

سیستم دستیار آسیب‌شناسی بالینی برای تشخیص بیماری

به کمک شبکه عصبی مصنوعی

امیرشهاب شاهمیری^۱، پیروز صالحیان^۲، پانته آ دانشگر^۳، عاطفه چنگیزی^۴

انجمن فناوری اطلاعات و ارتباطات ایران، amir@shahmiri.ir

مرکز تحقیقات سلولی مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم، تهران، ایران، pirooz.salehian@yahoo.com

دانشکده مهندسی کامپیوتر و فناوری اطلاعات، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند، ایران، pantea.daneshgar@yahoo.com

دانشکده مهندسی کامپیوتر و فناوری اطلاعات، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند، ایران، atefeh.changizi@yahoo.com

چکیده

امروزه سیستم‌های کامپیوتری مبتنی بر هوش مصنوعی، ابزاری مهم برای کمک به پزشکان به‌شمار می‌آیند. در این پژوهش کوشش شده است تا به کمک شبکه عصبی مصنوعی، یک سیستم تشخیص پزشکی به‌عنوان دستیار پزشک در تشخیص و آسیب‌شناسی بالینی آزمایش خون مبتنی بر فاکتورهای HTC، MCH، MCV، RBC و HG و نیز سیستمی برای تشخیص و آسیب‌شناسی بالینی آزمایش تیروئید مبتنی بر فاکتورهای TSH، T3، T4، T3 Uptake، Free T3، Free T4 و همچنین سن بیمار شبیه‌سازی شود. پس از انجام آزمون‌ها و بررسی داده‌ها و نرمال‌سازی آنها دقت سیستم ارایه شده برای آزمایش خون تا ۹۰٪ و سیستم مربوط به آتماش تیروئید به ۸۷٪ دقت پزشک خبره رسید.

واژه‌های کلیدی

آزمایش خون، آزمایش تیروئید، سیستم هوشمند دستیار پزشک، هوش مصنوعی، پرسپترون چندلایه، شبیه‌سازی.

۱- مقدمه

امروزه دانش هوش مصنوعی در بیشتر علوم مهندسی و انسانی برای بهینه‌سازی تصمیمات، محاسبات و تخمین شرایط، کاربرد فراوان یافته است. هدف هوش مصنوعی نزدیکی رفتار و پاسخ یک سیستم کامپیوتری به الگوهایی است که انسان بر پایه آنها رفتار می‌کند و پاسخ می‌دهد [۱]. آسیب‌شناسی بالینی یکی از تخصص‌های پزشکی است که به دلیل نقش سرنوشت‌سازی که در سلامتی بیماران دارد، توسط پزشک خبره انجام می‌پذیرد و در صورتی که این امر به‌روش‌های خودکار و هوشمند، دست‌کم با دقتی قابل مقایسه با فرد خبره انجام شود، افزون بر کاهش هزینه‌های پزشکی، می‌تواند پزشکان را امیدوار سازد تا در آینده موجب کاهش خطاهای انسانی و در نتیجه خسارت جانی و مالی افراد و همچنین افزایش سرعت عمل، بهره‌وری و جذابیت کار شود.

برای بیشتر مردم و همچنین بسیاری از پزشکان، واژه آزمایش یادآور آزمایش کامل خون یعنی همان آزمایش معروفی است که شمار سلول‌های اصلی خون طی آن اندازه‌گیری می‌شود. شمارش کامل خون^۱ یا CBC یکی از ابتدایی‌ترین و در عین حال اصلی‌ترین آزمایش‌هایی است که بیانگر شرایط کلی و حیاتی بدن است و زمینه تشخیص بسیاری از بیماری‌ها را فراهم می‌آورد [۳]. آزمایش تیروئید نیز از آزمایش‌های پر درخواست و

سرنوشت‌ساز برای بیماران است.

در ادامه این نوشتار نخست به کوتاهی به زمینه‌های هوش مصنوعی در پزشکی و پژوهش‌های انجام شده مرتبط با موضوع این مقاله می‌پردازیم. سپس در فصل دوم مساله و مفاهیم پزشکی مرتبط با محدوده پژوهش به اختصار تعریف می‌شود. در فصل سوم نیز شبیه‌سازی سیستم به کمک شبکه عصبی مصنوعی بررسی می‌شود. و سرانجام در فصل چهارم نتیجه‌گیری و پیشنهادهایی برای کارهای آینده ارایه خواهد شد.

