Physiology and Pharmacology, 14 (4), 372-379
Winter 2011 [Article in Persian]

Physiology and Pharmacology

Effects of Combination of Intravenous Anesthetic Agents on Human Glycine Receptor evaluated by Artificial Neural Networks

Farshid Jandaghi Alaee [1], Mahsa Hadipour Jahromy [2*]

1. Dept. Civil Engineering, Faculty of Civil and Architecture, Shahrood University of Technology, Shahrood, Iran
2. Dept. Pharmacology, Faculty of Medicine, Tehran Medical Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Received: 2 May 2010 **Accepted: 29 Sept 2010**

Abstract

Introduction: Intravenous general anesthetic agents are among the most important and widely used anesthetic drugs in the clinical practice. Many pharmacological studies have shown that potentiation of GABA and glycine on their receptors is the most plausible mechanism. Nevertheless, there is limited information on the effects of co-administration of two or more of these agents. However, experimental models for investigation of optimized drug combinations to have maximum effects on the receptors, have certain limitations and are both time consuming and expensive. One method to optimize drug combinations is the use of artificial neural network, in which the response optimization is performed by using experimental results.

Methods: In this research, artificial neural network has been used to model a function with seven input and one output variants. Each input variant represents one of the intravenous general anesthetics including thiopentone, methohexitone, pentobarbitone, propofol, etomidate, saffan and ketamine and the output variant is the effectiveness of these drugs on glycine receptors.

Results: Results of the present study show that maximum potentiation of the tested drugs on glycine receptor are around 1500%, which can be achieved under certain drug concentrations, while maximum potentiation that has been obtained in experimental models by combination of propofol or saffan and by combination of thiopentone and pentobarbitone has been around 600% and 640%, respectively.

Conclusion: In order to evaluate and validate the calculated results, experiments are recommended to be performed with the proposed combinations and concentrations.

Key words: Artificial neural network, optimization, intravenous anesthetic drugs

* Corresponding author e-mail: jahromymh@yahoo.com
Available online at: www.phypha.ir/ppj

فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱٤ (٤)، ۳۷۲ – ۳۷۹
زمستان ۱۳۸۹

فیزیولوژی و فارماکولوژی

بررسی اثرات ترکیبی داروهای بیهوش کننده تزریقی برگیرنده گلیسین انسانی با استفاده از شبکه های عصبی مصنوعی

فرشید جندقی علایی[۱]، مهسا هادی پور جهرمی[۲*]
۱. گروه عمران و معماری، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود
۲. گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران، تهران

دریافت: ۱۲ اردیبهشت ۸۹ پذیرش: ۷ مهر ۸۹

چکیده

مقدمه: بیهوش کننده های عمومی تزریقی، از مهمترین و پرمصرف ترین داروهای بیهوشی در کلینیک می باشند. مطالعات گسترده فارماکولوژیکی نشان داده است که تقویت اثرات گابا و گلیسین بر گیرنده های خود بدنبال مصرف آنها، از عمده ترین مکانیسمهای پذیرفته شده می باشند. تاکنون مطالعات محدودی در رابطه با اثرات ترکیبات دو یا چند تایی آنها، بر گیرنده های فوق الذکر انجام شده است. اما به منظور دستیابی به ترکیب دارویی بهینه که بواسطه مصرف آن ماکزیمم اثر بر روی گیرنده های فوق ایجاد میگردد، استفاده از روشهای آزمایشگاهی منطقی بنظر نمی رسد. چرا که این امر مستلزم صرف وقت و هزینه غیر قابل توجیه می باشد. یکی از روشهای یافتن ترکیبات بهینه دارویی، روش شبکه‌های عصبی مصنوعی می باشد که در آن با استفاده از نتایج آزمایشگاهی موجود، بهینه سازی پاسخ انجام می پذیرد.

