serum markers. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 1-8.

<https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-251>

PMid:20735842 PMCID:PMC2939639

[11] Wai CT, Cheng CL, Wee A, Dan YY, Chan E, Chua W, et al. Non-invasive models for predicting histology in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2006; 26: 666-672.

<https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2006.01287.x>

[12] Mohamadnejad M, Montazeri G, Fazlollahi A, Zamani F, Nasiri J, Nobakht H, et al. Noninvasive markers of liver fibrosis and inflammation in chronic hepatitis B-virus related liver disease. *Am J Gastroenterol* 2006; p. 2537-2545.

<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00788.x>

PMid:17029616

[13] Fung J, Lai CL, Fong DY, Yuen JCH, Wong DK, Yuen MF. Correlation of liver biochemistry with liver stiffness in chronic hepatitis B and development of a predictive model for liver fibrosis. *Liver Int* 2008; 28: 1408-1416.

<https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01784.x>

- [43] Khan DA, Fatima-Tuz-Zuhra KF, Mubarak A. Evaluation of diagnostic accuracy of APRI for prediction of fibrosis in hepatitis C patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2008; 20: 122-126.
- [44] Parikh P, Ryan JD, Tsochatzis EA. Fibrosis assessment in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. *Ann Transl Med* 2017; 5. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.01.28> PMID:28251119 PMCID:PMC5326648
- [45] Lee J, Kim M, Kang S, Kim J, Uh Y, Yoon K, et al. The gamma-glutamyl transferase to platelet ratio and the FIB-4 score are noninvasive markers to determine the severity of liver fibrosis in chronic hepatitis B infection. *Br J Biomed Sci* 2018; 75: 128-132. <https://doi.org/10.1080/09674845.2018.1459147> PMID:29893189
- [46] Ayeldeen H, Shaker O, Ayeldeen G, Anwar KM, editors. Prediction of liver fibrosis stages by machine learning model: A decision tree approach. *Proceeding of 2015 Third World Conference on Complex Systems (WCCS)*; 2015 May 23-25; Marrakech, Morocco. New York: IEEE. <https://doi.org/10.1109/ICoCS.2015.7483212>
- [47] Podgorelec V, Kokol P, Stiglic B, Rozman I. Decision trees: an overview and their use in medicine. *J Med Syst* 2002; 26: 445-463. <https://doi.org/10.1023/A:1016409317640> PMID:12182209
- [48] Montazeri M, Montazeri M. Machine learning models for predicting the diagnosis of liver disease. *Koomesh* 2014; 16: 53-59. (Persian).
- [49] Hou Y, Zhang Q, Gao F, Mao D, Li J, Gong Z, et al. Artificial neural network-based models used for predicting 28-and 90-day mortality of patients with hepatitis B-associated acute-on-chronic liver failure. *BMC Gastroenterol* 2020; 20: 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01191-5> PMID:32188419 PMCID:PMC7081680
- [50] Yarasuri VK, Indukuri GK, Nair AK, editors. Prediction of hepatitis disease using machine learning technique. *Proceeding of 2019 Third International conference on I-SMAC (IoT in Social, Mobile, Analytics and Cloud) (I-SMAC)*; 2019 Dec. 12 - 14; Coimbatore, India. New York: IEEE. <https://doi.org/10.1109/I-SMAC47947.2019.9032585>
- [51] Islam B, Mahmud F, Hossain A, editors. High performance facial expression recognition system using facial region segmentation, fusion of HOG & LBP features and multiclass SVM. *Proceeding of 10th International Conference on Electrical and Computer Engineering (ICECE)*; 2018 Dec. 20-22; BUET, Dhaka, Bangladesh. New York: IEEE. <https://doi.org/10.1109/ICECE.2018.8636780> PMCID:PMC6030569
- [52] Twumasi C, Asiedu L, Nortey EN. Markov chain modeling of HIV, tuberculosis, and Hepatitis B Transmission in Ghana. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2019; 2019: 9362492. <https://doi.org/10.1155/2019/9362492> PMID:31827507 PMCID:PMC6886314
- <https://doi.org/10.3748/wig.v26.i10.1067> PMID:32205997 PMCID:PMC7080998
- [30] Ding R, Zhou X, Huang D, Wang Y, Li X, Yan L, et al. Predictive performances of blood parameter ratios for liver inflammation and advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B infection. *Biomed Res Int* 2021; 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6644855> PMID:33937406 PMCID:PMC8055419
- [31] Chen Y, Gong J, Zhou W, Jie Y, Li Z, Chong Y, et al. A novel prediction model for significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Biomed Res Int* 2020; 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/6839137> PMID:32695818 PMCID:PMC7368191
- [32] Ertel W. *Introduction to artificial intelligence*. New York: Springer; 2018. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-58487-4>
- [33] Su J, Zhang H, editors. A fast decision tree learning algorithm. *Proceeding of 21th national conference on artificial intelligence* 2006 Jul. 16-20; Boston, Massachusetts: American Association for Artificial Intelligence.
- [34] Maind SB, Wankar P. Research paper on basic of artificial neural network. *Int J Rec Innovat Trends Comput Commun* 2014; 2: 96-100.
- [35] Guenther N, Schonlau M. Support vector machines. *Stata J* 2016; 16: 917-937. <https://doi.org/10.1177/1536867X1601600407>
- [36] Campbell C, Ying Y. Learning with support vector machines. In: Brachman R, Technion-Cornell J, Rossi F, Stone P, editors. *Synthesis lectures on artificial intelligence and machine learning*. 5. California: morgan and claypool; 2011. p. 1-95. <https://doi.org/10.2200/S00324ED1V01Y201102AIM010>
- [37] Ashenden PJ. *Transition Matrix*: Science Direct; 2008. <https://www.sciencedirect.com/topics/computer-science/transition-matrix>.
- [38] Andrilli S. *Transition Matrix*: Science Direct; 2016. <https://www.sciencedirect.com/topics/mathematics/transition-matrix>.
- [39] Shortliffe EH, Shortliffe EH, Cimino JJ, Cimino JJ. *Biomedical informatics: computer applications in health care and biomedicine*. New York: Springer; 2014. <https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4474-8>
- [40] French METAVIR Cooperative Study Group, Bedossa P. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994; 20: 15-20. [https://doi.org/10.1016/0270-9139\(94\)90128-7](https://doi.org/10.1016/0270-9139(94)90128-7) <https://doi.org/10.1002/hep.1840200104>
- [41] Hashem S, Esmat G, Elakel W, Habashy S, Raouf SA, Elhefnawi M, et al. Comparison of machine learning approaches for prediction of advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform* 2017; 15: 861-868. <https://doi.org/10.1109/TCBB.2017.2690848> PMID:28391204
- [42] Chen Y, Luo Y, Huang W, Hu D, Zheng RQ, Cong SZ, et al. Machine-learning-based classification of real-time tissue elastography for hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Comput Biol Med* 2017; 89: 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2017.07.012> PMID:28779596

