

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه صنعتی اصفهان
دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر

پیش‌بینی انواع تداخلات دارویی با استفاده از روش‌های یادگیری عمیق

کارشناسی ارشد مهندسی کامپیوتر - هوش مصنوعی

سید حمید طباطبائی

استاد راهنما

دکتر مهران صفایانی

۱۴۰۳



دانشگاه صنعتی اصفهان

دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته مهندسی کامپیوتر – هوش مصنوعی

سید حمید طباطبائی

تحت عنوان

پیش بینی انواع تداخلات دارویی با استفاده از روش های یادگیری عمیق

در تاریخ ۱۴۰۳/۱۰/۲۴ توسط کمیته تخصصی زیر مورد بررسی و تصویب نهایی قرار گرفت:

دکتر مهران صفایانی

۱ - استاد راهنمای پایان نامه

دکتر سید جلال ذهبی

۲ - استاد داور

دکتر بهزاد نظری

سرپرست تحصیلات تکمیلی دانشکده

تشکر و قدردانی

با تمام وجود از استاد راهنمای گرامی‌ام، جناب آقای دکتر مهران صفایانی، سپاسگزارم. راهنمایی‌ها و حمایت‌های بی‌دریغ ایشان در تمام مراحل این پژوهش به من کمک کرد تا این مسیر را با موفقیت طی کنم. صبر، دقت و توجهی که همیشه به من داشتند، برایم بسیار ارزشمند بود.

همچنین از خانواده عزیزم که همواره در کنارم بودند و با حمایت‌های بی‌پایان‌شان به من انگیزه دادند، صمیمانه تشکر می‌کنم. حضور شما در کنارم باعث شد حتی در لحظات دشوار هم انگیزه‌ام را حفظ کنم و به هدفم نزدیک‌تر شوم. برای تمام محبت‌ها و حمایت‌های بی‌پایان‌تان، بی‌نهایت سپاسگزارم.

کلیه حقوق مالکیت مادی و معنوی مربوط به این
پایان نامه متعلق به دانشگاه صنعتی اصفهان و
پدیدآورندگان است. این حقوق توسط دانشگاه
صنعتی اصفهان و بر اساس خط مشی مالکیت
فکری این دانشگاه، ارزش گذاری و سهم بندی
خواهد شد. هر گونه بهره برداری از محتوا،
نتایج یا اقدام برای تجاری سازی دستاوردهای
این پایان نامه تنها با مجوز کتبی دانشگاه صنعتی
اصفهان امکان پذیر است.

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فهرست مطالب	هفت
فهرست شکل ها	ده
فهرست جداول	یازده
چکیده	۱

فصل اول : مقدمه

۱-۱	پیش زمینه	۲
۲-۱	دامنه و محدودیت ها	۴
۱-۲-۱	منابع داده های مورد استفاده	۴
۲-۲-۱	تمرکز بر نوع خاصی از تداخلات دارویی	۴
۳-۲-۱	محدودیت های موجود در پیش بینی تداخلات دارویی	۵
۴-۲-۱	راه حل های پیشنهادی برای حل محدودیت ها	۵
۳-۱	ساختار پایان نامه	۷

فصل دوم : مفاهیم پایه و پیشینه پژوهش

۱-۲	مفاهیم پایه تداخلات دارویی	۹
۲-۲	روش های موجود برای شناسایی تداخلات دارویی	۱۰
۳-۲	کاربرد یادگیری ماشین در شناسایی تداخلات دارویی	۱۱
۱-۳-۲	روش های مبتنی بر شبکه های عصبی	۱۲
۲-۳-۲	روش های مبتنی بر گراف	۱۴
۳-۳-۲	روش های مبتنی بر مدل های مولد	۱۶
۴-۳-۲	روش های مبتنی بر ترکیب اطلاعات ساختاری و متنی	۱۷
۴-۲	شکاف تحقیقاتی	۱۹

فصل سوم : مدل پیشنهادی

۱-۳	مرور کلی مدل پیشنهادی	۲۳
۲-۳	جمع آوری و مدل سازی داده ها	۲۳
۱-۲-۳	منابع داده	۲۵

۲۶	۲-۲-۳ طبقه‌بندی تداخلات دارویی
۲۷	۳-۲-۳ تبدیل SMILES به گراف با استفاده از RDKit
۲۸	۴-۲-۳ مدل‌سازی ویژگی‌های شباهت دارویی
۳۰	۵-۲-۳ تبدیل ویژگی‌های متنی با استفاده از SciBERT
۳۱	۳-۳ ویژگی‌ها و معماری مدل پیشنهادی
۳۱	۱-۳-۳ مدل استخراج ویژگی و ادغام ویژگی‌ها
۳۲	۲-۳-۳ جزئیات شبکه توجه گراف در بخش ساختاری
۳۳	۳-۳-۳ جزئیات شبکه پرسپترون چندلایه در بخش‌های شباهت و متنی
۳۴	۴-۳-۳ پیش‌بینی تداخل دارویی
۳۵	۵-۳-۳ مزایای اشتراک‌گذاری پارامترها در بهبود عملکرد مدل
۳۷	۶-۳-۳ چالش‌ها و نوآوری‌های مدل پیشنهادی

فصل چهارم: نتایج

۴۰	۱-۴ سناریوهای ارزیابی مدل
۴۰	۱-۱-۴ سناریوی اول: اعتبارسنجی متقاطع K-Fold
۴۰	۲-۱-۴ سناریوی دوم: تقسیم‌بندی بر اساس داروها با داده‌های جدید در آزمون
۴۱	۳-۱-۴ سناریوی سوم: تقسیم‌بندی بر اساس داروها با هر دو دارو از مجموعه آزمون
۴۳	۲-۴ مقایسه با روش‌های موجود
۴۴	۱-۲-۴ نتایج در سناریوی اول
۴۵	۲-۲-۴ نتایج در سناریوی دوم
۴۶	۳-۲-۴ نتایج در سناریوی سوم
۴۷	۴-۲-۴ تحلیل مقایسه‌ای نتایج
۴۸	۳-۴ مطالعه تقطیعی
۴۹	۱-۳-۴ بررسی تأثیر ویژگی‌های مختلف در سناریوی اول
۵۱	۲-۳-۴ بررسی تأثیر ویژگی‌های مختلف در سناریوی دوم
۵۱	۳-۳-۴ بررسی تأثیر ویژگی‌های مختلف در سناریوی سوم
۵۳	۴-۳-۴ تحلیل جامع نتایج مطالعه تقطیعی
۵۴	۴-۴ تفسیر نتایج
۵۵	۵-۴ تحلیل رابطه شباهت و تداخلات دارویی
۵۶	۶-۴ چالش‌های موجود

فصل پنجم: نتیجه‌گیری و پیشنهادات برای کارهای آینده

۵۸	۱-۵ خلاصه یافته‌ها
۵۹	۲-۵ دستاوردها
۶۰	۳-۵ پیشنهادات برای تحقیقات آینده
۶۰	۱-۳-۵ بهبود پردازش داده‌های متنی

- ۵-۳-۲ بهینه‌سازی کاهش ابعاد ۶۱
- ۵-۳-۳ استفاده از اطلاعات ساختار سه‌بعدی داروها ۶۲
- ۵-۳-۴ بهبود معماری کلی مدل ۶۲

پیوست اول : انواع تداخلات دارویی

پیوست دوم : معیارهای ارزیابی

- ب-۱ دقت ۶۹
- ب-۲ بازخوانی ۷۰
- ب-۳ صحت ۷۲
- ب-۴ امتیاز F۱ ۷۳
- ب-۵ نتیجه‌گیری ۷۵

پیوست سوم : معادل‌های فارسی واژگان تخصصی

- مراجع ۷۸
- چکیده انگلیسی ۸۲

فهرست شکل‌ها

۱-۱	نمودار توزیع انواع تداخلات دارویی	۵
۱-۳	معماری مدل پیشنهادی برای پیش‌بینی تداخلات دارویی	۲۴
۲-۳	معماری مدل شبکه توجه گراف مورد استفاده در بخش پردازش ویژگی‌های ساختاری	۳۳
۳-۳	نمایش شماتیک اشتراک‌گذاری پارامترها در مدل پیشنهادی	۳۶
۱-۴	نحوه تقسیم‌بندی داده‌ها در سناریوی اول با استفاده از اعتبارسنجی متقاطع 5-Fold	۴۱
۲-۴	نحوه تقسیم‌بندی داده‌ها در سناریوی دوم	۴۲
۳-۴	نحوه تقسیم‌بندی داده‌ها در سناریوی سوم	۴۳
۴-۴	امتیاز F1 در انواع مختلف برای سناریو اول	۴۵
۵-۴	امتیاز F1 در انواع مختلف برای سناریو دوم	۴۷
۶-۴	امتیاز F1 در انواع مختلف برای سناریو سوم	۴۹

فهرست جداول

۲۰	۱-۲ مقایسه روش‌های مختلف یادگیری ماشین در شناسایی تداخلات دارویی
۴۴	۱-۴ مقایسه نتایج مدل پیشنهادی با سایر مدل‌ها در سناریوی اول
۴۶	۲-۴ مقایسه نتایج مدل پیشنهادی با سایر مدل‌ها در سناریوی دوم
۴۸	۳-۴ مقایسه نتایج مدل پیشنهادی با سایر مدل‌ها در سناریوی سوم
۵۰	۴-۴ تأثیر ترکیب‌های مختلف ویژگی بر عملکرد مدل در سناریوی اول
۵۲	۵-۴ تأثیر ترکیب‌های مختلف ویژگی بر عملکرد مدل در سناریوی دوم
۵۳	۶-۴ تأثیر ترکیب‌های مختلف ویژگی بر عملکرد مدل در سناریوی سوم
۵۶	۷-۴ تحلیل رابطه شباهت و تداخلات در داروهای منتخب
۶۴	آ-۱ انواع تداخلات دارویی
۷۷	ج-۱ واژه‌نامه تخصصی

چکیده

تداخلات دارویی یکی از چالش‌های مهم در حوزه پزشکی و داروسازی است که می‌تواند منجر به عوارض جانبی جدی و حتی مرگ‌ومیر شود. پیش‌بینی دقیق این تداخلات، به خصوص برای داروهای جدید، همچنان یک مسئله چالش‌برانگیز است. در این پژوهش، یک مدل یادگیری عمیق چندوجهی برای پیش‌بینی و دسته‌بندی تداخلات دارویی ارائه شده است که با ترکیب هوشمندانه سه نوع داده دارویی شامل ساختار مولکولی، شباهت‌های دارویی و اطلاعات متنی طراحی شده است. در این مدل، شبکه عصبی گرافی برای پردازش ساختار مولکولی، معیار جاکارد برای محاسبه شباهت‌ها، و مدل SciBERT برای استخراج اطلاعات متنی به کار گرفته شده است. ارزیابی مدل در قالب سه سناریوی مختلف با پیچیدگی‌های متفاوت انجام شده و نتایج نشان می‌دهند که مدل پیشنهادی به خصوص در شناسایی تداخلات برای داروهای شناخته شده، عملکرد بهتری نسبت به روش‌های موجود دارد. معماری چندوجهی این مدل امکان تعمیم‌پذیری به داروهای جدید را نیز فراهم می‌کند و می‌تواند در محیط‌های بالینی برای کمک به تصمیم‌گیری پزشکان و همچنین در فرآیند توسعه داروهای جدید مورد استفاده قرار گیرد.

کلمات کلیدی: تداخلات دارویی، یادگیری عمیق، شبکه عصبی گرافی، پردازش زبان طبیعی، داده‌کاوی، یادگیری چندوجهی، پیش‌بینی تداخلات، ایمنی دارویی

فصل اول

مقدمه

۱-۱ پیش‌زمینه

تداخلات دارویی (DDIs^۱) به تغییراتی در اثرات داروها اطلاق می‌شود که به دلیل مصرف هم‌زمان دو یا چند دارو رخ می‌دهند. امروزه استفاده از ترکیب داروها، به‌ویژه در درمان بیماری‌های پیچیده مانند سرطان و بیماری‌های مزمن، به یک روش رایج تبدیل شده است. اگرچه این رویکرد می‌تواند برای بیماران خاص و افرادی که از چندین بیماری به طور هم‌زمان رنج می‌برند مزایای درمانی داشته باشد، اما به دلیل عدم پیش‌بینی‌پذیری کامل تعاملات دارویی، خطر عوارض جانبی نامطلوب ناشی از ناسازگاری ترکیب داروها را افزایش می‌دهد [۱].

یکی از جدی‌ترین پیامدهای تداخلات دارویی، بروز واکنش‌های نامطلوب دارویی (ADR^۲) است. این عوارض جانبی غیرمنتظره در بیمارانی که از چند دارو به‌طور هم‌زمان استفاده می‌کنند، به‌ویژه در بیماران مسن، ممکن است شدت پیدا کند. بر اساس گزارش‌ها، سالانه بیش از ۳۰۰,۰۰۰ مرگ در ایالات متحده و اروپا به دلیل واکنش‌های نامطلوب دارویی گزارش می‌شود. تخمین زده می‌شود که تداخلات دارویی با ۳۰ درصد از تمام عوارض جانبی گزارش شده مرتبط باشد [۲] و از طرفی میزان بروز و مرگ‌ومیر در اثر تداخلات دارویی حدود ۳-۵٪ است [۳].

^۱Drug-Drug Interactions

^۲Adverse Drug Reactions

با توجه به پیچیدگی‌های موجود در شناسایی تداخلات دارویی و محدودیت‌های روش‌های سنتی شناسایی مانند بررسی‌های دستی و آزمایش‌های بیولوژیکی یا فارماکولوژیکی گسترده، نیاز به ابزارهای خودکار و مؤثر برای استخراج اطلاعات در این زمینه افزایش یافته است. این فرآیندهای سنتی زمان‌بر و نیازمند نیروی انسانی زیاد هستند، زیرا باید ترکیب‌های زیادی از داروها برای انجام آزمایش‌ها در نظر گرفته شوند. در نتیجه، روش‌های محاسباتی به عنوان یک جایگزین کم‌هزینه و مؤثر برای پیش‌بینی تداخلات دارویی بالقوه از طریق شناسایی الگوها از تداخلات دارویی شناخته‌شده مورد استفاده قرار می‌گیرند [۴].

روش‌های محاسباتی موجود را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد: روش‌های مبتنی بر داده‌کاوی متنی و روش‌های مبتنی بر یادگیری ماشین. روش‌های مبتنی بر داده‌کاوی متنی روابط دارو-دارو را از متون علمی، پایگاه‌های داده بیمه، سوابق پزشکی الکترونیکی، و سیستم گزارش‌دهی عوارض جانبی دارویی FDA^۱ استخراج می‌کنند؛ این روش‌ها در ساخت مجموعه‌داده‌های مرتبط با تداخلات دارویی مؤثر هستند. با این حال، این روش‌ها قادر به شناسایی تداخلات دارویی ناشناخته یا پتانسیل تداخلات دارویی قبل از انجام درمان ترکیبی نیستند. در مقابل، روش‌های مبتنی بر یادگیری ماشین و هوش مصنوعی پتانسیل شناسایی تداخلات دارویی دیده‌نشده را برای اعتبارسنجی‌های تجربی بعدی دارند، چرا که می‌توانند دانش آموخته‌شده را به تداخلات دارویی غیرنشانه‌گذاری‌شده تعمیم دهند [۴، ۵].

روش‌های مبتنی بر یادگیری ماشین خود می‌توانند به سه دسته تقسیم شوند: روش‌های مبتنی بر شبکه عصبی عمیق (DNN^۲)، روش‌های مبتنی بر گراف دانش، و روش‌های مبتنی بر ساختار مولکولی. روش‌های مبتنی بر شبکه عصبی عمیق ابتدا داروها را به‌عنوان بردارهای ویژگی دست‌ساز بر اساس ویژگی‌های دارویی، مانند پروفایل‌های شباهت ساختاری، زیرساختارهای شیمیایی، اهداف و مسیرها، نمایش می‌دهند. سپس از این ویژگی‌ها برای آموزش یک شبکه عصبی عمیق به‌منظور پیش‌بینی تداخلات دارویی استفاده می‌کنند [۴]. با این حال، این روش‌ها نیازمند حجم زیادی از داده‌های آموزشی با کیفیت بالا هستند و در مواجهه با تداخلات نادر عملکرد ضعیفی از خود نشان می‌دهند [۶].

روش‌های مبتنی بر گراف دانش، داده‌های زیست‌پزشکی را به‌صورت گراف نمایش می‌دهند و از روش‌های مختلف خاص گراف مانند انتشار برچسب، تجزیه ماتریس و رمزنگارهای خودکار^۳ گراف برای تحلیل این داده‌ها استفاده می‌کنند. مزیت این روش‌ها این است که عملکرد مدل می‌تواند با استفاده از دانش زیست‌پزشکی خارجی تقویت شود. با این حال، این رویکردها نمی‌توانند به داروهایی که در مراحل اولیه توسعه قرار دارند

^۱Food and Drug Administration

^۲Deep Neural Network

^۳AutoEncoder

تعمیم داده شوند، زیرا تنها اطلاعات موجود در آن زمان، ساختار شیمیایی دارو است [۴].

روش‌های مبتنی بر ساختار مولکولی بر نمایش و تحلیل مستقیم ساختارهای شیمیایی داروها تمرکز می‌کنند. این روش‌ها با استفاده از نمایش‌های استاندارد مولکولی و استفاده از الگوریتم‌های یادگیری عمیق، الگوهای ساختاری مرتبط با تداخلات دارویی را شناسایی می‌کنند. مزیت این روش‌ها این است که می‌توانند حتی برای داروهای جدید که هنوز اطلاعات بالینی یا کتابخانه‌ای برای آن‌ها موجود نیست نیز مورد استفاده قرار گیرند، اما چالش اصلی آن‌ها در نظر نگرفتن سایر جنبه‌های مهم تداخلات دارویی مانند مسیرهای متابولیک است [۷].

علی‌رغم پیشرفت‌های چشمگیر در هر یک از این رویکردها، محدودیت‌های ذاتی هر روش نشان می‌دهد که استفاده از یک رویکرد ترکیبی که بتواند مزایای روش‌های مختلف را با هم ادغام کند، می‌تواند راهگشا باشد. این پژوهش با درک این نیاز، به دنبال ارائه یک روش چندوجهی است که از مزایای هر سه رویکرد بهره می‌برد. جزئیات این روش ترکیبی در فصل‌های بعدی به تفصیل مورد بحث قرار خواهد گرفت.

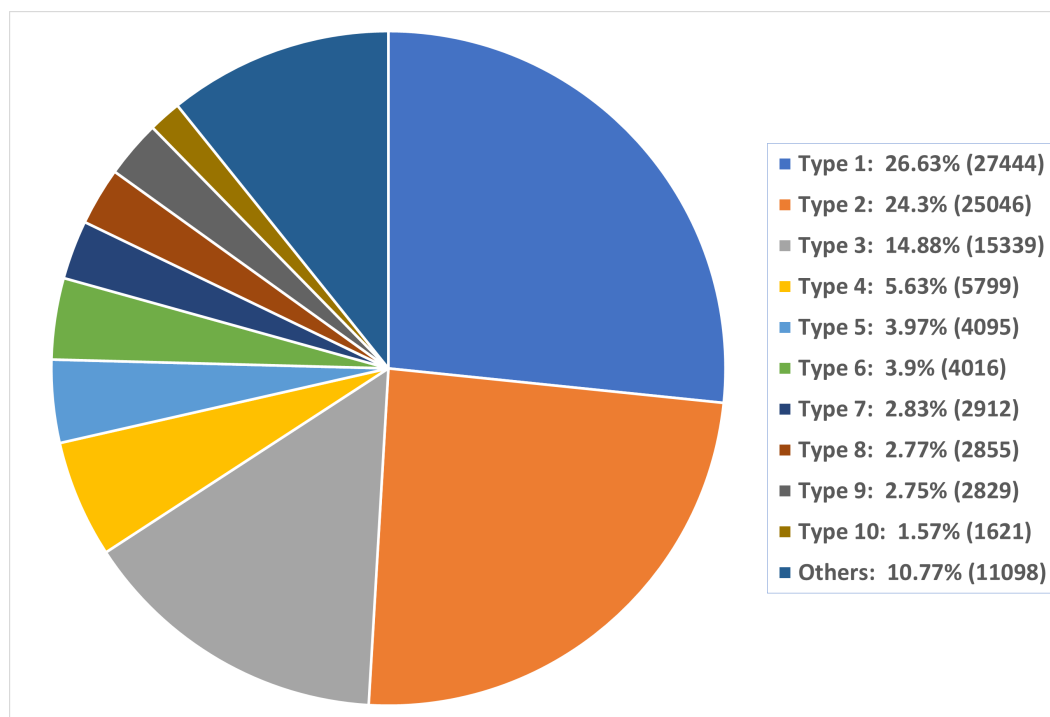
۱-۲ دامنه و محدودیت‌ها

۱-۲-۱ منابع داده‌های مورد استفاده

این تحقیق بر روی شناسایی و پیش‌بینی تداخلات دارویی (DDIs) از دو منبع اصلی داده‌ای استفاده کرده است. DrugBank یک پایگاه داده جامع است که اطلاعات مختلفی از داروها، اثرات درمانی، ساختار مولکولی و تداخلات دارویی آن‌ها را شامل می‌شود. در این تحقیق از این پایگاه داده به عنوان منبع اصلی برای شناسایی و مدل‌سازی تداخلات دارویی استفاده شده است. همچنین، KEGG^۱ به‌طور خاص برای تکمیل داده‌های مربوط به مسیرهای بیولوژیکی^۲ داروها استفاده شده است، چرا که DrugBank در این بخش داده‌های کاملی ندارد. KEGG به پژوهشگران این امکان را می‌دهد تا مسیرهای بیوشیمیایی و تعاملات دارویی را به‌طور جامع مدل‌سازی کنند [۸، ۹].

۱-۲-۲ تمرکز بر نوع خاصی از تداخلات دارویی

این تحقیق به پیش‌بینی ۶۵ نوع خاص از تداخلات دارویی می‌پردازد که این دسته‌بندی از مقاله [۱۰] استخراج شده است. در مقاله مذکور، تداخلات دارویی به ۸۶ دسته مختلف تقسیم شده‌اند، اما به دلیل محدودیت داده‌ها و نیازهای خاص پروژه، تنها ۶۵ نوع از این تداخلات که داده‌های کافی برای آن‌ها موجود بود، برای پیش‌بینی در نظر گرفته شدند.



شکل ۱-۱: نمودار توزیع انواع تداخلات دارویی

۳-۲-۱ محدودیت‌های موجود در پیش‌بینی تداخلات دارویی

با وجود پیشرفت‌های زیادی که در زمینه پیش‌بینی تداخلات دارویی با استفاده از روش‌های مبتنی بر یادگیری ماشین و شبکه‌های عصبی گرافی (GNN^۱) صورت گرفته است، همچنان چالش‌های زیادی وجود دارد. یکی از مشکلات عمده، کمبود داده‌های برجسته‌گذاری‌شده برای تداخلات دارویی نادر است. بسیاری از تداخلات دارویی نادر یا کمیاب هستند و از آنجا که این تداخلات در داده‌های آموزشی به‌طور کافی نمایان نشده‌اند، پیش‌بینی آن‌ها با دقت بالا بسیار دشوار است. شکل ۱-۱ به خوبی این عدم تعادل در توزیع داده‌های تداخلات دارویی را نشان می‌دهد. سه نوع اول تداخلات دارویی بیش از ۶۵ درصد از کل داده‌ها را تشکیل می‌دهند، در حالی که بسیاری از انواع دیگر تداخلات دارویی سهم بسیار کمی از داده‌ها را به خود اختصاص داده‌اند. این موضوع منجر به سوگیری مدل‌ها می‌شود و موجب می‌گردد که مدل‌ها تنها به تداخلات رایج توجه کرده و در پیش‌بینی تداخلات نادر دقت کمتری داشته باشند [۱۱].

۴-۲-۱ راه‌حل‌های پیشنهادی برای حل محدودیت‌ها

برای غلبه بر محدودیت‌های موجود در پیش‌بینی تداخلات دارویی و بهبود دقت و کارایی مدل، راه‌حل‌های مختلفی در این پژوهش پیشنهاد و پیاده‌سازی شده است. این راه‌حل‌ها به‌منظور رفع چالش‌هایی نظیر داده‌های

^۱Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

^۲Pathway

^۱Graph Neural Network

نامتوازن، دشواری در تعمیم مدل به داروهای جدید، و بهبود تفسیرپذیری نتایج ارائه شده‌اند.

اولین راه‌حل اساسی در این پژوهش استفاده از معماری چندوجهی است. این معماری به‌منظور مقابله با محدودیت‌های موجود در داده‌ها و پوشش طیف وسیعی از تداخلات دارویی طراحی شده است. در این مدل، از سه نوع داده مختلف استفاده می‌شود که به‌طور همزمان پردازش و ترکیب می‌شوند. ویژگی‌های ساختاری مولکول‌ها با استفاده از شبکه عصبی گرافی پردازش می‌شوند، شباهت‌های دارویی از جنبه‌های مختلف محاسبه می‌شوند، و اطلاعات متنی از منابع علمی با مدل‌های زبانی پیشرفته تحلیل می‌گردند [۶].

برای اطمینان از عملکرد مدل در شرایط مختلف و ارزیابی قابلیت تعمیم آن، سه سناریوی متفاوت برای تقسیم‌بندی داده‌ها به مجموعه‌های آموزش و آزمون طراحی شده است. سناریوی اول از اعتبارسنجی متقاطع استفاده می‌کند که در آن داده‌ها به صورت تصادفی به بخش‌های آموزش و آزمون تقسیم می‌شوند. در سناریوی دوم، برخی داروها به طور کامل از مجموعه آموزش کنار گذاشته شده و فقط در مجموعه آزمون استفاده می‌شوند تا توانایی مدل در تعمیم به داروهای جدید ارزیابی شود. در سناریوی سوم، که چالش‌برانگیزترین حالت است، زوج‌های دارویی کاملاً جدید که هیچ‌کدام از داروهای آن‌ها در مجموعه آموزش حضور نداشته‌اند، برای آزمون مدل استفاده می‌شوند [۱۲]. این سناریوهای مختلف تضمین می‌کنند که مدل در شرایط واقعی و برای پیش‌بینی تداخلات دارویی ناشناخته نیز کارایی لازم را داشته باشد.

یکی دیگر از راه‌حل‌های پیشنهاد شده، بهینه‌سازی پردازش داده‌ها و استفاده از تکنیک‌های پیشرفته یادگیری عمیق است. در بخش پردازش داده‌ها، با هدف بهبود کیفیت پیش‌بینی‌ها و کاهش تأثیر داده‌های نویزدار، فیلترهای کیفیت برای داده‌های ورودی اعمال می‌شود، از تکنیک‌های کاهش ابعاد برای بهبود کارایی محاسباتی استفاده می‌شود، و نرمال‌سازی و استانداردسازی داده‌ها برای بهبود یکنواختی آن‌ها در پیش‌بینی‌ها انجام می‌گردد [۳]. در بخش یادگیری عمیق نیز، برای افزایش دقت و قابلیت تعمیم مدل، از تکنیک‌های پیشرفته‌ای مانند سازوکار توجه برای پردازش بهینه ساختارهای مولکولی، اشتراک‌گذاری پارامترها برای کاهش پیچیدگی مدل، و تنظیم‌کننده‌ها برای جلوگیری از بیش‌برازش^۱ استفاده شده است [۱]. این اقدامات به مدل کمک می‌کنند تا بهتر و سریع‌تر به یادگیری ویژگی‌های پیچیده پرداخته و عملکرد بهتری از خود نشان دهد.

برای افزایش کاربردپذیری مدل در محیط‌های بالینی، راهکارهایی برای بهبود تفسیرپذیری نتایج نیز ارائه شده است. این راهکارها شامل ارائه وزن‌های اهمیت برای ویژگی‌های مختلف در پیش‌بینی‌ها، نمایش بصری نتایج برای درک بهتر پیش‌بینی‌ها، و ارائه سطح اطمینان برای هر پیش‌بینی می‌باشند [۱۳]. این اقدامات به پزشکان و متخصصان کمک می‌کند تا تصمیمات آگاهانه‌تری در خصوص تجویز داروها بگیرند و از تداخلات

^۱ Overfitting

دارویی خطرناک پیشگیری کنند.

با پیاده‌سازی این راه‌حل‌ها، مدل پیشنهادی توانایی غلبه بر محدودیت‌های موجود را خواهد داشت و می‌تواند عملکرد قابل‌قبولی در پیش‌بینی تداخلات دارویی از خود نشان دهد.

۱-۳ ساختار پایان‌نامه

این پایان‌نامه در پنج فصل اصلی سازماندهی شده است. فصل اول با عنوان مقدمه، به معرفی پیش‌زمینه و اهمیت موضوع تداخلات دارویی می‌پردازد و در آن دامنه و محدودیت‌های پژوهش و راه‌حل‌های پیشنهادی ارائه شده‌اند. فصل دوم به بررسی مفاهیم اساسی در حوزه تداخلات دارویی و مرور پژوهش‌های پیشین اختصاص دارد. در این فصل روش‌های موجود برای شناسایی تداخلات دارویی، کاربرد یادگیری ماشین در این حوزه و شکاف‌های تحقیقاتی موجود مورد بحث قرار گرفته‌اند. در فصل سوم، جزئیات مدل پیشنهادی تشریح شده است که شامل معماری مدل، نحوه جمع‌آوری و مدل‌سازی داده‌ها و جزئیات پیاده‌سازی مدل می‌باشد. فصل چهارم به ارزیابی جامع مدل پیشنهادی می‌پردازد که شامل معرفی سناریوهای ارزیابی، ارائه نتایج مدل در هر سناریو و مقایسه با روش‌های موجود است. این فصل همچنین به تفسیر نتایج و تحلیل عملکرد مدل از منظر کاربردی در محیط‌های بالینی می‌پردازد. در فصل پایانی، خلاصه‌ای از یافته‌های اصلی پژوهش و دستاوردهای آن ارائه شده است و پیشنهاداتی برای ادامه این مسیر تحقیقاتی در کارهای آینده مطرح شده‌اند.

علاوه بر فصول اصلی، این پایان‌نامه شامل سه پیوست است که در پیوست الف توضیح کامل ۶۵ نوع تداخل دارویی مورد بررسی، در پیوست ب معیارهای ارزیابی و روش‌های محاسبه آن‌ها، و در پیوست ج واژه‌نامه معادل‌های فارسی اصطلاحات تخصصی ارائه شده است.

فصل دوم

مفاهیم پایه و پیشینه پژوهش

فصل حاضر به بررسی پیشینه پژوهش در حوزه تداخلات دارویی اختصاص دارد. در ابتدا، مفاهیم بنیادین در زمینه تداخلات دارویی، شامل تعاریف، انواع، و سازوکارهای اصلی این تداخلات، مورد بحث قرار می‌گیرد. آشنایی با این مفاهیم، درک پایه‌ای از پدیده تداخلات دارویی را برای خواننده فراهم می‌کند. بررسی پتانسیل آسیب‌رسانی این تداخلات، به‌ویژه در جمعیت سالمندان، اهمیت پژوهش در این حوزه را نشان می‌دهد [۱۴]. سپس، روش‌های موجود برای شناسایی تداخلات دارویی، از جمله روش‌های مبتنی بر قوانین، پایگاه‌های داده، و غربالگری، به طور کلی معرفی می‌شوند. بررسی نقاط قوت و محدودیت‌های هر یک از این روش‌ها، به درک بهتر چالش‌های موجود در این حوزه کمک می‌کند. در ادامه، کاربرد فناوری‌های نوین، به ویژه یادگیری ماشین، در مطالعات تداخلات دارویی مورد توجه قرار می‌گیرد. مروری بر مطالعات اخیر، پتانسیل این فناوری‌ها را در بهبود شناسایی و پیش‌بینی تداخلات دارویی نشان می‌دهد [۱۰، ۱، ۲]. با این حال، چالش‌ها و محدودیت‌های پیش رو در استفاده از این روش‌ها نیز نباید از نظر دور بماند. در مجموع، این فصل تلاش دارد تا با ارائه یک دورنمای جامع از وضعیت فعلی دانش در زمینه تداخلات دارویی، زمینه را برای درک بهتر اهمیت و جایگاه پژوهش حاضر فراهم کند.

