

مقایسه امتیاز خطر فرامینگهام با مدل بومی پیش‌بینی خطر بیماری قلبی عروقی در ساکنان کلانشهر

مشهد در سال ۱۳۹۴

محمد خواجه دلویی^۱، ملیحه دادگر مقدم^۲، امیررضا خواجه دلویی^۳، هیوا شاریانی^۴، حمیدرضا بهرامی طاقانکی^۵،مریم زیادی لطف آبادی^۶، زینب شاطری امیری^۷

۱- استاد دپارتمان پزشکی اجتماعی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- دانشیار دپارتمان پزشکی اجتماعی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- دانشجوی پزشکی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- کارشناس مرکز ایمونولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۵- دانشیار گروه طب سنتی و مکمل، دانشکده طب سنتی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۶- متخصص طب اورژانس، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۷- متخصص پزشکی اجتماعی، دپارتمان پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی مشهد، مشهد، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

مقدمه و اهداف: بیماری‌های قلبی و عروقی علل عمده مرگ و میر بزرگسالان در بسیاری از کشورهای در حال توسعه است. این مطالعه به مقایسه تخمین خطر نسبی ده ساله حوادث قلبی عروقی با استفاده از معیارهای فرامینگهام با مدل بومی پرداخته است.

روش کار: این مطالعه مقطعی مبتنی بر جمعیت، به روش نمونه‌گیری طبقه‌ای خوشه‌ای تصادفی، بر روی جمعیت بالغ (۱۶۳ سال) شهرنشین مشهد انجام گردید. اطلاعات شرکت‌کنندگان براساس معیارهای فرامینگهام جمع‌آوری و داده‌کاوی جهت طراحی الگوریتم درخت تصمیم‌گیری با نرم‌افزار Rapidminer v5.3 و با متد cross-validation ارزیابی شد.

یافته‌ها: از ۲۹۷۸ نفر، (۶۴/۹٪) ۱۹۳۰ زن و (۳۵/۱٪) ۱۰۴۱ مرد با میانگین سنی (۴۳/۵±۱۴/۷) حضور داشتند. تخمین سطح خطر ده ساله بیماری قلبی عروقی براساس معیارهای فرامینگهام ۷/۷٪ با خطر کم و ۱۳/۴٪ خطر متوسط و ۸/۸٪ خطر بالا برآورد شد. در داده‌کاوی با استفاده از مدل درخت تصمیم‌گیری، مدل شماره (۱) با دقت ۷۹/۵۶٪ نشان می‌دهد که مقادیر پیش‌بینی سطوح خطر الگوریتم فرامینگهام نسبت به مقادیر مشاهده شده در سطح کم خطر ۹۵/۲۴٪ و خطر متوسط ۸/۹۰٪ و خطر بالا ۳۳/۱۳٪ تطابق داشت و مدل شماره (۲) با دقت ۸۲/۷۸٪، در سطح کم خطر ۹۸/۲۰٪ و خطر متوسط ۰/۴۲٪ و خطر بالا ۵۳/۰۱٪ تطابق داشته است.

نتیجه‌گیری: معیارهای فرامینگهام در پیش‌بینی سطوح خطر متوسط و بالا در جمعیت مشهدکارآمد نیست و براساس مدل بومی، مهم‌ترین عامل درپیش‌گویی خطر بیماری‌های قلبی و عروقی در جوانان مصرف سیگار و در بزرگسالی فشارخون بالا است.

تاریخ دریافت

۱۴۰۱/۰۶/۲۰

تاریخ پذیرش

۱۴۰۱/۱۲/۱۰

نویسنده رابط

زینب شاطری امیری

ایمیل نویسنده رابط

shateriAz951@mums.ac.ir

نشانی نویسنده رابط

دپارتمان پزشکی اجتماعی، دانشکده

پزشکی مشهد، ایران

واژگان کلیدی: بیماری‌های قلبی

عروقی، مطالعه فرامینگهام، عوامل

خطر، درخت تصمیم‌گیری، داده

کاوی

مقدمه

براساس برآورد سازمان جهانی بهداشت، شایع‌ترین بیماری‌های قلبی و عروقی که شامل بیماری‌های عروق کرونر (عروق کرونر همان عروق تغذیه‌کننده عضلات قلب هستند که بیماری‌های آنها سبب حملات قلبی می‌شوند)، بیماری‌های عروق خونی مغز (بیماری‌های عروق تغذیه‌کننده بافت مغز هستند و سبب سکته‌های مغزی می‌شوند)، علل عمده مرگ و میر در سراسر جهان، همچنین دلیل اصلی مرگ و میر

بزرگسالان در بسیاری از کشورهای در حال توسعه است (۲،۱).

به ویژه شواهد نشان می‌دهد میزان شیوع بیماری‌های کرونر قلب و مرگ و میر ناشی از آن در ایران به شدت در حال افزایش است (۴،۳).

رابطه بیماری‌های ایسکیمیک قلبی با عوامل خطر ساز آن تا حدودی وابسته به نژاد و منطقه جغرافیایی است (۵). همچنین روند صنعتی‌سازی و پیشرفت‌های اقتصادی بیشتر کشورهای جهان بدنبال خود منجر به ایجاد تغییرات عمده در ساختار جمعیت،

در این مطالعه به بررسی سطح ۶ عامل خطر با استفاده از الگوریتم فرامینگهام به منظور پیش‌بینی خطر ده ساله ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی در یک نمونه بزرگ از جمعیت بزرگسال شهر نشین مشهد می‌پردازیم، همچنین با استفاده از داده کاوی با مدل درخت تصمیم مدل بومی سازی شده آنرا ایجاد نموده و با مدل فرامینگهام مقایسه می‌کنیم. این مطالعه یک مطالعه جامعه نگر با یک نمونه بزرگ و معرف از جامعه شهر مشهد می‌باشد و دیدگاهی جامع از وضعیت افراد شهرنشین مشهد در اختیار ما قرار می‌دهد.

روش کار

جمعیت مورد مطالعه بالغ بر ۲۹۷۴ نفر جمعیت بزرگسال شهر مشهد (سنین ≤ 16 سال) است، این نمونه افرادی بودند که در مطالعه تعیین شیوع CKD به روش نمونه‌گیری طبقه‌ای خوشه‌ای تصادفی از مراکز بهداشتی درمانی سطح شهر مشهد در سال ۱۳۹۴ انتخاب شده بودند.

حجم نمونه برای مطالعه اصلی تعیین شد و برای این پژوهش از داده‌های موجود دربانک داده استفاده کردیم. حجم نمونه برای ارزیابی بیماری مزمن کلیوی بر اساس این مفروضات برآورد شد: $\alpha = 0.05$ ، $\beta = 0.2$ و $p = 0.09$ ، حجم نمونه با در نظر گرفتن ۳۰ درصد سوگیری ریزش و ضرب در سه برای طراحی خوشه‌بندی، ۲۷۰۰ برآورد شد. جزئیات روش نمونه‌گیری در مطالعه اولیه طرح شرح داده شده است (۱۸). همچنین تحقیق حاضر توسط شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد و کمیته اخلاق پژوهش با کد IR.MUMS.fm.REC.1396.18 ثبت شده است.