روش‌ها: در این پژوهش مدل شبکه‌های عصبی مصنوعی با هفت متغیر ورودی و یک متغیر خروجی طراحی شد. هر متغیر ورودی بیانگر غلظت مصرفی یکی از داروهای بیهوشی تزریقی تیوپنتال، متوهگزیتال، پنتوباربیتال، پروپوفول، اتومیدیت، سفن و کتامین بوده و متغیر خروجی تابع نیز شاخصی برای بیان تاثیر داروها بر گیرنده گلیسین می باشد.

یافته‌ها: نتایج این پژوهش نشان میدهد که بیشترین اثرات تقویتی بر گیرنده گلیسین در روش محاسباتی در حدود ٪۱۵۰۰ می باشد که تحت اثر ترکیبی از غلظتهای مشخصی از داروهای فوق بدست می آید. این در حالیست که حداکثر اثر تقویتی هر دارو به تنهایی در آزمایشات در حدود ٪۶۰۰ با پروپوفول و یا سفن بوده و ماکزیمم اثر تقویتی در ترکیبات دوتایی در حدود ٪۶۴۰ با تیوپنتال و پنتوباربیتال، در آزمایشات حاصل شده است.

نتیجه‌گیری: نهایتا، جهت بررسی و تایید نتایج بدست آمده، انجام آزمایشات مربوطه با غلظتهایی که ماکزیمم اثر را در ترکیبات با روشهای محاسباتی ایجاد نموده اند، توصیه می گردد.

واژه‌های کلیدی: شبکه عصبی مصنوعی، بهینه سازی، داروهای بیهوشی تزریقی.

مقدمه

بیهوش کننده های عمومی تزریقی، از مهمترین و پرمصرف ترین داروهای بیهوشی در کلینیک می باشند. مطالعات گسترده فارماکولوژیکی در دهه اخیر نشان داده است که محل اثر بیشتر داروهای بیهوشی تزریقی، پروتئین های عصبی، مخصوصا کانالهای یونی وابسته به لیگاند نظیر GABA (گاما-آمینو بوتیریک اسید)، گلیسین، گلوتامات و نیکوتینی می باشند[۲,۱۶]. بنظر میرسد که تقویت اثرات گابا و گلیسین

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: jahromymh@yahoo.com
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

بر گیرنده های خود بدنبال مصرف بیهوش کننده های عمومی تزریقی، از عمده ترین مکانیسمهای پذیرفته شده باشند[۱،۱۲]. تاکنون در مطالعات متعدد آزمایشگاهی، اثرات داروهای بیهوشی تزریقی به تنهایی بر گیرنده های مذکور مورد بررسی قرار گرفته است[۵,۱۳]. همچنین مطالعات محدودی در رابطه با اثرات ترکیبات دو یا چند تایی آنها، بر گیرنده های فوق الذکر انجام شده است[۶,۱۵]. با توجه به اهمیت، پراکندگی و گستردگی وسیع واسطه عصبی گلیسین در تمامی سیستم عصبی مرکزی، مخصوصا در ساقه مغز و طناب نخاعی، و با در نظر گرفتن نقش تعدیلگر آلوستریکی مثبت آن بعنوان یکی از گیرنده های مطرح در بیهوشی، در این تحقیق از نتایج تاثیرات داروهای بیهوشی تزریقی به تنهایی و ترکیبات دوتایی بر گیرنده گلیسین انسانی که در مرجع [۷] آمده است، استفاده شده است.

امروزه استفاده از روشهای محاسباتی نظیر شبکه های عصبی مصنوعی و یا الگوریتم ژنتیکی در تفسیر، توجیه و بهینه سازی پاسخهای منتج از آزمایشات بالینی، بدلایل متعددی از جمله صرفه جویی در وقت و هزینه و قابل تعمیم نمودن نتایج حاصله، مورد توجه قرار گرفته است. بعنوان مثال، در یک مطالعه، با استفاده از روشهای سیستمهای چند واحدی و چند مسیری (Multi-unit, Multi-path Systems)، بهترین منحنی دوز–پاسخ داروهای بیهوشی استنشاقی مرتبط با حداقل غلظت حبابچه ای (MAC; Minimum Alveolar Concentration) که قابل مقایسه با پاسخهای بالینی باشد، ارائه شده است[۹]. در مطالعه ای دیگر، مدلسازی اثرات داروهای بیهوشی بر مسیر های حسی–پیکری [۱۴] و بررسی علائم الکتروانسفالوگرافی در بیهوشی[۱۱]، به روش شبکه عصبی انجام شده است.