۲- ۱ مفاهیم پایه تداخلات دارویی

تداخلات دارویی زمانی رخ می‌دهند که اثرات یک دارو تحت تأثیر مصرف همزمان داروی دیگر قرار می‌گیرد. این تداخلات می‌توانند باعث تغییر در اثربخشی درمانی، افزایش عوارض جانبی، یا بروز واکنش‌های نامطلوب شوند. شناسایی و پیشگیری از تداخلات دارویی برای بهبود ایمنی بیمار و بهینه‌سازی نتایج درمانی، به‌ویژه در بیمارانی که چندین دارو مصرف می‌کنند، حیاتی است [۱۴].

از نظر سازوکار عملکرد، تداخلات دارویی را می‌توان به دو دسته کلی تقسیم کرد: تداخلات فارماکوکینتیک و تداخلات فارماکودینامیک. تداخلات فارماکوکینتیک زمانی رخ می‌دهند که یک دارو بر روند جذب، پخش، متابولیسم، یا دفع داروی دیگر اثر می‌گذارد. از سوی دیگر، تداخلات فارماکودینامیک زمانی اتفاق می‌افتند که دو دارو اثرات مشابه یا متضادی بر بدن دارند [۱۰]. در سطح مولکولی، سازوکارهای مسئول تداخلات دارویی بسیار متنوع هستند و می‌توانند شامل تغییر در عملکرد پروتئین‌ها، آنزیم‌ها، کانال‌های یونی، و مسیرهای انتقال پیام در سلول‌ها باشند [۳]. برای درک بهتر موضوع، می‌توان به نمونه‌های رایج اشاره کرد. به عنوان مثال، تداخلات بین ایبوپروفن که یک مسکن و ضدالتهاب رایج است و لیتوم که برای درمان افسردگی استفاده می‌شود، نمونه‌ای از تداخلات فارماکوکینتیک است که در آن ایبوپروفن با کاهش دفع کلیوی لیتوم، سطح آن را در خون افزایش می‌دهد [۱۵]. از سوی دیگر، تداخلات بین آسپرین و ایبوپروفن که هر دو به عنوان داروهای ضد التهاب و مسکن شناخته می‌شوند، نمونه‌ای از تداخلات فارماکودینامیک است، زیرا این دو دارو به طور همزمان بر روی مسیر التهابی تأثیر می‌گذارند و مصرف همزمان آن‌ها می‌تواند خطر عوارض گوارشی را افزایش دهد [۱۵].

تلاش‌های متعددی برای طبقه‌بندی تداخلات دارویی صورت گرفته است. در این پژوهش، یک طرح جامع برای طبقه‌بندی تداخلات دارویی در ۶۵ دسته استفاده شده است. این طبقه‌بندی بر اساس کدهای منبع باز مرتبط با مقاله [۱۰] استخراج شده است^۱ این طبقه‌بندی، طیف وسیعی از تداخلات را پوشش می‌دهد، از جمله تداخلات مربوط به:

- تغییر در غلظت یا اثربخشی داروها
- افزایش خطر عوارض جانبی مانند خونریزی یا نارسایی کلیه
- تداخل با عملکرد درمانی داروها مانند آنتی‌بیوتیک‌ها یا داروهای ضد فشار خون
- افزایش یا کاهش اثرات دارویی مانند اثرات آرام‌بخشی یا تحریک‌کنندگی

کدهای مربوطه در [https://bitbucket.org/kaistsystemsbiology/deepddi/src/master/] در دسترس هستند.^۱

(برای فهرست کامل ۶۵ نوع تداخل دارویی به همراه توضیحات، به پیوست ۱ مراجعه کنید) این طبقه‌بندی تفصیلی، امکان شناسایی دقیق‌تر الگوهای تداخلات دارویی و توسعه ابزارهای پیش‌بینی‌کننده کارآمدتر را فراهم می‌کند.

۲-۲ روش‌های موجود برای شناسایی تداخلات دارویی

در طول دهه‌های گذشته، روش‌های مختلفی برای شناسایی تداخلات دارویی توسعه یافته‌اند که می‌توان آنها را در سه دسته اصلی طبقه‌بندی کرد. رویکرد سنتی که همچنان کاربرد گسترده‌ای دارد، استفاده از پایگاه‌های داده و منابع اطلاعاتی مبتنی بر دانش است [۱۰]. این منابع که شامل کتاب‌های مرجع، راهنماهای بالینی و پایگاه‌های اطلاعاتی تخصصی می‌شوند، اطلاعات شناخته شده در مورد تداخلات دارویی را جمع‌آوری و سازماندهی می‌کنند. در میان این پایگاه‌های داده، DrugBank یکی از جامع‌ترین منابع اطلاعات دارویی است که شامل بیش از ۱۴,۰۰۰ دارو با جزئیات کامل از ویژگی‌های شیمیایی، ساختار مولکولی، سازوکار عمل، مسیرهای متابولیک و تداخلات دارویی است [۸]. علاوه بر آن، پایگاه داده KEGG اطلاعات ارزشمندی در مورد مسیرهای متابولیک و تداخلات دارویی در سطح مولکولی ارائه می‌دهد [۹]. این پایگاه‌ها به طور منظم به‌روزرسانی می‌شوند و داده‌های آنها توسط متخصصان حوزه دارویی تأیید می‌شود که این امر اعتبار اطلاعات موجود در آنها را تضمین می‌کند. متخصصان مراقبت‌های بهداشتی با مراجعه به این منابع و بررسی مشخصات دارویی بیماران، می‌توانند تداخلات بالقوه را شناسایی کنند. با این حال، به‌روزرسانی و حفظ جامعیت این منابع یکی از چالش‌های اصلی این رویکرد محسوب می‌شود.

با پیشرفت فناوری، سیستم‌های مبتنی بر قوانین توسعه یافتند که تداخلات دارویی را بر اساس مجموعه‌ای از قواعد از پیش تعریف شده بررسی می‌کنند [۱۱]. در این سیستم‌ها، متخصصان دامنه قوانینی را بر اساس عواملی مانند خواص دارویی، سازوکار عمل و شرایط بیمار تدوین می‌کنند که می‌تواند برای شناسایی تداخلات بالقوه مورد استفاده قرار گیرد. به عنوان مثال، یکی از قوانین رایج در این سیستم‌ها مربوط به تداخل داروهای مهارکننده آنزیم CYP3A4 با سایر داروهاست. این قانون می‌تواند به این صورت تعریف شود: "اگر داروی A یک مهارکننده قوی CYP3A4 باشد و داروی B توسط این آنزیم متابولیزه شود، احتمال افزایش غلظت داروی B در خون و بروز عوارض جانبی وجود دارد" [۱۶]. سیستم‌های مبتنی بر قوانین با استفاده از مجموعه‌ای از چنین قواعدی، می‌توانند هشدارهای لازم را در هنگام تجویز داروها صادر کنند. مزیت اصلی این رویکرد، امکان ادغام آن در سیستم‌های نسخه‌نویسی الکترونیکی و سیستم‌های پشتیبانی تصمیم بالینی است که می‌توانند در نقطه مراقبت، هشدارهای لازم را ارائه دهند. البته تعریف و نگهداری مجموعه قوانین جامع و به‌روز همچنان

یک چالش اساسی در این رویکرد است.

رویکرد نوین‌تر در این حوزه، استفاده از روش‌های مبتنی بر شواهد است که با بهره‌گیری از اطلاعات جمع‌آوری شده در پایگاه‌های داده بالینی، به شناسایی الگوهای تداخلات دارویی می‌پردازند [۳]. این روش‌ها با تحلیل داده‌های واقعی بیماران که از منابعی مانند نسخه‌های الکترونیکی و سوابق سلامت به دست می‌آیند، می‌توانند بینش‌های ارزشمندی در مورد تداخلات رایج، عوارض جانبی و پیامدهای بالینی ارائه دهند. پیشرفت در حوزه داده‌کاوی و یادگیری ماشین، امکان استخراج دانش از حجم عظیم داده‌ها و کشف تداخلات بالقوه جدید را فراهم کرده است، هرچند که کیفیت و جامعیت داده‌های بالینی می‌تواند چالش برانگیز باشد.

مقایسه این سه رویکرد نشان می‌دهد که هر یک دارای نقاط قوت و محدودیت‌های خاص خود هستند. رویکردهای مبتنی بر دانش از اعتبار بالایی برخوردارند اما ممکن است جامع و به‌روز نباشند. سیستم‌های مبتنی بر قوانین قابلیت ادغام در جریان کار بالینی را دارند اما نگهداری آنها دشوار است. روش‌های مبتنی بر شواهد می‌توانند الگوهای جدید را کشف کنند اما به کیفیت داده‌ها وابسته هستند. به نظر می‌رسد ترکیبی از این سه رویکرد می‌تواند راهبرد جامع‌تری برای شناسایی و پیش‌بینی تداخلات دارویی فراهم کند، به خصوص اگر با فناوری‌های نوین مانند هوش مصنوعی تقویت شود. در بخش‌های بعدی، کاربرد فناوری‌های نوظهور برای ارتقاء قابلیت‌های این روش‌ها مورد بحث قرار خواهد گرفت.

۲-۳ کاربرد یادگیری ماشین در شناسایی تداخلات دارویی

یادگیری ماشین در طول دهه گذشته به یکی از ابزارهای قدرتمند در حوزه شناسایی و پیش‌بینی تداخلات دارویی تبدیل شده است. این تحول از روش‌های ساده مبتنی بر قوانین آغاز شد و با پیشرفت فناوری و افزایش حجم داده‌های در دسترس، به سمت روش‌های پیچیده‌تر و کارآمدتر حرکت کرده است. امروزه، روش‌های یادگیری ماشین با بهره‌گیری از الگوریتم‌های پیشرفته و مجموعه داده‌های بزرگ، قادر به کشف الگوها و روابط پنهان بین داروها هستند و می‌توانند تداخلات بالقوه را با دقت بالایی پیش‌بینی کنند. تکامل این روش‌ها به چهار مسیر اصلی منتهی شده است: روش‌های مبتنی بر شبکه‌های عصبی که از قدرت پردازش موازی برای یادگیری ویژگی‌های پیچیده استفاده می‌کنند، روش‌های مبتنی بر گراف که ساختار ذاتی روابط دارویی را مدل می‌کنند، روش‌های مبتنی بر مدل‌های مولد که با تولید داده‌های مصنوعی به بهبود عملکرد سیستم‌های پیش‌بینی کمک می‌کنند، و روش‌های ترکیبی که اطلاعات ساختاری و متنی را برای دستیابی به پیش‌بینی‌های دقیق‌تر با هم ادغام می‌کنند. این بخش به بررسی و مقایسه هر یک از این رویکردها می‌پردازد و نمونه‌های برجسته هر یک را معرفی می‌کند.

۲-۳-۱ روش‌های مبتنی بر شبکه‌های عصبی

شبکه‌های عصبی به دلیل توانایی یادگیری خودکار ویژگی‌ها و قابلیت مدل‌سازی روابط پیچیده غیرخطی، به یکی از محبوب‌ترین رویکردها در حوزه پیش‌بینی تداخلات دارویی تبدیل شده‌اند. این روش‌ها با پیشرفت معماری‌های یادگیری عمیق، از شبکه‌های ساده به سمت معماری‌های پیچیده‌تر مانند یادگیری چندوظیفه‌ای و شبکه‌های کانولوشنی چندگانه تکامل یافته‌اند. این تکامل امکان پردازش همزمان انواع مختلف داده‌های دارویی و استخراج ویژگی‌های سطح بالا را فراهم کرده است.

در [۱۰]، یک روش به نام DeepDDI معرفی شده است که از شبکه‌های عصبی عمیق برای پیش‌بینی تداخلات دارویی استفاده می‌کند. این روش، ویژگی‌های ساختاری داروها را با استفاده از روش‌های تعبیه گراف^۱ به فضای برداری نگاشت می‌کند. سپس، جفت بردارهای دارویی به عنوان ورودی به یک شبکه عصبی عمیق داده می‌شوند تا احتمال وجود تداخل بین آنها پیش‌بینی شود. نتایج این مطالعه نشان داد که DeepDDI قادر است تداخلات دارویی را با دقت بالایی شناسایی کند و عملکرد بهتری نسبت به روش‌های سنتی مبتنی بر قاعده یا مبتنی بر شباهت داشته باشد.

در [۱۷]، یک معماری یادگیری عمیق چندمرحله‌ای برای پیش‌بینی تداخلات دارویی ارائه شده است که از شبکه عصبی کانولوشنی یک‌بعدی (1D-CNN) برای استخراج ویژگی استفاده می‌کند. در این روش، ابتدا هر دارو توسط یک استخراج‌کننده ویژگی مولکولی به فضای ویژگی نگاشت می‌شود. سپس برای هر جفت دارو، ویژگی‌های استخراج شده با هم ترکیب شده و به یک شبکه عصبی عمیق برای پیش‌بینی تداخلات دارویی داده می‌شوند. این مدل از معیار آنتروپی باینری چندبرچسبی به عنوان تابع هدف استفاده می‌کند. نوآوری اصلی این روش در استفاده از لایه‌های کانولوشنی یک‌بعدی برای پردازش ویژگی‌های مولکولی است که امکان یادگیری الگوهای محلی در ساختار مولکولی را فراهم می‌کند. نتایج ارزیابی نشان می‌دهد که این روش در مقایسه با سایر روش‌های موجود، عملکرد قابل قبولی در پیش‌بینی تداخلات دارویی دارد.

در [۱۲]، یک روش دیگر به نام DDIMDL پیشنهاد شده است که از یادگیری چندوظیفه‌ای^۲ برای بهبود پیش‌بینی تداخلات دارویی استفاده می‌کند. در این روش، علاوه بر وظیفه اصلی پیش‌بینی وجود تداخل بین دو دارو، وظایف جانبی دیگری مانند پیش‌بینی عوارض جانبی و پیش‌بینی تعامل دارو-پروتئین نیز در نظر گرفته می‌شوند. با آموزش همزمان مدل بر روی این وظایف مختلف، DDIMDL می‌تواند اطلاعات مفیدی را از وظایف جانبی استخراج کند و برای بهبود عملکرد پیش‌بینی تداخلات دارویی استفاده نماید. نتایج آزمایشات نشان داد که این رویکرد چندوظیفه‌ای منجر به بهبود قابل توجهی در دقت پیش‌بینی تداخلات دارویی می‌شود.

^۱Graph Embedding

^۲Multi-task Learning

در [۱۸]، یک روش به نام GNN-DDI معرفی شده است که از شبکه‌های عصبی گرافی برای استخراج ویژگی و پیش‌بینی تداخلات دارویی استفاده می‌کند. این روش از یک چارچوب دو مرحله‌ای تشکیل شده است. در مرحله اول، یک گراف از داده‌های دارویی ساخته می‌شود که در آن گره‌ها نشان‌دهنده داروها هستند و یال‌ها ۶۵ نوع مختلف تداخل دارویی را نشان می‌دهند. برای هر دارو، چهار نوع ویژگی شامل ساختار شیمیایی، اهداف دارویی، آنزیم‌ها و مسیرهای متابولیکی در نظر گرفته می‌شود. شباهت بین داروها با استفاده از معیار جاکارد محاسبه می‌شود و ماتریس‌های مجاورت برای هر نوع ویژگی ایجاد می‌گردد. سپس، یک مدل تعبیه گراف ویژگی محور برای یادگیری بردارهای تعبیه گره‌ها به کار گرفته می‌شود. در مرحله دوم، برای هر جفت دارو، بردارهای تعبیه آن‌ها با استفاده از عملیات ضرب عنصر به عنصر با هم ترکیب می‌شوند تا بردار ویژگی نهایی برای پیش‌بینی نوع تداخل به دست آید. این بردار به یک شبکه عصبی عمیق کاملاً متصل داده می‌شود که از چهار زیرشبکه تشکیل شده و هر زیرشبکه روی یکی از انواع ویژگی‌های دارویی تمرکز می‌کند. میانگین خروجی این زیرشبکه‌ها، پیش‌بینی نهایی نوع تداخل را مشخص می‌کند.

در [۱۹]، یک روش به نام MCNN-DDI معرفی شده است که از شبکه‌های عصبی کانولوشنی چندگانه^۱ برای پیش‌بینی تداخلات دارویی استفاده می‌کند. این مدل، ویژگی‌های مختلفی از داروها شامل اهداف، آنزیم‌ها، مسیرها و ساختار شیمیایی را به عنوان ورودی دریافت می‌کند. برای هر نوع ویژگی، یک شبکه عصبی کانولوشنی مجزا اختصاص داده شده است. شباهت‌های بین داروها با استفاده از معیار شباهت جاکارد محاسبه می‌شود و به عنوان ویژگی اضافی به مدل داده می‌شود. در نهایت، خروجی‌های حاصل از شبکه‌های عصبی مختلف ترکیب می‌شوند تا پیش‌بینی نهایی تداخلات دارویی به دست آید.

در [۲۰]، روشی مبتنی بر یادگیری خودنظارتی به نام SMR-DDI برای پیش‌بینی تداخلات دارویی ارائه شده است. این روش از یک رویکرد یادگیری تقابلی برای استخراج ویژگی‌های مولکولی استفاده می‌کند. در این روش، ابتدا مولکول‌ها به صورت رشته‌های SMILES نمایش داده می‌شوند و سپس از طریق یک شبکه عصبی پایه، یک بردار ویژگی برای هر مولکول استخراج می‌شود. نوآوری اصلی این روش در استفاده از یادگیری تقابلی است که طی آن، مدل یاد می‌گیرد ویژگی‌های مشابه را برای نمونه‌های مثبت (مولکول‌های مشابه) و ویژگی‌های متمایز را برای نمونه‌های منفی (مولکول‌های متفاوت) تولید کند. این رویکرد باعث می‌شود که مدل بتواند بازنمایی‌های معنادارتری از ساختار مولکولی داروها یاد بگیرد. پس از آموزش اولیه، مدل برای پیش‌بینی تداخلات دارویی تنظیم می‌شود و نتایج نشان می‌دهد که این روش یادگیری خودنظارتی می‌تواند به بهبود قابل توجه دقت پیش‌بینی‌ها کمک کند.

^۱ Multi-Modal CNN

در [۲۱]، روشی به نام MDDI-SCL ارائه شده است که از ترکیب ویژگی‌های دارویی در چند مرحله برای پیش‌بینی تداخلات دارویی چندگانه استفاده می‌کند. در ابتدا، ویژگی‌های مختلف داروها توسط یک رمزگذار^۱ به فضای نهفته با ابعاد کمتر نگاشت می‌شوند. سپس، بردارهای نهفته حاصل برای هر دارو با هم ترکیب شده و به یک شبکه عصبی برای پیش‌بینی نوع تداخل دارویی داده می‌شوند. این روش، با در نظر گرفتن چندین نوع ویژگی دارویی و ترکیب آنها در مراحل مختلف، قادر به شناسایی تداخلات دارویی چندگانه با دقت بالا است.

در [۲۲]، روشی به نام MUFFIN معرفی شده است که از ترکیب ویژگی‌ها در مقیاس‌های مختلف برای پیش‌بینی تداخلات دارویی استفاده می‌کند. این روش از سه ماژول اصلی تشکیل شده است: ماژول یادگیری بازنمایی، ماژول ترکیب ویژگی‌ها و ماژول دسته‌بندی. در ماژول یادگیری بازنمایی، MUFFIN از دو منبع اطلاعاتی استفاده می‌کند: ساختار مولکولی دارو که توسط شبکه عصبی MPNN پردازش می‌شود و گراف دانش که توسط TransE به بردار تبدیل می‌شود. ماژول ترکیب ویژگی‌ها شامل دو استراتژی ترکیب متقاطع و مقیاس‌پذیر است که از شبکه‌های کانولوشنی و عملیات ضرب عنصر به عنصر برای ترکیب بازنمایی‌های مختلف استفاده می‌کند. در نهایت، ماژول دسته‌بندی با استفاده از یک شبکه عصبی کاملاً متصل، احتمال وجود تداخل را پیش‌بینی می‌کند. این معماری پیچیده با قابلیت پردازش چندسطحی اطلاعات، توانسته است عملکرد قابل توجهی در پیش‌بینی تداخلات دارویی داشته باشد.

۲-۳-۲ روش‌های مبتنی بر گراف

علاوه بر شبکه‌های عصبی، روش‌های مبتنی بر گراف نیز در حوزه تداخلات دارویی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این روش‌ها با تمرکز بر ماهیت ارتباطی تداخلات دارویی، راه‌حل طبیعی و قدرتمندی برای این مسئله ارائه می‌دهند. در این روش‌ها، داروها به عنوان گره‌های گراف و ارتباطات آنها به عنوان یال‌های گراف مدل می‌شوند که اجازه می‌دهد ساختار ذاتی و توپولوژی روابط دارویی به طور مستقیم در فرآیند یادگیری در نظر گرفته شود. پیشرفت‌های اخیر در حوزه یادگیری گراف، به خصوص معرفی سازوکارهای توجه و شبکه‌های عصبی انرژی گراف، امکانات جدیدی را برای مدل‌سازی دقیق‌تر این روابط فراهم کرده است.

در [۲]، یک روش به نام SSI-DDI معرفی شده است که از گراف‌های توجه^۲ برای مدل‌سازی ساختار شیمیایی داروها استفاده می‌کند. در این روش، چندین لایه گراف توجه به کار گرفته شده و خروجی آنها توسط یک سازوکار توجه مشترک^۳ ترکیب می‌شود تا اهمیت نسبی برهمکنش‌های زیرساختی مولکولی در پیش‌بینی تداخلات دارویی در نظر گرفته شود. این رویکرد، با تمرکز بر روی ساختار شیمیایی داروها و استفاده از

¹Encoder

²Graph Attention Networks

³Co-attention

سازوکار توجه، قادر به شناسایی تداخلات دارویی با دقت بالایی است.

در [۲۳]، یک شبکه عصبی گرافی دوگانه به نام DGNN-DDI برای پیش‌بینی تداخلات دارویی پیشنهاد شده است. در این روش، داروها با استفاده از رشته‌های SMILES به گراف‌های مولکولی تبدیل می‌شوند. معماری DGNN-DDI از یک مکانیزم توجه زیرساختاری^۱ برای استخراج زیرساختارهای مهم مولکولی و یک مکانیزم استخراج زیرساختار آگاه از تداخل^۲ استفاده می‌کند. ابتدا، مکانیزم D-MPNN با استفاده از پیام‌رسانی جهت‌دار بین گره‌ها و توجه زیرساختاری، ویژگی‌های سطح پیوند را برای هر گره محاسبه می‌کند. سپس، برای غلبه بر محدودیت لایه‌های کانولوشن کم‌عمق در استخراج ساختار سراسری مولکول‌ها، از بلوک‌های Multi-GNN استفاده می‌شود. در نهایت، یک مکانیزم هم‌توجهی^۳ برای محاسبه اهمیت نسبی تعاملات بین زیرساختارهای دو دارو به کار گرفته می‌شود. این معماری پیچیده با در نظر گرفتن همزمان ساختار مولکولی و اطلاعات تداخلی، توانسته است دقت پیش‌بینی را به طور قابل توجهی افزایش دهد.

در [۲۴] یک مدل شبکه عصبی انرژی گراف به نام GENN-DDI^۴ برای پیش‌بینی تداخلات دارویی ارائه شده است. این روش، از اطلاعات ساختاری داروها برای ایجاد یک گراف دارویی استفاده می‌کند که در آن هر گره نشان‌دهنده یک دارو و هر یال بیانگر تشابه ساختاری بین دو دارو است. سپس، با استفاده از یک شبکه عصبی انرژی گراف، تعاملات بین گره‌های دارو مدل‌سازی می‌شوند. این شبکه عصبی، انرژی لازم برای فعال‌سازی هر یال را محاسبه می‌کند که نشان‌دهنده احتمال وجود تداخل بین دو داروی متصل به آن یال است. مدل GENN-DDI با بهینه‌سازی یک تابع هدف انرژی، می‌تواند پیش‌بینی‌های دقیقی از تداخلات دارویی ارائه دهد. این رویکرد مبتنی بر گراف انرژی، روشی جدید و نوآورانه برای مدل‌سازی تداخلات دارویی محسوب می‌شود. با این حال، یکی از محدودیت‌های احتمالی این روش، عدم در نظر گرفتن اطلاعات نحوی و معنایی در ساختار مولکولی داروها است که در مقاله اصلی [۲۴] به آن اشاره شده است.

در [۲۵] یک روش به نام DrugDAGT پیشنهاد شده است که از ترکیب ترانسفورمر گراف با مکانیزم توجه دوگانه برای پیش‌بینی تداخلات دارویی استفاده می‌کند. در این روش، داروها به صورت گراف‌های مولکولی دوبعدی نمایش داده می‌شوند که در آن اتم‌ها و پیوندهای شیمیایی با بردارهای ویژگی توصیف می‌شوند. معماری DrugDAGT از سه مرحله اصلی تشکیل شده است: مرحله آغازین که در آن اطلاعات به صورت جهت‌دار منتقل می‌شود، مرحله انتقال پیام که از یک بلوک ترانسفورمر با مکانیزم توجه دوگانه برای به‌روزرسانی حالت پنهان پیوندها استفاده می‌کند، و مرحله خروجی. مکانیزم توجه دوگانه شامل توجه در سطح پیوند و توجه در سطح اتم

¹Substructure Attention

²Interaction-aware Substructure Extraction

³Co-attention

⁴Graph Energy Neural Network for Drug-Drug Interaction

است که به طور همزمان روی ساختار مولکولی اعمال می‌شوند و امکان یادگیری وابستگی‌های پیچیده بین اجزای مختلف ساختار مولکولی را فراهم می‌کند. همچنین برای تقویت قدرت تشخیص مدل، از یادگیری تقابلی گراف استفاده شده است که به مدل کمک می‌کند تا نمایش‌های متمایزتری از داروها ایجاد کند.

در [۲۶]، روشی به نام MRCGNN ارائه شده است که از دو نوع ساختار گرافی متفاوت برای پیش‌بینی رویدادهای تداخل دارویی استفاده می‌کند. این روش از سه بخش اصلی تشکیل شده است: یادگیری مولکولی دارو با استفاده از TrimNet، یادگیری گراف تداخلات دارویی با استفاده از R-GCN، و یک بخش نوآورانه برای تولید داده‌های جدید. در بخش اول، ساختار مولکولی داروها به صورت یک گراف مدل می‌شود که در آن اتم‌ها به عنوان گره‌ها و پیوندهای شیمیایی به عنوان یال‌ها در نظر گرفته می‌شوند. این گراف مولکولی توسط TrimNet پردازش می‌شود. در بخش دوم، یک گراف دیگر ساخته می‌شود که در آن داروها گره‌ها هستند و انواع مختلف تداخلات به عنوان روابط چندگانه بین داروها مدل می‌شوند. یک شبکه R-GCN برای یادگیری این روابط چندگانه به کار گرفته می‌شود. نوآوری اصلی این روش در بخش سوم است که با ایجاد نمونه‌های آموزشی جدید از طریق جابجایی هوشمندانه ویژگی‌های اولیه گره‌ها و تغییر روابط بین داروها، مجموعه داده‌های آموزشی را غنی‌تر می‌کند. این رویکرد نوآورانه در تولید داده، به مدل کمک می‌کند تا الگوهای پیچیده‌تر تداخلات دارویی را بهتر یاد بگیرد و در نتیجه دقت پیش‌بینی‌ها را افزایش می‌دهد.

۲-۳-۳ روش‌های مبتنی بر مدل‌های مولد

با توجه به محدودیت داده‌های موجود برای برخی از انواع تداخلات دارویی و عدم توازن در مجموعه داده‌ها، استفاده از مدل‌های مولد به عنوان رویکردی امیدوارکننده مورد توجه قرار گرفته است [۲۷]. این مدل‌ها با یادگیری توزیع داده‌های واقعی و تولید نمونه‌های مصنوعی با کیفیت بالا، می‌توانند به بهبود عملکرد سیستم‌های پیش‌بینی تداخلات دارویی کمک کنند. به‌ویژه، شبکه‌های مولد تخصصی (GAN^۱) با توانایی یادگیری همزمان ویژگی‌های ساختاری و الگوهای تداخلی، نتایج امیدوارکننده‌ای در این حوزه نشان داده‌اند [۲۸]. اخیراً، روش‌های مبتنی بر GAN با ترکیب معماری‌های پیشرفته و مکانیزم‌های توجه توانسته‌اند دقت پیش‌بینی تداخلات دارویی را به طور قابل توجهی افزایش دهند [۳].

روش DGANDDI [۲۷] یک معماری دوگانه مبتنی بر شبکه‌های مولد تخصصی برای پیش‌بینی تداخلات دارویی ارائه می‌دهد. این معماری از دو شبکه مولد تخصصی موازی تشکیل شده که یکی بر روی ویژگی‌های ساختاری و دیگری بر روی الگوهای برهم‌کنش بین داروها تمرکز می‌کند. در هر شبکه، یک مولد^۲ به تولید

^۱Generative Adversarial Network

^۲Generator

داده‌های مصنوعی می‌پردازد، در حالی که یک تشخیص‌دهنده^۱ وظیفه تمایز بین داده‌های واقعی و مصنوعی را بر عهده دارد. این دو شبکه موازی، الگوهای مختلف موجود در داده‌های دارویی را استخراج می‌کنند و در نهایت از طریق یک مکانیزم یکپارچه‌سازی با هم ترکیب می‌شوند. سپس، خروجی ترکیب شده وارد یک شبکه عصبی عمیق می‌شود تا پیش‌بینی نهایی نوع تداخل را انجام دهد. این معماری دوگانه با بهره‌گیری از مزایای یادگیری تخصصی، توانسته است عملکرد بهتری نسبت به روش‌های پیشین در پیش‌بینی انواع تداخلات دارویی داشته باشد.

RCAN-DDI [۲۸] یک شبکه تخصصی متقاطع با آگاهی از روابط را برای پیش‌بینی تداخلات دارویی معرفی می‌کند. در این معماری، دو شبکه تخصصی به صورت موازی کار می‌کنند که با یکدیگر تعامل متقاطع دارند. در شبکه اول، مولد با دریافت ویژگی‌های توپولوژیکی به تولید ویژگی‌های ساختاری مصنوعی می‌پردازد و تشخیص‌دهنده متناظر آن، ویژگی‌های ساختاری واقعی را از مصنوعی تشخیص می‌دهد. همزمان در شبکه دوم، مولد با دریافت ویژگی‌های ساختاری به تولید ویژگی‌های توپولوژیکی مصنوعی می‌پردازد و تشخیص‌دهنده آن، ویژگی‌های توپولوژیکی واقعی را از مصنوعی تمایز می‌دهد. این دو شبکه، اطلاعات مختلف موجود در داده‌های دارویی را استخراج می‌کنند و در نهایت از طریق یک مکانیزم یکپارچه‌سازی با هم ترکیب می‌شوند. سپس، خروجی ترکیب شده وارد یک شبکه عصبی عمیق می‌شود تا پیش‌بینی نهایی نوع تداخل را انجام دهد. این رویکرد با بهره‌گیری از یادگیری تخصصی متقاطع، توانسته است دقت پیش‌بینی را به طور قابل توجهی بهبود بخشد.