۱-۱- زمینه‌های هوش مصنوعی در پزشکی

با افزایش تقاضا برای بالا بردن کیفیت خدمات پزشکی، هوش مصنوعی در پزشکی از سال ۱۹۷۰ تحولی در دانش پزشکی به وجود آورد که منجر به ارایه پیشنهادهایی برای طراحی برنامه‌های کامپیوتری شد تا بتوانند به پزشک و دیگر ارایه‌دهندگان خدمات بهداشتی در تشخیص و درمان کمک کنند. برخی از توانمندی‌های هوش مصنوعی در پزشکی عبارتند از [۲]:

- شناسایی و تشخیص بیماری
- تشخیص و تفسیر تصاویر پزشکی
- طرح درمان و کنترل بیماری (ارایه طرح درمانی یا یافتن ناسازگاری‌ها، خطاها و از قلم افتادگی‌ها در طرح موجود).

۱-۲- پیشینه پژوهش

در پزشکی را از جمله سرطان‌ها و کاربرد آن در مهندسی پزشکی، بررسی کرد[۶]. قادرزاده و همکاران، در سال ۱۳۹۱ یک سیستم تصمیم‌یار پزشکی مبتنی بر شبکه عصبی مصنوعی برای کمک به متخصصان در تشخیص سرطان پروستات از بزرگی خوش‌خیم آن طراحی کردند و به دقتی تا ۹۷٪ دست یافتند[۷]. صالحی و همکاران نیز در سال ۱۳۹۲ برای پیش‌بینی بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان به مقایسه مدل شبکه عصبی مصنوعی و رگرسیون کاکس^۵ پرداختند و به دقت ۷۷/۷٪ و ۸۹/۴٪ دست یافتند[۸].

۲- تعریف مساله

آزمایش‌های پزشکی نقشی مهم در تعیین وضعیت جسمانی افراد برای تشخیص بیماری‌های گوناگون و پیشگیری یا درمان آنها دارند. دو آزمایش خون و تیروئید نیز از مهم‌ترین آزمایش‌ها به‌شمار می‌آیند. نتایج آزمایش‌ها، پیش از آنکه توسط پزشک متخصص تحلیل شود، توسط پزشکی خبره اعتبارسنجی می‌شود. فرد خبره، بر پایه تجربه خویش، اعداد و ارقام به‌دست آمده برای فاکتورهای گوناگون آزمایش، منطقی بودن آنها را ارزیابی و اشتباهات آنها را - که ممکن است به‌دلیل خرابی دستگاه یا ثبت اشتباه ارقام باشد - بررسی می‌کند. از اینرو فاکتورهای آزمایش و ارقام نشانده شده برای هر فیلد نقشی اساسی در تصمیم پزشک دارند.

۱-۲- فاکتورهای خون

برخی از مهم‌ترین عناصر موجود در خون که پزشک را برای تشخیص و تحلیل بیماری یاری می‌دهند، به‌عنوان ورودی شبکه عصبی به‌کار گرفته شدند.

RBC: سلول قرمز خون^۶ یا RBC به‌طور طبیعی پس از تولید در مغز استخوان، ۱۲۰ روز در خون زندگی می‌کند و در آخر عمر خود خرد می‌شود و به عناصر سازنده‌اش تبدیل می‌شود. تعداد طبیعی گلبول قرمز بین ۴/۷ تا ۶/۱ میلیون در هر میکرولیتر خون است. این عدد برای خانم‌ها مقداری کمتر و در کودکان مقداری بیشتر است[۲۴].