شبکه‌های عصبی مصنوعی، یکی از روش‌های محاسباتی هستند که تلاش می‌کنند با شناخت روابط ذاتی بین داده‌ها، نگاشتی میان فضای ورودی (لایه ورودی) و فضای مطلوب (لایه خروجی) ارائه دهند. لایه یا لایه‌های مخفی، اطلاعات دریافت شده از لایه ورودی را پردازش کرده و در اختیار لایه خروجی قرار می‌دهند. هر شبکه با دریافت مثال‌هایی آموزش می‌بیند. آموزش فرایندی است که در نهایت منجر به یادگیری می شود. یادگیری شبکه، زمانی انجام می‌شود که وزن‌های ارتباطی بین لایه‌ها چنان تغییر کنند که اختلاف بین مقادیر پیش‌بینی شده و محاسبه شده در حد قابل قبولی باشد. با دست یابی به این شرایط فرایند یادگیری محقق شده است. این وزن-ها حافظه و دانش شبکه را بیان می‌کنند. شبکه عصبی آموزش دیده می‌تواند برای پیش‌بینی خروجی‌های متناسب با مجموعه جدید داده‌ها بکار رود [۳].

با توجه به ساختار شبکه عصبی مصنوعی، ویژگی های عمده آن، سرعت بالای پردازش، توانایی یادگیری الگو به روش اراده الگو، توانایی تعمیم دانش پس از یادگیری، انعطاف پذیری در برابر خطاهای ناخواسته و عدم ایجاد اخلال قابل توجه درصورت بروز اشکال در بخشی از اتصال ها به دلیل توزیع وزن های شبکه است [۱۰]. در این تحقیق برای پردازش تابع توصیف کننده رابطه بین داده‌های ورودی و خروجی از شبکه پرسپترون چند لایه MLP (Multi-Layer Perceptron) استفاده شده است که ساختار این نوع شبکه به اختصار در بخش روشها توضیح داده می شود.

در این پژوهش، نخست مدل شبکه عصبی به منظور بررسی اثرات داروهای بیهوشی تزریقی، طراحی شده و سپس با استفاده از نتایج آزمایشگاهی موجود (شامل اثرات داروهای بیهوشی که به تنهایی بر گیرنده های گلیسین اعمال شده و یا بصورت ترکیبات دوتایی مورد بررسی قرار گرفته اند) آموزش دیده میشود و در نهایت نقاط بهینه خروجی مدل، که همان حداکثر پاسخهاست، بدست می آید. با این روش می توان موثرترین ترکیبات داروهای بیهوشی تزریقی بر روی گیرنده گلیسین را معرفی نمود.

مواد و روشها

برای مدل سازی شبکه از Matlab Neural Network Toolbox استفاده شده است. تعداد نورون های لایه پنهان ۲۰ عدد بوده است که از طریق سعی و خطا انتخاب شده است. تعداد نورون های لایه ورودی و خروجی نیز برابر با متغیرهای ورودی و متغیرهای خروجی یعنی ۷ نورون ورودی و یک نورون خروجی بوده است. برای تابع تحریک نورون ها نیز از توابع سیگوئید و روش Levenberg-Marquardt backpropagation استفاده شده است[۴] .

جدول ۱- ماکزیمم اثرات تقویتی هفت داروی بیهوشی به تنهایی در محدوده غلظتهای بالینی بر گیرنده گلیسین در روش آزمایشگاهی.

Anaesthetic agent	Con. used.μM	Max potentiation
Thiopentone	5-40	220% at 40μM
Methohexitone	10-300	No Potentiation
Pentobarbitone	25-400	320% at 400μM
Propofol	1-100	570% at 100μM
Etomidate	0.5-400	200% at 100μM
Saffan	5-200	600% at 200μM
Ketamine	30-500	130% at 100μM

جدول ۲- ماکزیمم اثرات تقویتی چند داروی بیهوشی ترکیبی بر گیرنده گلیسین در روش آزمایشگاهی.