معیارهای ورود شامل تمامی افرادی بود که اطلاعات دموگرافیک و اجتماعی اقتصادی آنها کامل باشد و نمونه سرم آنها جهت تعیین پروفایل لیپیدها در دسترس باشد و همچنین افرادی که هر گونه نقصان در چک لیست‌ها و یا نمونه‌های آزمایشگاهی آنان موجود بود یا عدم رضایت برای حضور در مطالعه درهرمقطع از مطالعه داشتند از مطالعه خارج شدند.

سپس افراد با اخذ رضایت آگاهانه وارد مطالعه شده و پس از تکمیل چک لیست اطلاعات دموگرافیک توسط پرسشگران طرح، از آنان دعوت می‌شد که برای اخذ شرح حال پزشکی و

ساختارهای صنعتی، سطح درآمد، الگوهای مصرف، سطوح آموزش، ساختار خانوار، عادات تغذیه‌ای و فعالیت‌های فیزیکی در جوامع شده است، که دلیلی دیگر بر روند افزایشی مواجهه با عوامل خطر ساز بیماری‌های غیرواگیر از جمله بیماری‌های قلبی و عروقی است و از آنها بعنوان گذار اپیدمیولوژی، گذار اقتصادی و گذار جمعیتی نام برده می‌شود (۶). از طرفی به دلیل ارتباط نزدیک گذار اپیدمیولوژیک با مسائل اقتصادی و اجتماعی و دموگرافیک جوامع، همه جوامع در مرحله یکسانی از گذار قرار نمی‌گیرند و حتی ممکن است در یک کشور نیز همزمان مراحل مختلفی در بین گروه‌های جمعیتی دیده شود (۷). بنابراین بیماری‌های ایسکمیک قلب و سکتته‌های مغزی دو علت اصلی بیماری‌های قلبی و عروقی، الگوهای متفاوتی هم در بین جوامع و هم در بین مناطق یک کشور را نشان می‌دهند (۸). از این بابت تصمیم‌گیری در مورد مداخلات پیشگیری و طراحی استراتژی‌های پیشگیرانه جمعیت محور نیاز به شناخت خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی، و طبقه‌بندی مناسب برای مدیریت عوامل خطر، درک خطر در سطح فردی و جهانی در جمعیت‌های هدف ضروری به نظر می‌رسد. که اغلب برای این منظور، الگوریتم‌های خطر فرامینگهام با استفاده از مدل رگرسیونی اطلاعات مربوط به سن، جنس، سطح کلسترول تام خون، HDL، فشارخون سیستولیک، سابقه مصرف سیگار و سابقه ابتلا به بیماری دیابت، برای تعیین سطح خطر ابتلا به بیماری‌های ایسکمیک در ده سال آینده مورد استفاده قرار می‌گیرد (۹-۱۲). یکی از نگرانی‌های مربوط به استفاده از عملکرد خطر فرامینگهام، تعمیم آن به جوامع دیگر و نیاز به تعدیل ضرایب رگرسیونی در جوامع مختلف می‌باشد (۱۳). امروزه استفاده از روش‌های متنوع داده کاوی و استخراج دانش برای شناسایی الگوها و ارتباطات میان متغیرهای مختلف در تولید مدل‌های پیش‌بینی‌کننده در حوزه‌های مختلف پزشکی مانند تشخیص، پیشگویی و حتی درمان به اثبات رسیده است (۱۴، ۱۵). برخی مطالعات استفاده از درخت تصمیم را به عنوان بهترین مدل برای پیش‌گویی خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی (۱۶) و حتی نسبت به مدل رگرسیون لجستیک، دارای قابلیت بیشتری در جهت پیشگویی امکان ابتلا افراد به بیماری‌های قلبی نشان داده‌اند (۱۷).

معاینه توسط پزشکان همکار طرح به مراکز بهداشتی درمانی مراجعه نمایند. بعد از ویزیت پزشک افراد به آزمایشگاه مرکزی معرفی می‌شدند.

داده‌های مربوط به سن، جنس، شغل، وضعیت تاهل، مصرف دخانیات و مواد مخدر، قد و وزن، سطح گلوکز خون، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، سطوح تری گلیسیرید، کلسترول، از پرونده‌ها استخراج شد. قند بالای ۱۲۶ میلی گرم در دسی لیتر (mg/dl) ابتلا به دیابت و مصرف حداقل یک نخ سیگار در روز یا ده پک قلیان در روز برای حداقل سه ماه به عنوان مصرف دخانیات (Smoking) در نظر گرفته شد. سطح فشارخون افراد براساس معیارها و ضوابط استاندارد ابلاغی، توسط فشارسنج های ستونی جیوه ای که هر روز صبح پزشکان عمومی همکار طرح کنترل و اطمینان از کالیبره بودن آن حاصل می‌شد، تعیین می‌گردید و پر فشاری خون بالاتر از ۱۴۰/۹۰ در نظر گرفته شد. سپس سطوح فشارخون و کلسترول سرم و طیف سنی افراد براساس جدول فرامینگهام گروه بندی شد. داده ها پس از بررسی از نظر صحت و کامل بودن از چک لیست ها وارد نرم افزار SPSS ورژن ۱۱/۵ گردید و برحسب اهداف مطالعه تجزیه و تحلیل شد. نتایج توصیفی توسط شاخص‌های مرکزی، پراکندگی و توزیع فراوانی گزارش شد. متغیرهای پیوسته با t-test و درآنالیز تحلیلی متغیرهای رتبه ای از تست کروسکالوالیس و کای اسکوئر و جهت مقایسه میانگین‌ها از تست آنالیز واریانس استفاده شد. متغیرهای کیفی با کای اسکوئر و سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

به منظور ارزیابی پیش بینی سطح خطر ده ساله بیماری‌های قلبی عروقی از الگوریتم امتیاز بندی خطر فرامینگهام استفاده شد، افراد با مقدار خطر برآورد شده کمتر از ۱۰٪ در سطح خطر کم و (۲۰-۱۰٪) سطح خطر متوسط و بیشتر از ۲۰٪ در سطح خطر بالا طبقه بندی شدند (۱۹، ۱۸).