۲-۳-۴ روش‌های مبتنی بر ترکیب اطلاعات ساختاری و متنی

نسل جدید روش‌های پیش‌بینی تداخلات دارویی بر اساس این بینش توسعه یافته‌اند که ترکیب اطلاعات مختلف می‌تواند به درک جامع‌تری از تداخلات منجر شود. این روش‌ها با ادغام داده‌های ساختاری مولکول‌ها و اطلاعات متنی موجود در متون علمی و پزشکی، از مزایای هر دو نوع داده بهره می‌برند. پیشرفت‌های اخیر در پردازش زبان طبیعی، به خصوص مدل‌های زبانی پیش‌آموزش‌دیده مانند BERT^۲ و مشتقات آن، امکان استخراج اطلاعات ارزشمند از متون پزشکی را فراهم کرده و ترکیب آن با ویژگی‌های ساختاری به بهبود قابل توجه دقت پیش‌بینی‌ها منجر شده است.

در [۳]، یک روش به نام 3DGT-DDI پیشنهاد شده است که از گراف‌های سه‌بعدی برای مدل‌سازی ساختار مولکولی داروها و از مدل زبانی SCIBERT برای استخراج ویژگی‌های متنی از توضیحات تداخلات دارویی

^۱Discriminator

^۲Bidirectional Encoder Representations from Transformers

استفاده می‌کند. ابتدا، ساختار سه‌بعدی مولکول‌ها به یک شبکه گرافی سه‌بعدی داده می‌شود تا ویژگی‌های ساختاری استخراج شوند. سپس، با استفاده از SCIBERT، بردارهای نهفته از اطلاعات متنی مرتبط با تداخلات دارویی استخراج می‌شوند. در نهایت، این دو نوع ویژگی با هم ترکیب شده و برای پیش‌بینی تداخلات دارویی استفاده می‌شوند.

مشابه این رویکرد، در [۱۳]، یک روش به نام SubGE-DDI ارائه شده است که از ترکیب اطلاعات گرافی و متنی برای پیش‌بینی تداخلات دارویی استفاده می‌کند. در این روش، ابتدا یک گراف دانش با استفاده از پایگاه‌های داده زیست‌پزشکی ایجاد می‌شود و زیرگراف‌های مرتبط با جفت داروها استخراج می‌شوند. سپس، با استفاده از مدل زبانی PubMedBERT، ویژگی‌های متنی از توضیحات تداخلات دارویی استخراج می‌شوند. در نهایت، ویژگی‌های گرافی و متنی با هم ترکیب شده و به یک شبکه عصبی عمیق برای پیش‌بینی نوع تداخل دارویی داده می‌شوند. یکی از چالش‌های احتمالی این رویکرد، کیفیت و جامعیت پایگاه‌های داده زیست‌پزشکی مورد استفاده برای ایجاد گراف دانش است. کیفیت پایین داده‌ها می‌تواند بر عملکرد مدل تأثیر منفی بگذارد. در [۶] یک روش به نام MLRDA^۱ پیشنهاد شده است که از یادگیری بازنمایی سلسله‌مراتبی چندسطحی با استفاده از دو سازوکار توجه برای پیش‌بینی تداخلات دارویی استفاده می‌کند. این روش، اطلاعات تداخلی داروها را در سه سطح مولکولی، سلولی و درمانی بررسی می‌کند. ابتدا، در هر سطح، یک سازوکار توجه برای استخراج ویژگی‌های مهم از ساختار داده‌ها به کار گرفته می‌شود. سپس، یک سازوکار توجه سطح بالاتر برای ترکیب اطلاعات از سطوح مختلف و تولید یک بازنمایی جامع از تداخلات دارویی استفاده می‌شود. در نهایت، این بازنمایی برای پیش‌بینی احتمال تداخل بین دو دارو مورد استفاده قرار می‌گیرد. نتایج این تحقیق نشان داد که استفاده از اطلاعات چندسطحی و سازوکار توجه می‌تواند به بهبود عملکرد پیش‌بینی تداخلات دارویی کمک کند.

TextDDI [۲۹] یک رویکرد نوآورانه برای پیش‌بینی تداخلات دارویی برای داروهای ناشناخته^۲ ارائه می‌دهد که از ترکیب یادگیری تقویتی و پردازش زبان طبیعی برای تولید توصیفات مرتبط و پیش‌بینی تداخلات استفاده می‌کند. معماری TextDDI از دو ماژول اصلی تشکیل شده است: یک پیش‌بینی‌کننده تداخل دارویی مبتنی بر مدل زبانی و یک انتخاب‌گر اطلاعات مبتنی بر یادگیری تقویتی. انتخاب‌گر اطلاعات با استفاده از فرآیند تصمیم‌گیری مارکوف^۳، جملات مرتبط را از توصیفات طولانی داروها انتخاب می‌کند و سپس این اطلاعات انتخاب شده برای پیش‌بینی نوع تداخل مورد استفاده قرار می‌گیرند. این روش با بهره‌گیری از این معماری ترکیبی و بهره‌گیری

^۱Multi-Level Representation learning with Double Attention

^۲Zero-shot Drug-Drug Interaction

^۳Markov Decision Process

از یادگیری تقویتی برای انتخاب هوشمند اطلاعات، توانسته است در پیش‌بینی تداخلات برای داروهای جدید که هیچ نمونه آموزشی از آن‌ها در دسترس نیست، عملکرد قابل توجهی داشته باشد.

به طور کلی، روش‌های مبتنی بر ترکیب اطلاعات ساختاری و متنی پتانسیل بالایی در غلبه بر محدودیت‌های روش‌های مبتنی بر ساختار یا متن به تنهایی دارند. ترکیب این دو نوع اطلاعات می‌تواند منجر به پیش‌بینی‌های جامع‌تر و دقیق‌تر تداخلات دارویی شود. در همین راستا، پژوهش حاضر نیز با درک اهمیت این رویکرد ترکیبی، علاوه بر استفاده از اطلاعات ساختاری مولکول‌ها به صورت گراف و داده‌های متنی، از اطلاعات مربوط به شباهت ویژگی‌های دارویی نیز بهره می‌برد تا به یک مدل جامع‌تر دست یابد. جزئیات این روش ترکیبی در فصل‌های بعدی به تفصیل مورد بحث قرار خواهد گرفت.

این نمونه‌ها، تنها بخشی از پژوهش‌های انجام شده در زمینه کاربرد یادگیری ماشین برای شناسایی و پیش‌بینی تداخلات دارویی هستند. با توجه به پیشرفت‌های اخیر در این حوزه و ظهور روش‌های نوین مانند شبکه‌های عصبی گراف و مدل‌های زبانی، انتظار می‌رود که در آینده شاهد توسعه روش‌های دقیق‌تر و کارآمدتر برای مدیریت تداخلات دارویی باشیم. با این حال، برای ارزیابی و مقایسه دقیق روش‌های مختلف یادگیری ماشین در این حوزه، استفاده از مجموعه داده‌های استاندارد و معیارهای ارزیابی مناسب اهمیت زیادی دارد. این امر به شناسایی نقاط قوت و ضعف هر روش و هدایت تحقیقات آینده کمک می‌کند. همچنین، همکاری بین محققان حوزه‌های مختلف، مانند علوم دارویی، بیوانفورماتیک و یادگیری ماشین، برای توسعه روش‌های نوآورانه و کاربردی در زمینه شناسایی و پیش‌بینی تداخلات دارویی ضروری است.

در جدول ۲-۱ برخی از مهم‌ترین روش‌های یادگیری ماشین که برای شناسایی تداخلات دارویی مورد استفاده قرار گرفته‌اند، نشان داده شده است. این مقایسه بر اساس نوع داده‌های ورودی مورد نیاز، مزایای اصلی و محدودیت‌های ویژه هر روش انجام شده است. هدف از ارائه این مقایسه، کمک به درک بهتر نقاط قوت و ضعف هر رویکرد و شناسایی حوزه‌های مناسب برای کاربرد آن‌ها است.

۲-۴ شکاف تحقیقاتی

با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در زمینه پیش‌بینی تداخلات دارویی با استفاده از روش‌های یادگیری ماشین، همچنان شکاف‌های مهمی در این حوزه وجود دارد [۱۳]. یکی از مهم‌ترین این شکاف‌ها، محدودیت در استفاده همزمان از منابع مختلف داده است. اکثر مطالعات موجود تنها بر یک یا دو نوع از داده‌های دارویی تمرکز کرده‌اند. برای مثال، برخی مطالعات فقط از ساختار مولکولی استفاده می‌کنند [۲]، در حالی که برخی دیگر تنها بر داده‌های متنی تکیه دارند [۳]. نیاز به رویکردی جامع که بتواند انواع مختلف داده‌های دارویی را

جدول ۲-۱: مقایسه روش‌های مختلف یادگیری ماشین در شناسایی تداخلات دارویی

روش	داده‌های ورودی	مزایا	محدودیت‌ها
DeepDDI [۱۰]	ساختار مولکولی و تعبیه گراف	دقت بالا در پیش‌بینی یادگیری خودکار ویژگی‌ها	نیاز به داده‌های آموزشی زیاد پیچیدگی محاسباتی بالا
DDIMDL [۱۲]	ویژگی‌های دارویی چندگانه و داده‌های تعاملی	یادگیری چندوظیفه‌ای استفاده از اطلاعات جانبی	پیچیدگی پیاده‌سازی حساسیت به کیفیت داده‌های ورودی
MCNN-DDI [۱۹]	ساختار مولکولی، اهداف، آنزیم‌ها، مسیرها	پردازش همزمان چندین نوع داده CNN مجزا برای هر نوع داده	پیچیدگی محاسباتی بالا نیاز به تنظیم پارامترهای متعدد
MUFFIN [۲۲]	ساختار مولکولی و گراف دانش	ترکیب اطلاعات ساختاری و دانش استراتژی‌های ترکیب چندسطحی	پیچیدگی محاسباتی بالا وابستگی به کیفیت گراف دانش
SSI-DDI [۲]	ساختار شیمیایی و گراف‌های توجه	تمرکز بر زیرساختارهای مهم قابلیت تفسیرپذیری بالا	محدودیت در مدل‌سازی تعاملات پیچیده وابستگی به کیفیت داده‌های ساختاری
DGNN-DDI [۲۳]	رشته‌های SMILES و گراف‌های مولکولی	استخراج زیرساختارهای مولکولی مکانیزم توجه چندسطحی	پیچیدگی محاسباتی بالا نیاز به پیش‌پردازش داده‌های SMILES
DrugDAGT [۲۵]	ساختار مولکولی	مکانیزم توجه دوگانه یادگیری تقابلی	پیچیدگی محاسباتی بالا نیاز به پردازش ساختار مولکولی
MRCGNN [۲۶]	ساختار مولکولی و گراف تداخلات دارویی	استفاده همزمان از دو نوع گراف تولید هوشمند داده‌های جدید	پیچیدگی در پردازش همزمان دو گراف نیاز به حافظه محاسباتی بالا
DGANDDI [۲۷]	ساختار مولکولی و ویژگی‌های عملکردی	یادگیری همزمان ویژگی‌های ساختاری و عملکردی کاهش مشکل عدم توازن داده‌ها	پیچیدگی محاسباتی بالا نیاز به داده‌های آموزشی زیاد
RCAN-DDI [۲۸]	ساختار مولکولی و روابط دارویی	یادگیری روابط پیچیده بین ویژگی‌ها مکانیزم توجه رابطه‌ای	پیچیدگی پیاده‌سازی حساسیت به تنظیم پارامترها
3DGT-DDI [۳]	ساختار سه‌بعدی و داده‌های متنی	ترکیب اطلاعات ساختاری و متنی دقت بالا در پیش‌بینی	نیاز به ساختار سه‌بعدی دقیق پیچیدگی محاسباتی بالا
SubGE-DDI [۱۳]	گراف دانش و متون زیست‌پزشکی	استفاده از دانش دامنه قابلیت تعمیم‌پذیری بالا	وابستگی به کیفیت گراف دانش نیاز به به‌روزرسانی مداوم
MLRDA [۶]	داده‌های چندسطحی (مولکولی، سلولی و درمانی)	تحلیل چندسطحی سازوکار توجه دوگانه	پیچیدگی در جمع‌آوری داده‌ها نیاز به منابع محاسباتی زیاد

به طور همزمان پردازش و ترکیب کند، همچنان به قوت خود باقی است.

چالش تعمیم‌پذیری به داروهای جدید یکی از محدودیت‌های اصلی روش‌های موجود است [۱۲]. این مسئله

به ویژه در مورد داروهایی که هیچ داده‌ای از آن‌ها در مجموعه آموزش وجود ندارد، چالش برانگیز است. از سوی دیگر، مقیاس‌پذیری نیز چالش جدی دیگری محسوب می‌شود [۶]؛ بسیاری از روش‌های موجود در مواجهه با حجم زیاد داده و تعداد زیاد انواع تداخلات با مشکل مواجه می‌شوند و نیاز به روش‌هایی که بتوانند در مقیاس بزرگ و با کارایی محاسباتی مناسب عمل کنند، به شدت احساس می‌شود. محدودیت دیگر، پوشش ناکافی انواع تداخلات است. بسیاری از مطالعات موجود تنها بر تعداد محدودی از انواع تداخلات تمرکز کرده‌اند [۱۰] و نیاز به روش‌هایی با قابلیت پوشش طیف گسترده‌تر تداخلات و حفظ دقت قابل قبول در پیش‌بینی هر نوع تداخل، همچنان احساس می‌شود.

علاوه بر موارد ذکر شده، دو چالش مهم دیگر نیز در این حوزه وجود دارد. نخست، مسئله استفاده از داده‌های متنی است؛ علی‌رغم وجود حجم زیاد اطلاعات ارزشمند در متون علمی و پزشکی، اکثر روش‌های موجود از این منبع غنی اطلاعات به خوبی استفاده نمی‌کنند [۳]. دوم، چالش تفسیرپذیری مدل‌هاست که به عنوان یکی از نیازهای اساسی در کاربردهای بالینی مطرح می‌شود. اگرچه برخی روش‌های موجود دقت قابل قبولی در پیش‌بینی تداخلات دارویی نشان داده‌اند، اما در ارائه توضیحات قابل فهم برای پیش‌بینی‌های خود با محدودیت مواجه هستند [۲۱]. این موضوع به ویژه در محیط‌های بالینی که نیاز به درک دلیل پیش‌بینی‌ها وجود دارد، اهمیت بیشتری پیدا می‌کند.

در این پژوهش، یک رویکرد جامع و چندوجهی برای پوشش برخی از این شکاف‌های تحقیقاتی ارائه شده است. مدل پیشنهادی با بهره‌گیری همزمان از اطلاعات ساختاری، شباهت‌های دارویی و داده‌های متنی، به چالش محدودیت استفاده از منابع مختلف داده می‌پردازد. همچنین، با استفاده از معماری‌های پیشرفته یادگیری عمیق و طراحی سناریوهای مختلف ارزیابی، تلاش می‌شود تا قابلیت تعمیم‌پذیری مدل به داروهای جدید بهبود یابد. جزئیات این رویکرد و نحوه پرداختن به هر یک از این چالش‌ها در فصل‌های بعدی به تفصیل مورد بحث قرار خواهد گرفت.

فصل سوم

مدل پیشنهادی

در فصل‌های پیشین، به اهمیت شناسایی تداخلات دارویی و چالش‌های موجود در این زمینه پرداخته شد. همچنین، پیشرفت‌های اخیر در کاربرد روش‌های یادگیری ماشین برای پیش‌بینی تداخلات دارویی و نقاط قوت و ضعف آنها مورد بحث قرار گرفت. در این فصل، یک مدل جدید مبتنی بر یادگیری ماشین برای پیش‌بینی تداخلات دارویی ارائه می‌شود که با هدف غلبه بر برخی از محدودیت‌های روش‌های موجود طراحی شده است. مدل پیشنهادی تلاش می‌کند تا با ترکیب انواع مختلفی از داده‌های دارویی، از جمله ساختار مولکولی، شباهت‌های عملکردی و اطلاعات متنی، بازنمایی جامع‌تری از داروها ایجاد کند. این رویکرد چندوجهی، به مدل اجازه می‌دهد تا الگوهای پنهان و روابط بین داروها را بهتر درک کند و در نتیجه، پیش‌بینی دقیق‌تری از تداخلات دارویی ارائه دهد.

در ادامه این فصل، ابتدا یک مرور کلی بر معماری و اجزای اصلی مدل پیشنهادی ارائه می‌شود. سپس، فرآیند جمع‌آوری و مدل‌سازی داده‌های مورد استفاده در این پژوهش شرح داده می‌شود. در بخش بعدی، جزئیات پیاده‌سازی مدل، شامل ویژگی‌های استخراج شده از داده‌ها، معماری شبکه عصبی، پارامترها و روش‌های بهینه‌سازی تشریح می‌گردد. هدف این فصل، ارائه یک توصیف کامل و دقیق از مدل پیشنهادی است تا خواننده بتواند درک عمیقی از نوآوری‌ها، مزایا و کاربردهای بالقوه آن به دست آورد.

۱-۳ مرور کلی مدل پیشنهادی

شکل ۱-۳ معماری کلی مدل پیشنهادی برای پیش‌بینی تداخلات دارویی را نشان می‌دهد. همانطور که در این شکل نشان داده شده است، مدل ارائه شده یک رویکرد چندوجهی است که از انواع مختلف داده‌های دارویی برای پیش‌بینی دقیق‌تر تداخلات استفاده می‌کند که از سه بخش اصلی تشکیل شده است. در بخش اول که مربوط به مدل‌سازی اولیه داده‌ها است، مجموعه متنوعی از داده‌های دارویی از منابع معتبر DrugBank و KEGG جمع‌آوری می‌شوند. این داده‌ها شامل اطلاعات ساختاری مولکول‌ها به شکل SMILES^۱، اطلاعات عملکردی نظیر اهداف درمانی^۲، آنزیم‌ها^۳ و مسیرهای بیولوژیکی، و همچنین اطلاعات متنی مانند توضیحات، سازوکار عمل و اثرات فارماکودینامیک هستند. همانطور که در شکل نمایش داده شده است، در این مرحله داده‌های خام به فرمت‌های مناسب برای پردازش توسط مدل تبدیل می‌شوند.

بخش دوم مدل که در شکل با عنوان مرحله مبدل ویژگی^۴ نشان داده شده است، شامل سه مسیر موازی برای استخراج ویژگی‌های مختلف است. مسیر اول با استفاده از یک شبکه عصبی گرافی (GAT^۵) به تحلیل ساختار مولکولی داروها می‌پردازد. مسیر دوم با بهره‌گیری از شبکه‌های عصبی پرسپترون چندلایه (MLP^۶)، ویژگی‌های شباهت دارویی را پردازش می‌کند. در مسیر سوم، اطلاعات متنی ابتدا توسط مدل زبانی SciBERT تحلیل شده و سپس از طریق یک شبکه عصبی پرسپترون چند لایه پردازش می‌شوند. همانطور که در شکل مشخص است، خروجی این سه مسیر در نهایت با یکدیگر ترکیب می‌شوند تا یک بازنمایی جامع از هر دارو ایجاد شود.

بخش نهایی مدل که در شکل نمایش داده شده است، یک شبکه عصبی عمیق است که بازنمایی‌های نهایی دو دارو را دریافت کرده و با ترکیب آن‌ها، نوع تداخل احتمالی را پیش‌بینی می‌کند. این شبکه که از تکنیک‌های پیشرفته‌ای مانند نرمال‌سازی دسته‌ای^۷ و حذف تصادفی^۸ بهره می‌برد، می‌تواند از میان ۶۵ نوع تداخل دارویی شناخته شده، نوع مناسب را با دقت بالا تشخیص دهد.

۲-۳ جمع‌آوری و مدل‌سازی داده‌ها

همانطور که در شکل ۱-۳ نشان داده شده است، بخش مدل‌سازی داده و استخراج ویژگی در مدل پیشنهادی، شامل پنج مؤلفه اصلی ساختار مولکولی، آنزیم‌ها، مسیرهای بیولوژیکی، اهداف درمانی و توضیحات متنی است.

^۱Simplified Molecular Input Line Entry System

^۲Target

^۳Enzyme

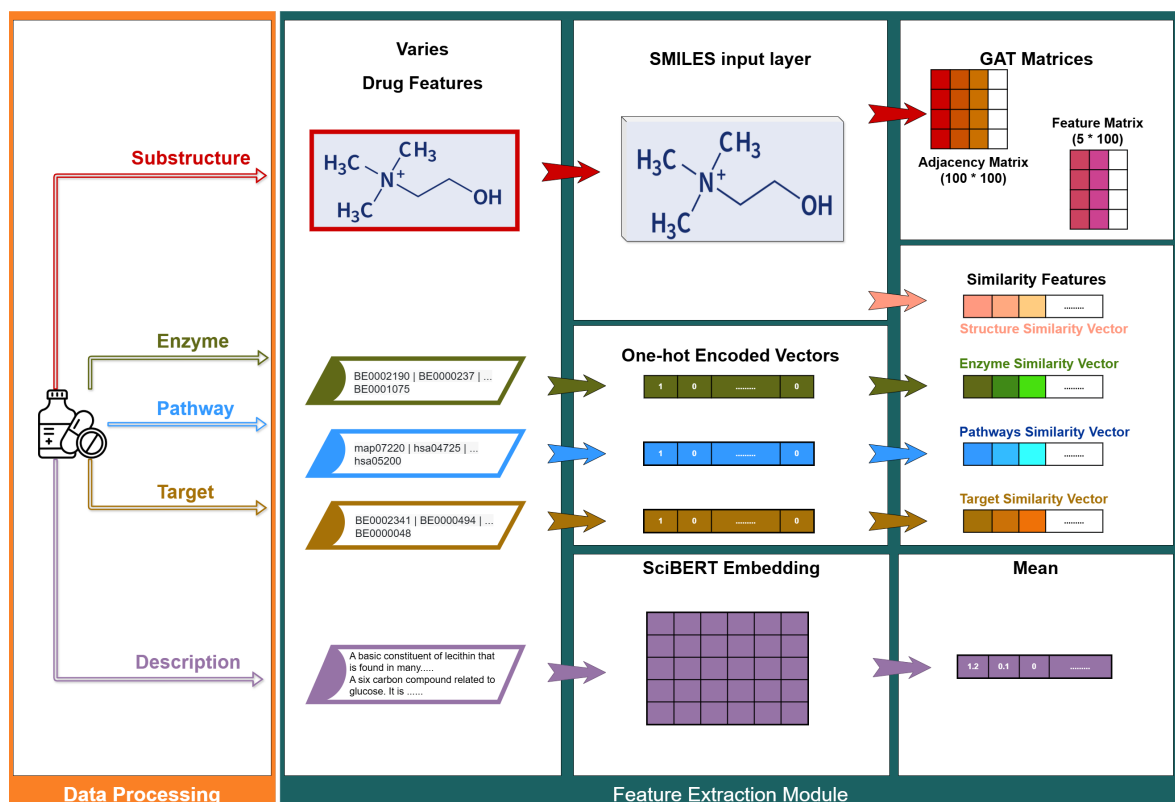
^۴Feature Transformation

^۵Graph Attention Network

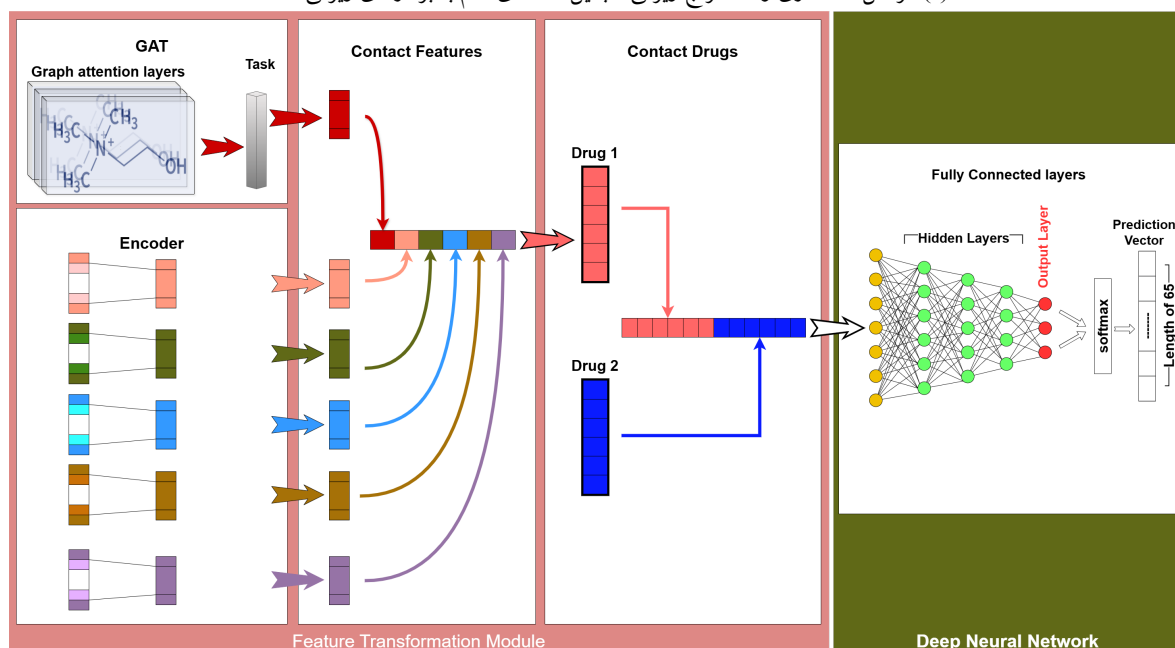
^۶Multi-Layer Perceptron

^۷Batch Normalization

^۸Dropout



(آ) مراحل مدل‌سازی و استخراج ویژگی: تبدیل داده‌های خام به بردارهای ویژگی مختلف



(ب) معماری شبکه پیش‌بینی: تبدیل و ترکیب ویژگی‌ها و پیش‌بینی نوع تداخل دارویی

شکل ۳-۱: معماری مدل پیشنهادی برای پیش‌بینی تداخلات دارویی
 (آ) استخراج و تبدیل ویژگی‌های ساختاری، شباهت و متنی از داده‌های خام، (ب) ترکیب ویژگی‌ها و پیش‌بینی نوع تداخل با استفاده از شبکه عصبی عمیق

در ادامه، جزئیات نحوه جمع‌آوری و مدل‌سازی هر یک از این مؤلفه‌ها تشریح می‌شود.

داده‌های مورد نیاز برای این پژوهش عمدتاً از پایگاه داده DrugBank [۸] دریافت شدند. DrugBank یک پایگاه داده جامع و به‌روزرسانی شده است که اطلاعات گسترده‌ای در مورد داروها، از جمله ساختار شیمیایی، اهداف درمانی و تداخلات دارویی را فراهم می‌کند. با این حال، به دلیل نقص در بخشی از داده‌های این پایگاه، اطلاعات مربوط به مسیرهای بیولوژیکی از پایگاه داده KEGG [۹] استخراج شدند. KEGG یک پایگاه داده مرجع برای درک عملکردهای سطح بالاتر سلولی و ارگانیسمی از اطلاعات ژن‌شناختی است. از این دو پایگاه داده، چهار نوع داده اصلی برای هر دارو استخراج شد: ساختار مولکولی، اطلاعات آنزیمی، مسیرهای بیولوژیکی و اهداف درمانی. علاوه بر این، اطلاعات متنی شامل توضیحات^۱، موارد مصرف^۲، اثرات فارماکودینامیک^۳، سازوکار عمل^۴، اطلاعات مربوط به سمیت^۵، متابولیسم^۶، جذب^۷، نیمه‌عمر^۸، میزان اتصال به پروتئین^۹، مسیرهای حذف^{۱۰} از بدن، حجم توزیع^{۱۱}، کلیرانس^{۱۲} و توضیحات طبقه‌بندی^{۱۳} نیز جمع‌آوری گردید.

برای بازنمایی ساختار مولکولی داروها از کد SMILES استفاده شد که یک استاندارد قابل خواندن توسط ماشین برای نمایش ساختار مولکولی به صورت یک رشته کاراکتری است [۳۰]. این بازنمایی، اطلاعاتی در مورد اتصالات، پیکربندی، و ایزومری اتم‌ها در یک مولکول را به طور فشرده کدگذاری می‌کند. آنزیم‌ها نقش محوری در متابولیسم داروها و تداخلات دارویی ایفا می‌کنند [۱۶]. این پروتئین‌های تخصصی که به عنوان کاتالیزور عمل می‌کنند، مسئول تبدیل داروها به متابولیت‌های فعال یا غیرفعال هستند. تداخلات دارویی اغلب زمانی رخ می‌دهند که داروها از آنزیم‌های مشترکی برای متابولیسم استفاده می‌کنند یا یک دارو فعالیت آنزیم‌های متابولیزه‌کننده داروی دیگر را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۳۱].

مسیرهای بیولوژیکی مجموعه‌ای از واکنش‌های زنجیره‌ای هستند که عملکردهای حیاتی سلول را کنترل می‌کنند [۹]. داروها با مداخله در این مسیرها اثرات درمانی خود را اعمال می‌کنند و تداخلات دارویی نیز اغلب در نتیجه تأثیر همزمان داروها بر روی مسیرهای بیولوژیکی مشترک رخ می‌دهد [۳۱]. برای مثال، داروهایی که بر مسیرهای انعقاد خون تأثیر می‌گذارند یا مسیرهای متابولیک کبدی را تحت تأثیر قرار می‌دهند، احتمال بالایی برای ایجاد تداخل با یکدیگر دارند [۱۰]. اهداف دارویی نیز، که عمدتاً شامل پروتئین‌ها، گیرنده‌ها و

¹Description²Indications³Pharmacodynamics⁴Mechanism of action⁵Toxicity⁶Metabolism⁷Absorption⁸Half life⁹Protein binding¹⁰Route of elimination¹¹Volume of distribution¹²Clearance¹³Classification description

آنزیم‌ها هستند، نقش کلیدی در تداخلات دارویی ایفا می‌کنند [۸]. تداخلات دارویی اغلب زمانی رخ می‌دهند که داروها اهداف مشترکی داشته باشند یا اثرات متقابلی بر روی اهداف یکدیگر بگذارند [۳۲].

برای استفاده از این داده‌ها در مدل پیش‌بینی، به ازای هر دارو سه بردار ویژگی دودویی مجزا ایجاد شد. برای ساخت بردارهای ویژگی، ابتدا سه فهرست جداگانه شامل تمام آنزیم‌ها، مسیرهای بیولوژیکی و اهداف درمانی از پایگاه داده استخراج شد. سپس برای هر دارو، در هر بردار، حضور (۱) یا عدم حضور (۰) آن مورد مشخص گردید. در نتیجه، سه بردار ویژگی با ابعاد ۳۲۵ برای آنزیم‌ها، ۴۰۵ برای مسیرهای بیولوژیکی و ۱۶۱۳ برای اهداف دارویی به دست آمد. علاوه بر این بردارهای ویژگی، اطلاعات متنی متعددی نیز جمع‌آوری شد که جنبه‌های مختلف داروشناختی و بالینی داروها را پوشش می‌دهند. این مجموعه غنی و چندبعدی از داده‌ها، با ترکیب اطلاعات ساختاری، عملکردی و متنی، امکان کشف ارتباطات پیچیده و الگوهای پنهان در تداخلات دارویی را فراهم می‌کند که با تمرکز بر تعداد محدودی از ویژگی‌ها قابل شناسایی نیستند.

۳-۲-۲ طبقه‌بندی تداخلات دارویی

در این پژوهش، مجموعه داده‌ای شامل ۹۳۶ دارو مورد استفاده قرار گرفته است. ملاک انتخاب این داروها، در دسترس بودن داده‌های لازم برای استخراج ویژگی‌های مختلف مورد نیاز مدل پیش‌بینی بوده است. این ویژگی‌ها شامل ساختار مولکولی، اهداف درمانی، مسیرهای بیولوژیکی، و آنزیم‌های مرتبط با هر دارو هستند. برای طبقه‌بندی تداخلات بین این داروها، از رویکرد ارائه شده در [۱۰] استفاده شده است که در آن تداخلات دارویی به ۸۶ دسته تقسیم شده‌اند. با این حال، به دلیل محدودیت‌های موجود در مجموعه داده و برای اطمینان از آموزش مناسب مدل، تنها دسته‌هایی از تداخلات که دارای حداقل ۱۰ نمونه بوده‌اند در نظر گرفته شده‌اند. اعمال این معیار منجر به انتخاب ۶۵ نوع تداخل شده است که به عنوان کلاس‌های هدف در مدل پیش‌بینی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. جزئیات کامل این ۶۵ نوع تداخل در پیوست الف ارائه شده است.