HCT: هماتوکریت^۷ یا HCT هم یکی از مقادیر اندازه‌گیری گلبول قرمز است. به‌طور کلی هم به‌معنای آهن است و هر جا در هر کلمه‌ای بیاید حتما آن واژه ارتباطی با گلبول قرمز دارد. هماتوکریت درصدی از حجم کلی خون است که از گلبول قرمز ساخته و با اندازه‌گیری قسمت قرمز رسوب خون در لوله آزمایش نسبت به کل ارتفاع خون اندازه‌گیری می‌شود. به‌خاطر بیماری‌ها و شرایط مختلفی که ممکن است اندازه‌گیری سلول‌های قرمز خون و هموگلوبین را با اشکال مواجه کنند، هماتوکریت هم اندازه‌گیری می‌شود تا به‌طور مستقیم نشان‌دهنده اندازه هموگلوبین و گلبول قرمز در خون باشد. این عدد معمولاً با درصد نشان داده می‌شود. مقادیر طبیعی و نرمال آن بین ۴۲ تا ۵۲ درصد برای آقایان و ۳۷ تا ۴۷ درصد برای خانم‌ها است. در خانم‌های باردار درصد بالاتر از ۳۳ طبیعی است. هماتوکریت بالاتر از ۶۰ درصد و پایین‌تر از ۱۵ درصد باید باعث نگرانی پزشک شود[۹].

تاکنون پژوهش‌های بسیاری در زمینه کاربردهای شبکه‌های عصبی مصنوعی^۲ در پزشکی انجام پذیرفته است:

کامیوس در سال ۱۹۹۹ بر سیستم NE800 که یک تحلیلگر هماتولوژی است و سلول‌های خون را می‌شمارد، تحقیق کرد[۱۴]. تامینو در سال ۲۰۰۰ با استفاده از سیستم‌های مبتنی بر دانش و با انجام مطالعات موردی در قالب ابرمتن تصاویر دیجیتالی از خون و مغز استخوان طراحی کرد که روشی مناسب برای تشخیص هماتوپاتولوژی^۳ است[۱۵]. دایموند در سال ۲۰۰۰ سیستمی با عنوان کولتر^۴ را در چند کشور نصب کرد که این سیستم یک دوربین برای گرفتن تصاویر میکروسکوپی آزمایشگاه در برداشت و گزارش رنگ را بررسی می‌کرد و اکنون نیز برای تولید گزارش‌های مغز استخوان در آزمایشگاه خون‌شناسی به‌کار می‌رود[۱۶]. تولمی در سال ۲۰۰۴ پژوهشی را بر تکنیک HI، که یک فناوری برای ارزیابی عکس خون بیمار از طریق تفسیر ترکیبی از نتایج عددی و نمودار هیستوگرام است، به انجام رسانید[۱۷]. هاگ در سال ۲۰۰۶ بر دو گروه از آزمایش‌ها کار کرد که گروه اول شامل شمارش لکوسیت و مطالعات انجام‌شده روی مغز استخوان، نوتروفیل، پلاکت‌ها و محتوای DNA سلولی بود و گروه دوم رتیکولوسیت‌ها و اندازه‌گیری حجم کل سلول قرمز را پوشش می‌داد[۱۸]. در سال ۲۰۰۷، باور و همکاران از دانشگاه کالیفرنیا به مطالعه و بررسی رابطه میان استفاده از هورمون تیروئید، پرکاری تیروئید، اختلال در عملکرد تیروئید، مرگ و میر پرداختند[۱۹]. علی و آیت‌رک کلس در سال ۲۰۰۸ به مطالعه در زمینه تشخیص بیماری‌های تیروئید به‌کمک سیستم خبره پرداختند که «سیستم خبره برای تشخیص بیماری‌های تیروئید» نام گرفت. این سیستم خبره با دقت ۹۵/۳۳ درصد بیماری‌های تیروئید را تشخیص می‌دهد و از آن برای آموزش دانشجویان پزشکی استفاده می‌شود[۲۰]. سولدین و همکاران در سال ۲۰۱۰ به ارزیابی اعتبار بالینی اندازه‌گیری سطح FT4 و ارتباط آن با TSH در سطح هورمون‌های تیروئید پرداختند[۲۱]. اسامه احمد و همکاران در سال ۲۰۱۰ به مطالعه هورمون تیروئید پیش از تولد در دوران نوزادی و تغییر TSH که ممکن است منجر به صدمه به مغز نوزاد شود، پرداختند[۲۲]. سولتر و همکاران در سال ۲۰۱۱ به این‌که آیا تبدیل بافت ممکن است بر میزان سطوح سرمی T4 و سرکوب هورمون TSH اثر می‌گذارد پرداختند و نتیجه گرفتند که همه بیماران T4 نرمال و حداقل مقدار TSH داشتند[۲۳].