سپس به منظور طراحی مدل بومی براساس الگوریتم داده کاوی درخت تصمیم گیری اقدام به بومی سازی مدل پیش بینی بیماری‌های قلبی عروقی براساس عوامل خطر ارزیابی شده جمعیت مورد مطالعه، پرداخته و با الگوریتم فرامینگهام مقایسه شد. یکی از عملکردهای پیشگویانه در داده کاوی، دسته بندی است. دسته بندی فرایند یافتن مدلی است که با تشخیص دسته‌ها و یا مفاهیم داده می‌تواند دسته ناشناخته اشیا دیگر را پیشگویی کند. و یکی از روش‌های رایج دسته بندی درخت

تصمیم است. برخی مطالعات استفاده از درخت تصمیم را به عنوان بهترین مدل برای پیش گویی خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی نشان داده‌اند (۲۰). در این مدل سطوح برش مقادیر قند خون ۸۹/۵ میلی گرم در دسی لیتر و تری گلیسیرید ۱۲۰/۵ میلی گرم در دسی لیتر و کلسترول ۱۷۶/۵ میلی گرم در دسی لیتر و HDL، ۴۲/۵ میلی گرم در دسی لیتر و LDL، ۱۰۵/۵ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان نقاط برش برآورد شد. در این روش داده کاوی با استفاده از نرم افزار Rapidminer ۷.3 انجام شد و ارزیابی طراحی مدل با استفاده از متد cross-validation صورت پذیرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه مقطعی افراد براساس تقسیم بندی فرامینگهام در گروه‌های سنی مختلف طبقه بندی و براساس معیارهای فرامینگهام در سه سطح کم خطر (<۱۰٪) و خطر متوسط (۱۰-۲۰٪) و خطر بالا (>۲۰٪) مورد مطالعه قرار گرفتند. از بین جمعیت مورد مطالعه، ۱۹۳۰ نفر (۶۴/۹٪) زن و ۱۰۴۱ نفر (۳۵/۱٪) مرد با میانگین سنی (۴۳/۵±۱۴/۷) حضور داشتند، اکثریت افراد متأهل (۸۴/۷٪) بوده و بیشترین فراوانی سطح تحصیلاتی در مقطع ابتدایی (۳۱/۴٪) بود. ۸۵/۷٪ زنان خانه دار و ۴۹/۸٪ مردان شغل آزاد داشتند. تفاوت فراوانی وضعیت تاهل (p<۰/۰۰۱)، تحصیلات (p<۰/۰۰۱) و شغل (p<۰/۰۰۱) در بین دو جنس براساس تست کای اسکوئر معنادار بود. همچنین در ارزیابی عوامل خطر و بیماری، ۸/۴٪ افراد سیگاری بودند این نسبت در مردان ۱۴/۹٪ و زنان ۴/۹٪ بود و تفاوت در دو جنس براساس تست کای اسکوئر معنی دار بود (p<۰/۰۰۱). ۱/۸٪ افراد مصرف مواد مخدر داشتند که در مردان ۳/۸٪ و در زنان ۰/۷٪ بود و تفاوت در دو جنس براساس تست کای اسکوئر معنی دار بود (p<۰/۰۰۱).

در جمعیت با طیف سنی ۱۶ تا ۹۰ سال، ۸۲/۹٪ با سطح خطر کم و ۱۰/۱٪ با سطح خطر متوسط و ۶/۸٪ با سطح خطر بالا برآورد شدند. گروه سنی کمتر از ۳۰ سال (۶۸۰ نفر) جداگانه محاسبه خطر شدند که همه سطح خطر کم برآورد شدند (۱۰۰٪). محاسبه مجدد سطح خطر پس از کسر این گروه سنی، ۷۷/۸٪ با سطح خطر کم و ۱۳/۴٪ با سطح خطر متوسط و

۸/۸٪ با سطح خطر بالا برآورد شد. در هر دو گروه جمعیتی مورد مطالعه، سطوح خطر متوسط و بالا در مردان نسبت به زنان براساس آزمون آماری کروسکالوالیس افزایش معنی‌دار آماری داشت ($p < 0/001$). جدول شماره ۱ ویژگی‌های شرکت کنندگان و برآورد سطوح خطر براساس الگوریتم فرامینگهام را به اجمال آورده است. جزییات اطلاعات دموگرافی در مطالعه اولیه ذکر شده است (۱۸).

جدول شماره ۱- ویژگی‌های شرکت کنندگان و برآورد سطوح خطر براساس الگوریتم فرامینگهام

ویژگی	جمعیت (تعداد %)	خطر کم (تعداد %)	خطر متوسط (تعداد %)	خطر بالا (تعداد %)	Pv
جنس	مرد	۱۰۴۱ (۳۵/۱)	۷۰۵ (۶۷/۸)	۱۷۵ (۱۶/۸)	۱۶۱ (۱۵/۴)
	زن	۱۹۳۰ (۶۴/۹)	۱۷۷۵ (۹۱/۰)	۱۱۸ (۶/۸)	۳۷ (۲/۱)
گروه‌های سنی	<۳۰	۶۸۰ (۲۲/۹)	۶۸۰ (۱۰۰)	۰	۰
	۳۰-۳۴	۲۳۴ (۷/۹)	۲۳۴ (۱۰۰)	۰	۰
	۳۵-۳۹	۲۹۴ (۹/۹)	۲۹۲ (۹۹/۷)	۱ (۰/۳)	۰
	۴۰-۴۴	۳۰۹ (۱۰/۴)	۳۰۲ (۹۷/۷)	۷ (۲/۳)	۰
	۴۵-۴۹	۳۶۶ (۱۲/۳)	۳۴۰ (۹۲/۹)	۲۴ (۶/۶)	۲ (۰/۵)
	۵۰-۵۴	۳۸۶ (۱۳)	۳۲۷ (۸۴/۷)	۴۷ (۱۲/۲)	۱۲ (۳/۱)
	۵۵-۵۹	۲۵۶ (۸/۶)	۱۴۰ (۵۴/۷)	۸۴ (۳۲/۸)	۳۲ (۱۲/۵)
	۶۰-۶۴	۱۹۸ (۶/۷)	۹۹ (۵۰/۳)	۶۳ (۳۲/۰)	۳۵ (۱۷/۸)
	۶۵-۶۹	۹۲ (۱۳)	۳۳ (۳۵/۹)	۲۷ (۲۹/۳)	۳۲ (۳۴/۸)
	۷۰-۷۴	۹۷ (۳/۳)	۱۱ (۱۱/۳)	۳۵ (۳۶/۱)	۵۱ (۵۲/۶)
کل	>۷۵	۵۹ (۲)	۲ (۳/۴)	۱۹ (۳۲/۲)	۳۸ (۶۴/۴)
	>۱۶	۲۹۷۱ (۱۰۰)	۲۴۶۰ (۸۲/۹)	۳۰۷ (۱۰/۳)	۲۰۲ (۶/۸)
	>۳۰	۲۲۹۱ (۱۰۰)	۱۷۸۰ (۷۷/۸)	۳۰۷ (۱۳/۴)	۲۰۲ (۸/۸)