انتخاب این طبقه‌بندی چند مزیت کلیدی برای مدل پیشنهادی دارد. اول اینکه این طبقه‌بندی در مطالعات اخیر دیگر نیز مورد استفاده قرار گرفته است [۱۲، ۱۹] که امکان مقایسه مستقیم نتایج را فراهم می‌کند. دوم، تعداد نمونه‌های کافی در هر دسته، امکان آموزش مناسب مدل برای هر نوع تداخل را فراهم می‌آورد. سوم، این دسته‌بندی پوشش مناسبی از انواع مختلف تداخلات دارویی ارائه می‌دهد که برای کاربردهای عملی مدل ضروری است. همچنین استفاده از طبقه‌بندی چندکلاسه با ۶۵ دسته مختلف، مدل را قادر می‌سازد تا علاوه بر تشخیص وجود تداخل بین دو دارو، نوع دقیق آن را نیز مشخص کند.

۳-۲-۳ تبدیل SMILES به گراف با استفاده از RDKit

همانطور که در شکل ۳-۱-آ نشان داده شده است، برای پردازش ساختار مولکولی داروها، ابتدا باید رشته‌های SMILES به ساختار گرافی تبدیل شوند. این تبدیل منجر به تولید دو ماتریس می‌شود: ماتریس ویژگی‌ها که مشخصات اتم‌ها را نگهداری می‌کند و ماتریس مجاورت^۱ که ارتباطات بین اتم‌ها را نشان می‌دهد. برای انجام این تبدیل از کتابخانه RDKit [۳۳] استفاده شده است که یک کتابخانه منبع باز و قدرتمند برای کاربردهای کمو-انفورماتیک و یادگیری ماشین در حوزه داروسازی است. این کتابخانه ابزارهای متنوعی را برای دستکاری، تجزیه و تحلیل و بصری‌سازی ساختارهای مولکولی فراهم می‌کند. فرآیند این تبدیل شامل مراحل زیر است:

۱. خواندن رشته SMILES برای هر دارو

۲. تبدیل رشته SMILES به یک شیء مولکولی

۳. استخراج اطلاعات اتم‌ها و پیوندها از شیء مولکولی

۴. ساخت ماتریس ویژگی‌های اتمی

۵. ساخت ماتریس مجاورت

در مرحله اول، رشته‌های SMILES که از پایگاه داده DrugBank استخراج شده‌اند، خوانده می‌شوند. سپس هر رشته SMILES به یک شیء مولکولی تبدیل می‌شود. این شیء مولکولی حاوی اطلاعات کاملی در مورد ساختار شیمیایی، اتم‌ها، پیوندها و سایر ویژگی‌های مولکول است. پس از ایجاد شیء مولکولی، دو ماتریس برای بازنمایی ویژگی‌های گرافی مولکول ساخته می‌شوند: ماتریس ویژگی‌های اتمی و ماتریس مجاورت. ماتریس ویژگی‌های اتمی، ویژگی‌های هر اتم را در مولکول ذخیره می‌کند. در این پژوهش، پنج ویژگی اتمی در نظر گرفته شده‌اند:

۱. عدد اتمی^۲

۲. درجه اتم^۳

۳. بار رسمی اتم^۴

۴. هیبریداسیون اتم^۵

^۱Adjacency matrix

^۲Atomic Number

^۳Degree

^۴Formal Charge

^۵Hybridization

۵. نشانگر آروماتیک بودن اتم^۱

این ویژگی‌ها به ازای هر اتم از مولکول استخراج می‌شوند و در ماتریسی با ابعاد $N \times 5$ ذخیره می‌شوند، که N تعداد اتم‌های موجود در مولکول است. برای یکسان‌سازی ابعاد ورودی و کارایی محاسباتی، تعداد اتم‌های در نظر گرفته شده برای هر مولکول به ۱۰۰ محدود شده است. مولکول‌هایی با بیش از ۱۰۰ اتم، فقط ۱۰۰ اتم اول آنها در نظر گرفته می‌شوند، در حالی که برای مولکول‌های کوچکتر، ردیف‌های خالی در ماتریس ویژگی با صفر پر می‌شوند. علاوه بر ماتریس ویژگی‌های اتمی که اطلاعات مربوط به هر اتم را در خود ذخیره می‌کند، ارتباطات میان اتم‌ها در مولکول نیز مورد توجه قرار می‌گیرد. ماتریس مجاورت که این ارتباطات را نشان می‌دهد، یک ماتریس متقارن با ابعاد 100×100 است. درایه (i, j) این ماتریس نشان می‌دهد آیا اتم i و اتم j در مولکول با هم پیوند دارند یا خیر.

این دو ماتریس (ویژگی‌های اتمی و مجاورت) به عنوان بازنمایی‌های گراف از ساختار مولکولی هر دارو در مراحل بعدی مدل مورد استفاده قرار می‌گیرند و به ترتیب به عنوان ماتریس ویژگی‌های گره و ماتریس ارتباطات در یک گراف در نظر گرفته می‌شوند. این رویکرد استخراج ویژگی مبتنی بر گراف، امکان بهره‌گیری از اطلاعات ساختاری غنی موجود در بازنمایی ساختار مولکولی داروها را در مدل پیش‌بینی تداخل فراهم می‌کند. با تعبیه ساختار مولکولی در فضای گرافی، می‌توان الگوهای پنهان و وابستگی‌های ساختاری مرتبط با تداخلات دارویی را آشکار کرد و برای بهبود دقت پیش‌بینی‌ها استفاده نمود.

۳-۲-۴ مدل‌سازی ویژگی‌های شباهت دارویی

همانطور که در شکل ۳-۱-آ نشان داده شده است، برای درک عمیق‌تر روابط بین داروها، شباهت‌های چندگانه بین آن‌ها بر اساس چهار دیدگاه اصلی محاسبه شده است: ساختار مولکولی، اهداف درمانی، آنزیم‌های مرتبط و مسیرهای بیولوژیکی. برای محاسبه این شباهت‌ها، معیارهای مختلفی مورد ارزیابی قرار گرفتند که در نهایت معیار Jaccard به دلیل عملکرد بهتر در پیش‌بینی تداخلات دارویی انتخاب شد. این یافته با نتایج مطالعات پیشین نیز همخوانی دارد؛ برای مثال، [۷] نشان داد که معیار Jaccard در مقایسه با سایر معیارهای شباهت مانند Cosine، همبستگی بیشتری با الگوهای تداخلات دارویی دارد. معیار Jaccard که یک روش قدرتمند برای مقایسه مجموعه‌ها و تعیین میزان همپوشانی آن‌هاست، به صورت نسبت اندازه اشتراک دو مجموعه به اندازه اجتماع آن‌ها تعریف می‌شود:

¹Is Aromatic

$$J(A, B) = \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|} \quad (۱-۳)$$

در این فرمول، A و B مجموعه‌های باینری مورد مقایسه هستند، $|A \cap B|$ نشان‌دهنده تعداد مواردی است که در هر دو مجموعه با یک مقداردهی شده‌اند (عناصر مشترک با مقدار ۱) و $|A \cup B|$ بیانگر تعداد کل مواردی است که حداقل در یکی از دو مجموعه با یک مقداردهی شده‌اند (مجموع عناصر با مقدار ۱، بدون شمارش مجدد عناصر مشترک). مقدار این ضریب همواره بین ۰ و ۱ قرار دارد، به طوری که مقدار ۱ نشان‌دهنده شباهت کامل (دو مجموعه کاملاً یکسان) و مقدار ۰ بیانگر عدم وجود هیچ شباهتی (دو مجموعه کاملاً متمایز) است. این معیار به دلیل سادگی محاسبه و تفسیر آسان، به طور گسترده در مقایسه مجموعه‌های باینری مورد استفاده قرار می‌گیرد.

برای محاسبه شباهت ساختار مولکولی، از کتابخانه RDKit استفاده شده است. این کتابخانه امکان مقایسه دقیق ساختارهای مولکولی را از طریق تحلیل رشته‌های SMILES فراهم می‌کند. در این فرآیند، ابتدا ساختار مولکولی هر دارو بازسازی شده و سپس با استفاده از توابع تخصصی RDKit، زیرساختارهای مشترک بین مولکول‌ها شناسایی و مقایسه می‌شوند.

برای محاسبه شباهت‌های عملکردی (اهداف درمانی، آنزیم‌ها و مسیرهای بیولوژیکی)، یک رویکرد نظام‌مند طراحی شده است. در این رویکرد، ابتدا برای هر نوع ویژگی، یک ماتریس دودویی با ابعاد $N \times M$ ایجاد می‌شود که N تعداد داروها (۹۳۶) و M تعداد مقادیر منحصر به فرد آن نوع ویژگی است. برای هر دارو i ، اگر ویژگی j برای آن صدق کند، درایه متناظر (i, j) در ماتریس برابر ۱ و در غیر این صورت برابر ۰ قرار می‌گیرد. پس از تشکیل این ماتریس دودویی، ضریب شباهت Jaccard بین هر جفت دارو محاسبه می‌شود. این محاسبات در نهایت به یک ماتریس شباهت $N \times N$ منجر می‌شود که درایه (i, j) آن نشان‌دهنده میزان شباهت بین داروی i و داروی j از نظر آن نوع ویژگی است.

در نهایت، این فرآیند منجر به تولید چهار ماتریس شباهت متمایز می‌شود که هر کدام از زاویه‌ای متفاوت، روابط بین داروها را توصیف می‌کنند. همانطور که در شکل ۳-۱-آ نشان داده شده است، این ماتریس‌های شباهت در مرحله مبدل ویژگی با سایر ویژگی‌های استخراج شده ترکیب می‌شوند تا بازنمایی جامعی از هر دارو ایجاد شود. ترکیب این شباهت‌های چندگانه، مدل را قادر می‌سازد تا الگوهای پیچیده و پنهان در تداخلات دارویی را با دقت بیشتری شناسایی کند و عملکرد بهتری در پیش‌بینی انواع مختلف تداخلات داشته باشد.

فرآیند مدل‌سازی ویژگی‌های شباهت دارویی، گامی اساسی در آماده‌سازی داده‌ها برای استفاده در مدل پیش‌بینی تداخل دارویی است. این ویژگی‌های جدید، اطلاعات ارزشمندی را در مورد ارتباطات بین داروها بر اساس

خواص ساختاری و عملکردی آنها فراهم می‌کنند و می‌توانند به بهبود عملکرد و تعمیم‌پذیری مدل کمک کنند. با این حال، این رویکرد محدودیت‌هایی نیز دارد. مهم‌ترین چالش، افزودن داروهای جدید به سامانه است؛ زیرا برای هر داروی جدید، باید شباهت آن با تمام داروهای موجود محاسبه شده و ماتریس شباهت به‌روزرسانی شود. این فرآیند می‌تواند از نظر محاسباتی پرهزینه باشد، به خصوص زمانی که تعداد داروها زیاد است. علاوه بر این، برای داروهای جدیدی که اطلاعات کافی در مورد اهداف، آنزیم‌ها یا مسیرهای بیولوژیکی آنها در دسترس نیست، محاسبه دقیق شباهت‌ها می‌تواند چالش‌برانگیز باشد.

۳-۲-۵ تبدیل ویژگی‌های متنی با استفاده از SciBERT

همانطور که در بخش پایینی شکل ۳-۱-آ نشان داده شده است، علاوه بر ویژگی‌های ساختاری و شباهت، از اطلاعات متنی استخراج شده از پایگاه‌های داده برای غنی‌سازی بازنمایی داروها استفاده شده است. برای استخراج نمایش عددی^۱ معنادار از این داده‌های متنی، از مدل SciBERT استفاده شده است که یک مدل زبانی پیش‌آموزش دیده بر اساس معماری BERT [۳۴] است و به طور خاص برای متون علمی و فنی بهینه‌سازی شده است. این مدل با استفاده از سازوکار توجه دوطرفه^۲ و آموزش بر روی مجموعه‌ای بزرگ از مقالات علمی و پزشکی، توانایی درک عمیق اصطلاحات تخصصی، ساختارهای نحوی و روابط معنایی در متون علمی را دارد [۳۵]. مزیت اصلی SciBERT نسبت به مدل BERT پایه، درک بهتر متون تخصصی و علمی است که آن را برای پردازش متون دارویی بسیار مناسب می‌سازد.

فرآیند تبدیل ویژگی‌های متنی با استفاده از SciBERT با پیش‌پردازش متن آغاز می‌شود. در این مرحله، متن مربوط به هر ویژگی دارویی استخراج شده و عملیات نرمال‌سازی مانند حذف علائم نگارشی اضافی، یکسان‌سازی قالب کاراکترها و تبدیل به حروف کوچک انجام می‌شود. سپس متن به توکن‌های کوچکتر شکسته می‌شود. SciBERT از یک توکن‌ساز تخصصی استفاده می‌کند که بر اساس الگوریتم WordPiece آموزش دیده و می‌تواند اصطلاحات تخصصی علمی را به درستی تشخیص دهد.

در مرحله بعد، توکن‌های پیش‌پردازش شده به مدل SciBERT تغذیه می‌شوند. مدل برای هر توکن، یک بردار نهان^۳ با ابعاد ۷۶۸ تولید می‌کند که حاوی اطلاعات معنایی و زمینه‌ای آن توکن است. این بردارها با استفاده از سازوکار توجه چندلایه‌ای SciBERT تولید می‌شوند که به مدل اجازه می‌دهد ارتباطات پیچیده بین کلمات را در نظر بگیرد. با توجه به محدودیت طول ورودی SciBERT که حداکثر ۵۱۲ توکن را می‌پذیرد و اینکه تنها تعداد اندکی از متون از این محدودیت فراتر می‌رفتند، برای این موارد محدود، ۵۱۲ توکن اول در

^۱Embedding

^۲Bidirectional Attention

^۳Hidden state

نظر گرفته شد. سپس برای تولید یک بازنمایی یکپارچه، بردارهای نهان تولید شده برای توکن‌ها با استفاده از عملگر میانگین‌گیری لایه آخر^۱ با هم ترکیب می‌شوند که منجر به تولید یک بردار ۷۶۸ بعدی می‌شود که نمایانگر معنای کلی متن است.

در نهایت، بردارهای نمایش به دست آمده از تمام ویژگی‌های متنی یک دارو با یکدیگر ترکیب شده و یک بردار ویژگی جامع برای آن دارو تشکیل می‌دهند. این بردار نهایی، که اطلاعات غنی متنی را در خود جای داده است، در کنار سایر ویژگی‌های استخراج شده (مانند ویژگی‌های ساختاری و شباهت) قرار می‌گیرد تا بازنمایی کاملی از دارو ایجاد شود که می‌تواند برای پیش‌بینی تداخلات دارویی مورد استفاده قرار گیرد.

بهره‌گیری از SciBERT در این پژوهش، امکان استخراج اطلاعات معنادار از داده‌های متنی غیرساختاریافته را فراهم می‌کند. این مدل با درک عمیق متون علمی و پزشکی، می‌تواند نکات ظریف و روابط پیچیده موجود در توصیفات دارویی را شناسایی کند. ترکیب این اطلاعات معنایی با سایر ویژگی‌های دارویی، به بهبود قابل توجه دقت و قدرت تعمیم مدل پیش‌بینی تداخل دارویی کمک می‌کند.

۳-۳ ویژگی‌ها و معماری مدل پیشنهادی

در این بخش، جزئیات مربوط به ویژگی‌های مورد استفاده و معماری مدل پیشنهادی برای پیش‌بینی تداخلات دارویی ارائه می‌شود. همانطور که در شکل ۳-۱ نشان داده شد، مدل پیشنهادی یک رویکرد جامع و چندوجهی را دنبال می‌کند که از انواع مختلف داده‌های دارویی، از جمله ساختار مولکولی، شباهت‌های عملکردی، و اطلاعات متنی استفاده می‌کند. هدف این مدل، استخراج ویژگی‌های غنی و بازنمایی‌های عمیق از داروها برای پیش‌بینی دقیق تداخلات دارویی است. در ادامه، هر یک از بخش‌های این معماری با جزئیات بیشتر تشریح می‌شوند.

۳-۳-۱ مدل استخراج ویژگی و ادغام ویژگی‌ها

همانطور که در شکل ۳-۱ ب نشان داده شده است، پس از مدل‌سازی و تبدیل داده‌های خام دارویی به قالب‌های مناسب، بردارهای ویژگی اولیه حاصل از بخش‌های مختلف (ساختاری، شباهت، و متنی) وارد مرحله مبدل ویژگی می‌شوند. در این مرحله، مدل‌های یادگیری عمیق مانند شبکه‌های توجه گراف برای پردازش ویژگی‌های ساختاری و شبکه‌های عصبی پرسپترون چندلایه برای پردازش ویژگی‌های شباهت و متنی مورد استفاده قرار می‌گیرند. هدف این مرحله، استخراج بازنمایی‌های عمیق‌تر و غنی‌تر از ویژگی‌های اولیه است. پس از اتمام مرحله مبدل ویژگی،

¹Last layer mean pooling

همانطور که در شکل نشان داده شده است، بردارهای ویژگی پردازش شده برای هر دارو در مرحله ادغام ویژگی^۱ در کنار هم قرار می‌گیرند تا یک بردار ویژگی یکپارچه برای آن دارو ایجاد شود. در نهایت، در مرحله ادغام دارو^۲، بردارهای ویژگی نهایی برای هر دو داروی مورد بررسی با هم ترکیب می‌شوند تا ورودی نهایی برای شبکه عصبی پیش‌بینی کننده تداخلات دارویی آماده شود.

۳-۲ جزئیات شبکه توجه گراف در بخش ساختاری

همانطور که در شکل ۳-۱-ب نشان داده شده است، در بخش پردازش ویژگی‌های ساختاری مولکولی، از یک مدل شبکه توجه گراف برای استخراج بازنمایی‌های گرافی از ساختار مولکولی داروها استفاده می‌شود. مدل شبکه توجه گراف، یک نوع شبکه عصبی گرافی است که از سازوکار توجه^۳ برای وزن‌دهی به اهمیت گره‌های مختلف در گراف استفاده می‌کند.

معماری شبکه توجه گراف (GAT) شامل یک لایه تبدیل خطی برای پردازش ویژگی‌های گره‌ها و یک مکانیزم محاسبه وزن‌های توجه است. ابتدا ویژگی‌های گره‌ها و ساختار گراف (بر اساس ماتریس مجاورت) به عنوان ورودی دریافت می‌شوند. سپس، یک تبدیل خطی روی ویژگی‌های گره‌ها اعمال شده و ضرایب توجه برای هر گره در ارتباط با گره‌های همسایه محاسبه می‌گردد. پس از محاسبه ضرایب توجه، تابع LeakyReLU برای افزایش غیرخطی بودن اعمال شده و سپس با استفاده از تابع بیشینه هموار^۴، این ضرایب نرمال‌سازی می‌شوند. این ضرایب نرمال شده، اهمیت نسبی هر گره را در گراف نشان می‌دهند. پس از اعمال وزن‌های توجه بر روی ویژگی‌های تبدیل یافته، یک میانگین‌گیری روی گره‌ها انجام می‌شود تا بازنمایی نهایی گراف به دست آید. این بازنمایی نهایی که اندازه آن ۶۴ بعدی است، حاوی اطلاعات ساختاری غنی از مولکول‌های دارویی است و به عنوان ورودی به شبکه پیش‌بینی کننده تداخلات دارویی داده می‌شود.

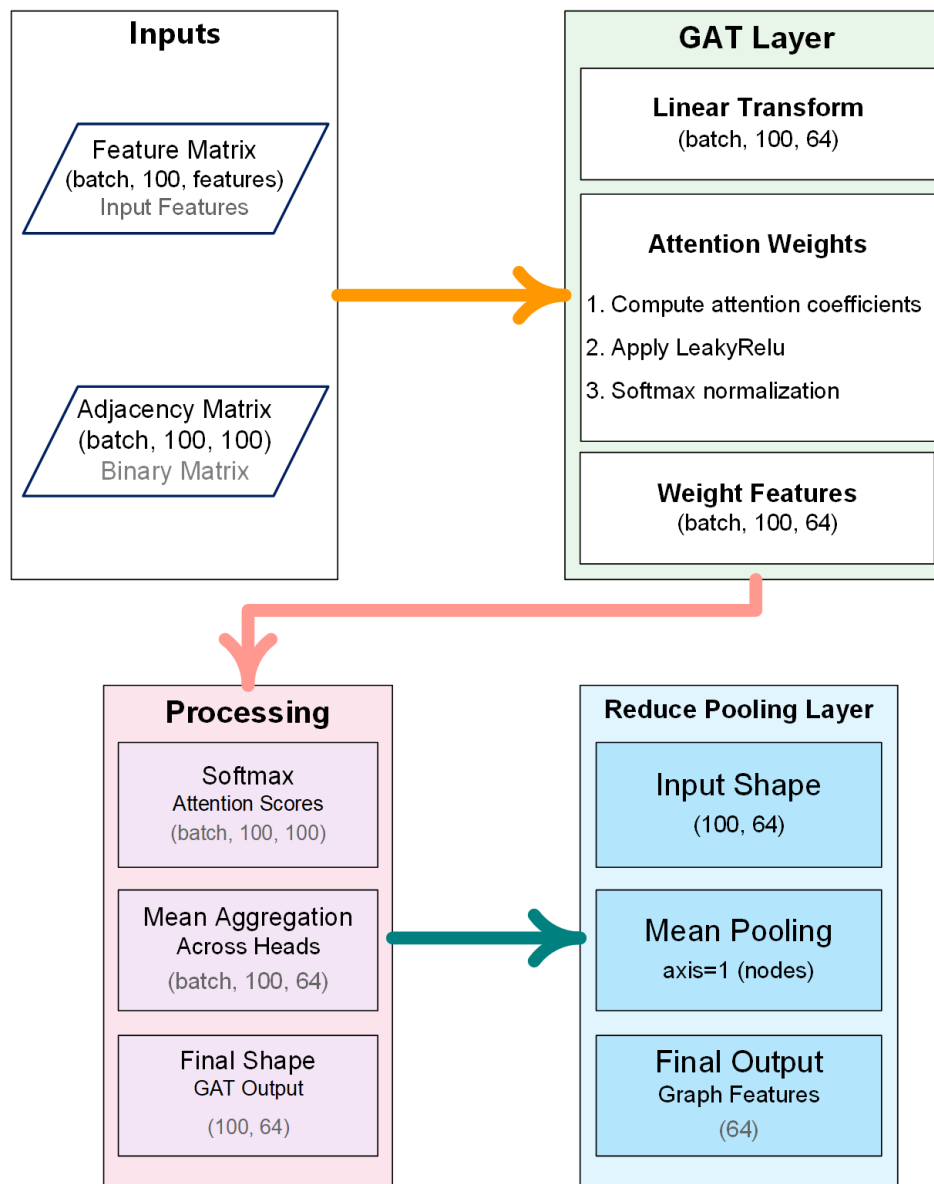
شکل ۳-۲ جزئیات معماری مدل شبکه توجه گراف مورد استفاده در این بخش را نشان می‌دهد. استفاده از این معماری در پژوهش حاضر، امکان استخراج بازنمایی‌های ساختاری قدرتمند و انعطاف‌پذیر از مولکول‌های دارویی را فراهم می‌کند. این بازنمایی‌ها، اطلاعات مهمی در مورد ارتباطات و اهمیت نسبی اجزای ساختاری مولکول‌ها را در اختیار مدل پیش‌بینی تداخلات دارویی قرار می‌دهند و به بهبود عملکرد آن کمک می‌کنند.

¹Feature Concatenation

²Drug Concatenation

³Attention

⁴Softmax



شکل ۳-۲: معماری مدل شبکه توجه گراف مورد استفاده در بخش پردازش ویژگی‌های ساختاری

۳-۳-۳ جزئیات شبکه پرسپترون چندلایه در بخش‌های شباهت و متنی

همانطور که در شکل ۳-۱-ب در بخش مبدا ویژگی نشان داده شده است، در بخش‌های پردازش ویژگی‌های شباهت دارویی و ویژگی‌های متنی، از شبکه‌های عصبی پرسپترون چندلایه برای تبدیل بازنمایی‌های اولیه به فضاها و ویژگی‌های فشرده‌تر و معنادارتر استفاده می‌شود. برای هر نوع ویژگی شباهت (مانند شباهت ساختاری، شباهت مسیرهای بیولوژیکی، شباهت اهداف، و شباهت آنزیم‌ها) و هر ویژگی متنی، یک پرسپترون چندلایه مجزا با معماری خاص طراحی شده است. این شبکه‌های عصبی از لایه‌های متراکم^۱ با تعداد واحدهای کمتر نسبت به ابعاد ورودی و توابع فعال‌سازی غیرخطی (مانند ReLU) تشکیل شده‌اند. هدف اصلی این معماری،

^۱Dense

کاهش ابعاد داده‌ها و استخراج ویژگی‌های سطح بالاتر از بازنمایی‌های ورودی است.

مدل با استفاده از این معماری قادر است ویژگی‌های مهم و مرتبط را از ماتریس‌های شباهت و بردارهای ویژگی متنی استخراج کند و آنها را به بازنمایی‌های فشرده‌تر تبدیل نماید. این بازنمایی‌های فشرده، ضمن حفظ اطلاعات اصلی، به کاهش پیچیدگی محاسباتی شبکه کمک می‌کنند. در طراحی این مدل، برای افزایش کارایی از راهبرد اشتراک پارامترها استفاده شده است؛ به این معنی که برای هر نوع ویژگی، شبکه‌های عصبی مربوط به دو داروی مورد مقایسه از پارامترهای یکسانی استفاده می‌کنند. برای مثال، شبکه عصبی مربوط به شباهت ساختاری برای هر دو دارو یکسان است. این رویکرد به مدل اجازه می‌دهد تا الگوهای مشابه را در ویژگی‌های مشترک دو دارو بهتر شناسایی کند.

نتیجه نهایی فرآیند پردازش، ترکیب خروجی‌های شبکه‌های عصبی پرسپترون چندلایه با خروجی بخش شبکه توجه گراف (بازنمایی ساختار مولکولی) در بخش ادغام ویژگی‌ها است. این ترکیب، بازنمایی نهایی و جامعی از هر دارو را قبل از ورود به بخش پیش‌بینی تداخل دارویی فراهم می‌کند. استفاده از معماری شبکه عصبی پرسپترون چندلایه در بخش‌های شباهت و متنی مدل پیشنهادی، علاوه بر استخراج ویژگی‌های مرتبط‌تر و فشرده‌تر از داده‌های ورودی، به بهبود کارایی محاسباتی و عملکرد پیش‌بینی مدل نیز کمک می‌کند. این رویکرد نشان‌دهنده اهمیت استفاده از سازوکارهای کاهش ابعاد و استخراج ویژگی در معماری‌های یادگیری عمیق برای تحلیل داده‌های پیچیده دارویی است.

۳-۳-۴ پیش‌بینی تداخل دارویی

همانطور که در شکل ۳-۱-ب نشان داده شده است، پس از ادغام ویژگی‌های استخراج شده از بخش‌های مختلف مدل، بازنمایی نهایی هر جفت دارو وارد مرحله پیش‌بینی تداخل دارویی می‌شود. در این مرحله، که در شکل به صورت یک شبکه عصبی کاملاً متصل^۱ نمایش داده شده است، از یک معماری عمیق و پیچیده برای پیش‌بینی نوع تداخل دارویی استفاده شده است [۶]. این شبکه با هدف مدل‌سازی روابط پیچیده و غیرخطی بین ویژگی‌های داروها طراحی شده و قادر است با دقت بالایی نوع تداخل احتمالی را پیش‌بینی نماید.

معماری شبکه عصبی پیش‌بینی کننده از یک ساختار کاهشی بهره می‌برد که شامل چندین لایه متراکم متوالی است. این معماری با سه لایه متراکم طراحی شده که به ترتیب دارای ۱۰۲۴، ۵۱۲ و ۲۵۶ نورون هستند. کاهش تدریجی در تعداد نورون‌ها یک راهبرد حساب شده است که به مدل اجازه می‌دهد در هر مرحله، اطلاعات مهم‌تر را از فضای ویژگی استخراج کرده و بازنمایی‌های فشرده‌تر و معنادارتری ایجاد کند. این رویکرد کاهشی همچنین به کنترل پیچیدگی مدل و جلوگیری از بیش‌برازش کمک می‌کند.

^۱ Fully Connected Neural Network

برای افزایش کارایی و پایداری آموزش شبکه، پس از هر لایه متراکم از مجموعه‌ای از تکنیک‌های بهینه‌سازی استفاده شده است. نرمال‌سازی دسته‌ای با نرمال‌سازی توزیع خروجی هر لایه، سرعت همگرایی شبکه را افزایش می‌دهد و وابستگی به مقداردهی اولیه پارامترها را کاهش می‌دهد [۶]. تابع فعال‌سازی ReLU با معرفی غیرخطی به شبکه، توانایی مدل‌سازی روابط پیچیده را افزایش می‌دهد و مشکل محو شدن گرادیان را که در توابع فعال‌سازی سنتی مانند tanh رایج است، برطرف می‌کند. همچنین، تکنیک حذف تصادفی با نرخ 0.3 پس از هر لایه اعمال می‌شود که با غیرفعال کردن تصادفی برخی نورون‌ها در حین آموزش، از وابستگی بیش از حد مدل به ویژگی‌های خاص جلوگیری می‌کند و قابلیت تعمیم آن را افزایش می‌دهد.

در لایه نهایی، از یک تابع فعال‌سازی بیشینه هموار با ۶۵ نورون (متناسب با تعداد انواع تداخلات) استفاده شده است. این لایه برای هر نوع تداخل دارویی، یک احتمال بین ۰ تا ۱ تولید می‌کند، به طوری که مجموع تمام احتمالات برابر ۱ است. تابع بیشینه هموار با تبدیل خروجی‌های خام شبکه به توزیع احتمال، امکان تفسیر بهتر نتایج را فراهم می‌کند. در نهایت، نوع تداخلی که بالاترین احتمال را به خود اختصاص داده است، به عنوان پیش‌بینی نهایی مدل انتخاب می‌شود.

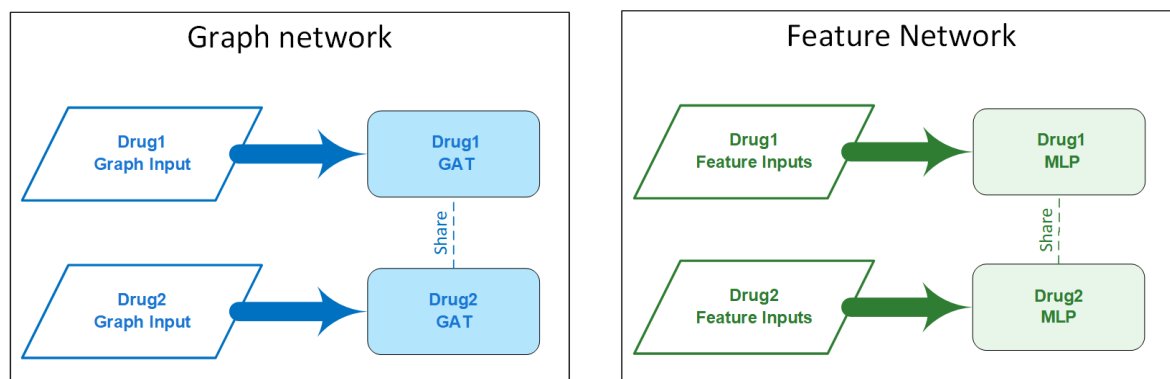
این معماری عمیق و چندلایه با ترکیب هوشمندانه تکنیک‌های مختلف بهینه‌سازی و تنظیم، قادر است الگوهای پیچیده در داده‌های ورودی را شناسایی کند و پیش‌بینی‌های دقیقی از نوع تداخل دارویی ارائه دهد. استفاده از لایه‌های تنظیم‌کننده مانند حذف تصادفی و نرمال‌سازی دسته‌ای نه تنها پایداری و تعمیم‌پذیری مدل را در مواجهه با داده‌های جدید تضمین می‌کند، بلکه با بهبود فرآیند آموزش، به دستیابی سریع‌تر به همگرایی نیز کمک می‌کند. این ویژگی‌ها در مجموع، مدل را برای کاربرد در محیط‌های واقعی و مواجهه با داده‌های نویزدار مناسب می‌سازد.