در ایران نیز غضنفری و کاظمی در سال ۱۳۸۲، در پژوهشی گسترده در زمینه سیستم‌های خبره، برخی کاربردهای مهم آن در زمینه پزشکی را، مانند AI/COAG (در زمینه تشخیص بیماری‌های خونی)، MYCIN (تشخیص و درمان بیماری‌های میکروبی)، و AI/RHEUM (تشخیص بیماری‌های رماتیسمی)، معرفی کردند و سیستم‌های خبره مبتنی بر شبکه‌های عصبی را شرح دادند[۴]. فریبهی و فتحیان در سال ۱۳۸۵ به آنالیز تصاویر در تشخیص بیماری سل توسط شبکه عصبی مصنوعی پرداختند[۵]. خرامان در سال ۱۳۸۸ کاربردهای مختلف شبکه‌های عصبی

۴۵٪، ۳۳٪ سلول‌های خونی شامل گلبول‌های قرمز است [۹]. جدول (۱) محدوده‌ی نرمال فاکتورهای گوناگون خون را نشان می‌دهد.

جدول ۱. محدوده‌ی نرمال فاکتورهای خون [۹].

فاکتور	واحد	میزان نرمال
WBC	$10^3/ul$	۴/۰-۱۰/۰
RBC	$10^6/ul$	۴/۵-۶/۳M
Hb	g/dl	۱۴-۱۸M
HCT	%	۳۹-۵۲M
MCV	fl	۷۷-۹۷
MCH	Pg	۲۶-۳۲
MCHC	g/dl	۳۲-۳۶
RDW	%	۱۱/۶-۱۴/۶
PLT	$10^3/ul$	۱۱۴-۴۴۰
PDW	fl	۹-۱۷

۲-۲- هورمون‌های تیروئید

T4 و **T3**: تیروئید دو هورمون مهم تیروکسین^{۱۳} (T4) و تری‌یودوتیرونین^{۱۴} (T3) را ترشح می‌کند. این دو هورمون موجود در گردش خون، اثر عمیقی در افزایش متابولیسم بدن دارند. T4 عمده‌ترین هورمون تیروئید است و طی پروسه‌ی متابولیسم دچار دیدیناسیون شده، با از دست‌دادن یک اتم ید تبدیل به هورمون قوی‌تر T3 می‌شود. نبود ترشح تیروئید سبب کاهش متابولیسم پایه به میزان ۴۰ تا ۵۰ درصد کمتر از معمول می‌شود و ترشح زیاد آن ممکن است میزان متابولیسم پایه را ۶۰ تا ۱۰۰ درصد بالاتر از حد طبیعی ببرد. این دو هورمون با اتصال ضعیفی به پروتئین‌های ناقل پلاسما، شامل گلوبولین متصل‌شونده تیروکسین^{۱۵} (TBG) و پیش‌آلبومین متصل‌شونده تیروکسین^{۱۶} (TBPA)، وصل شده‌اند. مقدار T3 موجود در گردش خون به‌طور قابل ملاحظه‌ای از T4 کمتر است. حدود ۹۳٪ از هورمون‌های فعال متابولیک که از غده‌ی تیروئید ترشح می‌شود T4 و ۷٪ T3 است. [۱۰].

TSH: ترشح تیروئید معمولاً تحت کنترل هورمون محرک تیروئید^{۱۷} (TSH) است که از غده‌ی هیپوفیز قدامی ترشح می‌شود. غده‌ی تیروئید کلسیتونین هم ترشح می‌کند که هورمونی مهم در متابولیسم کلسیم است [۱۱]. ترشح T3 و T4 از تیروئید توسط هیپوتالاموس و هیپوفیز با یک مکانیسم بازخورد حساس تنظیم می‌شود. هورمون رهاساز تیروتروپین^{۱۸} (TRH) تولیدشده توسط هیپوتالاموس با تحریک هیپوفیز باعث رهاسازی TSH می‌شود که خود با اثرگذاری بر تیروئید باعث آزادسازی T4 و T3 می‌گردد [۱۲].