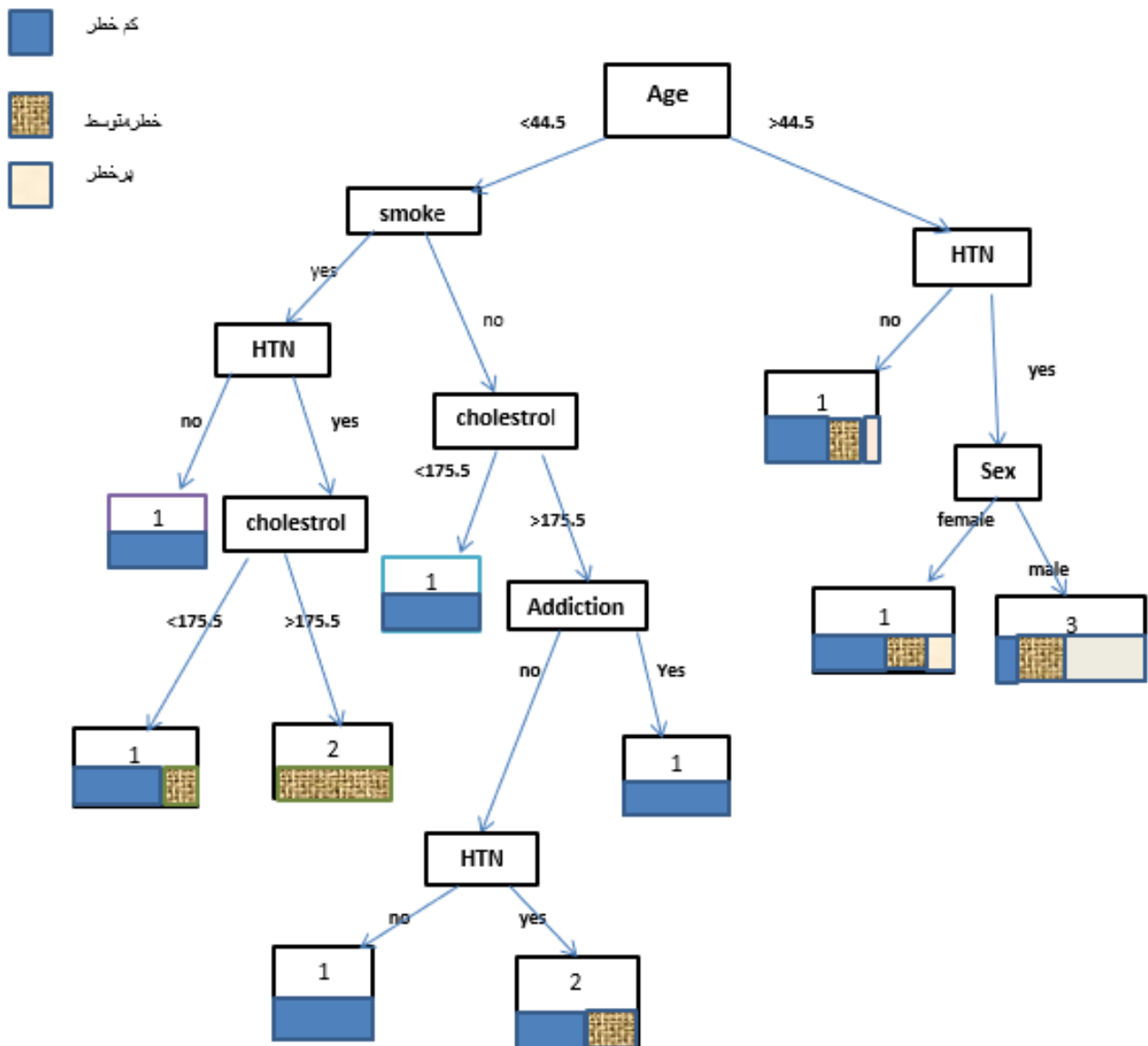
دریافته‌های حاصل از داده‌های کاوی دو مدل از الگوریتم طبقه‌بندی براساس یادگیری ماشینی درخت تصمیم‌گیری در جمعیت مورد مطالعه براساس بالاترین صحت ارزیابی به منظور ارائه مدل بومی و شناخت تاثیرگذارترین فاکتورها جهت پیشگویی احتمال ابتلا به بیماری قلبی عروقی در مقایسه با پیش‌بینی سطح خطر برآورد شده بر اساس الگوریتم فرامینگهام انتخاب شدند.

براساس مدل شماره یک

در این مدل مهم‌ترین متغیر تاثیرگذار و تعیین‌کننده سطح خطر بیماری قلبی عروقی سن افراد است (شکل شماره ۱ و جدول شماره ۲). براساس مدل شماره یک، همانطور که در جدول ۲ گزارش شده است در مسیر ۱/۲ اگر افراد جمعیت مورد مطالعه ما با سن کمتر از ۴۴/۵ سال و سیگاری، با فشارخون بالا و سطح کلسترول کمتر از ۱۷۶/۵ میلی‌گرم در دسی لیتر داشته باشند، آنگاه در گروه سطح کم خطر طبقه‌بندی می‌شوند که براساس معیار فرامینگهام این افراد هم در گروه کم خطر و هم متوسط طبقه‌بندی شده‌اند یعنی الگوریتم فرامینگهام خطر را بیشتر ارزیابی نموده است. و در مسیر ۱/۶ اگر فرد با سن کمتر از ۴۴/۵ سال، سیگاری نباشد، سطح کلسترول خون بالاتر از ۱۷۶/۵ میلی‌گرم در دسی لیتر داشته باشد، بدون سابقه مصرف مواد مخدر، در صورت داشتن فشارخون بالا، آنگاه در سطح متوسط خطر طبقه‌بندی می‌شود که براساس الگوریتم فرامینگهام نیمی از افرادی که دارای این ویژگی‌ها بودند در سطح خطر کم و نیمی سطح خطر متوسط طبقه‌بندی می‌شوند یعنی الگوریتم فرامینگهام سطح خطر را کمتر ارزیابی کرده است. در مسیر ۲/۱ و ۲/۲ اگر فرد سن بالای ۴۴/۵ سال داشته باشد و فشارخون بالا نداشته باشد، همچنین اگر فرد سن بالای ۴۴/۵

از هر سه سطح خطر طبقه بندی می‌شوند، یعنی خطر را کمتر ارزیابی نموده است. صحت این مدل براساس پیش بینی سطوح خطر الگوریتم فرامینگهام ۸۲/۷۸٪ برآورد شده است که براساس آن، مدل نشان می‌دهد که مقادیر پیش بینی سطوح خطر با استفاده از الگوریتم فرامینگهام نسبت به مقادیر مشاهده شده در سطح کم خطر ۹۸/۲۰٪ و در سطح خطر متوسط ۰/۴۲٪ و در سطح خطر بالا ۵۳/۰۱٪ تطابق داشته است.