۳-۳-۵ مزایای اشتراک‌گذاری پارامترها در بهبود عملکرد مدل

یکی از ویژگی‌های کلیدی مدل پیشنهادی، استفاده از پارامترهای مشترک^۱ در شبکه‌های عصبی پردازش‌کننده دو داروی ورودی است. در این رویکرد، به جای استفاده از شبکه‌های مجزا برای هر دارو، از یک شبکه واحد با پارامترهای مشترک استفاده می‌شود که مزایای قابل توجهی در بهبود عملکرد و کارایی مدل دارد [۶]. برای درک بهتر این مفهوم کلیدی، در شکل ۳-۳ نمای شماتیکی از نحوه اشتراک‌گذاری پارامترها در بخش‌های مختلف مدل نشان داده شده است. این شکل به خوبی نشان می‌دهد چگونه شبکه‌های پردازشی یکسان برای استخراج ویژگی‌های متناظر در هر دو دارو استفاده می‌شوند.

اشتراک‌گذاری پارامترها به مدل امکان می‌دهد الگوهای مشترک و روابط بین داروها را با دقت بیشتری

^۱ Shared parameters



شکل ۳-۳: نمایش شماتیک اشتراک‌گذاری پارامترها در مدل پیشنهادی
استفاده از وزن‌های مشترک در شبکه‌های گراف و شبکه‌های ویژگی برای پردازش هر دو دارو

شناسایی کند. از آنجا که هر دو دارو توسط یک شبکه واحد پردازش می‌شوند، دانش کسب شده از تحلیل یک دارو می‌تواند مستقیماً در تحلیل داروی دیگر مورد استفاده قرار گیرد. این انتقال دانش به مدل کمک می‌کند تا از اطلاعات موجود در هر دو دارو برای پیش‌بینی دقیق‌تر تداخلات دارویی استفاده کند [۱۲].

یکی دیگر از مزایای مهم این رویکرد، کمک به جلوگیری از بیش‌برازش از طریق کاهش پیچیدگی مدل است [۲۴]. با محدود کردن تعداد پارامترهای مستقل، احتمال یادگیری الگوهای تصادفی و نویز در داده‌های آموزشی کاهش می‌یابد. این ویژگی به خصوص در مواجهه با داده‌های جدید و دیده نشده اهمیت پیدا می‌کند، زیرا مدل با تکیه بر الگوهای اساسی و معنادار، قابلیت تعمیم بهتری پیدا می‌کند.

اشتراک‌گذاری پارامترها همچنین تأثیر قابل توجهی بر کارایی محاسباتی مدل دارد. با کاهش تعداد کل پارامترهای مدل، این رویکرد باعث صرفه‌جویی چشمگیر در حافظه مورد نیاز می‌شود. در مدل پیشنهادی، استفاده از پارامترهای مشترک در شبکه‌های توجه گراف و پرسپترون چندلایه تعداد پارامترهای مدل را تقریباً به نصف کاهش داده است [۶]. این کاهش در تعداد پارامترها مزایای عملی متعددی به همراه دارد. از جمله این مزایا می‌توان به افزایش سرعت همگرایی مدل اشاره کرد، زیرا تعداد پارامترهای کمتری باید در هر تکرار به‌روزرسانی شوند. همچنین، زمان آموزش مدل کاهش می‌یابد که در کاربردهای عملی بسیار حائز اهمیت است. در مجموع، اشتراک‌گذاری پارامترها یکی از جنبه‌های کلیدی معماری مدل پیشنهادی است که با کاهش پیچیدگی محاسباتی، بهبود قابلیت تعمیم، و امکان اجرا روی سخت‌افزارهای متنوع، نقش مهمی در کاربردی کردن مدل ایفا می‌کند. این رویکرد نه تنها به دستیابی به پیش‌بینی‌های دقیق‌تر کمک می‌کند، بلکه امکان استفاده گسترده‌تر از مدل در محیط‌های با محدودیت منابع را نیز فراهم می‌آورد.

۳-۳-۶ چالش‌ها و نوآوری‌های مدل پیشنهادی

پیچیدگی و چندوجهی بودن مدل پیشنهادی چالش‌های متعددی را در مسیر طراحی و پیاده‌سازی آن ایجاد کرده است. یکی از اساسی‌ترین این چالش‌ها، مدیریت حجم بالای داده‌ها و ابعاد زیاد ویژگی‌های ورودی است. در حالی که اکثر روش‌های موجود بر روی داده‌های ساختاری و عملکردی داروها تمرکز کرده‌اند [۱۲، ۱۳]، مدل پیشنهادی همانطور که در شکل ۳-۱-آ نشان داده شده است، علاوه بر ساختار مولکولی، اطلاعات آنزیمی، مسیرهای بیولوژیکی و اهداف درمانی، از داده‌های متنی غنی نیز برای درک جامع‌تر ویژگی‌های دارویی استفاده می‌کند. برای غلبه بر این چالش، تکنیک‌های کاهش ابعاد در لایه‌های مختلف مدل به کار گرفته شده‌اند. در بخش پردازش ویژگی‌های متنی و شباهت، از شبکه‌های عصبی با معماری کاهشی استفاده شده که ابعاد داده‌ها را کاهش می‌دهند. همچنین در شبکه پیش‌بینی نهایی نیز از یک معماری کاهشی استفاده شده که امکان مدیریت مؤثر این حجم از داده‌ها را فراهم می‌کند [۶].

مدیریت هزینه محاسباتی و منابع مورد نیاز برای آموزش مدل، چالش دیگری است که با طراحی نوآورانه معماری مدل به آن پرداخته شده است. برخلاف روش‌های پیشین مانند [۱۰] و [۲۱] که برای هر نوع داده از شبکه‌های مجزا استفاده می‌کنند، مدل پیشنهادی با استفاده از پارامترهای مشترک در بخش‌های مختلف و طراحی معماری بهینه شبکه عصبی گرافی، حجم محاسبات را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد. در کنار این موارد، به کارگیری تکنیک‌های نرمال‌سازی دسته‌ای و حذف تصادفی نه تنها پایداری آموزش را افزایش می‌دهد، بلکه سرعت همگرایی مدل را نیز بهبود می‌بخشد [۲].

یکی از پیچیده‌ترین چالش‌ها در طراحی این مدل، برقراری تعادل بین قدرت یادگیری و قابلیت تعمیم‌پذیری است. در حالی که روش‌های موجود مانند [۳] و [۱۳] با افزایش پیچیدگی مدل سعی در بهبود دقت پیش‌بینی دارند، این رویکرد می‌تواند خطر بیش‌برازش را افزایش دهد. برای حل این چالش، ترکیبی از راهکارها به کار گرفته شده است. استفاده از تکنیک حذف تصادفی با غیرفعال کردن تصادفی برخی نورون‌ها در حین آموزش، از وابستگی بیش از حد مدل به ویژگی‌های خاص جلوگیری می‌کند. همچنین، طراحی معماری شبکه به صورت لایه‌ای با تعداد نورون‌های کاهشی به مدل اجازه می‌دهد تا در هر مرحله، اطلاعات مهم‌تر را استخراج کرده و با کاهش تدریجی ابعاد، بازنمایی‌های فشرده‌تر و معنادارتری ایجاد کند. راهکار دیگر، بهره‌گیری از پارامترهای مشترک است که با کاهش تعداد پارامترهای قابل تنظیم مدل، احتمال یادگیری الگوهای تصادفی و نویز را کاهش می‌دهد. این راهکارها در کنار هم، تعادل مناسبی بین قدرت یادگیری و قابلیت تعمیم مدل ایجاد می‌کنند.

مدل پیشنهادی در کنار غلبه بر چالش‌های فوق، نوآوری‌های قابل توجهی را ارائه می‌دهد. نخستین نوآوری،

ایجاد یک پایگاه داده جامع و منحصر به فرد است که با ترکیب هوشمندانه اطلاعات از پایگاه‌های داده DrugBank و KEGG و پردازش دقیق هر منبع داده، مجموعه‌ای غنی از ویژگی‌های ساختاری، عملکردی و متنی داروها را فراهم می‌کند. نوآوری دیگر، استفاده از شبکه‌های توجه گراف در سطح اتمی برای پردازش ساختار مولکولی داروها است. در حالی که روش‌های پیشین مانند SSI-DDI [۲] از شبکه‌های گرافی برای تحلیل زیرساختارهای مولکولی استفاده می‌کنند و 3DGT-DDI [۳] گراف‌های سه‌بعدی را به کار می‌گیرد، مدل پیشنهادی با اعمال مکانیزم توجه در سطح اتم‌ها، اهمیت نسبی هر اتم و پیوندهای آن را در پیش‌بینی تداخلات محاسبه می‌کند. بهره‌گیری از مدل‌های زبانی پیشرفته برای پردازش اطلاعات متنی داروها نیز از دیگر نوآوری‌های این پژوهش است. در حالی که روش‌های پیشین مانند SubGE-DDI [۱۳] از این مدل‌ها برای تحلیل متون توضیحی تداخلات شناخته شده استفاده کرده‌اند، رویکرد ما با تمرکز بر فیلدهای متنی داروها (مانند توضیحات، موارد مصرف، سمیت و سایر ویژگی‌های متنی) امکان پیش‌بینی تداخلات را حتی در مواردی که تحقیقات قبلی محدود بوده است، فراهم می‌کند. طراحی یک معماری بهینه مبتنی بر اشتراک‌گذاری پارامترها نوآوری دیگر این پژوهش است. برخلاف روش‌های موجود که برای پردازش هر یک از دو داروی موجود در یک تداخل از شبکه‌های مجزا با پارامترهای مستقل استفاده می‌کنند، مدل پیشنهادی با به‌کارگیری پارامترهای مشترک برای پردازش هر نوع ویژگی در داروهای موجود در تداخل، علاوه بر کاهش قابل توجه پیچیدگی محاسباتی، قابلیت تعمیم‌پذیری مدل را نیز افزایش می‌دهد. همچنین، ترکیب همه این ویژگی‌ها در یک شبکه عصبی عمیق با یادگیری همزمان، برخلاف برخی روش‌های چندوجهی موجود که مانند DDIMDL [۱۲] تلفیق ویژگی‌ها را پس از آموزش انجام می‌دهند، نوآوری دیگر این پژوهش محسوب می‌شود.

فصل چهارم

نتایج

در فصل قبل، جزئیات مدل پیشنهادی برای پیش‌بینی تداخلات دارویی ارائه شد. این مدل با ترکیب اطلاعات ساختاری، شباهت دارویی و داده‌های متنی، یک رویکرد چندوجهی برای شناسایی تداخلات دارویی ارائه می‌دهد. در این فصل، به منظور ارزیابی جامع قابلیت‌های مدل پیشنهادی، عملکرد آن در شرایط مختلف مورد بررسی قرار می‌گیرد. برای این منظور، سه سناریوی متفاوت طراحی شده است که هر کدام جنبه‌های خاصی از توانایی‌های مدل را می‌سنجند. سپس نتایج حاصل از این ارزیابی‌ها با روش‌های موجود مقایسه شده و مورد تحلیل قرار می‌گیرند.

این فصل در شش بخش اصلی سازماندهی شده است: در بخش اول، جزئیات سناریوهای ارزیابی مدل تشریح می‌شود. در بخش دوم، نتایج مدل پیشنهادی با روش‌های موجود مقایسه می‌گردد. در بخش سوم، با انجام مطالعه تقطیعی، تأثیر هر یک از اجزای مدل در عملکرد نهایی مورد بررسی قرار می‌گیرد. بخش چهارم به تفسیر نتایج و تحلیل عمیق‌تر یافته‌ها می‌پردازد. در بخش پنجم، تحلیل رابطه بین شباهت دارویی و تداخلات ارائه می‌شود. در نهایت، در بخش ششم چالش‌های موجود در پیش‌بینی تداخلات دارویی و محدودیت‌های فعلی مورد بحث قرار می‌گیرند.

۴-۱ سناریوهای ارزیابی مدل

برای ارزیابی جامع مدل پیشنهادی و سنجش قابلیت آن در شرایط مختلف کاربردی، سه سناریوی متفاوت طراحی شده است. این سناریوها که از حالت‌های ساده تا پیچیده را پوشش می‌دهند، با تقسیم‌بندی متفاوت داده‌ها به مجموعه‌های آموزش و آزمون، شرایط واقعی استفاده از مدل را شبیه‌سازی می‌کنند. هر سناریو با هدف سنجش جنبه خاصی از عملکرد مدل، از جمله توانایی تعمیم به داروهای جدید و قابلیت پیش‌بینی در شرایط مختلف طراحی شده است. مجموعه داده مورد استفاده در این پژوهش شامل اطلاعات ۹۳۶ دارو و بیش از ۱۰۳،۰۰۰ تداخل شناسایی شده بین این داروها است که برای ارزیابی مدل در سناریوهای مختلف مورد استفاده قرار گرفته است.

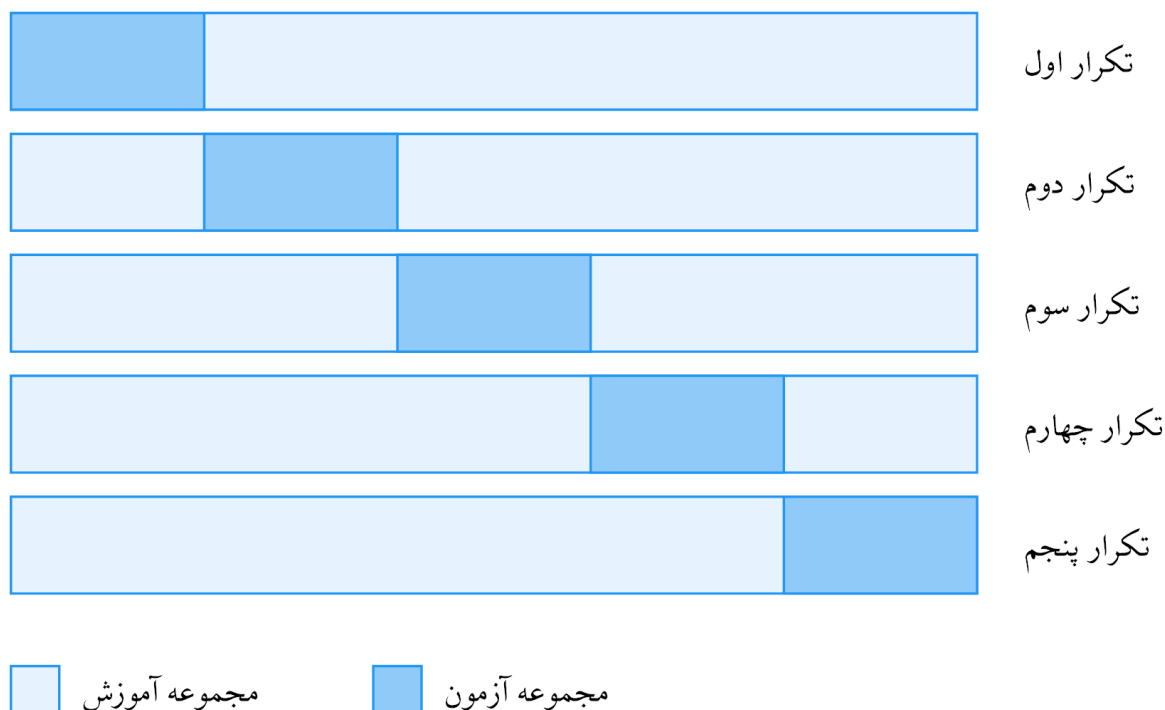
۴-۱-۱ سناریوی اول: اعتبارسنجی متقاطع K-Fold

در سناریوی اول، از روش اعتبارسنجی متقاطع K-Fold با مقدار $K = 5$ برای تقسیم‌بندی تداخلات دارویی استفاده شده است. همان‌طور که در شکل ۴-۱ نشان داده شده است، در این روش کل مجموعه تداخلات دارویی به پنج بخش مساوی تقسیم می‌شود. در هر تکرار، یکی از این بخش‌ها به عنوان مجموعه آزمون و چهار بخش دیگر به عنوان مجموعه آموزش در نظر گرفته می‌شوند. این فرآیند پنج بار تکرار می‌شود، به طوری که هر بخش دقیقاً یک بار نقش مجموعه آزمون را ایفا می‌کند. نکته قابل توجه در این سناریو این است که تقسیم‌بندی بر اساس تداخلات دارویی انجام می‌شود، نه داروها؛ به این معنی که یک دارو می‌تواند هم در مجموعه آموزش و هم در مجموعه آزمون حضور داشته باشد. این موضوع محدودیت قابل توجهی برای ارزیابی مدل ایجاد می‌کند، زیرا مدل در مرحله آموزش می‌تواند تا حدودی با الگوهای تداخلی داروهای موجود در مجموعه آزمون آشنا شده باشد. به همین دلیل، برای ارزیابی واقعی‌تر قابلیت تعمیم مدل به داروهای جدید، نیاز به طراحی سناریوهای پیچیده‌تر احساس می‌شود.

۴-۱-۲ سناریوی دوم: تقسیم‌بندی بر اساس داروها با داده‌های جدید در آزمون

سناریوی دوم با هدف غلبه بر محدودیت اصلی سناریوی اول طراحی شده است. همان‌طور که در شکل ۴-۲ نشان داده شده است، در این سناریو داروها (نه تداخلات) به دو دسته مجموعه آموزش و آزمون تقسیم می‌شوند. در مجموعه آموزش، تنها تداخلات بین داروهای موجود در مجموعه آموزش در نظر گرفته می‌شوند. در مجموعه آزمون، تمام تداخلات مربوط به داروهای مجموعه آزمون مورد بررسی قرار می‌گیرند، حتی اگر یک طرف تداخل مربوط به داروهای مجموعه آموزش باشد.

برای پیاده‌سازی این سناریو، ابتدا داروها با استفاده از یک تابع سفارشی شبیه به الگوریتم K-Fold، با



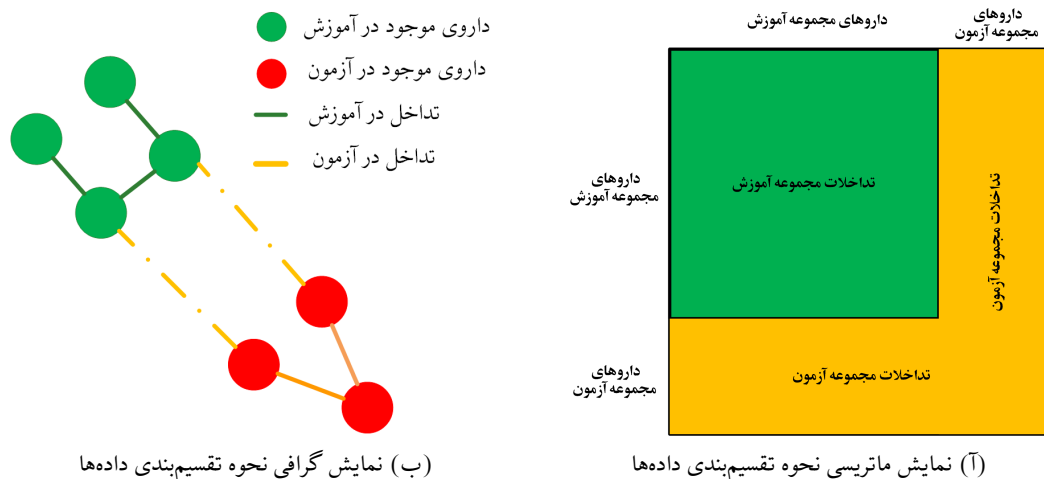
شکل ۴-۱: نحوه تقسیم‌بندی داده‌ها در سناریوی اول با استفاده از اعتبارسنجی متقاطع 5-Fold

$K = 5$ ، به پنج زیرمجموعه تقسیم می‌شوند. سپس، در هر تکرار، یک زیرمجموعه به عنوان مجموعه آزمون و چهار زیرمجموعه دیگر به عنوان مجموعه آموزش در نظر گرفته می‌شوند. به این ترتیب، مدل در مرحله آزمون با داروهای مواجه می‌شود که در هنگام آموزش ندیده است. این سناریو، شبیه‌سازی بهتری از شرایط دنیای واقعی ارائه می‌دهد که در آن ممکن است پزشکان با تجویز ترکیبات دارویی جدید مواجه شوند. همچنین برای اطمینان از وجود داده‌های کافی در مجموعه آزمون، تنها تداخلاتی در نظر گرفته شدند که حداقل ۵۰ نمونه برای آن‌ها موجود بود. این محدودیت منجر به کاهش تعداد انواع تداخلات از ۶۵ به ۴۷ نوع شد، اما اطمینان حاصل شد که برای هر نوع تداخل، داده‌های کافی برای ارزیابی معتبر مدل وجود دارد.

۴-۱-۳ سناریوی سوم: تقسیم‌بندی بر اساس داروها با هر دو دارو از مجموعه آزمون

سناریوی سوم، با هدف ارزیابی عملکرد مدل در سخت‌ترین شرایط ممکن طراحی شده است. همان‌طور که در شکل ۴-۳ نشان داده شده است، در این سناریو مانند سناریوی دوم، داروها به دو دسته مجموعه آموزش و آزمون تقسیم می‌شوند. با این تفاوت که در مجموعه آزمون، تنها تداخلاتی مورد ارزیابی قرار می‌گیرند که هر دو داروی مرتبط با آن‌ها در مجموعه آزمون قرار دارند. این شرایط، بالاترین سطح چالش را برای مدل ایجاد می‌کند زیرا هیچ یک از داروهای موجود در تداخلات مورد آزمون، در مرحله آموزش توسط مدل دیده نشده‌اند.

در این سناریو، به دلیل محدودیت شدیدتر در انتخاب تداخلات دارویی، نیاز به داده‌های بیشتر برای هر نوع

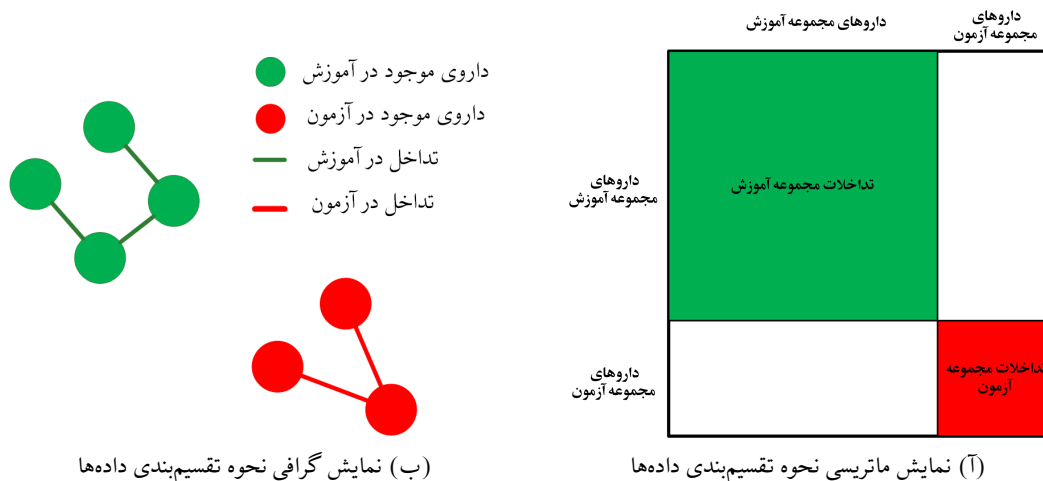


شکل ۴-۲: نحوه تقسیم‌بندی داده‌ها در سناریوی دوم

تداخل وجود داشت. بنابراین، تنها تداخلاتی در نظر گرفته شدند که حداقل ۴۰۰ نمونه برای آن‌ها موجود بود. این محدودیت تعداد انواع تداخلات را از ۶۵ به ۱۸ نوع کاهش داد، اما این کاهش برای اطمینان از وجود داده‌های کافی برای ارزیابی معتبر در این سناریوی چالش‌برانگیز ضروری بود. سناریوهای دوم و سوم، مشابه با رویکردهای استفاده شده در [۱۲] هستند، که نشان‌دهنده اهمیت ارزیابی عملکرد مدل در مواجهه با داروهای کاملاً جدید است.

ارزیابی عملکرد مدل پیشنهادی در این سه سناریو، امکان بررسی جامع قابلیت‌های مدل در شرایط مختلف را فراهم می‌کند. در حالی که سناریوی اول، یک رویکرد استاندارد برای ارزیابی کلی مدل ارائه می‌دهد، سناریوهای دوم و سوم با شبیه‌سازی شرایط واقعی‌تر، توانایی مدل را در مواجهه با داروهای جدید می‌سنجند. این موضوع به ویژه از آن جهت اهمیت دارد که در محیط‌های بالینی واقعی، پزشکان اغلب با ترکیبات دارویی جدید مواجه می‌شوند.

هر یک از این سناریوها محدودیت‌های خاص خود را نیز دارند. در سناریوهای دوم و سوم، با افزایش سطح چالش برای مدل و اعمال محدودیت‌های بیشتر در انتخاب داده‌ها، تعداد نمونه‌های موجود در مجموعه آزمون و تعداد انواع تداخلات قابل بررسی کاهش می‌یابد. با این وجود، نتایج به دست آمده از این سناریوها می‌توانند در توسعه بیشتر مدل و ارزیابی قابلیت کاربرد آن در محیط‌های واقعی نقش مهمی ایفا کنند. تحلیل عمیق‌تر این نتایج و پیامدهای آنها برای کاربردهای عملی مدل در بخش‌های بعدی این فصل ارائه خواهد شد.



شکل ۴-۳: نحوه تقسیم‌بندی داده‌ها در سناریوی سوم

۲-۴ مقایسه با روش‌های موجود

برای ارزیابی جامع عملکرد مدل پیشنهادی، نتایج آن با دو گروه مختلف از مدل‌ها مقایسه شده است. گروه اول شامل مدل‌های پیشرفته و تخصصی در حوزه تداخلات دارویی است که از این میان می‌توان به DeepDDI [۱۰] و DDIMDL [۱۲] اشاره کرد. DeepDDI یک مدل یادگیری عمیق است که از شبکه‌های عصبی برای استخراج ویژگی‌های ساختاری داروها استفاده می‌کند، در حالی که DDIMDL با بهره‌گیری از رویکرد یادگیری چندوظیفه‌ای، عملکرد پیش‌بینی تداخلات دارویی را بهبود می‌بخشد. این دو مدل از کارآمدترین روش‌های موجود در این حوزه محسوب می‌شوند و مقایسه با آنها می‌تواند معیار مناسبی برای ارزیابی کارایی مدل پیشنهادی باشد. گروه دوم شامل الگوریتم‌های پایه یادگیری ماشین مانند رگرسیون لجستیک^۱، جنگل تصادفی^۲ و نزدیک‌ترین همسایه^۳ است. مقایسه با این الگوریتم‌های پایه که در بسیاری از مسائل طبقه‌بندی عملکرد قابل قبولی از خود نشان داده‌اند، می‌تواند میزان بهبود عملکرد نسبت به روش‌های متداول را به خوبی نمایان سازد و اهمیت استفاده از روش‌های پیشرفته‌تر را در این حوزه تأیید کند.

نتایج مقایسه‌ها برای هر سه سناریوی تقسیم‌بندی داده‌ها در ادامه به تفصیل مورد بررسی قرار گرفته‌اند. برای ارزیابی جامع عملکرد مدل‌ها، از معیار دقت به عنوان شاخص کلی عملکرد و معیار F1-Score برای بررسی دقیق‌تر استفاده شده است. برای درک بهتر عملکرد مدل در هر نوع تداخل، معیار F1-Score به صورت Micro، Macro و Weighted برای هر یک از انواع تداخلات به طور جداگانه محاسبه شده است. این معیار با ترکیب نتایج مختلف، تصویر جامع‌تری از عملکرد مدل ارائه می‌دهد و به خصوص در شرایط عدم توازن داده‌ها، ارزیابی

¹ Logistic Regression

² Random Forest

³ K-Nearest Neighbors

جدول ۴-۱: مقایسه نتایج مدل پیشنهادی با سایر مدل‌ها در سناریوی اول

Model	Acc	F1-Score		
		Mi	Ma	W
DDIMDL	94.5	94.5	92.5	94.5
DeepDDI	92.5	92.5	88.8	92.5
KNN	75.1	75.1	69.7	75.0
LR	89.8	89.8	88.6	89.7
RF	91.2	91.2	85.2	91.0
Our Model	96.5	96.5	94.5	96.5

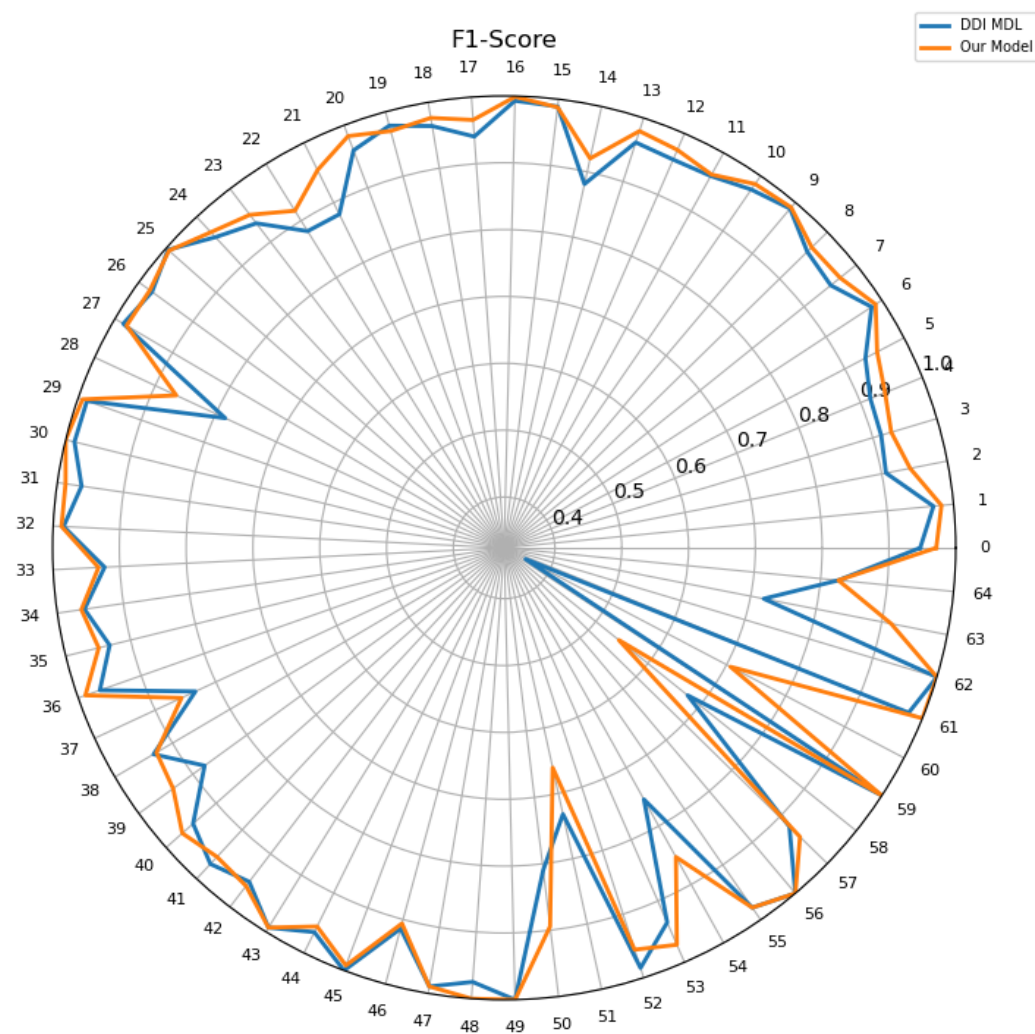
دقیق‌تری را ممکن می‌سازد. همچنین با توجه به عدم تعادل قابل توجه در تعداد نمونه‌های هر نوع تداخل، از نمودارهای قطبی^۱ برای نمایش مقدار F1-Score مدل‌های مختلف به ازای هر یک از انواع تداخلات استفاده شده است. این نمودارها امکان مقایسه دقیق عملکرد مدل‌ها را در تمامی انواع تداخلات مورد بررسی در هر سناریو فراهم می‌کنند و نشان می‌دهند که مدل پیشنهادی در کدام انواع تداخلات عملکرد بهتری نسبت به سایر مدل‌ها داشته است. جزئیات کامل این معیارها و نحوه محاسبه آن‌ها در پیوست دوم ارائه شده است.