Free Thyroxine / Triiodothyronine: هورمون تیروکسین آزاد نیز

از ترشحات اصلی تیروئید است. با توجه به حلالیت کم T3 در محیط آبی، بخش عمده‌ی آن (بیش از ۹۹/۵٪) به پروتئین‌های حامل، مانند گلوبولین تیروکسین‌گیر، آلبومین و پره‌آلبومین، متصل است و بخش کمی به‌صورت آزاد در خون وجود دارد. از آنجا که بخش آزاد واجد فعالیت فیزیولوژیک است، اندازه‌گیری آن معیار مناسب‌تری نسبت به تیروکسین تام در اختیار

WBC: عامل سلول‌های سفید خون^{۱۹} یا WBC نشان‌دهنده‌ی گلبول‌های سفید است. کار شمارش گلبول‌های سفید دو بخش دارد: یکی مقدار کلی گلبول‌های سفید در یک میلی‌لیتر خون و دیگری شمارش جزء به‌جزء این سلول‌ها. گلبول سفید خود متشکل از پنج نوع مختلف است که کم و زیاد شدن هر کدام از این انواع معنای خاص خود را دارد. عبارت «diff» که جلوی فیلد CBC به معنای آزمایش خون نوشته می‌شود، درخواست برای شمارش همین انواع گلبول سفید است. مقادیر طبیعی آن در بزرگسالان و بچه‌های بالاتر از ۲ سال ۵ تا ۱۰ هزار در هر میلی‌لیتر خون است. WBC کمتر از ۲/۵ و بیشتر از ۳۰ هزار هر کدام نشان‌دهنده‌ی بیماری‌هایی گاه خطرناک هستند [۲۴].

HGB: هموگلوبین^{۲۰} یا HGB، Hg یا Hgb یکی از عناصر اصلی تشکیل‌دهنده‌ی گلبول قرمز است. این ماده که در آن آهن به‌کار رفته، خود از اسید آمینه تشکیل شده و جایگاه‌های مختلفی برای ترکیب با اکسیژن دارد. هموگلوبین در جایی که اکسیژن زیاد وجود دارد با آن ترکیب می‌شود و در محیط کم‌اکسیژن آن را آزاد می‌کند. اندازه‌گیری مقدار کلی هموگلوبین در واقع به‌نوعی نشان‌دهنده‌ی تعداد گلبول‌های قرمز است. مقدار طبیعی برای آقایان ۱۴ تا ۱۸ و برای خانم‌ها ۱۲ تا ۱۶ گرم در هر دسی‌لیتر است. هموگلوبین زیر ۵ و بالای ۲۰ مقادیر بحرانی به‌شمار می‌آید و نیازمند رسیدگی فوری است [۲۴].

MCV: حجم متوسط گلبول‌های قرمز^{۲۱} یا MCV از هماتوکریت و شمارش گلبول‌های قرمز به‌دست می‌آید. محدوده‌ی نرمال گلبول‌های قرمز خون ۹۶-۸۰ fl است؛ بالای ۱۰۰، ماکروسیت و زیر ۸۰، میکروسیت خواهد بود. برای این‌که بتوانیم حجم آنها را درست تفسیر کنیم، باید تغییرات آن را در دوره‌های مختلف زندگی بدانیم.

در بدو تولد این حجم معادل ۱۱۸-۱۰۳ fl است، سپس به موازات رشد کودک کاهش می‌یابد و در یک‌سالگی به کمترین حد خود می‌رسد و میزان آن به 8 ± 78 می‌رسد [۲۴].