سال، با فشارخون بالا و جنسیت مونث باشد، آنگاه در سطح خطر کم قرار می‌گیرند براساس الگوریتم فرامینگهام این گونه افراد در ترکیبی از هر سه سطح خطر طبقه بندی می‌شوند، یعنی خطر را بیشتر ارزیابی نموده است. در مسیر ۲/۳ اگر فرد سن بالای ۴۴/۵ سال با فشارخون بالا و جنسیت مذکر باشد، آنگاه در سطح خطر بالا قرار می‌گیرد. در صورتی که براساس الگوریتم فرامینگهام این گونه افراد ترکیبی



شکل شماره ۱- مدل بومی سازی شده براساس الگوریتم درخت تصمیم گیری: مدل شماره ۱

جدول شماره ۲- مقایسه مسیرهای خروجی مدل شماره ۱ داده کاوی با الگوریتم فرامینگهام

آن‌گاه		اگر							
سطح خطر	سطح خطر	کلسترول	فشارخون	مصرف	مصرف	جنس	سن	مسیر اصلی	مسیر فرعی
براساس مدل بومی	براساس فرامینگهام	۱۷۹/۵ mg/dl	بالا	مواد مخدر	سیگار		۴۴/۵ سال		
کم	کم	-	-		+		<	۱	۱
کم	کم/متوسط	<	+		+		<	۲	
متوسط	متوسط	>	+		+		<	۳	
کم	کم	<	-		-		<	۴	
کم	کم	>	-	-	-		<	۵	
متوسط	کم/متوسط	>	+	-	-		<	۶	
کم	کم	>		+	-		<	۷	
کم	کم/متوسط/بالا		-				>	۱	۲
کم	کم/متوسط/بالا		+			زن	>	۲	
بالا	کم/متوسط/بالا		+			مرد	>	۳	

کمتر از مقدار نقطه برش با علامت <، بیشتر با علامت >، وجود مشکل با علامت + و عدم وجود با علامت - نمایش شد

براساس الگوریتم فرامینگهام ترکیبی از هر سه سطح خطر طبقه

در مدل انتخابی دوم:

بندی می‌شوند، یعنی خطر را کمتر ارزیابی نموده است.

در این مدل متغیر فشارخون به عنوان مهم‌ترین متغیر در نظر

صحت این مدل براساس پیش‌بینی سطوح خطر الگوریتم

گرفته می‌شود (شکل شماره ۲ و جدول شماره ۳ و ۴). براساس

فرامینگهام ۷۹/۵۶٪ برآورد شده است. که براساس آن مدل

مدل شماره دو، همان‌طور که در جدول ۳ گزارش شده است در

نشان می‌دهد که مقادیر پیش‌بینی سطوح خطر با استفاده از

اکثر مسیرها سطح خطر براساس الگوریتم فرامینگهام ترکیبی از

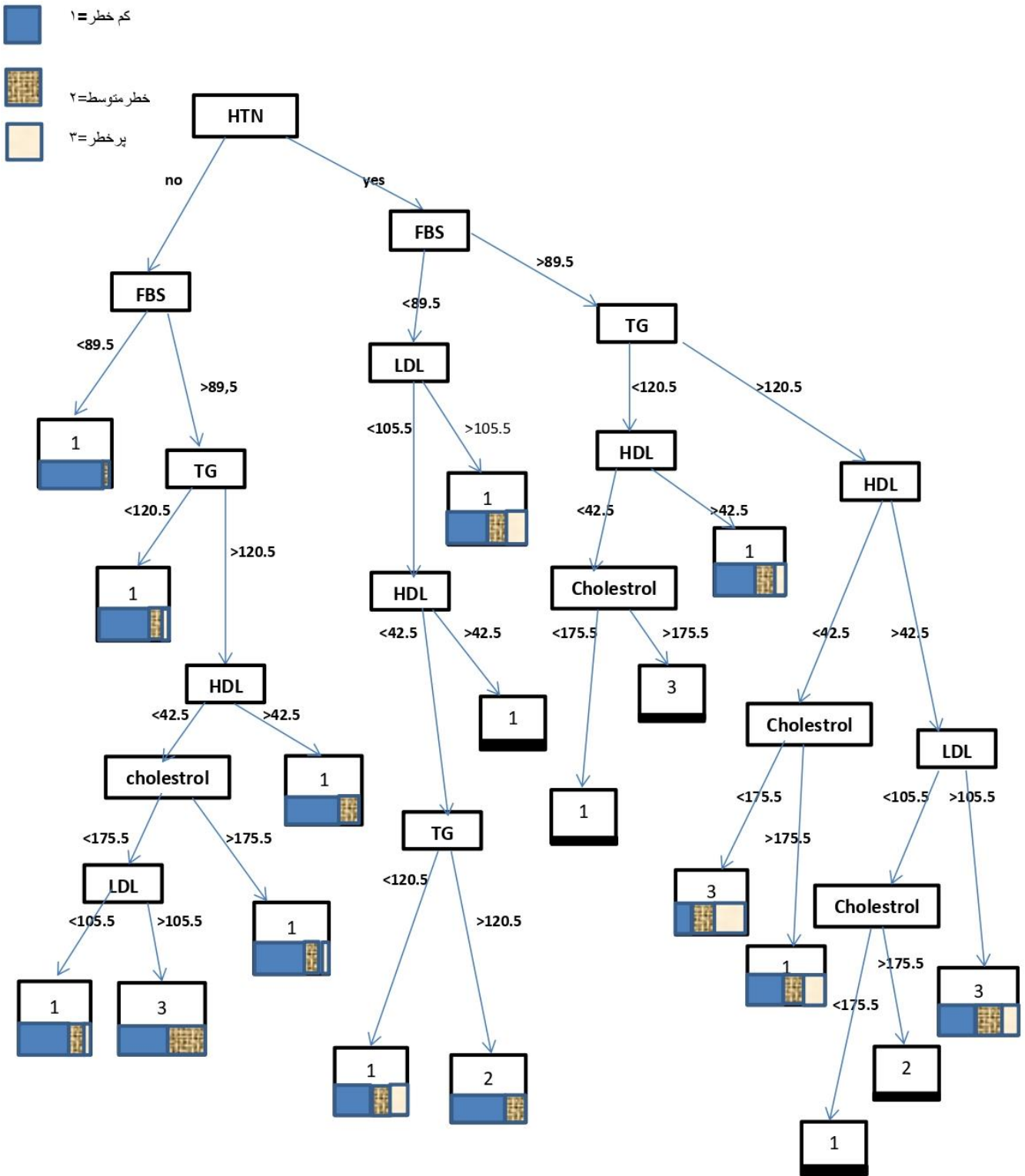
الگوریتم فرامینگهام نسبت به مقادیر مشاهده شده در سطح کم

هر سه سطح خطر طبقه بندی می‌شوند، یعنی خطر را بیشتر

خطر ۹۵/۲۴٪ و در سطح خطر متوسط ۸/۹۰٪ و در سطح خطر

ارزیابی نموده است. بجز در مسیر ۲/۸ و ۲/۱۲ که سطح خطر

بالا ۳۳/۱۳٪ تطابق داشته است.