Anaesthetic agents	Con. used.μM	Max potentiation
Thiopentone + Pentobarbitone	40 +400	640%
Thiopentone + Propofol	40+100	635%
Saffan +Propofol	100+10	500%
Etomidate + Saffan	10+100	500%
Saffan+Pentobarbitone	100+100	525%

در این تحقیق، جهت مدل سازی شبکه عصبی مصنوعی، از نتایج اثرات هفت داروی بیهوشی تزریقی تیوپنتال، پنتوباربیتال، متوهگزیتال، پروپوفول، اتومیدیت، سفن و کتامین به تنهایی و به صورت ترکیبات دوتایی بر گیرنده گلیسین انسانی در حضور آگونیست گیرنده، که قبلا بروش الکتروفیزیولوژی با القای ژن گیرنده گلیسین بر روی تخمک قورباغه Xenopus laevis، توسط هادیپور و همکاران[۷] مورد مطالعه قرار گرفته بود، استفاده شد. جدول شماره ۱ ماکزیمم تقویت هفت داروی بیهوشی را به تنهایی در محدوده غلظتهای بالینی بر گیرنده گلیسین که به روش آزمایشگاهی حاصل شده است، نشان میدهد و جدول شماره ۲ بیشینه پاسخ آزمایشگاهی را که بواسطه اعمال غلظت های مختلف ترکیب دوتایی داروها بدست آمده است، نشان می دهد [۶،۷].

شبکه پرسپترون چند لایه شامل یک لایه ورودی، یک یا چند لایه پنهان و یک لایه خروجی است. در واقع، لایه ورودی بیانگر غلظت داروهای مصرفی و لایه خروجی معیار اثر بخشی ترکیب داروست. برای آموزش این شبکه، معمولا از الگوریتم پس انتشار[1] (BP) استفاده می شود. در طی آموزش شبکه MLP به کمک الگوریتم یادگیری BP، ابتدا محاسبات از ورودی شبکه به سوی خروجی شبکه انجام می شود و سپس مقادیر خطای محاسبه شده به لایه‌های قبل انتشار می یابد. در ابتدا، محاسبه خروجی به صورت لایه به لایه انجام می شود و خروجی هر لایه، ورودی لایه بعدی خواهد بود.

در حالت پس انتشار، ابتدا لایه های خروجی تعدیل می شود، زیرا برای هر یک از نرون های لایه خروجی، مقدار مطلوبی وجود دارد و می‌توان به کمک آنها و قاعده‌های بهنگام سازی، وزن‌ها را تعدیل نمود. مراحل آموزش به کمک این الگوریتم عبارتند از [۳،۱۰]: (الف)- اختصاص ماتریس وزن تصادفی به هریک از اتصالات (ب)- انتخاب بردار ورودی و خروجی متناسب با آن (پ)- محاسبه خروجی نرون در هر لایه و در نتیجه محاسبه خروجی نرون ها در لایه خروجی (ت)- بهنگام سازی وزن ها به روش انتشار خطای شبکه به لایه های قبل که خطای یاد شده ناشی از اختلاف بین خروجی واقعی و خروجی محاسبه شده است. (ث)- ارزیابی عملکرد شبکه آموزش دیده به کمک برخی شاخص های تعریف شده مانند جذر میانگین مربعات خطا (MSE) و سرانجام برگشت به قسمت پ یا پایان آموزش.

برای یادگیری شبکه عصبی مورد استفاده در این پژوهش، از

1. Back propagation

جدول ۳- متغیرهای ورودی از X_1 تا X_7 که به ترتیب شامل داروهای بیهوشی تزریقی تیوپنتال، متوهگزیتال، پنتوباربیتال، پروپوفول، اتومیدیت، سفن و کتامین بوده و دامنه متغیر که شامل محدوده غلظتهای بالینی بر حسب میکرو مولار می باشد.