۴-۲-۱ نتایج در سناریوی اول

در سناریوی اول که با استفاده از اعتبارسنجی متقاطع 5-Fold انجام شد، مدل پیشنهادی عملکرد قابل توجهی را نشان داد. نتایج ارائه شده در جدول ۴-۱ که مقایسه مدل پیشنهادی با سایر مدل‌ها را بر اساس معیارهای دقت و F1-Score نشان می‌دهد، حاکی از برتری مدل پیشنهادی در تمامی این معیارها است.

برای بررسی دقیق‌تر عملکرد مدل‌ها در انواع مختلف تداخلات، شکل ۴-۴ نتایج معیار F1-Score را به صورت نمودار قطبی نمایش می‌دهد. بررسی این نمودار آشکار می‌سازد که مدل پیشنهادی نه تنها در کل عملکرد بهتری داشته، بلکه در اکثر انواع تداخلات، به‌ویژه در مواردی که تعداد نمونه‌های کمتری دارند، نیز توانسته است نسبت به بهترین مدل رقیب (DDIMDL) عملکرد بهتری از خود نشان دهد.

^۱ Polar



شکل ۴-۴: امتیاز F1 در انواع مختلف برای سناریو اول

۲-۲-۴ نتایج در سناریوی دوم

با توجه به سناریوهای ارزیابی که در بخش‌های قبل معرفی شدند، سناریوی دوم با هدف ارزیابی توانایی مدل در پیش‌بینی تداخلات برای داروهای جدید طراحی شده است. نتایج ارائه شده در جدول ۲-۴ که مقایسه مدل پیشنهادی با سایر مدل‌ها را بر اساس معیارهای دقت و F1-Score نشان می‌دهد، حاکی از برتری مدل پیشنهادی در تمامی این معیارها است.

برای تحلیل دقیق‌تر عملکرد مدل‌ها، شکل ۴-۵ توزیع معیار F1-Score را در قالب نمودار قطبی برای انواع مختلف تداخلات نمایش می‌دهد. این نمودار نشان می‌دهد که مدل پیشنهادی حتی در این سناریوی چالش‌برانگیز نیز توانسته است در اکثر انواع تداخلات، نسبت به بهترین مدل رقیب (DDIMDL) عملکرد بهتری را به ثبت

جدول ۴-۲: مقایسه نتایج مدل پیشنهادی با سایر مدل‌ها در سناریوی دوم

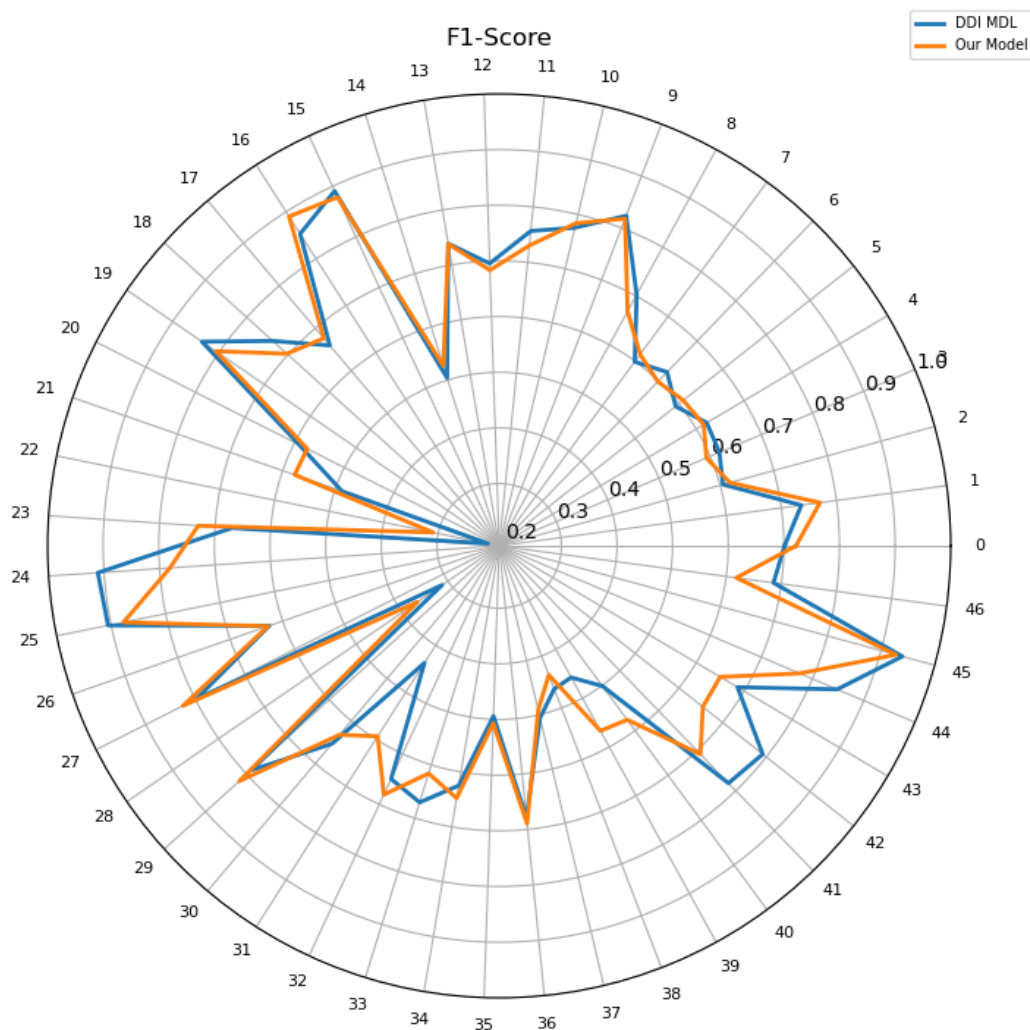
Model	Acc	F1-Score		
		Mi	Ma	W
DDIMDL	68.6	68.6	66.5	67.6
DeepDDI	26.8	26.8	0.9	11.4
KNN	63.0	63.0	56.9	62.1
LR	64.7	64.7	64.7	63.8
RF	68.9	68.9	66.3	67.8
Our Model	69.8	69.8	66.6	68.9

برساند، که این امر نشان‌دهنده قابلیت تعمیم‌پذیری مناسب مدل پیشنهادی است.

۴-۲-۳ نتایج در سناریوی سوم

سناریوی سوم به عنوان چالش‌برانگیزترین حالت ارزیابی مدل، با هدف بررسی عملکرد آن در شرایط طراحی شده است که هر دو داروی درگیر در تداخل‌های مورد آزمایش برای مدل ناشناخته هستند. در این سناریو، با اعمال محدودیت‌های شدیدتر در انتخاب داده‌های آزمون، مجموعه داده محدودتری نسبت به سناریوهای قبلی مورد استفاده قرار گرفت. با وجود این شرایط دشوار، نتایج ارائه شده در جدول ۴-۳ همچنان حاکی از برتری مدل پیشنهادی در معیارهای دقت و F1-Score نسبت به سایر روش‌هاست.

برای تحلیل عمیق‌تر عملکرد مدل‌ها در این سناریوی دشوار، شکل ۴-۶ توزیع معیار F1-Score را در قالب نمودار قطبی برای انواع مختلف تداخلات نمایش می‌دهد. بررسی این نمودار نشان می‌دهد که مدل پیشنهادی، حتی در این شرایط که هر دو دارو برای مدل جدید هستند، توانسته است در اکثر انواع تداخلات عملکرد بهتری نسبت به بهترین مدل رقیب (DDIMDL) از خود نشان دهد، که این امر حاکی از توانایی قابل توجه مدل در تعمیم‌پذیری به داروهای کاملاً جدید است.



شکل ۴-۵: امتیاز F1 در انواع مختلف برای سناریو دوم

۴-۲-۴ تحلیل مقایسه‌ای نتایج

نتایج حاصل از سه سناریوی مختلف نشان می‌دهند که مدل پیشنهادی در تمامی شرایط عملکرد بهتری نسبت به سایر مدل‌ها داشته است. این برتری حتی در سناریوهای دوم و سوم که شرایط ارزیابی سخت‌گیرانه‌تری دارند نیز مشهود است. در این میان، مدل‌های پایه مانند جنگل تصادفی و نزدیک‌ترین همسایه عملکرد ضعیف‌تری در مقایسه با مدل‌های عمیق نشان داده‌اند، که این موضوع تأیید می‌کند پیچیدگی مسئله پیش‌بینی تداخلات دارویی نیازمند مدل‌های پیشرفته‌تر با قابلیت یادگیری روابط پیچیده بین داروها است.

مقایسه مدل پیشنهادی با مدل‌های عمیق موجود (DeepDDI و DDIMDL) نشان می‌دهد که استفاده از معماری ترکیبی و بهره‌گیری از انواع مختلف داده‌های دارویی می‌تواند به بهبود قابل توجه در پیش‌بینی تداخلات

جدول ۴-۳: مقایسه نتایج مدل پیشنهادی با سایر مدل‌ها در سناریوی سوم

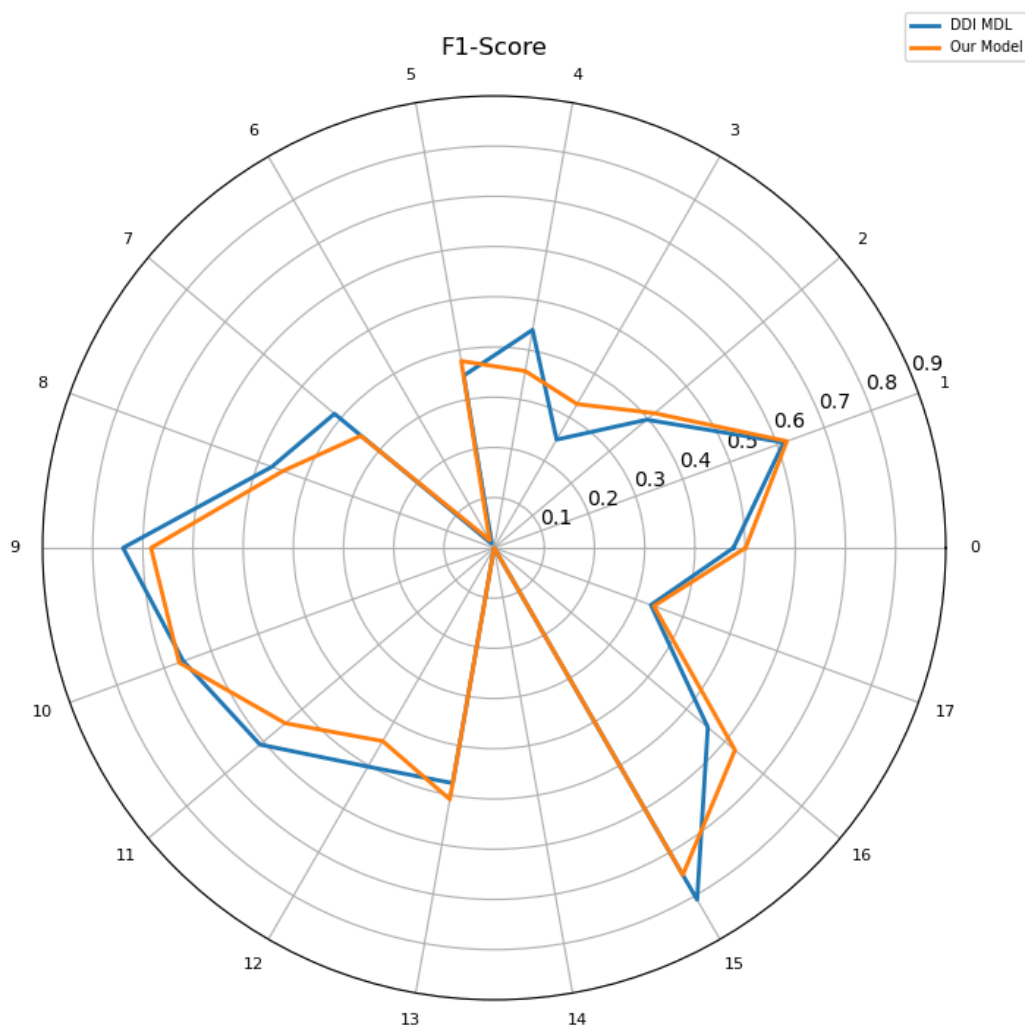
Model	Acc	F1-Score		
		Mi	Ma	W
DDIMDL	50.2	50.2	45.0	47.4
DeepDDI	26.7	26.7	2.3	11.4
KNN	45.4	45.4	36.5	43.8
LR	46.6	46.6	41.9	44.2
RF	47.7	47.7	37.6	43.7
Our Model	50.8	50.8	44.3	48.4

دارویی منجر شود. به‌طور خاص، استفاده همزمان از داده‌های ساختاری، شباهت دارویی و اطلاعات متنی در مدل پیشنهادی باعث شده است که این مدل بتواند الگوهای پیچیده‌تر و روابط پنهان بین داروها را بهتر شناسایی کند.

به‌علاوه، بررسی نتایج نشان می‌دهد که عملکرد ضعیف‌تر مدل‌های پایه به‌ویژه در تداخلات با نمونه‌های کمتر، حاکی از توانایی تعمیم‌پذیری محدود این مدل‌ها در مقایسه با مدل‌های عمیق است. این در حالی است که مدل پیشنهادی با بهره‌گیری از معماری پیشرفته خود، توانسته است در هر سه سناریوی ارزیابی، و به‌ویژه در مورد تداخلات با نمونه‌های محدودتر، عملکرد بهتری نسبت به سایر مدل‌ها از خود نشان دهد.

۳-۴ مطالعه تقطیعی

برای درک عمیق‌تر تأثیر هر یک از اجزای مدل پیشنهادی بر عملکرد نهایی، یک مطالعه تقطیعی انجام شده است. این مطالعه شامل دو آزمایش اصلی است: آزمایش اول به بررسی اهمیت هر یک از چهار ویژگی پایه (ساختار مولکولی، اهداف درمانی، آنزیم‌ها و مسیرهای بیولوژیکی) می‌پردازد، که در آن با حذف یک ویژگی در هر مرحله و بررسی عملکرد مدل با سه ویژگی باقی‌مانده، نقش و اهمیت هر ویژگی مشخص می‌شود. در آزمایش دوم، تأثیر افزودن ویژگی‌های متنی تکمیلی مانند توضیحات دارو، موارد مصرف و اثرات فارماکودینامیک به



شکل ۴-۶: امتیاز F1 در انواع مختلف برای سناریو سوم

ترکیب پایه مورد مطالعه قرار گرفته است. برای اطمینان از جامعیت نتایج، این مطالعه در هر سه سناریوی تقسیم‌بندی داده‌ها انجام شده تا تأثیر تغییرات در شرایط مختلف آزمایش مشخص شود.

۴-۳-۱ بررسی تأثیر ویژگی‌های مختلف در سناریوی اول

در سناریوی اول که از روش اعتبارسنجی متقاطع 5-Fold استفاده شده است، نتایج حاصل از ترکیب‌های مختلف ویژگی‌ها در جدول ۴-۴ نشان داده شده است. این سناریو به دلیل استفاده از روش K-Fold، ارزیابی پایداری از عملکرد مدل ارائه می‌دهد. بررسی اثر حذف ویژگی‌های اصلی نشان می‌دهد که حذف ساختار مولکولی منجر به کاهش دقت کلی به 95.5% شده که تأییدکننده اهمیت شبکه توجه گراف در پردازش اطلاعات ساختاری

جدول ۴-۴: تأثیر ترکیب‌های مختلف ویژگی بر عملکرد مدل در سناریوی اول

Features	Acc	F1-Score		
		Mi	Ma	W
T + E + P	95.5	95.5	94.1	95.4
S + E + P	95.7	95.7	93.9	95.7
S + T + P	95.7	95.7	94.6	95.7
S + T + E	95.3	95.3	93.7	95.3
S + T + E + P	96.4	96.4	95.2	96.3
S + T + E + P + D	96.5	96.5	94.3	96.5
S + T + E + P + I	96.4	96.4	95.0	96.4
S + T + E + P + Ph	96.5	96.5	94.5	96.5
S + T + E + P + Moa	96.5	96.5	95.0	96.5

Features	Acc	F1-Score		
		Mi	Ma	W
S + T + E + P + Tox	96.3	96.3	94.5	96.3
S + T + E + P + M	96.5	96.5	94.6	96.5
S + T + E + P + A	96.4	96.4	94.9	96.4
S + T + E + P + HI	95.9	95.9	94.3	95.9
S + T + E + P + Pb	96.4	96.4	94.8	96.4
S + T + E + P + Roe	96.4	96.4	94.9	96.4
S + T + E + P + Vod	96.2	96.2	94.6	96.2
S + T + E + P + C	96.0	96.0	94.4	96.0
S + T + E + P + CD	96.0	96.0	94.6	96.0

مولکول‌هاست. در این میان، حذف اهداف درمانی و آنزیم‌های مرتبط با دقت 95.7% کمترین تأثیر منفی را داشته‌اند، در حالی که حذف مسیرهای بیولوژیکی با دقت 95.3% بیشترین افت عملکرد را نشان می‌دهد.

افزودن ویژگی‌های متنی مختلف به حالت پایه (S+T+E+P) نتایج جالب‌توجهی را آشکار ساخته است. اضافه کردن اثرات فارماکودینامیک (Ph) و سازوکار عمل دارو (Moa) بهترین بهبود عملکرد را با دقت 96.5% نشان داده‌اند. همچنین، افزودن توضیحات دارو (D) نیز به عملکرد مشابهی با همین دقت منجر شده است. سایر ویژگی‌های متنی نیز اگرچه باعث بهبود عملکرد شده‌اند، اما میزان این بهبود کمتر بوده است.

نکته قابل توجه در این سناریو، نزدیک بودن مقادیر Macro و Weighted به مقادیر Micro در تمامی معیارهاست که نشان‌دهنده عملکرد متوازن مدل در پیش‌بینی کلاس‌های مختلف است. این موضوع اهمیت ویژه‌ای دارد، زیرا نشان می‌دهد مدل پیشنهادی نه تنها در کل عملکرد خوبی داشته، بلکه این عملکرد در تمامی کلاس‌ها نیز متوازن بوده است.

۴-۳-۲ بررسی تأثیر ویژگی‌های مختلف در سناریوی دوم

در سناریوی دوم، که فقط تداخلات با حداقل ۵۰ نمونه در نظر گرفته شده‌اند (۴۷ نوع تداخل)، نتایج در جدول ۴-۵ نشان داده شده است. این سناریو به دلیل عدم حضور حداقل یکی از داروها در هر تداخل مورد آزمایش در مجموعه آموزش، چالش‌برانگیزتر از سناریوی قبلی است. در بررسی اثر حذف ویژگی‌های اصلی، حذف ساختار مولکولی منجر به دقت کلی 69.9% شده که این کاهش قابل توجه، اهمیت شبکه توجه گراف را در استخراج ویژگی‌های ساختاری برای داروهای جدید نشان می‌دهد. حذف اهداف درمانی و آنزیم‌های مرتبط به ترتیب با دقت‌های 70.4% و 70.5% کمترین افت عملکرد را داشته‌اند، و جالب آنکه حذف مسیرهای بیولوژیکی با دقت 70.2%، برخلاف سناریوی قبلی، تأثیر منفی کمتری نشان داده است.

افزودن ویژگی‌های متنی مختلف به حالت پایه (S+T+E+P) در این سناریو نتایج متفاوتی نسبت به سناریوی قبل نشان می‌دهد. اضافه کردن توضیحات طبقه‌بندی دارو (CD) با دقت 70.9% بهترین عملکرد را داشته و بهبود قابل توجهی نسبت به حالت پایه نشان می‌دهد. پس از آن، اثرات فارماکودینامیک (Ph) با دقت 69.8% در رتبه دوم قرار دارد. نکته قابل توجه آن است که برخی از ویژگی‌های متنی مانند توضیحات دارو (D) و موارد مصرف دارو (I) برخلاف سناریوی قبل، باعث کاهش عملکرد مدل شده‌اند.

مقایسه نتایج این سناریو با سناریوی قبل، کاهش چشمگیر عملکرد مدل را آشکار می‌سازد. این کاهش عملکرد نشان می‌دهد که پیش‌بینی تداخلات برای داروهای جدید چالش‌برانگیزتر است و انتخاب ویژگی‌های مناسب در این شرایط اهمیت بیشتری می‌یابد. به‌ویژه، اهمیت ویژگی‌های متنی خاصی مانند توضیحات طبقه‌بندی دارو در این سناریو نشان می‌دهد که این نوع اطلاعات می‌توانند در تعمیم‌پذیری مدل به داروهای جدید نقش مهمی ایفا کنند.

۴-۳-۳ بررسی تأثیر ویژگی‌های مختلف در سناریوی سوم

سناریوی سوم چالش‌برانگیزترین حالت ارزیابی مدل است. در این سناریو، مجموعه داده‌ها به تداخلاتی محدود شد که حداقل ۴۰۰ نمونه داشتند. این شرط منجر به انتخاب ۱۸ نوع تداخل گردید. اگرچه این محدودیت می‌تواند به یادگیری بهتر مدل کمک کند، شرایط آزمون بسیار دشوارتر است چرا که هیچ یک از داروهای موجود در مجموعه آزمون در هنگام آموزش مدل حضور نداشته‌اند. به عبارت دیگر، مدل باید تداخلاتی را پیش‌بینی کند که هر دو داروی مرتبط با آنها کاملاً جدید هستند. نتایج ارائه شده در جدول ۴-۶ نشان‌دهنده عملکرد مدل در این شرایط چالش‌برانگیز است.

در بررسی اثر حذف ویژگی‌های اصلی، نکته جالب توجه عملکرد قوی‌تر مدل در حالت حذف ساختار مولکولی با دقت 50.8% است که بالاترین عملکرد را در میان حالت‌های حذف ویژگی‌های اصلی نشان می‌دهد.

جدول ۴-۵: تأثیر ترکیب‌های مختلف ویژگی بر عملکرد مدل در سناریوی دوم

Features	Acc	F1-Score		
		Mi	Ma	W
T + E + P	69.9	69.9	68.2	69.4
S + E + P	70.4	70.4	68.2	69.7
S + T + P	70.5	70.5	69.1	69.9
S + T + E	70.2	70.2	67.1	69.4
S + T + E + P	70.3	70.3	68.4	69.7
S + T + E + P + D	69.1	69.1	65.1	68.2
S + T + E + P + I	68.4	68.4	65.0	67.6
S + T + E + P + Ph	69.8	69.8	66.6	68.9
S + T + E + P + Moa	68.8	68.8	65.8	67.9

Features	Acc	F1-Score		
		Mi	Ma	W
S + T + E + P + Tox	70.1	70.1	66.9	69.2
S + T + E + P + M	69.2	69.2	66.4	68.4
S + T + E + P + A	68.7	68.7	64.9	67.8
S + T + E + P + HI	68.9	68.9	65.8	68.1
S + T + E + P + Pb	69.0	69.0	66.7	68.1
S + T + E + P + Roe	68.4	68.4	64.9	67.6
S + T + E + P + Vod	69.0	69.0	65.0	68.1
S + T + E + P + C	69.3	69.3	66.2	68.4
S + T + E + P + CD	70.9	70.9	68.3	70.1

این نتیجه غیرمنتظره می‌تواند نشان‌دهنده محدودیت شبکه توجه گراف در تعمیم‌پذیری به ساختارهای مولکولی کاملاً جدید باشد. حذف اهداف درمانی با دقت 50.4% و حذف آنزیم‌ها با دقت 49.9% در رتبه‌های بعدی قرار دارند. همچنان حذف اطلاعات مسیرهای بیولوژیکی با دقت 49.3% ضعیف‌ترین عملکرد را نشان می‌دهد، که مشابه با روند مشاهده شده در سناریوهای قبلی است.

در مورد افزودن ویژگی‌های متنی به حالت پایه (S+T+E+P)، روند جالب توجهی مشاهده می‌شود. اضافه کردن توضیحات طبقه‌بندی دارو (CD) با دقت 51.1% بهترین بهبود عملکرد را نشان داده است. پس از آن، افزودن اثرات فارماکودینامیک (Ph) و نیمه‌عمر دارو (HI) هر دو با دقت 50.8% در رتبه‌های بعدی قرار دارند. در مقابل، برخی از ویژگی‌های متنی مانند میزان اتصال به پروتئین دارو (Pb) و کلیرانس دارو (C) تأثیر منفی بر عملکرد مدل داشته‌اند و دقت را به کمتر از 49.0% کاهش داده‌اند.

کاهش شدید عملکرد مدل در تمامی معیارها نسبت به سناریوهای قبلی، نشان‌دهنده دشواری قابل توجه پیش‌بینی تداخلات در شرایطی است که هر دو داروی مرتبط با تداخل کاملاً جدید هستند. همچنین، تفاوت کمتر بین نتایج حالت‌های مختلف در این سناریو حاکی از آن است که در مواجهه با داروهای کاملاً جدید،

جدول ۴-۶: تأثیر ترکیب‌های مختلف ویژگی بر عملکرد مدل در سناریوی سوم

Features	Acc	F1-Score		
		Mi	Ma	W
T + E + P	50.8	50.8	44.5	48.8
S + E + P	50.4	50.4	41.4	48.3
S + T + P	49.9	49.9	44.3	48.2
S + T + E	49.3	49.3	40.2	47.2
S + T + E + P	50.6	50.6	46.7	49.0
S + T + E + P + D	49.7	49.7	40.9	47.1
S + T + E + P + I	49.1	49.1	41.1	46.8
S + T + E + P + Ph	50.8	50.8	44.3	48.4
S + T + E + P + Moa	49.9	49.9	40.1	47.0

Features	Acc	F1-Score		
		Mi	Ma	W
S + T + E + P + Tox	50.3	50.3	42.7	47.8
S + T + E + P + M	49.5	49.5	42.4	47.2
S + T + E + P + A	49.3	49.3	42.2	47.3
S + T + E + P + HI	50.8	50.8	43.1	48.2
S + T + E + P + Pb	48.2	48.2	42.5	46.0
S + T + E + P + Roe	49.2	49.2	40.9	46.6
S + T + E + P + Vod	49.1	49.1	42.5	46.7
S + T + E + P + C	49.0	49.0	39.9	46.0
S + T + E + P + CD	51.1	51.1	45.4	49.3

اهمیت نسبی ویژگی‌های مختلف کاهش می‌یابد. این نتایج بر اهمیت توسعه روش‌های قوی‌تر برای تعمیم‌پذیری به داروهای جدید تأکید دارند و نشان می‌دهند که ترکیب روش‌های مختلف و استفاده از ویژگی‌های متنوع می‌تواند به بهبود عملکرد در این شرایط چالش‌برانگیز کمک کند.

۴-۳-۴ تحلیل جامع نتایج مطالعه تقطیعی

مطالعه تقطیعی انجام شده در سه سناریوی مختلف، بینش‌های ارزشمندی در مورد نقش و اهمیت هر یک از ویژگی‌ها در پیش‌بینی تداخلات دارویی ارائه می‌دهد. با مقایسه نتایج در سناریوهای مختلف، می‌توان الگوهای مهمی را در رفتار مدل شناسایی کرد و درک بهتری از نقش هر ویژگی در عملکرد نهایی مدل به دست آورد. در بررسی نقش ویژگی‌های اصلی، نتایج نشان می‌دهند که استفاده از شبکه توجه گراف برای پردازش اطلاعات ساختاری در سناریوی اول عملکرد بسیار خوبی با دقت 95.5% داشته است، اما در سناریوهای دوم و سوم که با داروهای جدید سروکار داریم، اهمیت آن به طور قابل توجهی کاهش یافته است. اطلاعات مسیرهای بیولوژیکی نیز نقش مهمی در درک تداخلات دارویی دارند، به طوری که حذف این ویژگی در سناریوی اول بیشترین تأثیر منفی را داشته است. در مقابل، ویژگی‌های مربوط به اهداف دارویی و آنزیم‌ها پایداری خوبی در تمام سناریوها

نشان داده‌اند و حذف آنها معمولاً کمترین تأثیر منفی را بر عملکرد مدل داشته است.

در مورد ویژگی‌های متنی، نتایج جالب توجهی مشاهده می‌شود. در سناریوهای دوم و سوم که با داروهای جدید مواجه هستیم، توضیحات طبقه‌بندی بهترین عملکرد را با دقت‌های 70.9% و 51.1% به ترتیب نشان داده است، که نشان‌دهنده اهمیت این نوع اطلاعات در تعمیم‌پذیری مدل است. اطلاعات فارماکودینامیک نیز در سناریوی اول یکی از بهترین عملکردها را با دقت 96.5% داشته است، که اهمیت درک سازوکار عملکرد دارو را نشان می‌دهد. سایر ویژگی‌های متنی اگرچه تأثیر متفاوتی در سناریوهای مختلف داشته‌اند، اما عموماً در سناریوی اول به بهبود عملکرد مدل کمک کرده‌اند.

با افزایش پیچیدگی سناریوها، یک روند نزولی مشخص در عملکرد مدل مشاهده می‌شود. دقت مدل از حدود 96.5% در سناریوی اول به 70.9% در سناریوی دوم و در نهایت به 51.1% در سناریوی سوم کاهش می‌یابد. همچنین، با افزایش پیچیدگی سناریوها، اهمیت نسبی ویژگی‌های مختلف تغییر می‌کند. در سناریوهای ساده‌تر، ویژگی‌های ساختاری و بیولوژیکی نقش مهم‌تری دارند، در حالی که در سناریوهای پیچیده‌تر، ویژگی‌های متنی، به خصوص توضیحات طبقه‌بندی، اهمیت بیشتری پیدا می‌کنند.

این نتایج نشان می‌دهند که اگرچه ترکیب مناسب ویژگی‌ها می‌تواند به بهبود عملکرد مدل کمک کند، چالش اصلی در پیش‌بینی تداخلات برای داروهای کاملاً جدید همچنان باقی است. این موضوع اهمیت توسعه روش‌های جدید و استفاده از منابع داده متنوع‌تر را برای بهبود تعمیم‌پذیری مدل‌ها آشکار می‌سازد.

۴-۴ تفسیر نتایج

نتایج به دست آمده از این پژوهش را می‌توان از جنبه‌های مختلف مورد بررسی قرار داد. در این بخش، به تفسیر این نتایج با تمرکز بر کاربردهای عملی و اهمیت آن‌ها در محیط‌های واقعی می‌پردازیم.