شکل شماره ۲- مدل بومی سازی شده براساس الگوریتم درخت تصمیم گیری: مدل شماره ۲

جدول شماره ۳- مقایسه مسیرهای خروجی مدل شماره ۲ داده کاوی با الگوریتم فرامینگهام

		اگر ← آنگاه							
سطح خطر براساس مدل بومی	سطح خطر براساس فرامینگهام	LDL ۱۰۵/۵ mg/dl	کلسترول ۱۷۹/۵ mg/dl	HDL ۴۲/۵ mg/dl	تری گلیسیرید ۱۲۰/۵ mg/dl	قندخون ناشتا ۸۹/۵ mg/dl	فشارخون بالا	مسیر فرعی	مسیر اصلی
کم	کم/متوسط					<	-	۱	
کم	کم/متوسط/بالا				<	>	-	۲	
کم	کم/متوسط/بالا	<	<	<	>	>	-	۳	۱
بالا	کم/بالا	>	<	<	>	>	-	۴	
کم	کم/متوسط/بالا		>	<	>	>	-	۵	
کم	کم/متوسط			>	>	>	-	۶	
کم	کم/متوسط/بالا	<		<	<	<	+	۱	
متوسط	کم/متوسط/بالا	<		<	>	<	+	۲	
کم	برآوردی نشد	<		>		<	+	۳	
کم	کم/متوسط/بالا	>				<	+	۴	
کم	برآوردی نشد		<	<	<	>	+	۵	
بالا	برآوردی نشد		>	<	<	>	+	۶	۲
کم	کم/متوسط/بالا			>	<	>	+	۷	
بالا	کم/متوسط/بالا		<	<	>	>	+	۸	
کم	کم/متوسط/بالا		>	<	>	>	+	۹	
کم	برآوردی نشد	<	<	>	>	>	+	۱۰	
متوسط	برآوردی نشد	<	>	>	>	>	+	۱۱	
بالا	کم/متوسط/بالا	>		>	>	>	+	۱۲	

کمتر از مقدار نقطه برش با علامت <، بیشتر با علامت >، وجود مشکل با علامت + و عدم وجود با علامت - نمایش شد

جدول شماره ۴- مقایسه مقادیر سطوح خطر مشاهده شده فرامینگهام و واقعی درخت تصمیم براساس مدل ۲۰۱

مدل	سطوح خطر پیش‌بینی شده	مقادیر واقعی کم خطر ۱	مقادیر واقعی خطر متوسط ۲	مقادیر واقعی پرخطر ۳	پیش‌بینی درخت تصمیم	صحت مدل
۱	کم خطر ۱	۱۵۲۸	۲۰۰	۷۸	%۸۴/۶۱	۸۲%/۶۳(۸۲/۳۱±۶۲/۸۳)
	خطر متوسط ۲	۸	۱	۰	%۱۱/۱۱	
	پرخطر ۳	۱۹	۳۵	۸۸	%۶۱/۹۷	
	پیش‌بینی فرامینگهام	%۹۸/۲۶	%۰/۴۳	%۵۳/۰۱		
۲	کم خطر ۱	۱۴۸۱	۱۷۹	۱۰۳	%۸۴/۰۰	۷۹%/۵۶(۷۹/۳۳±۵۸/۸۰)
	خطر متوسط ۲	۸	۲۷	۲۱	۸	
	پرخطر ۳	۴۷	۵۵	۳۶	۴۷	
	پیش‌بینی فرامینگهام	%۳۳/۱۳	%۹۵/۲۴	%۸/۹۰	%۳۳/۱۳	

بحث

این مطالعه به منظور ارزیابی خطر ده ساله بیماری‌های قلبی و عروقی در جمعیت بزرگسال مشهد صورت پذیرفت. بدین منظور از دو روش الگوریتم فرامینگهام و مدل بومی با استفاده از داده کاوری ماشینری درخت تصمیم برای ارزیابی ده ساله خطر بیماری‌های قلبی عروقی استفاده و مقایسه گردید.

براساس الگوریتم فرامینگهام، تمامی افراد زیر ۳۰ سال در جمعیت مطالعه ما با سطح خطر کم ($<10\%$) ده ساله بیماری قلبی عروقی برآورد شدند. در جمعیت بالای ۳۰ سال مطالعه حاضر $77/8\%$ با سطح خطر کم و $13/4\%$ با سطح خطر متوسط و $8/8\%$ با سطح خطر بالا بودند. همچنان که در نتایج نشان داده شده است، از نظر سن و جنس در جمعیت مورد مطالعه ما، با افزایش سن خطر نیز افزایش می‌یافت و در سطوح خطر متوسط و بالا، مردان از فراوانی نسبی بیشتری برخوردار بودند. ارزیابی خطر ده ساله ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی براساس الگوریتم فرامینگهام در جمعیت مورد مطالعه در مقایسه مطالعات داده‌های دیگر استان‌ها و کشور نسبتاً کمتر بوده است، این بحث در مطالعه دیگر به تفصیل توضیح داده شده است (۱۸). یکی از نگرانی‌های مربوط به استفاده از عملکرد خطر فرامینگهام، تعمیم آن به جوامع دیگر است، مطالعات شواهدی از بیش برآوردی و کم برآوردی ارزیابی خطر ده ساله الگوریتم فرامینگهام در جمعیت‌های مختلف را گزارش نموده‌اند (۱۳). لذا الگوریتم‌های دیگر مانند SCORE در اروپا یا امتیازات خطر PROCAMM در آلمان، استفاده می‌شوند. با این حال برخی مطالعات حاکی از این است که این ابزار در کمی‌سازی خطر و رتبه بندی سطح خطر افراد در افراد بالغ ایرانی نیز موثر بوده است (۲۱).

در حالی که در مطالعه کوهورت مبتنی بر جمعیت اصفهان (ICS) که توسط صراف زادگان و همکاران به منظور طراحی چارت توسعه یافته ارزیابی خطر برای پیش بینی خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی، برای استفاده بالینی و پیشگیری در جمعیت بزرگسال ایرانی که طی ۱۰ سال پیگیری شده بودند با استفاده از رگرسیون خطی متناسب Cox، انجام شد و با الگوریتم فرامینگهام مقایسه شد. در نهایت با کالیبراسیون

مجدد مدل فرامینگهام، مدل ارزیابی خطر PARS پیشنهاد شد (۲۲).

در مطالعه‌ای که بر اساس مطالعه کوهورت گلستان توسط سپینلو و همکاران بر روی ۴۶۶۷۴ نفر بزرگسال (۷۵-۴۰ ساله) فاقد CVD به منظور تایید ارزش اخباری و پیش بینی خطر سنجدی ده ساله بیماری‌های قلبی عروقی با استفاده از الگوریتم فرامینگهام بر داده‌های اداری از سال ۲۰۰۴ تا ۲۰۰۸ صورت پذیرفت، خطرات پیش بینی شده و مشاهده شده از CVD کشنده در زنان مشابه بود اما در مردان، پیش بینی احتمال‌ها بیشتر از مشاهدات بود (۲۳). با توجه به این اطلاعات متنوع و نگرانی موجود در تعمیم پذیری الگوریتم فرامینگهام و وجود مطالعات متعددی دال بر اینکه تکنیک داده کاوی با استفاده از درخت تصمیم به عنوان بهترین مدل برای پیش‌گویی خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی (۱۶) و همچنین دارای قابلیت بیشتری نسبت به مدل رگرسیون لجستیک در جهت پیش‌گویی امکان ابتلا افراد به بیماری‌های قلبی هستند (۲۴، ۱۷-۲۶)، به ارزیابی عملکرد الگوریتم فرامینگهام در مقایسه با مدل بومی می‌پردازیم.