داروی بیهوشی یا نام متغیر	Thiopentone X1	Methohexitone X2	Pentobarbitone X3	Propofol X4	Etomidate X5	Saffan X6	Ketamine X7
دامنه مقادیر متغیر یا محدوده غلظت بالینی (میکرومولار)	۵ تا ۴۰	۱۰ تا ۳۰۰	۲۵ تا ۴۰۰	۱ تا ۱۰۰	۰/۵ تا ۴۰۰	۵ تا ۲۰۰	۳۰ تا ۵۰۰

الگوریتم های آموزش لونبرگ- مارکوارت[1] (LM) که یکی از کاربردی ترین الگوریتم های آموزش می باشد، برای بهنگام سازی وزن های شبکه عصبی مصنوعی استفاده شد. این الگوریتم آموزش شبکه را با سرعت بسیار بالا به انجام رسانده و سطح خطای موجود را حداقل می سازد. در واقع الگوریتم لونبرگ- مارکوارت بر مبنای ماتریس هیسن، جهت افزایش سرعت یادگیری شبکه طراحی شده است.

جهت مدل سازی داده ها، همانطور که پیشتر عنوان گردید، در این پژوهش شبکه عصبی مصنوعی دارای ۷ متغیر ورودی و ۱ متغیر خروجی است. هر کدام از ورودی‌ها بیانگر غلظت مصرفی نوعی دارو و متغیر خروجی تابع نیز شاخصی برای بیان تاثیر دارو می باشد. جدول شماره ۳ متغیرهای ورودی و دامنه تغییرات هر یک از متغیرها را ارائه می نماید.

شبکه عصبی ای که برای مدل سازی این داده ها به کار گرفته شده است، یک شبکه پرسپترون چند لایه (MLP) با ۲۰ نورون در لایه میانی است. تابع آستانه فعالیت هرکدام از این نورون ها یک تابع سیگموئید لگاریتمی به صورت زیر است:

$$Y_i = \frac{1}{1 + \exp(-X_j)}$$

یکی از مشکلاتی که انتظار می رود در هنگام آموزش شبکه عصبی رخ دهد، بیش آموزی[2] شبکه است. بدین صورت که در هنگام آموزش شبکه، خطا به مقدار قابل قبول محدود می گردد اما هنگام ارزیابی، خطای شبکه به مراتب از خطای داده های آموزشی بیشتر می شود [۸]. برای جلوگیری از بیش آموزی، دو راهکار وجود دارد: الف- توقف سریع آموزش ب- انتخاب کمترین تعداد نرون در لایه پنهان [۴]. در این تحقیق جهت جلوگیری از بیش آموزی، از روش اول استفاده شد. بدین صورت که برای آموزش شبکه، ابتدا داده ها به طور تصادفی به سه قسمت تقسیم شدند: ۶۰ درصد داده ها جهت آموزش، ۲۰ درصد داده ها بمنظور ارزیابی و ۲۰ درصد داده ها نیز برای تست شبکه مورد استفاده قرار گرفتند. درحین آموزش شبکه، زمانی که خطای بین داده های آموزش و ارزیابی روند صعودی به خود میگیرد، فرآیند آموزش قطع می شود. برای یافتن شبکه عصبی با توپولوژی مناسب به کمک الگوریتم آموزشی، از معیار خطای مربعات میانگین استفاده می‌شود که هدف کمینه کردن آن است. خطای مذکور مطابق زیر تعریف می‌شود:

$$MES = \sum_{P}^{M} \sum_{i=1}^{N} (S_{ip} - T_{ip})^2$$

در این رابطه، MSE خطای مربعات میانگین در مرحله تست، اندیس S خروجی شبکه در نرون iام و الگوی pام، اندیس T خروجی هدف در نرون iام و الگوی pام، N تعداد نرون های لایه خروجی و M تعداد الگوی های تست است.