با توجه به این‌که شاخص‌های خونی در هر فرد ثابت است و تغییراتش نباید از ± 1 تجاوز کند، در هنگام تغییرات زیاد، همه چیز باید دوباره بررسی شود. با استفاده از فرمول DF و MI می‌توان از حجم گلبول‌های قرمز برای تشخیص فقر آهن از تالاسمی استفاده کرد (اگر DF منفی باشد تالاسمی و اگر مثبت باشد، فقر آهن، و اگر MI زیر ۱۳ باشد تالاسمی و اگر بالای ۱۳ باشد، فقر آهن است). [۹].

$$DF = MCV - RBC - (5 \times Hb) - 3.4$$

$$MI = MCV / RBC$$

MCHC: میزان هموگلوبین در حجم مشخصی از سلول‌های قرمز

خون^{۲۲} یا MCHC، غلظت متوسط هموگلوبین در حجمی معین (بسته به آزمایش) از گلبول‌های قرمز است و از تقسیم هموگلوبین بر هماتوکریت به دست می‌آید مقدار نرمال آن ۳۳ گرم در دسی‌لیتر است [۹].

MCH: محتوای متوسط حجم هموگلوبین^{۲۳} یا MCH با استفاده از غلظت هموگلوبین تقسیم بر تعداد گلبول‌های قرمز به‌دست می‌آید. ۴۵٪ خون ما از سلول‌های خونی تشکیل شده است و ۵۵٪ از پلاسما. از این

به‌طور نظری ثابت شده است که شبکه MLP دارای یک لایه میانی و تابع تبدیل سیگموئید و یک تابع تبدیل خطی در لایه خروجی، می‌تواند همه توابع دلخواه را تقریب بزند؛ مشروط بر آن‌که دارای نرون‌های کافی در لایه میانی باشد. البته شبکه عصبی پرسپترون چندلایه دو محدودیت دارد: نخست این‌که تابع‌های مورد تقریب، باید پیوسته باشند و دوم، شمار نرون‌های لایه پنهان را نمی‌توان نامحدود برگزید [۲۶ و ۲۷].

۳-۱- نمونه‌های آموزشی و آزمایشی و استخراج ویژگی‌ها

برای این‌که بتوان روشی مطمئن را برای آگاهی از درستی یا نادرستی پاسخ آزمایش‌ها به‌دست آورد، نخست باید ویژگی‌هایی درستی را از ورودی‌های مساله بیرون کشید. از این‌رو نخست یک مجموعه نمونه ۵۰۰ رکوردی از داده‌های آزمایشگاه خون مرکز تحقیقات سلولی مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم برگزیده و اعتبار آنها توسط پزشک خبره تایید شد. شکل ۲ شمایی از پایگاه داده‌های آزمایشگاه را نمایش می‌دهد.