تکنیک داده کاوی با استفاده از الگوریتم درخت تصمیم تاثیرگذارترین فاکتورها جهت پیش‌گویی احتمال ابتلا به بیماری قلبی عروقی در جمعیت مورد مطالعه ما را ارزیابی نمود و براساس مدل انتخابی شماره یک، سن مهمترین فاکتور و در مرتبه دوم مصرف سیگار و فشارخون بالا و در مرتبه سوم جنس و کلسترول خون از اهمیت بیشتری برخوردار بوده‌اند. مدل نشان می‌دهد فاکتور کلسترول بالا در زمینه فشارخون بالا با سطح خطر بیشتری مرتبط خواهد بود و جنس مذکر در شرایط مساوی از سطح خطر بالا در مقایسه با جنس مونث متاثر خواهد شد. همچنین الگوریتم فرامینگهام در پیش بینی سطح خطر کم و تا حدودی سطح خطر بالا با دقت بیشتری عمل میکند. ولیکن در پیش‌گویی سطح خطر متوسط ضعیف و ناکارآمد است.

براساس مدل انتخابی شماره دو درخت تصمیم، فاکتورهای با بیشترین تاثیر پیش‌گویی خطر در مرتبه اول فشارخون بالا و در مرتبه دوم قند خون ناشتای بالا برآورد شده است. سپس فاکتورهای مرتبط با دیس لیپیدمی تاثیر گذار بوده‌اند نکته

قطعا با سوگیری‌های زیادی از جمله سوگیری یادآوری از طرف شرکت کنندگان همراه بوده است و یا گزارش مصرف مواد مخدر و سیگار که می‌تواند ناشی از سوگرایی ای باشد که افراد تمایل دارند خود را بهتر جلوه دهند. نقطه قوت این مطالعه حجم نمونه بالا، دقت‌های اندازه‌گیری شاخص‌های آزمایشگاهی و معیانات پزشکی و روش نمونه‌گیری است.

با توجه به نتایج این مطالعه، به نظر می‌رسد استفاده از الگوهای بومی سازی شده به منظور ارزیابی خطر بیماری‌های قلبی و عروقی در جمعیت ما کارآمدتر از ابزارهای دیگر عمل می‌کند. همچنین طراحی و اجرای مطالعه کوهورت در جمعیتی که ارزیابی خطر بیماری‌های قلبی و عروقی شده اند به منظور تایید تخمین پیشگویی خطر توسط مدل و الگوریتم فرامینگهام توصیه می‌گردد.

نتیجه‌گیری

ارزیابی صحت برآورد خطر معیارهای فرامینگهام در مقایسه با مدل بومی سازی شده در پیش‌بینی سطوح خطر متوسط و بالا در جمعیت مشهد تفاوت بارزی را نشان می‌دهد. بدین صورت که الگوریتم فرامینگهام ابزاری مناسب به منظور پیش‌گویی خطر بیماری‌های قلبی عروقی در جمعیت مورد مطالعه ما نمی‌باشد. همچنین مهم‌ترین عامل در پیش‌گویی خطر بیماری‌های قلبی عروقی در سنین پایین تر از میان‌سالی مصرف سیگار و از سنین میان‌سالی به بعد فشارخون بالا است. این یافته‌ها در امر سیاست‌گذاری و برنامه‌ریزی پیشگیرانه نظام سلامت می‌تواند بسیار حائز اهمیت باشد.

مورد توجه اینکه سطح بالای کلسترول خون با سطح خطر کم ارتباط داشت و سطح LDL خون تاثیرگذاری قوی‌تری مرتبط با سطح خطر بالا نشان می‌داد. همچنین در این مدل نیز الگوریتم فرامینگهام در پیش‌بینی سطح خطر کم و تا حدودی سطح خطر بالا دقت بیشتری نشان داد. فاکتور سن و جنس قابل تعدیل نیستند ولیکن فاکتورهای سیگار و فشارخون بالا و دیس‌لیپیدمی، قابل تعدیل می‌باشند.

به نظر می‌رسد معیارهای فرامینگهام برای پیش‌گویی سطح خطر کم در جمعیت ما منطبق است ولیکن در مورد سطوح خطر متوسط و بالا قابل پیش‌بینی نیست. علاوه بر آن، مدل درخت تصمیم نشان می‌دهد که الگوریتم فرامینگهام سطح خطر بالاتری را برای جمعیت مورد مطالعه ما برآورد می‌کند. در مطالعاتی که به منظور مقایسه ابزارهای برآورد امتیاز بندی خطر بیماری‌های قلبی عروقی صورت پذیرفته است نیز اشاره شده است که معیار فرامینگهام سطح خطر را بالاتر برآورد می‌کند (۲۷). لذا نیاز به تعدیل (کالیبراسیون جدید) مدل فرامینگهام به منظور پیش‌گویی خطر بیماری‌های قلبی عروقی در جامعه ما ضروری می‌رسد.

همچنین می‌توان دریافت سیگار مهم‌ترین عامل در پیش‌گویی خطر بیماری‌های قلبی عروقی در سنین پایین تر و فشارخون بالا مهم‌ترین عامل خطر در پیش‌گویی خطر بیماری‌های قلبی عروقی در سنین بالاتر است.

مطالعه ما یک مطالعه مقطعی مبتنی بر جمعیت بوده که عوامل خطر بیماری قلبی عروقی را در طیف سنی نسبتاً گسترده‌ای ارزیابی نموده است. یکی از محدودیت‌های این مطالعه جمع‌آوری برخی از اطلاعات به صورت خود گزارش دهی است که

References

1. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs), Fact sheets. 17 May 2017. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
2. Toutouzias PK. Gender differences on the risk evaluation of acute coronary syndromes: the CARDIO2000 study. *Prev Cardiol.* 2003;6:71-7.
3. Haidari M, Moghadam M, Chinicar M, Ahmadih A, Doosti M. Apolipoprotein B as the best predictor of coronary artery disease in Iranian normolipidemic patients. *Clin Biochem.* 2001; 34: 149-55 .
4. World Health Organization. (2018). Noncommunicable diseases country profiles 2018. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274512>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
5. Mendis, Shanthi, Puska, Pekka, Norrving, B, World Health Organization, World Heart Federation. et al. (2011). Global

atlas on cardiovascular disease prevention and control / edited by: Shanthi Mendis ... [et al.]. World Health Organization.