یافته ها

در این تحقیق، از نتایج آزمایشگاهی اثرات هفت داروی بیهوشی تزریقی تیوپنتال، متوهگزیتال، پنتوباربیتال، پروپوفول، اتومیدیت، سفن و کتامین به تنهایی و بصورت ترکیبات دوتایی بر گیرنده گلیسین انسانی القا شده بر روی تخمک قورباغه Xenopus laevis در حضور آگونیست گیرنده، که بروش الکتروفیزیولوژی بدست آمده است، استفاده گردید[۷].

داده‌های آموزشی مورد استفاده به منظور یادگیری شبکه

1. Levenberg- Marquardt Algorithm
2. Over fitting

جدول ٤- نمونه ای از مجموعه داده های یادگیری که شامل پارامترهای ورودی X_1 تا X_7 کـه بـه ترتیـب شـامل داروهـای بیهوشـی تزریقـی تیوپنتـال، متوهگزیتـال، پنتوباربیتال، پروپوفول، اتومیدیت، سفن و کتامین و مولفه آخر (Y)که پاسخ تابع به بردار ورودی است.

X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7	Y
0	10	0	0	0	0	0	100
0	10	0	0	0	0	0	100
5	10	0	0	0	0	0	100
10	10	0	0	0	0	0	120
25	10	0	0	0	0	0	160
0	10	0	0	0	0	0	100

عصبی، شامل ۱۸۰ بردار ۸ مولفـه ای کـه ۷ مولفـه آن شـامل پارامترهای ورودی و مولفه آخر نیز پاسخ تابع بـه بـردار ورودی است، می باشد. در هر کدام از نمونه دادههـای ورودی، ۱ یـا ۲ پارامتر، مقدار داشته و سایر پارامترها صفر بوده اند کـه در واقـع بیانگر بررسی تاثیر هرکدام از داروها به صورت مستقل از هم و یا دو به دو می باشد. جدول شـماره ۴ تعـدادی از نمونـه هـای ورودی را نمایش می دهد.

پـس از آمـوزش شـبکه بـا اسـتفاده از دادههـای آمـوزش، ضرایب و وزن‌های شبکه عصبی یاد گرفتـه مـی شـوند. حـال برای پیش بینی نقاط بهینه تقریبی تـابع کـافی اسـت بـه ازای تمام مقادیر ممکن در دامنه، مقدار خروجی تابع را به دست آورد و مقادیر بهینه آن را استخراج نمـود. بـرای ایـن منظـور دامنـه مقادیر یک از پارامترهای ورودی به تعداد محدودی زیـر ناحیـه تقسیم گردید و مقادیر تابع به ازای یک از اعضای بردار ورودی محاسبه شد و در انتها فهرستی از ۱۰۰۰ برداری کـه بیشـترین مقدار تابع را داشتند به عنوان بهترین نقـاط بدسـت آمـده تـابع معرفی گردید. جـدول شـماره ۵ شـامل تعـدادی از بـــردارهای بهینه ای است که از این روش به دست آمدند.

جدول شماره ۲ بیشینه پاسـخ آزمایشـگاهی راکـه بواسـطه اعمال غلظت های مختلف ترکیب دوتایی داروها بدسـت آمـده است، نشان می دهد [۶،۷]. همانطور که مشـاهده مـی گـردد، ماکزیمم پاسخ بمیـزان ۶۴۰ درصـد بواسـطه اعمـال داروهـای تیوپنتال و پنتوباربیتال حاصل شده است. بـا اسـتفاده از شـبکه عصبی مصنوعی ارائه شده در ایـن مقالـه، ترکیبـاتی از داروهـا

جدول ۵- نمونه ای از مجموعه داده های پیش بینی مدل که بواسطه آن ماکزیمم اثرات تقویتی بدست آمده است. X_1 تـا X_7 کـه بـه ترتیـب شـامل داروهـای بیهوشـی تزریقی تیوپنتال، متوهگزیتال، پنتوباربیتال، پروپوفول، اتومیدیت، سفن و کتامین و Y که بیانگر پاسخ یا اثر می باشد.