عملکرد مدل پیشنهادی در سناریوهای مختلف، به خصوص دقت بالای 96% در سناریوی اول، نشان می‌دهد که این مدل می‌تواند به عنوان یک ابزار پشتیبان تصمیم‌گیری قدرتمند در محیط‌های بالینی مورد استفاده قرار گیرد. با این حال، کاهش عملکرد در سناریوهای دوم و سوم تأکید می‌کند که برای داروهای جدید، استفاده از مدل باید با احتیاط و تحت نظارت متخصصان انجام شود. قابلیت‌های مدل در تشخیص انواع مختلف تداخلات دارویی می‌تواند به پزشکان در شناسایی سریع تداخلات احتمالی هنگام تجویز داروهای متعدد، پیش‌بینی نوع و شدت تداخلات قبل از تجویز، و تصمیم‌گیری در مورد جایگزینی داروها در صورت وجود تداخلات خطرناک کمک کند.

در مقایسه با روش‌های سنتی پیش‌بینی تداخلات دارویی که عموماً بر پایه قوانین از پیش تعریف شده یا

مطالعات آزمایشگاهی هستند [۳۲]، مدل پیشنهادی مزایای قابل توجهی از جمله سرعت بالاتر در بررسی تعداد زیادی از تداخلات بین داروهای مختلف [۱۶]، کاهش هزینه‌های آزمایش‌های بالینی، قابلیت یادگیری و بهبود عملکرد با افزایش داده‌های آموزشی [۳]، و جامعیت در نظر گرفتن جنبه‌های مختلف دارویی را نشان می‌دهد. علاوه بر کاربردهای بالینی، نتایج این پژوهش می‌تواند در فرآیند توسعه داروهای جدید نیز مورد استفاده قرار گیرد [۱۰]. مدل می‌تواند در غربالگری اولیه برای شناسایی تداخلات احتمالی در مراحل ابتدایی توسعه دارو، بهینه‌سازی فرمولاسیون و انتخاب بهترین ترکیبات با حداقل تداخلات نامطلوب [۳۱]، و طراحی هدفمندتر مطالعات بالینی با تمرکز بر تداخلات پیش‌بینی شده مورد استفاده قرار گیرد.

۴-۵ تحلیل رابطه شباهت و تداخلات دارویی

برای درک عمیق‌تر اثربخشی ویژگی‌های شباهت در پیش‌بینی تداخلات دارویی، رابطه بین میزان شباهت داروها و الگوی تداخلات آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت. برای این منظور، سه جفت دارو از پایگاه داده DrugBank انتخاب شدند که در شباهت ویژگی‌های مختلف (ساختار مولکولی، آنزیم‌های مرتبط، اهداف درمانی و مسیرهای بیولوژیکی) مقادیر بالایی را نشان می‌دهند. سپس الگوی تداخلات این داروها با سایر داروها مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج این تحلیل در جدول ۴-۷ ارائه شده است.

بررسی نتایج نشان می‌دهد که جفت داروی Oxycodone و Oxymorphone، با شباهت ساختاری 0.77 و شباهت آنزیمی 0.71، بیشترین همپوشانی را در تداخلات نشان می‌دهند. از ۳۱۹ تداخل ثبت شده برای هر دارو، ۳۱۷ مورد از نظر داروی تداخل‌کننده مشترک هستند که از این تعداد، ۲۶۶ مورد (83%) نوع تداخل یکسانی دارند. این همبستگی قوی بین شباهت ویژگی‌ها و نوع تداخلات، تأییدکننده اهمیت این ویژگی‌ها در پیش‌بینی تداخلات است.

در مورد Risperidone و Paliperidone، علی‌رغم شباهت بالا در تمامی ویژگی‌ها (به‌ویژه شباهت آنزیمی 0.79 و مسیرهای بیولوژیکی 0.75)، همپوشانی کمتری در نوع تداخلات مشاهده می‌شود. از ۳۱۴ تداخل مشترک، تنها ۱۸۵ مورد (59%) نوع تداخل یکسان دارند. این تفاوت می‌تواند ناشی از تأثیر سایر عوامل مانند تفاوت در فارماکوکینتیک دو دارو باشد که در محاسبه شباهت ویژگی‌ها در نظر گرفته نشده‌اند.

جفت داروی Clotiazepam و Etizolam، با بیشترین شباهت در ویژگی آنزیمی (0.90)، نتایج جالب‌توجهی را نشان می‌دهند. علی‌رغم تفاوت قابل توجه در تعداد کل تداخلات (۱۱۸ در مقابل ۲۶۲)، از ۹۶ تداخل مشترک، ۶۵ مورد (68%) نوع تداخل یکسانی دارند. این یافته نشان می‌دهد که شباهت بالا در یک ویژگی خاص می‌تواند پیش‌بینی‌کننده قوی برای بخشی از تداخلات باشد، حتی اگر شباهت در سایر ویژگی‌ها کمتر باشد.

جدول ۴-۷: تحلیل رابطه شباهت و تداخلات در داروهای منتخب

تداخلات	شباهت‌های دارویی				نام دارو
	Target	Pathway	Enzyme	Structure	
هر دو دارو ۳۱۹ تداخل با سایر داروها دارند. از این تعداد، ۳۱۷ تداخل از نظر دارو مشترک هستند که ۲۶۶ مورد از آن‌ها نوع تداخل یکسان و ۵۱ مورد نوع تداخل متفاوت دارند.	0.67	0.67	0.71	0.77	Oxycodone Oxymorphone
داروی اول ۴۲۵ و داروی دوم ۳۴۱ تداخل با سایر داروها دارند. از مجموع ۳۱۴ تداخل مشترک از نظر دارو، ۱۸۵ مورد نوع تداخل یکسان و ۱۲۹ مورد نوع تداخل متفاوت دارند.	0.67	0.75	0.79	0.75	Risperidone Paliperidone
داروی اول ۱۱۸ و داروی دوم ۲۶۲ تداخل با سایر داروها دارند. از مجموع ۹۶ تداخل مشترک از نظر دارو، ۶۵ مورد نوع تداخل یکسان و ۳۱ مورد نوع تداخل متفاوت دارند.	0.75	0.67	0.90	0.63	Clotiazepam Etizolam

این تحلیل تأیید می‌کند که شباهت ویژگی‌های انتخاب شده در این پژوهش می‌تواند به طور مؤثری در پیش‌بینی تداخلات دارویی مورد استفاده قرار گیرد. با این حال، تفاوت در نسبت همپوشانی تداخلات در جفت داروهای مختلف نشان می‌دهد که رابطه بین شباهت ویژگی‌ها و تداخلات پیچیده است و نمی‌توان صرفاً بر اساس شباهت در یک ویژگی خاص در مورد تداخلات احتمالی نتیجه‌گیری کرد.

۴-۶ چالش‌های موجود

با وجود نتایج امیدوارکننده مدل پیشنهادی، چالش‌های متعددی در مسیر پیش‌بینی دقیق تداخلات دارویی وجود دارد که نیازمند توجه ویژه در تحقیقات آینده است. این چالش‌ها از جنبه‌های مختلف قابل بررسی هستند که در ادامه به آنها خواهیم پرداخت.

مسائل مرتبط با داده‌ها یکی از مهم‌ترین چالش‌ها در این حوزه محسوب می‌شود [۱۱]. عدم توازن در داده‌ها، به این معنی که برخی از انواع تداخلات دارویی نمونه‌های بسیار کمتری نسبت به سایر انواع دارند، می‌تواند بر عملکرد مدل تأثیر منفی بگذارد. علاوه بر این، کیفیت داده‌های موجود در پایگاه‌های داده نیز چالش‌برانگیز است، زیرا این اطلاعات ممکن است ناقص یا در برخی موارد متناقض باشند [۱۲]. محدودیت داده‌های آزمایشگاهی و پوشش ناکافی برخی از گروه‌های دارویی و انواع تداخلات در مجموعه داده‌های موجود نیز از دیگر چالش‌های این حوزه هستند.

از نظر محاسباتی، پیچیدگی و نیازمندی‌های پردازشی مدل‌های یادگیری عمیق چالش‌های خاص خود را ایجاد می‌کنند [۳]. آموزش مدل‌های عمیق با معماری پیچیده به زمان و منابع محاسباتی قابل توجهی نیاز دارد.

تنظیم دقیق پارامترهای مختلف مدل برای دستیابی به بهترین عملکرد نیز فرآیندی زمان‌بر است. به طور خاص، محاسبات مربوط به شبکه‌های عصبی گرافی، به ویژه برای مولکول‌های بزرگ، می‌تواند بسیار سنگین باشد. همچنین با افزایش تعداد داروها و انواع تداخلات، چالش‌های جدی در مقیاس‌پذیری مدل ایجاد می‌شود. در حوزه تعمیم‌پذیری، مسئله اصلی وابستگی مدل به داده‌های آموزشی است [۶]. مدل در پیش‌بینی تداخلات برای داروهایی با ساختارهای مولکولی متفاوت از داده‌های آموزشی عملکرد ضعیف‌تری دارد. همچنین پیش‌بینی انواع جدید تداخلات که در داده‌های آموزشی وجود نداشته‌اند، همچنان یک چالش محسوب می‌شود. چالش‌های کاربردی نیز در استفاده عملی از مدل در محیط‌های بالینی وجود دارد [۱۶]. ایجاد اعتماد در جامعه پزشکی نسبت به پیش‌بینی‌های مدل یک چالش مهم است. ادغام مدل با سامانه‌های اطلاعات بیمارستانی و پرونده‌های الکترونیک پزشکی نیازمند تلاش قابل توجهی است. علاوه بر این، نیاز به به‌روزرسانی مداوم مدل با ظهور داروهای جدید و کشف تداخلات جدید وجود دارد. چالش مهم دیگر، تفسیرپذیری مدل است [۱۰]، به این معنی که توضیح نحوه تصمیم‌گیری مدل برای کاربران نهایی می‌تواند دشوار باشد.

فصل پنجم

نتیجه‌گیری و پیشنهادات برای کارهای آینده

در این پژوهش، یک مدل یادگیری عمیق جدید برای پیش‌بینی و دسته‌بندی تداخلات دارویی معرفی شد که به واسطه ترکیب انواع مختلف داده‌های دارویی شامل اطلاعات ساختاری، شباهت دارویی و داده‌های متنی، یک رویکرد چندوجهی برای حل این مسئله ارائه می‌دهد. آزمایش‌های انجام‌شده نشان می‌دهند که مدل پیشنهادی توانایی بالایی در پیش‌بینی دقیق انواع تداخلات دارویی دارد. در ادامه، این فصل به بررسی یافته‌های اصلی پژوهش و نتایج کلیدی حاصل از آن می‌پردازد و سپس دستاوردها و نوآوری‌های مدل معرفی‌شده تشریح می‌شوند. همچنین، پیشنهاداتی برای ادامه تحقیقات و گسترش این مدل در کارهای آینده ارائه می‌شود تا مسیر تحقیقاتی پیش رو روشن‌تر گردد.

۵-۱ خلاصه یافته‌ها

در این پژوهش، یک مدل یادگیری عمیق برای پیش‌بینی تداخلات دارویی ارائه شد که به چندین یافته کلیدی دست یافت. در ارزیابی عملکرد مدل، نتایج نشان داد که در سناریوی اعتبارسنجی متقاطع، مدل با دقت 96.5% توانست الگوهای تداخلات دارویی را شناسایی کند. هرچند در سناریوی دوم دقت مدل به 70.9% کاهش یافت، ولی مدل توانست تداخلات دارویی را برای داروهای جدید پیش‌بینی کند. در نهایت، در سخت‌ترین

سناریو (سناریوی سوم)، مدل با دقت 51.1% عملکرد قابل قبولی داشت که نشان‌دهنده توانایی آن در پیش‌بینی تداخلات با داروهای کاملاً جدید است.

یکی دیگر از یافته‌های مهم، اهمیت نسبی ویژگی‌های مختلف در مدل بود. به‌طور خاص، شبکه عصبی گرافی توانست در پردازش ساختار مولکولی داروها عملکرد برجسته‌ای داشته باشد، به‌ویژه در سناریوی اول که این ویژگی به طرز قابل توجهی دقت مدل را افزایش داد. ویژگی‌های مسیرهای بیولوژیکی نیز نقشی کلیدی در بهبود دقت پیش‌بینی‌ها ایفا کردند. علاوه بر این، ویژگی‌های متنی، به‌ویژه توصیف طبقه‌بندی داروها (CD)، در سناریوهای مربوط به داروهای جدید از اهمیت بیشتری برخوردار بودند. مقادیر Macro و Weighted در سناریوهای مختلف نزدیک به مقادیر Micro بود که نشان‌دهنده عملکرد متوازن مدل است.

از دیگر نتایج مهم، قابلیت تعمیم مدل به داروهای جدید بود. در حالی که مدل در پیش‌بینی تداخلات برای داروهای شناخته‌شده عملکرد بسیار خوبی نشان داد، کاهش عملکرد در سناریوهای دوم و سوم نشان داد که پیش‌بینی تداخلات برای داروهای جدید همچنان چالش‌برانگیز است. با این حال، ترکیب ویژگی‌های مختلف به بهبود قابلیت تعمیم مدل کمک کرده است.

در نهایت، معماری چندوجهی مدل مزایای قابل توجهی داشت. استفاده همزمان از اطلاعات ساختاری، شباهت دارویی و داده‌های متنی به درک جامع‌تری از تداخلات دارویی کمک کرد و اشتراک‌گذاری پارامترها در بخش‌های مختلف مدل موجب کاهش پیچیدگی و بهبود کارایی آن شد. معماری ماژولار مدل نیز امکان بهبود و تغییر بخش‌های مختلف آن را فراهم می‌کند.

۵-۲ دستاوردها

پژوهش حاضر دستاوردهای مهمی در زمینه پیش‌بینی تداخلات دارویی به همراه داشته است که در ابعاد نظری، تجربی، روش‌شناختی و عملی قابل بررسی است. یکی از دستاوردهای برجسته این پژوهش، ارائه معماری جدیدی برای مدل‌های یادگیری عمیق بود که به‌طور همزمان از سه نوع داده دارویی استفاده می‌کند [۱]. این مدل با ترکیب شبکه‌های عصبی گرافی، شبکه‌های عصبی معمولی و مدل‌های زبانی، یک رویکرد جامع برای پیش‌بینی تداخلات دارویی ارائه می‌دهد. علاوه بر این، در پردازش ساختار مولکولی داروها از شبکه توجه گراف استفاده شد که قابلیت استخراج ویژگی‌های پیچیده از ساختار مولکولی را به مدل می‌دهد و دقت پیش‌بینی‌ها را به‌طور قابل توجهی افزایش می‌دهد [۲]. همچنین، در این پژوهش، روش جدیدی برای اشتراک‌گذاری پارامترها میان بخش‌های مختلف مدل معرفی شده است که علاوه بر کاهش پیچیدگی محاسباتی، به بهبود عملکرد مدل نیز کمک کرده است [۶].

در بعد تجربی، این پژوهش به بهبود دقت پیش‌بینی تداخلات دارویی در مقایسه با روش‌های موجود دست یافته است. به‌ویژه در سناریوی اول، مدل پیشنهادی توانست دقت بالایی در پیش‌بینی تداخلات دارویی از خود نشان دهد [۳]. برای ارزیابی عملکرد مدل، سه سناریو مختلف طراحی شد که امکان بررسی قابلیت‌های مدل در شرایط مختلف را فراهم آورد [۱۲]. مدل پیشنهادی همچنین قادر به پیش‌بینی تداخلات دارویی حتی برای داروهای جدید است؛ اگرچه دقت پیش‌بینی در این حالت کمتر از داروهای شناخته‌شده بود، این امر نشان‌دهنده پتانسیل کاربردی مدل در دنیای واقعی است [۱۳].

از منظر روش‌شناختی، این پژوهش روش‌های جدیدی برای ترکیب ویژگی‌های مختلف دارویی ارائه کرده است. این رویکرد می‌تواند به عنوان یک مدل برای مسائل مشابه در حوزه یادگیری ماشین استفاده شود و به چالش‌های پیشین در این زمینه پاسخ دهد [۲۱]. علاوه بر این، روش‌های مدل‌سازی کارآمدتری برای داده‌های دارویی توسعه یافته است که شامل تبدیل ساختار مولکولی به گراف و استخراج ویژگی‌های متنی می‌باشد [۳۰]. همچنین، با استفاده از معیارهای ارزیابی جامع، امکان ارزیابی دقیق‌تر عملکرد مدل فراهم شده است. در بعد عملی، این پژوهش در ارتقاء ایمنی دارویی کمک کرده است. ابزاری که در این تحقیق توسعه داده شده می‌تواند به پزشکان در شناسایی تداخلات دارویی خطرناک کمک کند و به این ترتیب ایمنی تجویز داروها را افزایش دهد [۱۶]. همچنین، روش‌های ارائه شده می‌توانند در مراحل اولیه کشف داروهای جدید برای پیش‌بینی تداخلات احتمالی استفاده شوند و به تسریع فرآیند کشف دارو کمک کنند [۱۰]. این پژوهش همچنین در کاهش هزینه‌های درمانی موثر است، زیرا می‌تواند از بروز عوارض جانبی ناشی از تداخلات دارویی جلوگیری کرده و در نتیجه هزینه‌های درمانی را کاهش دهد [۳۱].

۳-۵ پیشنهادات برای تحقیقات آینده

با توجه به نتایج به دست آمده و مشاهدات انجام شده در طول این پژوهش، پیشنهادهای زیر برای ادامه این مسیر تحقیقاتی ارائه می‌شوند:

۱-۳-۵ بهبود پردازش داده‌های متنی

یکی از مسیرهای مهم برای بهبود مدل، استفاده از مدل‌های زبانی پیشرفته‌تر به جای SciBERT است [۳۵]. مدل‌های زبانی مانند PubMedBERT که به طور خاص بر روی متون پزشکی و دارویی آموزش دیده‌اند، می‌توانند درک عمیق‌تری از متون تخصصی ارائه دهند [۳۴]. همچنین مدل BioBERT که بر روی مقالات زیست‌پزشکی آموزش دیده است، می‌تواند در استخراج روابط پیچیده بین داروها و سازوکارهای عملکرد آن‌ها مؤثرتر عمل کند [۳].

علاوه بر این، استفاده از معماری Multi-Head Attention برای پردازش داده‌های متنی می‌تواند به بهبود عملکرد مدل کمک کند [۶]. این معماری با توجه به توانایی در یادگیری روابط وابستگی در سطوح مختلف، می‌تواند جنبه‌های مختلف اطلاعات متنی را به طور همزمان پردازش کند. برای مثال، می‌تواند ارتباط بین عوارض جانبی، سازوکار عمل و موارد مصرف داروها را به طور همزمان در نظر بگیرد و وزن‌های متفاوتی به هر یک از این جنبه‌ها اختصاص دهد [۱۳]. این رویکرد می‌تواند به درک بهتر پیچیدگی‌های موجود در تداخلات دارویی کمک کند.

همچنین، امکان استفاده از ترکیب چندین مدل زبانی وجود دارد [۵]. این رویکرد می‌تواند از مزایای هر مدل بهره برده و نقاط ضعف آن‌ها را پوشش دهد. برای مثال، می‌توان از SciBERT برای درک متون علمی عمومی، از PubMedBERT برای متون پزشکی، و از BioBERT برای متون مرتبط با سازوکارهای مولکولی استفاده کرد و نتایج آن‌ها را به روشی هوشمندانه ترکیب نمود.

۵-۳-۲ بهینه‌سازی کاهش ابعاد

جایگزینی شبکه‌های عصبی پرسپترون چندلایه با رمزنگارهای خودکار می‌تواند به کاهش ابعاد مؤثرتر داده‌ها منجر شود [۳]. رمزنگارهای خودکار با یادگیری غیرخطی ویژگی‌ها، می‌توانند بازنمایی فشرده‌تر و معنادارتری از داده‌ها ارائه دهند. این روش در مطالعات اخیر در زمینه تداخلات دارویی نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داده است [۶].

استفاده از رمزنگارهای خودکار در ترکیب با Multi-Head Attention می‌تواند رویکرد جدیدی برای استخراج ویژگی‌های مهم از داده‌های با ابعاد بالا ارائه دهد [۱۳]. در این روش، رمزنگارهای خودکار می‌توانند ابعاد داده‌ها را کاهش دهند، در حالی که Multi-Head Attention روابط مهم بین ویژگی‌های باقی‌مانده را حفظ می‌کند. این ترکیب به‌ویژه برای داده‌های شباهت دارویی که ماهیت چندبعدی دارند، می‌تواند مفید باشد [۱۲].

با این حال، باید توجه داشت که استفاده از این روش‌ها نیازمند منابع محاسباتی قوی‌تر است. در مقایسه با شبکه‌های پرسپترون چندلایه، رمزنگارهای خودکار پارامترهای بیشتری برای آموزش دارند و زمان آموزش طولانی‌تری نیاز دارند [۶]. همچنین، تنظیم معماری رمزنگارهای خودکار شامل انتخاب تعداد مناسب لایه‌ها و واحدهای پنهان، نیازمند آزمایش‌های گسترده است تا بهترین ساختار برای حفظ اطلاعات مهم و حذف نویز به دست آید.

۵-۳-۳ استفاده از اطلاعات ساختار سه بعدی داروها

یکی از یافته‌های جالب در این پژوهش، وجود فایل‌های SDF در پایگاه داده DrugBank است که اطلاعات ساختار دوبعدی و سه بعدی مولکول‌های دارویی را در خود دارند [۸]. هرچند این اطلاعات برای تمامی داروها موجود نیست، اما می‌تواند منبع ارزشمندی برای بهبود پیش‌بینی تداخلات دارویی باشد.

استفاده از شبکه‌های عصبی کانولوشنی (CNN) برای پردازش این تصاویر می‌تواند اطلاعات ارزشمندی درباره ساختار فضایی داروها فراهم کند [۱۹]. CNN‌ها توانایی بالایی در استخراج ویژگی‌های مهم از داده‌های تصویری دارند و می‌توانند الگوهای فضایی مرتبط با تداخلات دارویی را شناسایی کنند. این رویکرد به‌ویژه در مطالعات اخیر که از ساختارهای سه بعدی برای پیش‌بینی تداخلات دارویی استفاده کرده‌اند، نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داده است [۳].

ترکیب اطلاعات استخراج شده از ساختارهای سه بعدی با سایر ویژگی‌های دارویی می‌تواند به بهبود قابل توجه در دقت پیش‌بینی تداخلات دارویی منجر شود، زیرا بسیاری از تداخلات دارویی به ساختار فضایی مولکول‌ها وابسته هستند [۴]. برای مثال، شکل و ساختار فضایی مولکول‌ها می‌تواند در نحوه اتصال آن‌ها به گیرنده‌های مشترک و در نتیجه ایجاد تداخل تأثیرگذار باشد [۳۰].

۵-۳-۴ بهبود معماری کلی مدل

ترکیب روش‌های پیشنهادی فوق می‌تواند به یک معماری جامع‌تر و قوی‌تر منجر شود. استفاده همزمان از رمزنگارهای خودکار برای کاهش ابعاد، Multi-Head Attention برای پردازش متن و داده‌های شباهت، CNN برای پردازش اطلاعات ساختاری سه بعدی، و مدل‌های زبانی پیشرفته‌تر می‌تواند یک مدل چندوجهی قدرتمند ایجاد کند [۱۳]. این معماری ترکیبی می‌تواند از مزایای هر روش بهره برده و محدودیت‌های آن‌ها را پوشش دهد [۳].

با این حال، پیاده‌سازی چنین معماری پیچیده‌ای با چالش‌هایی همراه است. یکی از مهم‌ترین چالش‌ها، نحوه ترکیب بهینه خروجی‌های بخش‌های مختلف مدل است [۶]. برای مثال، باید تصمیم گرفت که آیا خروجی‌ها باید به صورت موازی ترکیب شوند یا به صورت سلسله‌مراتبی پردازش شوند. همچنین، تعیین وزن مناسب برای هر بخش در ترکیب نهایی نیازمند آزمایش‌های گسترده است [۴].

یک رویکرد امیدوارکننده برای حل این چالش‌ها، استفاده از سازوکارهای توجه تطبیقی است که می‌توانند به طور خودکار اهمیت نسبی هر بخش را در زمان پیش‌بینی تعیین کنند [۲۱]. این سازوکارها می‌توانند وزن‌های مختلفی را بر اساس نوع تداخل و ویژگی‌های خاص داروها به بخش‌های مختلف مدل اختصاص دهند.

علاوه بر این، می‌توان از تکنیک‌های یادگیری انتقالی^۱ برای بهبود کارایی مدل در شرایط کمبود داده استفاده کرد [۳۶]. در این روش، مدل‌های مختلف ابتدا به صورت جداگانه روی داده‌های عمومی‌تر آموزش می‌بینند و سپس برای وظیفه خاص پیش‌بینی تداخلات دارویی تنظیم می‌شوند.

برای تسهیل پژوهش‌های آینده در این حوزه، کد کامل پیاده‌سازی مدل در [۳۷] در دسترس قرار داده شده است. این پیاده‌سازی در قالب یک وب‌سایت طراحی شده و شامل سه بخش اصلی است: بخش رابط کاربری با استفاده از HTML، CSS و JavaScript، بخش پردازشی با استفاده از Python که شامل کدهای پیاده‌سازی و آموزش مدل است، و یک پایگاه داده MySQL برای ذخیره‌سازی داده‌ها. مستندات کامل نحوه راه‌اندازی و اجرای پروژه به همراه تصاویری از محیط وب‌سایت در مخزن گیت‌هاب موجود است. با توجه به حجم بالای پایگاه داده این بخش به صورت جداگانه و از طریق لینک مشخص شده در مستندات قابل دریافت است.

^۱Transfer Learning

پیوست اول

انواع تداخلات دارویی

فهرست زیر انواع مختلف تداخلات دارویی مورد بررسی در این پژوهش را نشان می‌دهد که از کدهای منتشر شده در مقاله [۱۰] استخراج شده است. در تمامی موارد زیر، منظور از داروی اول و داروی دوم به ترتیب داروی تأثیرگذار و داروی تأثیرپذیر در تداخل دارویی است.

جدول آ-۱: انواع تداخلات دارویی

کد	شرح تداخل
۱	داروی اول ممکن است اثرات ضدروان‌پریشی داروی دوم را افزایش دهد.
۲	داروی اول ممکن است اثرات کاهش‌دهنده فشار خون داروی دوم را افزایش دهد.
۳	داروی اول ممکن است اثرات مسدودکنندگی عصبی-عضلانی داروی دوم را افزایش دهد.
۴	داروی اول ممکن است حساسیت به نور ناشی از داروی دوم را تشدید کند.
۵	داروی اول ممکن است اثرات افزایش‌دهنده قند خون داروی دوم را تقویت کند.

کد	شرح تداخل
۶	داروی اول ممکن است اثرات سرکوب‌کننده مغز استخوان داروی دوم را افزایش دهد.
۷	داروی اول ممکن است آسیب‌های کبدی ناشی از داروی دوم را افزایش دهد.
۸	داروی اول ممکن است سرعت دفع داروی دوم را افزایش دهد که می‌تواند منجر به کاهش سطح سرمی و احتمالاً کاهش اثربخشی شود.
۹	دسترس‌پذیری زیستی داروی دوم ممکن است در صورت مصرف همزمان با داروی اول کاهش یابد.
۱۰	متابولیسم داروی دوم ممکن است در صورت مصرف همزمان با داروی اول کاهش یابد.
۱۱	داروی اول ممکن است اثرات گشادکنندگی برونش‌های داروی دوم را کاهش دهد.
۱۲	غلظت سرمی داروی دوم ممکن است در صورت مصرف همزمان با داروی اول کاهش یابد.
۱۳	داروی اول ممکن است اثرات تحریک‌کنندگی عصبی داروی دوم را افزایش دهد.
۱۴	داروی اول ممکن است اثرات تضعیف‌کننده سیستم عصبی مرکزی داروی دوم را تشدید کند.
۱۵	داروی اول ممکن است اثرات زخم‌زایی داروی دوم را افزایش دهد.
۱۶	داروی اول ممکن است احتباس مایعات ناشی از داروی دوم را تشدید کند.
۱۷	خطر یا شدت طولانی شدن فاصله QTc می‌تواند در مصرف همزمان داروی اول با داروی دوم افزایش یابد.
۱۸	خطر یا شدت خونریزی ممکن است در صورت مصرف همزمان داروی اول با داروی دوم افزایش یابد.
۱۹	داروی اول ممکن است اثرات کاهنده فشار خون داروی دوم را تشدید کند.
۲۰	داروی اول ممکن است اثرات کاهنده قند خون داروی دوم را تقویت کند.
۲۱	خطر واکنش حساسیتی به داروی دوم در صورت مصرف همزمان با داروی اول افزایش می‌یابد.
۲۲	داروی اول ممکن است خطر میوپاتی و رابدومیولیز داروی دوم را افزایش دهد.
۲۳	داروی اول ممکن است عوارض پوستی داروی دوم را تشدید کند.

کد	شرح تداخل
۲۴	غلظت سرمی داروی دوم ممکن است در صورت مصرف همزمان با داروی اول افزایش یابد.
۲۵	خطر یا شدت فشار خون بالا می‌تواند در صورت مصرف همزمان داروی دوم با داروی اول افزایش یابد.
۲۶	داروی اول ممکن است اثرات طولانی‌کننده فاصله QTc داروی دوم را تشدید کند.
۲۷	داروی اول ممکن است اثرات تضعیف‌کننده تنفسی داروی دوم را افزایش دهد.
۲۸	داروی اول ممکن است اثرات افزایش‌دهنده پتاسیم خون داروی دوم را تشدید کند.
۲۹	داروی اول ممکن است اثرات ضد درد داروی دوم را کاهش دهد.
۳۰	داروی اول ممکن است افت فشار خون وضعیتی ناشی از داروی دوم را تشدید کند.
۳۱	داروی اول ممکن است آسیب‌های کلیوی ناشی از داروی دوم را افزایش دهد.
۳۲	داروی اول ممکن است اثرات گشادکنندگی عروقی داروی دوم را تقویت کند.
۳۳	اثربخشی درمانی داروی دوم در صورت استفاده همزمان با داروی اول ممکن است افزایش یابد.
۳۴	داروی اول ممکن است اثرات ترومبوژنیک داروی دوم را افزایش دهد.
۳۵	داروی اول ممکن است اثرات تنگ‌کنندگی برونش‌های داروی دوم را تشدید کند.
۳۶	داروی اول می‌تواند باعث افزایش جذب داروی دوم شود که منجر به افزایش غلظت سرمی و احتمالاً تشدید عوارض جانبی می‌شود.
۳۷	خطر یا شدت افزایش پتاسیم خون می‌تواند در صورت مصرف همزمان داروی اول با داروی دوم افزایش یابد.
۳۸	دسترسی‌پذیری زیستی داروی دوم ممکن است در صورت مصرف همزمان با داروی اول افزایش یابد.
۳۹	غلظت سرمی متابولیت‌های فعال داروی دوم می‌تواند در صورت مصرف همزمان با داروی اول افزایش یابد.
۴۰	داروی اول ممکن است اثرات ضد انعقادی داروی دوم را کاهش دهد.
۴۱	داروی اول ممکن است اثرات سرکوب‌کننده سیستم ایمنی داروی دوم را تقویت کند.
۴۲	داروی اول ممکن است اثرات آرام‌بخشی داروی دوم را کاهش دهد.