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44701>

6. Essiarab F, Taki H, Lebrazi H, Sabri M, Saile R. Usefulness of lipid ratios and atherogenic index of plasma in obese Moroccan women with or without metabolic syndrome. *Ethnicity & disease.* 2014;24:207-12.
7. Levenson JW, Skerrett PJ, Gaziano JM. Reducing the global burden of cardiovascular disease: the role of risk factors. *Preventive cardiology.* 2002;5:188-99.
8. Parmley WW. Nonlipoprotein risk factors for coronary heart disease: evaluation and management. *Am J Med.* 1997; 102: 7-14 .
9. Azimi SS, Khalili D, Hadaegh F, Mehrabi Y, Yavari P, Azizi F. Direct estimate of population attributable fraction of risk

- factors for cardiovascular diseases: Tehran Glucose and Lipid Study. *Iranian Journal of Epidemiology*. 2012;7:9-18.
10. O'Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular risk factors. Insights from framingham heart study. *Revista Espanola de Cardiologia (English Edition)*. 2008;61:299-310.
11. Mendis S. The contribution of the Framingham Heart Study to the prevention of cardiovascular disease: a global perspective. *Progress in cardiovascular diseases*. 2010;53:10-4.
12. Sharma A, Sharma S. Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases: A Critical Review from a Tertiary Medical College of North India. *Himalayan Journal of Community Medicine and Public Health*. 2021;2:1-3.
13. Ichler K, Puhan MA, Steurer J, Bachmann LM. Prediction of first coronary events with the Framingham score: a systematic review. *Am Heart J*. 2007; 153: 722-31 .
14. Fayyad M, Piatetsky G, Uthurusamy R, Smyth P. [Advances in Knowledge Discovery and Data Mining]. *American Association of artificial intelligence* 1996; 17: 37-54.
15. Lavrac N. [Selected techniques for data mining in medicine]. *Artificial Intelligence in Medicine* 1999; 16: 3-23
16. Colombet I, Ruelland A, Chatellier G, Gueyffier F, Degoulet P, Jaulent MC. Models to predict cardiovascular risk: comparison of CART, multilayer perceptron and logistic regression. In *Proceedings of the AMIA Symposium 2000*; 156-60.
17. Tsien CL, Fraser HS, Long WJ, Kennedy RL. Using classification tree and logistic regression methods to diagnose myocardial infarction. In *MEDINFO'98* 1998;52: 493-497 .
18. Amiri ZS, Khajedaluae M, Rezaii A, Dadgarmoghaddam M. The risk of cardiovascular events based on the Framingham criteria in adults living in Mashhad (Iran). *Electronic physician*. 2018;10:7164.
19. D'agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care. *Circulation*. 2008; 117: 743-53 .
20. Dangare CS, Apte SS. Improved study of heart disease prediction system using data mining classification techniques. *International Journal of Computer Applications*. 2012; 10:44-8.
21. Bozorgmanesh M, Hadaegh F, Azizi F. Predictive accuracy of the 'Framingham's general CVD algorithm'in a Middle Eastern population: Tehran Lipid and Glucose Study. *International journal of clinical practice*. 2011; 65: 264-73 .
22. Sarrafzadegan N, Hassannejad R, Marateb HR, Talaei M, Sadeghi M, Roohafza HR, Masoudkabar F, OveisGharan S, Mansourian M, Mohebian MR, Mañanas MA. PARS risk charts: A 10-year study of risk assessment for cardiovascular diseases in Eastern Mediterranean Region. *PloS one*. 2017 12:e0189389
23. Sepanlou SG, Malekzadeh R, Poustchi H, Sharafkhan M, Ghodsi S, Malekzadeh F, Etemadi A, Pourshams A, Pharoah PD, Abnet CC, Brennan P. The clinical performance of an office-based risk scoring system for fatal cardiovascular diseases in North-East of Iran. *PloS one*. 2015; 5:e0126779
24. Reddy RV, Raju KP, Kumar MJ, Sujatha CH, Prakash PR. Prediction of heart disease using decision tree approach. *International Journal of Advanced Research in Computer Science and Software Engineering*. 2016 Mar;6.(*)
25. Raju C, Philipsy E, Chacko S, Suresh LP, Rajan SD. A Survey on Predicting Heart Disease using Data Mining Techniques. In *2018 Conference on Emerging Devices and Smart Systems (ICEDSS) 2018* (pp. 253-255) .
26. Thenmozhi K, Deepika P. Heart disease prediction using classification with different decision tree techniques. *International Journal of Engineering Research and General Science*. 2014; 6:6-11.
27. Meysamie A, Salarvand F, Khorasanizadeh M, Ghalehtaki R, Eskian M, Ghodsi S, Ghalehtaki S, Abbasi M, Etemad K, Asgari F, Esteghamati A. Cardiovascular risk assessment by FRS and SCORE in Iranian adult population. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2017;16:1-8.

Tehran University of
Medical Sciences

Original Article

Comparison of Framingham Risk Score and Native Model of Cardiovascular Risk Prediction Among Residents of Mashhad Metropolis, Iran, 2015

Mohammad Khajedaluee¹, Maliheh Dadgar Moghaddam², Amir-reza Khajedaluee³, Hiva Sharebani⁴, HamidReza Bahrami Taghanaki⁵, Maryam Ziadi Lotfabadi⁶, Zeinab Shateri Amiri⁷

1- MD, Professor of Community Medicine, Community Medicine Department, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2 - MD, Associate Professor of Community Medicine, Community Medicine Department, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- Student Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- MSC, Immunology Research Center, Inflammation and inflammatory Diseases Division, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

5- PHD, Associate Professor, Department of Traditional and Complementary Medicine, Faculty of Traditional Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

6- MD, Emergency Specialist, Emergency Department, Velayat Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

7- Community Medicine Specialist, Community and Family Medicine Department, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Article Information

Received

11 September 2022

Accepted

1 March 2023

Corresponding author

Zainab Shateri Amiri

Corresponding author E-mail

shateriAz951@mums.ac.ir

Keywords:

Cardiovascular diseases,
Framingham study, Risk
factors, Decision tree, Data
mining

Abstract

Background and Objectives: Cardiovascular diseases are the leading cause of adult mortality in many developing countries. This study aims to compare the estimation of the ten-year relative risk of cardiovascular events using the Framingham criteria with a native model.

Methods: This population-based cross-sectional study was conducted in 2014, focusing on the adult population (≥ 16 years) of Mashhad. Stratified random cluster sampling was employed to gather participants' information based on Framingham's criteria. Data mining, utilizing the decision tree algorithm design, was evaluated using Rapidminer v5.3 software and the cross-validation method.

Results: Out of 2978 individuals, 1930 (64.9%) were women and 1041 (35.1%) were men, with a mean age of 43.5 ± 14.7 . Applying the Framingham criteria, the ten-year risk levels of cardiovascular disease were estimated as follows: 77.8% at a low-risk level, 13.4% at a medium-risk level, and 8.8% at a high-risk level.

Regarding data mining, model number (1) achieved an accuracy of 79.56%, indicating that the predicted risk levels using the Framingham algorithm matched the observed values at 95.24% for the low-risk level, 90.8% for the medium-risk level, and 33.13% for the high-risk level. As for model number (2), an accuracy of 82.78% was obtained, with the matching values being 98.20% for the low-risk level, 0.42% for the medium-risk level, and 53.01% for the high-risk level.

Conclusion: The Framingham criteria demonstrate limited effectiveness in predicting medium and high-risk levels in the Mashhad population. According to the local model, smoking and high blood pressure in adulthood are the most significant factors in predicting the risk of cardiovascular diseases in young individuals.

Copyright © 2023 The Authors. Published by Tehran University of Medical Sciences.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