X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7	Y
21	25	300	100	390.5	62	50	1538
9	25	300	100	78.5	176	48	1503
5	54	271	91	234.5	195	50	1501
5	83	271	100	351.5	195	48	1500
5	54	300	100	78.5	176	48	1505
5	25	300	82	234.5	195	48	1512
5	54	300	100	195.5	195	44	1523
17	54	271	100	390.5	62	50	1516
9	25	300	100	39.5	195	40	1518
5	25	300	100	117.5	195	48	1544
5	54	300	100	117.5	195	34	1512
5	83	300	91	195.5	195	46	1511

معرفی شده اند که بواسطه استفاده از آنها اثر بخشی به بیش از ۱۵۰۰ درصد، یعنی بیش از دو برابر نتایج آزمایشگاهی، افزایش می یابد. با دقت در نتایج بدست آمده از عملیات بهینه یابی در جدول شماره ۵، مشاهده می گردد که در ترکیبات بهینه، از ماکزیمم دوز داروهای X3, X4, X6 استفاده شده است که بیانگر اثر بخشی قابل ملاحظه این داروها بوده است.

بحث

مزیت یافتن ترکیبات داروهای بیهوشی مناسب و با غلظتهای موثر، نسبت به استفاده اختصاصی از یک دارو به تنهایی، این است که میتوان با دوزهای کمتری از هر دارو، به پاسخهای بیشتری دست یافت. به عبارت دیگر در این روش می توان اثرات هم افزایی (سینرژیک) را نیز در تاثیر بر یک گیرنده بدست آورد. همچنین، بروز دیگر پدیده ها نظیر تحمل (Tolerance) و یا سازش پذیری (Adaptation) را به تاخیر انداخته و از بسیاری از عوارض جانبی وابسته به دوز ممانعت بعمل آورد [۱, ۵ , ۶, ۱۵].

از طرف دیگر، در برخی موارد، اثرات ترکیبی دو یا چند دارو بر یک گیرنده منجر به کاهش اثر در مقایسه با مصرف هر یک به تنهایی می گردد. این امر نشاندهنده وجود جایگاه اثر مشترک بر روی یک گیرنده است که در صورت مصرف همزمان بعنوان آگونیست نسبی عمل می کنند و نتایج آن بصورت آنتاگونیست رقابتی بروز می نماید[۷].

به منظور دستیابی به ترکیب دارویی بهینه که بواسطه مصرف آن ماکزیمم اثر بر روی گیرنده ها ایجاد می گردد، استفاده از روشهای آزمایشگاهی منطقی بنظر نمی رسد. چرا که ضروری است بیشمار ترکیب مورد آزمون قرار گرفته و اثرات هر یک بر گیرنده ها مورد مطالعه قرار گیرد که این امر مستلزم صرف وقت و هزینه غیر قابل توجیه می باشد. در این پژوهش به کمک شبکه‌های عصبی مصنوعی و مدل سازی تابع های مورد نظر، ترکیبات بهینه هفت داروی بیهوشی که ماکزیمم اثر تقویتی را بر روی گیرنده گلیسین داشتند، معرفی شدند.

همانطور که از مقایسه نتایج آزمایشگاهی بدست آمده مشاهده می شود، در برخی ترکیبات دوتایی، استفاده از حداکثر غلظتهای هر دارو، پاسخهای بیشتری را ایجاد نموده است (مانند تیوپنتال، پنتوباربیتال). لیکن در مورد برخی ترکیبات، دوزهای مورد نیاز برای ایجاد پاسخ ماکزیمم، بسیار کمتر بوده است (مانند پروپوفول، سفن و یا کتامین). نتایج حاصله از مدل سازی شبکه عصبی مصنوعی نیز غلظتهایی را از ترکیب داروهای بیهوشی معرفی نموده است که بطور منطقی، از غلظتهای موثر هر دارو در محدوده بالینی استفاده نموده و حداکثر پاسخی در حدود سه برابر نتایج گذشته ایجاد نموده است.