کد	شرح تداخل
۴۳	داروی اول ممکن است اثرات کاهنده فشار خون و تضعیف‌کننده سیستم عصبی مرکزی داروی دوم را تشدید کند.
۴۴	اتصال پروتئینی داروی دوم می‌تواند در صورت مصرف همزمان با داروی اول کاهش یابد.
۴۵	غلظت سرمی متابولیت‌های فعال داروی دوم می‌تواند در صورت مصرف همزمان با داروی اول کاهش یابد که منجر به کاهش اثربخشی می‌شود.
۴۶	داروی اول ممکن است سرعت دفع داروی دوم را کاهش دهد که می‌تواند منجر به افزایش غلظت سرمی آن شود.
۴۷	داروی اول ممکن است اثربخشی داروی دوم را به عنوان یک عامل تشخیصی کاهش دهد.
۴۸	داروی اول ممکن است اثرات مسدودکنندگی عصبی-عضلانی داروی دوم را کاهش دهد.
۴۹	داروی اول ممکن است اثرات تضعیف‌کننده سیستم عصبی مرکزی و افزایش فشار خون داروی دوم را تشدید کند.
۵۰	داروی اول ممکن است سمیت عصبی مرکزی داروی دوم را افزایش دهد.
۵۱	داروی اول ممکن است اثرات افزایش‌دهنده ضربان قلب داروی دوم را تشدید کند.
۵۲	داروی اول ممکن است اثرات ضد پلاکتی داروی دوم را کاهش دهد.
۵۳	داروی اول ممکن است سمیت عصبی داروی دوم را افزایش دهد.
۵۴	داروی اول ممکن است اثرات مسدودکنندگی گره دهلیزی-بطنی داروی دوم را تشدید کند.
۵۵	داروی اول ممکن است سمیت قلبی داروی دوم را افزایش دهد.
۵۶	داروی اول ممکن است سمیت قلبی داروی دوم را کاهش دهد.
۵۷	داروی اول ممکن است اثرات ضد پلاکتی داروی دوم را افزایش دهد.
۵۸	داروی اول ممکن است اثرات تنگ‌کنندگی عروقی داروی دوم را تشدید کند.
۵۹	داروی اول ممکن است سمیت شنوایی داروی دوم را افزایش دهد.

کد	شرح تداخل
۶۰	داروی اول ممکن است اثرات تحریک‌کنندگی داروی دوم را تشدید کند.
۶۱	اثربخشی درمانی داروی دوم در صورت استفاده همزمان با داروی اول ممکن است کاهش یابد.
۶۲	داروی اول ممکن است اثرات کاهنده کلسیم خون داروی دوم را تشدید کند.
۶۳	داروی اول ممکن است اثرات یبوست‌زایی داروی دوم را افزایش دهد.
۶۴	داروی اول ممکن است اثرات آرام‌بخش داروی دوم را افزایش دهد.
۶۵	داروی اول ممکن است اثرات سروتونرژیک داروی دوم را تشدید کند.

پیوست دوم

معیارهای ارزیابی

برای ارزیابی عملکرد مدل‌های یادگیری ماشین در وظایف طبقه‌بندی، استفاده از معیارهای ارزیابی مناسب ضروری است. این معیارها به ما امکان می‌دهند تا توانایی مدل‌ها را در شناسایی درست و دقیق نمونه‌ها، و همچنین عملکرد آن‌ها را در موارد مختلف، مانند داده‌های نامتوازن، ارزیابی کنیم. در این پژوهش، از دو معیار اصلی دقت و امتیاز F1 برای ارزیابی عملکرد مدل استفاده شده است. معیار F1-Score که از ترکیب دو معیار بازخوانی^۱ و صحت^۲ محاسبه می‌شود، به تنهایی می‌تواند گویای عملکرد مدل از هر دو جنبه باشد؛ به همین دلیل، به جای نمایش جداگانه مقادیر این دو معیار، تنها نتایج F1-Score در متن اصلی پایان‌نامه ارائه شده است. در این پیوست، نحوه محاسبه و تفسیر این معیارها توضیح داده می‌شود. درک عمیق این معیارها و نحوه به کارگیری آن‌ها، گامی اساسی در ارزیابی و بهبود عملکرد مدل‌های یادگیری ماشین در انواع مسائل طبقه‌بندی است.

ب-۱ دقت

دقت یکی از معیارهای پایه‌ای و پرکاربرد در ارزیابی عملکرد مدل‌های طبقه‌بندی است. این معیار نشان می‌دهد که مدل چه نسبتی از کل نمونه‌ها را به درستی طبقه‌بندی کرده است. به عبارت دیگر، دقت بیانگر نزدیکی

¹Recall

²Precision

پیش‌بینی‌های مدل به برجسب‌های واقعی نمونه‌ها است [۳۸]. فرمول محاسبه این معیار به صورت زیر است:

$$\text{Accuracy} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (\text{ب-۱})$$

- **True Positives (TP):** نمونه‌هایی که مدل به‌درستی آن‌ها را به‌عنوان کلاس مثبت پیش‌بینی کرده است.
- **True Negatives (TN):** نمونه‌هایی که مدل به‌درستی آن‌ها را به‌عنوان کلاس منفی پیش‌بینی کرده است.
- **False Positives (FP):** نمونه‌هایی که مدل نتوانسته است آن‌ها را به‌عنوان کلاس منفی پیش‌بینی کند.
- **False Negatives (FN):** نمونه‌هایی که مدل نتوانسته است آن‌ها را به‌عنوان کلاس مثبت پیش‌بینی کند.

مقادیر بالای دقت نشان می‌دهند که مدل در طبقه‌بندی صحیح نمونه‌ها در کلاس‌های مختلف عملکرد خوبی دارد. این موضوع در کاربردهایی که نیازمند تشخیص دقیق نمونه‌ها هستند، مانند شناسایی تداخلات دارویی، اهمیت ویژه‌ای دارد. با این حال، دقت معیاری است که در شرایط خاص، مانند داده‌های بسیار نامتوازن، ممکن است به‌تنهایی گمراه‌کننده باشد. برای مثال، در یک مسئله طبقه‌بندی با نسبت ۹۵ به ۵ بین کلاس‌های منفی و مثبت، مدلی که همه نمونه‌ها را منفی پیش‌بینی کند، دقت ۹۵٪ خواهد داشت، اما در عمل کارایی مناسبی ندارد. بنابراین، برای غلبه بر این محدودیت و درک جامع‌تر عملکرد مدل، دقت را باید در کنار سایر معیارها مانند F1-Score مورد بررسی قرار داد [۳۸، ۳۹].

کاربرد دقت در پروژه شناسایی تداخلات دارویی

در پروژه شناسایی تداخلات دارویی، با وجود احتمال نامتوازن بودن داده‌ها، دقت هنوز هم یک معیار مهم برای ارزیابی عملکرد کلی مدل محسوب می‌شود، اما برای درک دقیق‌تر نقاط قوت و ضعف مدل، باید دقت را در کنار معیار F1-Score تحلیل کرد [۳۸]. از طرفی با بررسی مقادیر دقت محاسبه شده برای هر یک از ۶۵ نوع تداخل دارویی، می‌توان انواعی از تداخلات را که مدل در طبقه‌بندی صحیح آن‌ها عملکرد ضعیف‌تری دارد شناسایی کرد و با تمرکز بر بهبود شناسایی این انواع خاص از تداخلات، به ارتقای کارایی کلی سیستم در شناسایی تداخلات دارویی کمک نمود؛ این بهبود عملکرد را می‌توان با اقداماتی مانند جمع‌آوری داده‌های بیشتر برای آن کلاس‌های خاص، بهینه‌سازی ویژگی‌های مورد استفاده، یا به‌کارگیری تکنیک‌های نمونه‌برداری مجدد محقق ساخت.

ب-۲ بازخوانی

بازخوانی معیاری است برای اندازه‌گیری توانایی مدل در شناسایی صحیح موارد مثبت. این معیار نسبت نمونه‌های واقعی مثبت را که به‌درستی به‌عنوان مثبت توسط مدل پیش‌بینی شده‌اند، محاسبه می‌کند [۳۹]. فرمول محاسبه

این معیار به صورت زیر است:

$$\text{Recall} = \frac{\text{True Positives (TP)}}{\text{True Positives (TP)} + \text{False Negatives (FN)}} \quad (\text{ب-۲})$$

• **True Positives (TP)**: نمونه‌هایی که مدل به درستی آن‌ها را به عنوان کلاس مثبت پیش‌بینی کرده است.

• **False Negatives (FN)**: نمونه‌هایی که مدل نتوانسته است آن‌ها را به عنوان کلاس مثبت پیش‌بینی کند.

انواع بازخوانی برای مسائل چندکلاسی

برای مسائل چندکلاسی، بازخوانی می‌تواند با استفاده از روش‌های مختلف تجمیع محاسبه شود:

• **Micro Recall**: در این روش، **True Positives** و **False Negatives** در تمامی کلاس‌ها تجمیع شده و

یک مقدار واحد به‌طور کلی محاسبه می‌شود. این روش زمانی مناسب است که می‌خواهیم عملکرد کلی مدل را بدون توجه به اندازه کلاس‌ها مورد ارزیابی قرار دهیم [۳۸]. فرمول این روش به صورت زیر است:

$$\text{Recall}_{\text{Micro}} = \frac{\sum \text{True Positives}}{\sum (\text{True Positives} + \text{False Negatives})} \quad (\text{ب-۳})$$

• **Macro Recall**: در این روش، بازخوانی برای هر کلاس به‌طور جداگانه محاسبه شده و سپس میانگین آن‌ها

گرفته می‌شود. این روش زمانی مناسب است که می‌خواهیم عملکرد متوسط مدل را در تمامی کلاس‌ها مورد ارزیابی قرار دهیم و تمامی کلاس‌ها دارای اهمیت یکسان باشند [۳۸]. فرمول این روش به صورت زیر است:

$$\text{Recall}_{\text{Macro}} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \text{Recall}_i \quad (\text{ب-۴})$$

که در آن N تعداد کلاس‌ها است.

• **Weighted Recall**: در این روش، بازخوانی برای هر کلاس به‌طور جداگانه محاسبه شده و سپس میانگین

آن‌ها با وزن‌دهی به تعداد نمونه‌های صحیح در هر کلاس محاسبه می‌شود. این روش زمانی مناسب است که نیاز به در نظر گرفتن عدم تعادل کلاس‌ها وجود دارد و بایستی به کلاس‌های بزرگ‌تر اهمیت بیشتری داده شود [۳۸]. فرمول این روش به صورت زیر است:

$$\text{Recall}_{\text{Weighted}} = \sum_{i=1}^N w_i \cdot \text{Recall}_i \quad (\text{ب-۵})$$

که در آن w_i نسبت نمونه‌های کلاس i است.

مقایسه مقادیر Micro Recall، Macro Recall و Weighted Recall می‌تواند بینش ارزشمندی در مورد عملکرد مدل در شناسایی نمونه‌های مثبت در کلاس‌های مختلف ارائه دهد. تفاوت قابل توجه بین این معیارها می‌تواند نشان‌دهنده عملکرد نامتوازن مدل در کلاس‌های مختلف باشد.

ب-۳ صحت

صحت معیاری است برای ارزیابی دقت پیش‌بینی‌های مثبت در مسائل طبقه‌بندی و نسبت پیش‌بینی‌های مثبت صحیح را از میان تمامی پیش‌بینی‌های مثبت انجام‌شده توسط مدل محاسبه می‌کند. این معیار به‌ویژه در شرایطی که پیش‌بینی‌های مثبت نادرست هزینه بالایی دارند، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است [۳۹]. فرمول محاسبه این معیار به‌صورت زیر است:

$$Precision = \frac{\text{True Positives (TP)}}{\text{True Positives (TP)} + \text{False Positives (FP)}} \quad (\text{ب-۶})$$

- **True Positives (TP):** نمونه‌هایی که مدل به‌درستی آن‌ها را به‌عنوان کلاس مثبت پیش‌بینی کرده است.
- **False Positives (FP):** نمونه‌هایی که مدل به‌طور اشتباه آن‌ها را به‌عنوان کلاس مثبت پیش‌بینی کرده است.

انواع صحت برای مسائل چندکلاسی

برای مسائل چندکلاسی، صحت می‌تواند با استفاده از روش‌های مختلف تجمیع محاسبه شود:

- **Micro Precision:** در این روش، **True Positives** و **False Positives** در تمامی کلاس‌ها تجمیع شده و یک مقدار واحد به‌طور کلی محاسبه می‌شود. این روش زمانی مناسب است که می‌خواهیم عملکرد کلی مدل را بدون آنکه بر تعادل کلاس‌ها تاکید داشته باشیم، ارزیابی کنیم [۳۸].

$$Precision_{Micro} = \frac{\sum \text{True Positives}}{\sum (\text{True Positives} + \text{False Positives})} \quad (\text{ب-۷})$$

- **Macro Precision:** در این روش، صحت برای هر کلاس به‌طور جداگانه محاسبه شده و سپس میانگین آن‌ها گرفته می‌شود. این روش زمانی مناسب است که می‌خواهیم عملکرد مدل را به‌طور مساوی در تمامی کلاس‌ها ارزیابی کنیم [۳۸].

$$Precision_{Macro} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N Precision_i \quad (\text{ب-۸})$$

که در آن N تعداد کلاس‌ها است.

• **Weighted Precision**: در این روش، صحت برای هر کلاس به طور جداگانه محاسبه شده و سپس میانگین آن‌ها با وزن‌دهی به تعداد نمونه‌های صحیح در هر کلاس محاسبه می‌شود. این روش زمانی مناسب است که می‌خواهیم عدم تعادل کلاس‌ها را در نظر گرفته و کلاس‌های بزرگ‌تر تاثیر بیشتری در ارزیابی کلی داشته باشند [۳۸].

$$Precision_{Weighted} = \sum_{i=1}^N w_i \cdot Precision_i \quad (\text{ب-۹})$$

که در آن w_i نسبت نمونه‌های کلاس i است.

بررسی مقادیر Micro Precision، Macro Precision و Weighted Precision می‌تواند درک بهتری از عملکرد مدل در پیش‌بینی صحیح نمونه‌های مثبت در هر کلاس فراهم کند. اختلاف زیاد بین این معیارها می‌تواند بیانگر عملکرد متفاوت مدل در کلاس‌های گوناگون باشد.

ب-۴ امتیاز F1

امتیاز F1 یک معیار اندازه‌گیری عملکرد مدل است که در مسائل طبقه‌بندی با داده‌های نامتوازن بسیار مفید است. این معیار به طور همزمان مقادیر به دست آمده در معیارهای صحت و بازخوانی را در نظر می‌گیرد و میانگین هارمونیک این دو معیار را محاسبه می‌کند، که تعادلی بین این دو ایجاد می‌کند. فرمول محاسبه این معیار به شکل زیر است [۴۰]:

$$F1 = 2 \cdot \frac{Precision \cdot Recall}{Precision + Recall} \quad (\text{ب-۱۰})$$

مقادیر بالاتر F1-Score نشان‌دهنده عملکرد بهتر مدل در دستیابی به تعادل بین صحت و بازخوانی هستند. به عبارت دیگر، مدلی با F1-Score بالاتر، قادر است تعداد زیادی از نمونه‌های مثبت را به درستی شناسایی کند، در حالی که موارد مثبت کاذب کمتری تولید می‌کند. این ویژگی، F1-Score را به معیاری کارآمد برای ارزیابی مدل‌های یادگیری ماشین در مواجهه با داده‌های نامتوازن تبدیل می‌کند. زمانی که توزیع نمونه‌ها در کلاس‌های مختلف نابرابر است، مانند شناسایی تداخلات دارویی، F1-Score اطلاعات ارزشمندی در مورد عملکرد مدل فراهم می‌کند [۳۸].

انواع امتیاز F1

هنگامی که مدل‌های یادگیری ماشین در مسائل با چندین کلاس ارزیابی می‌شوند، انواع مختلفی از امتیاز F1 برای خلاصه‌سازی عملکرد مدل در تمام کلاس‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد:

- **Micro F1-Score**: در این روش، تمامی کلاس‌ها جمع‌بندی می‌شوند و یک F1-Score کلی محاسبه می‌شود. این نوع F1-Score زمانی کاربرد دارد که تمام کلاس‌ها از اهمیت یکسان برخوردار باشند، بدون در نظر گرفتن اندازه هر کلاس. فرمول آن به صورت زیر است:

$$F1_{Micro} = 2 \cdot \frac{\text{Micro Precision} \cdot \text{Micro Recall}}{\text{Micro Precision} + \text{Micro Recall}} \quad (\text{ب-۱۱})$$

- **Macro F1-Score**: این روش F1-Score را برای هر کلاس به طور جداگانه محاسبه کرده و سپس میانگین آن‌ها گرفته می‌شود. این نوع F1-Score زمانی استفاده می‌شود که بخواهیم به تمام کلاس‌ها به طور یکسان اهمیت بدهیم و از عدم تعادل کلاس‌ها صرف نظر کنیم. فرمول آن به شکل زیر است:

$$F1_{Macro} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N F1_i \quad (\text{ب-۱۲})$$

که در آن N تعداد کلاس‌ها است.

- **Weighted F1-Score**: در این نوع، F1-Score برای هر کلاس به طور جداگانه محاسبه می‌شود و سپس میانگین آن‌ها با توجه به تعداد نمونه‌های هر کلاس وزن‌دهی می‌شود. این روش زمانی مفید است که بخواهیم عدم تعادل در تعداد نمونه‌ها در هر کلاس را در نظر بگیریم. فرمول آن به صورت زیر است:

$$F1_{Weighted} = \sum_{i=1}^N w_i \cdot F1_i \quad (\text{ب-۱۳})$$

که در آن w_i نسبت نمونه‌های کلاس i است [۴۰].

تحلیل مقادیر Micro F1-Score، Macro F1-Score و Weighted F1-Score می‌تواند به درک جامع‌تری از توانایی مدل در ایجاد تعادل بین دقت و بازخوانی در کلاس‌های مختلف کمک کند. تفاوت معنادار بین این معیارها می‌تواند نشانه‌ای از عملکرد ناهمگون مدل در کلاس‌های متفاوت باشد.

استفاده از F1-Score در شناسایی تداخلات دارویی

در این تحقیق، برای ارزیابی عملکرد مدل در شناسایی و دسته‌بندی تداخلات دارویی به ۶۵ کلاس مختلف، از انواع مختلف F1-Score استفاده شده است:

- **Micro F1-Score**: برای ارزیابی عملکرد کلی مدل بدون در نظر گرفتن تعادل در اندازه کلاس‌ها.
- **Macro F1-Score**: برای ارزیابی عملکرد مدل به طور مساوی در تمامی ۶۵ کلاس.
- **Weighted F1-Score**: برای در نظر گرفتن عدم تعادل تعداد نمونه‌ها در هر کدام از ۶۵ کلاس.

با محاسبه این معیار برای هر یک از ۶۵ نوع تداخل دارویی به‌طور جداگانه، می‌توان تشخیص داد که مدل در کدام کلاس‌ها عملکرد خوبی دارد و در کدام‌ها نیاز به بهبود دارد. داده‌های تداخلات دارویی معمولاً به‌طور نامتوازن هستند. در چنین شرایطی، **Weighted F1-Score** و **Per-Class F1-Score** به درک بهتر عملکرد مدل در تمامی کلاس‌ها کمک می‌کند. همچنین **Macro F1-Score** و **Micro F1-Score** به ارزیابی این موضوع می‌پردازد که آیا مدل به‌طور یکنواخت در تمام انواع تداخلات دارویی عمل می‌کند یا بیشتر به کلاس‌های بزرگ‌تر توجه دارد. این معیارها از آنجا که عملکرد مدل را در برابر داده‌های نامتوازن و متفاوت ارزیابی می‌کنند، ابزار مناسبی برای تحلیل دقیق و جامع شناسایی تداخلات دارویی هستند [۳۸].

با بررسی مقادیر **F1-Score** محاسبه شده برای هر یک از ۶۵ نوع تداخل دارویی، می‌توان انواع تداخلاتی را که مدل در دستیابی به تعادل بین معیارهای صحت و بازخوانی در آن‌ها عملکرد ضعیف‌تری دارد، شناسایی کرد. تمرکز بر بهبود شناسایی این انواع خاص از تداخلات دارویی می‌تواند به ارتقای کارایی کلی سیستم در شناسایی تداخلات دارویی منجر شود. این بهبود عملکرد را می‌توان با اقداماتی مانند تنظیم آستانه تصمیم‌گیری یا استفاده از الگوریتم‌های طبقه‌بندی جایگزین محقق ساخت.

ب-۵ نتیجه‌گیری

در این پیوست، معیارهای ارزیابی اصلی مورد استفاده در این پژوهش، یعنی دقت و امتیاز **F1** به همراه اجزای تشکیل‌دهنده آنها مورد بررسی قرار گرفتند. معیار دقت، عملکرد کلی مدل را از نظر نسبت پیش‌بینی‌های صحیح نشان می‌دهد، در حالی که امتیاز **F1** با ترکیب دو معیار صحت و بازخوانی، ارزیابی متوازن‌تری از عملکرد مدل به‌خصوص در مواجهه با داده‌های نامتوازن ارائه می‌کند. در پروژه‌های پیچیده مانند شناسایی تداخلات دارویی که شامل طبقه‌بندی انواع مختلفی از تداخلات است، استفاده از این دو معیار مکمل به درک عمیق‌تر از عملکرد مدل کمک می‌کند. با تحلیل نتایج به دست آمده از این معیارها، پژوهشگران می‌توانند نقاط قوت و ضعف مدل را شناسایی کرده و راهکارهای مناسب را برای بهبود عملکرد آن اتخاذ نمایند. این فرآیند منجر به توسعه مدل‌های دقیق‌تر و کارآمدتری می‌شود که قادر به شناسایی انواع تداخلات دارویی با اطمینان بالاتری هستند.

پیوست سوم

معادل‌های فارسی واژگان تخصصی

در این پایان نامه که به کاربرد هوش مصنوعی و یادگیری ماشین در دسته‌بندی تداخلات دارویی می‌پردازد، برخی اصطلاحات و واژگان تخصصی در حوزه هوش مصنوعی به کار رفته است. از آنجا که زبان غالب منابع و مراجع در این حوزه انگلیسی است، برای هر یک از این اصطلاحات، معادلی مناسب به زبان فارسی برگزیده و در متن به کار گرفته شده است. هدف از گردآوری این پیوست، ارائه فهرستی از معادل‌های فارسی واژگان تخصصی به کار رفته در متن پایان نامه است تا خوانندگان بتوانند به راحتی معادل انگلیسی هر اصطلاح فارسی را بیابند. این کار ضمن ایجاد انسجام و یکپارچگی در سراسر پایان نامه، به فهم بهتر مطالب توسط خوانندگان کمک می‌کند. در ادامه، واژگان تخصصی به کار رفته در این پایان نامه بر اساس ترتیب حروف الفبای انگلیسی و در قالب جدولی دو ستونی (انگلیسی - فارسی) ارائه شده‌اند.

جدول ج-۱: واژه‌نامه تخصصی

معادل فارسی	واژه انگلیسی	ردیف
دقت	Accuracy	۱
ماتریس مجاورت	Adjacency matrix	۲
نرمال‌سازی دسته‌ای	Batch Normalization	۳
زیست‌شناسی	Biomedical	۴
لایه‌ی متراکم	Dense	۵
حذف تصادفی	Dropout	۶
ژن‌شناختی	Genomic	۷
سازوکار	Mechanism	۸
صحت	Precision	۹
بازخوانی	Recall	۱۰
نظام‌مند	Systematic	۱۱
توکن‌ساز	Tokenize	۱۲

مراجع

- [1] Z. Li, Sh. Zhu, B. Shao, “DSN-DDI: an accurate and generalized framework for drug–drug interaction prediction by dual-view representation learning”, *Briefings in Bioinformatics*, Jan. 2023.
- [2] A. Nyamabo, H. Yu, J. Shi, “SSI-DDI: substructure–substructure interactions for drug–drug interaction prediction”, *Briefings in Bioinformatics*, Nov. 2021.
- [3] H. He, G. Chen, C. Yu-Chian, “3DGT-DDI: 3D graph and text based neural network for drug–drug interaction prediction”, *Briefings in Bioinformatics*, May. 2023.
- [4] Z. Yang, W. Zhong “Learning size-adaptive molecular substructures for explainable drug–drug interaction prediction by substructure-aware graph neural network”, 2022.
- [5] Y. Wang, Y. Xiong “DDIPrompt: Drug-Drug Interaction Event Prediction based on Graph Prompt Learning”, 2024.
- [6] X. Dai, C. Hu, B. Pei, ”MLRDA: Multi-Level Representation learning with Double Attention for Drug-Drug Interaction Prediction”, *Bioinformatics*, 2020.
- [7] D. Kumari, ”A Study on Drug Similarity Measures for Predicting Drug-Drug Interactions and Severity Using Machine Learning Techniques:”, *SCITEPRESS - Science and Technology Publications*, 2024.

- [8] Wishart, D. S. et al. Drugbank 5.0: A major update to the drugbank database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 46, D1074–D1082 (2018).
- [9] Kanehisa, M., Goto, S., Furumichi, M., Tanabe, M. Hirakawa, M. Kegg for representation and analysis of molecular networks involving diseases and drugs. *Nucleic Acids Res.* 38, D355–D360 (2010).
- [10] J. Ryu, H. Kim, S. Lee “Deep learning improves prediction of drug–drug and drug–food interactions”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, May. 2018.
- [11] W. Wang, X. Yang “Dependency-based long short term memory network for drug–drug interaction extraction”, *BMC Bioinformatics*, Dec. 2017.
- [12] Y. Deng, X. Xu, Y. Qiu, “A multimodal deep learning framework for predicting drug–drug interaction events”, *Bioinformatics*, Jan. 2020.
- [13] Y. Shi, M. He, J. Chen, “SubGE-DDI: A new prediction model for drug–drug interaction established through biomedical texts and drug-pairs knowledge subgraph enhancement”, *PLOS Computational Biology*, Apr. 2024.
- [14] L. Hines, J. Murphy “Potentially Harmful Drug–Drug Interactions in the Elderly: A Review”, Dec. 2011.
- [15] “Drugs.com - Prescription Drug Information, Interactions & Side Effects”, <https://www.drugs.com>, 2024.
- [16] I. Cascorbi, “Drug interactions – principles, examples and clinical consequences”, *Deutsches Ärzteblatt international*, 2012.
- [17] R. Kpanou, M. Osseni, P. Tossou, “On the robustness of generalization of drug–drug interaction models”, *BMC Bioinformatics*, Oct. 2021.
- [18] M. Al-Rabeah, A. Lakizadeh, “Prediction of drug–drug interaction events using graph neural networks based feature extraction”, *Scientific Reports*, Feb. 2022.
- [19] M. Asfand-e-yar, Q. Hashir, “Multimodal CNN-DDI: using multimodal CNN for drug to drug interaction associated events”, *Scientific Reports*, Feb. 2024.
- [20] R. Kpanou, P. Dallaire, E. Rousseau, “Learning self-supervised molecular representations for drug–drug interaction prediction”, *BMC Bioinformatics*, Feb. 2024.
- [21] S. Lin, W. Chen “MDDI-SCL: predicting multi-type drug–drug interactions via supervised contrastive learning”, *Journal of Cheminformatics*, Nov. 2022.

- [22] Y. Chen, T. Ma, X. Yang “MUFFIN: multi-scale feature fusion for drug–drug interaction prediction”, *Bioinformatics*, Sep. 2021.
- [23] M. Ma, X. Lei, N. Ben-Tal, ”A dual graph neural network for drug–drug interactions prediction based on molecular structure and interactions”, *PLOS Computational Biology*, 2023.
- [24] M. Xu, S. Liu, J. Yin, ”GENN-DDI: Graph Energy Neural Network for Drug-Drug Interaction Prediction”, *IEEE Access*, 2019.
- [25] Y. Chen, J. Wang, Q. Zou, “DrugDAGT: a dual-attention graph transformer with contrastive learning improves drug-drug interaction prediction”, *BMC Biology*, 2024.
- [26] Z. Xiong, S. Liu, F. Huang, “Multi-Relational Contrastive Learning Graph Neural Network for Drug-Drug Interaction Event Prediction”, *Proceedings of the AAAI Conference on Artificial Intelligence*, 2023.
- [27] H. Yu, K. Li, J. Shi, “DGANDDI: Double Generative Adversarial Networks for Drug-Drug Interaction Prediction”, *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 2023.
- [28] Y. Zhang, X. Xu, B. Feng, “RCAN-DDI: Relation-aware Cross Adversarial Network for Drug-Drug Interaction Prediction”, *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2024.
- [29] F. Zhu, Y. Zhang, L. Chen, “Learning to Describe for Predicting Zero-shot Drug-Drug Interactions”, *Association for Computational Linguistics*, 2023.
- [30] D. Weininger, ”SMILES, a chemical language and information system. 1. Introduction to methodology and encoding rules”, *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 1988.
- [31] J. Haung, C. Niu, C. Green, ”Systematic Prediction of Pharmacodynamic Drug-Drug Interactions through Protein-Protein-Interaction Network”, *PLoS Computational Biology*, 2013.
- [32] B. Glintborg, S. Andersen, K. Dalhoff, ”Drug-drug interactions among recently hospitalised patients – frequent but mostly clinically insignificant”, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2005.
- [33] G. Landrum, ”RDKit: Open-source cheminformatics”, <https://www.rdkit.org>, 2006.
- [34] J. Devlin, M. W. Chang, K. Lee, K. Toutanova, ”BERT: Pre-training of Deep Bidirectional Transformers for Language Understanding”, *arXiv preprint arXiv:1810.04805*, 2018.

- [35] I. Beltagy, K. Lo, A. Cohan, "SciBERT: A Pretrained Language Model for Scientific Text", *arXiv preprint arXiv:1903.10676*, 2019.
- [36] Y. Deng, Y. Qiu, X. Xu, "META-DDIE: predicting drug–drug interaction events with few-shot learning", *Briefings in Bioinformatics*, Jan. 2022.
- [37] *DrugVisualization*, <https://github.com/SayedHamidTabatabaei/DrugVisualization>, Dec. 2024.
- [38] M. Sokolova, G. Lapalme, "A systematic analysis of performance measures for classification tasks", *Information Processing & Management*, 2009.
- [39] D. Powers, "Evaluation: From precision, recall and F-measure to ROC, informedness, markedness and correlation", 2011.
- [40] C. Manning, P. Raghavan, H. Schütze, "Introduction to information retrieval", *Cambridge university press*, 2008.

Predicting the Drug Interaction Types Using Deep Learning Methods

Sayed Hamid Tabatabaei

h.tabatabaei@ec.iut.ac.ir

January 13, 2025

Department of Electrical and Computer Engineering
Isfahan University of Technology, Isfahan 84156-83111, Iran

Degree: M.Sc.

Language: Farsi

Supervisor: Dr. Mehran Safayani (safayani@iut.ac.ir)

Abstract

Drug-drug interactions represent a critical challenge in the fields of medicine and pharmaceutical sciences, potentially resulting in severe adverse effects and mortality. The accurate prediction of these interactions, particularly for novel pharmaceutical compounds, remains a significant research challenge. This study presents a multimodal deep learning model for the prediction and classification of drug-drug interactions, engineered through the sophisticated integration of three distinct pharmaceutical data modalities: molecular structure, drug similarity metrics, and textual information. The proposed architecture employs a graph neural network for molecular structure processing, implements the Jaccard similarity coefficient for computing drug similarities, and utilizes the SciBERT model for textual information extraction. Model evaluation was conducted across three distinct scenarios of varying complexity. The results demonstrate that the proposed model achieves superior performance compared to existing methodologies, particularly in identifying interactions among established pharmaceutical compounds. The multimodal architecture facilitates generalization to novel compounds and exhibits potential for clinical implementation, both in supporting physician decision-making processes and in pharmaceutical development pipelines. Keywords: drug-drug interactions, deep learning, graph neural networks, natural language processing, data mining, multimodal learning, interaction prediction, pharmaceutical safety.

Key Words: Drug-Drug Interactions, Deep Learning, Graph Neural Network, Natural Language Processing, Data Mining, Multi-modal Learning, Interaction Prediction, Drug Safety



Isfahan University of Technology

Department of Electrical and Computer Engineering

Predicting the Drug Interaction Types Using Deep Learning Methods

A Thesis

Submitted in partial fulfillment of the requirements
for the degree of Master of Science

by

Sayed Hamid Tabatabaei

Evaluated and Approved by the Thesis Committee, on January 13, 2025

1. Mehran Safayani, Assoc. Prof. (Supervisor)
2. Sayed Jalal Zahabi, Assist. Prof. (Examiner)

Behzad Nazari, Department Graduate Coordinator