Determining the progression stages of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B

Mozhgan Tanhapour (Ph.D Candidate)¹, Leila Keikha (Ph.D)², Keivan Maghooli (Ph.D)³, Sharareh Rostam Niakan Kalhori (Ph.D)^{*4,5}

1 – Dept. of Medical Informatics, School of Allied Medical Science, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Dept. of Library and Information Science, Faculty of Medical Science, Zahedan University of Medical Science, Zahedan, Iran

3- Dept. of Biomedical Engineering, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

4- Dept. of Health Information Management, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5- Peter L. Reichertz Institute for Medical Informatics of TU Braunschweig and Hannover Medical School, Braunschweig, Germany

* Corresponding author. +98-21-88982886

sh-miakank@sina.tums.ac.ir

Received: 1 Oct 2021; Accepted: 18 Apr 2022

Introduction: Chronic hepatitis B (CHB) leads to liver fibrosis, its failure, and death in the long term. The stage of fibrosis in CHB patients can also be detected based on the biochemical markers. The aim of this study was to predict the state of liver fibrosis in CHB patients and determine the possibility of patients shifting from a given state to another one.

Materials and Methods: This study is a cross-sectional study conducted in 2021. Age, blood platelet count, AST, and ALT enzymes were used as the input variable to create predictive models. Predictive models were Decision Tree (DT), Naïve Bayes, Support Vector Machine (SVM), and Neural Network (NN). The probability of a patient shifting from a given stage of fibrosis to another was calculated using the transition matrix. The 10-fold cross-validation was used to ensure the generalization of predictive models.

Results: The DT had the best precision, recall, and accuracy (100%) among developed algorithms to predict the stage of fibrosis in CHB patients. The NN was the second most efficient algorithm. Its accuracy and mean square error was 99.35 ± 0.60 and 0.058 ± 0.025 , respectively. Besides, SVM had the lowest recall, precision, and accuracy values. Based on the transition matrix results, there is a very low probability that the patients with non-significant fibrosis state shifted to the cirrhosis state.

Conclusion: Computational approaches like machine learning algorithms are the non-invasive way to predict the fibrosis state in CHB patients efficiently.

Keywords: Chronic Hepatitis B, Fibrosis, Machine learning, Decision Tree