البته، با وجود اینکه الگوریتم پس انتشار خطا (BP)، نتایج بسیار خوبی در حل مسائل ارائه داده است، در حل برخی از مسائل ضعیف عمل می‌کند که می‌تواند به دلیل طولانی بودن یا مشخص نبودن زمان یادگیری، انتخاب نامناسب ضریب یادگیری و یا توزیع تصادفی وزنهای اولیه باشد. در برخی موارد نیز به دلیل وجود کمینه موضعی، فرایند یادگیری مختل می شود که به دلیل قرار گرفتن جواب در قسمت های هموار توابع آستانه دچار وقفه می شود[۳،۱۰].

در انتها، جهت بررسی و تایید نتایج، انجام آزمایشات مربوطه با غلظتهایی که ماکزیمم اثر را در ترکیبات با روشهای محاسباتی ایجاد نموده اند، توصیه می گردد.

References

[1] Belleli D., Pistis M., Peters J.A., Lambert J.J., The interaction of general anaesthetics and neurosteroids with $GABA_A$ and glycine receptors. ***Neurochem Intern*** 1999:34; 447-452.

[2] Daniels S., Roberts R.J., Postsynaptic inhibitory mechanisms of anaesthsia; Glycine receptors. ***Toxicol Let***. 1998:100-101; 71-76.

[3] Dayhoff, J. E. 1990. ***Neural Network Principles***. Prentice-Hall International, U.S.A.

[4] Erenturk, S. and Erenturk, K. 2007. Comparison of genetic algorithm and neural network approaches for the

drying process of carrot. ***Journal of Food Engineering*** 78: 905–912.

[5] Flood P., Krawsowski M., Intravenous anaesthetics differently modulate ligand-gated ion channels. ***Anaesthesiol.*** 2000:92; 1418-1425.

[6] Hadipour-Jahromy M., Daniels S., Binary Combinations of propofol and barbiturates on human alpha-1 glycine receptors expressed in *Xenopus* oocytes. ***Europ J Pharmacol***. 2003:477; 81-86.

[7] Hadipour-Jahromy M., Daniels S., The effects of barbiturates and intravenous anaesthetics on homomeric human α1 glycine receptors heterologously expressed on Xenopus laevis oocytes: Binary interactions. A Dissertation Presented for the Degree of Doctor of Philosophy, department of pharmacology, faculty of medicine, Tehran University of medical sciences, Tehran, Iran. Jan. 2003.

[8] Hernandez-Perez, J. A., Garcıa-Alvarado, M. A., Trystram, G.and Heyd, B. Neural networks for the heat and mass transfer prediction during drying of cassava and mango. ***Innovative Food Science and Emerging Technologies***, 2004:5; 57–64.

[9] Kaminoh Y., Kamaya H., Tashiro Ch., Ueda I., Multi-Unit and multi-path system of the neural network can explain the steep dose-response of MAC. ***J Anesth***. 2004:18; 94-99.

[10] Khanna, T. 1990. ***Foundation of neural networks***. Addison-Wesley Publishing Company, U.S.A.

[11] Ortolani O., Conti A., Di Filippo A., Adembri C., et al., EEG signal processing in anaesthesia. Use of a neural network technique for monitoring depth of anaesthesia. ***Br J Anesth.*** 2002:88(5); 644-648.

[12] Patten D., FOxon G.R., Martin K.F., Halliwell R.F., An electrophysiological study of the effects of propofol on native neuronal ligand-gated ion channels. ***Clin Exp Pharmacol Physiol***. 2001:28; 451-458.

[13] Snyder Sh., The glycine synaptic receptor in the mammalian central nervous system. ***Br J Pharmacol***. 2000; 131; 103-114.

[14] Tinng C.H., Andel A., Linkens D.A., Neural network modeling of the effects of anaesthetic agents on somatosensory pathways. ***Biol. Cybern***. 2003:88; 99-107.

[15] Vinik H.R., Bradly E.L., Kissin I., Isobolographic analysis of propofol-thiopental hypnotic interaction in surgical patients. ***Anesth -Analg***. 1999:88; 667-670.

[16] Weir C J., The molecular mechanisms of general anaesthesia: dissecting the $GABA_A$ receptor. ***Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain***. 2006:6(2); 49-53.