ردیف	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
ردیف	شماره بیمار	نام بیمار	نام خانوادگی	تاریخ ورود	سن	نوع مراجعه	نام تست	گنمت	واحد	رنج نرمال
2	۹۰۰۱۰۰۰۲	سیدم	انج خانی	۹۰-۱-۱	۲۴	بیماری	Atypic Lymph	۲۶۵	-	
3	۹۰۰۱۰۰۰۲	سیدم	انج خانی	۹۰-۱-۱	۲۴	بیماری	Band Cells	۲۱۴	۱-۱	
4	۹۰۰۱۰۰۰۲	سیدم	انج خانی	۹۰-۱-۱	۲۴	بیماری	Basophi	۲۱۲	-۲	
5	۹۰۰۱۰۰۰۲	سیدم	انج خانی	۹۰-۱-۱	۲۴	بیماری	Eliptocyte	۲۴۹	-	
6	۹۰۰۱۰۰۰۲	سیدم	انج خانی	۹۰-۱-۱	۲۴	بیماری	Eosinophil	۲۱۲	۱-۲	
7	۹۰۰۱۰۰۰۲	سیدم	انج خانی	۹۰-۱-۱	۲۴	بیماری	H.C.T	۲۰۵	۲۵.۶	۳۲-۴۷
8	۹۰۰۱۰۰۰۲	سیدم	انج خانی	۹۰-۱-۱	۲۴	بیماری	Helmet Cell	۲۴۹	-	
9	۹۰۰۱۰۰۰۲	سیدم	انج خانی	۹۰-۱-۱	۲۴	بیماری	Lymphocyte	۲۱۰	۱۶.۴	۵۱.۱
10	۹۰۰۱۰۰۰۲	سیدم	انج خانی	۹۰-۱-۱	۲۴	بیماری	MCH	۲۰.۷	۲۰.۷	۲۷-۳۱
11	۹۰۰۱۰۰۰۲	سیدم	انج خانی	۹۰-۱-۱	۲۴	بیماری	MCHC	۲۰.۸	۲۲.۳	۳۰-۳۶
12	۹۰۰۱۰۰۰۲	سیدم	انج خانی	۹۰-۱-۱	۲۴	بیماری	MCV	۲۰.۶	۹۴.۹	۸۵-۱۰۰
13	۹۰۰۱۰۰۰۲	سیدم	انج خانی	۹۰-۱-۱	۲۴	بیماری	Macrocyte	۲۵۰	-	
14	۹۰۰۱۰۰۰۲	سیدم	انج خانی	۹۰-۱-۱	۲۴	بیماری	Microcyte	۲۴۵	-	
15	۹۰۰۱۰۰۰۲	سیدم	انج خانی	۹۰-۱-۱	۲۴	بیماری	Monocyte	۲۱۱	۲۱.۷	۹.۲
16	۹۰۰۱۰۰۰۲	سیدم	انج خانی	۹۰-۱-۱	۲۴	بیماری	Myelocyte	۲۴	-	
17	۹۰۰۱۰۰۰۲	سیدم	انج خانی	۹۰-۱-۱	۲۴	بیماری	Neutrophils	۲۰.۹	۷۹	۴۴-۷۵.۳
18	۹۰۰۱۰۰۰۲	سیدم	انج خانی	۹۰-۱-۱	۲۴	بیماری	Others	۵۰۳۹	-	
19	۹۰۰۱۰۰۰۲	سیدم	انج خانی	۹۰-۱-۱	۲۴	بیماری	Ovalocyte	۲۴	-	
20	۹۰۰۱۰۰۰۲	سیدم	انج خانی	۹۰-۱-۱	۲۴	بیماری	PDW	۵۰۰.۶	۱۲.۲	۱۵-۱۵۰
21	۹۰۰۱۰۰۰۲	سیدم	انج خانی	۹۰-۱-۱	۲۴	بیماری	PLT	۲۲۱	۱۰۵	۱۳۰-۴۰۰

شکل ۲. پایگاه داده فاکتورهای خونی بیماران در آزمایشگاه.

از آنجا که معیار درستی فاکتورها برای گروه‌های نوزادان، زنان باردار و سالخوردگان متفاوت است، کلیه داده‌های موجود در بازه سنی ۱۴ تا ۵۶ سال در نظر گرفته شد که از نظر میزان نرمال بودن فاکتورها در شرایط یکسانی قرار دارند. این داده‌ها شامل ۶ فاکتور اصلی در آزمایش هماتولوژی و هر یک از آنها دارای محدوده‌های نرمال، بالاتر از نرمال و پایین‌تر از نرمال هستند.

همچنین از آنجا که داده‌های موجود در پایگاه داده‌ای بر واحدها و بازه‌های ناهمگون نوشته می‌شوند، این مقادیر برای ورود به شبکه عصبی با معیاری واحد نگاشت شد: مقادیر درون دامنه نرمال در بازه $[-0.2, 0.2]$ و مقادیر بیرون از آن تا بازه $[-1, 1]$ (گرایش داده‌های نرمال به سوی صفر، داده‌های بالاتر از محدوده نرمال به سوی ۱ و داده‌های پایین‌تر از محدوده نرمال به سوی -۱). خروجی‌ها نیز دو قطبی، یعنی در بازه $(-1, 1)$ ، دسته‌بندی شد (داده‌های توجیح‌پذیر برابر با ۱ و توجیح‌ناپذیر برابر با -۱). جدول ۲ نمونه‌ای از این داده‌ها را نمایش می‌دهد.

همین فرایند برای فاکتورهای آزمایش تیروئید نیز پیموده شد. جدول ۳ پایگاه داده‌های آزمایشگاه را نمایش می‌دهد.

می‌گذارد؛ زیرا میزان تیروکسین تام تحت تاثیر میزان پروتئین‌های حامل قرار می‌گیرد، اما بخش آزاد بدون تغییر باقی می‌ماند. فعالیت فیزیولوژیک هورمون T3 چند برابر T4 است. نه تنها T3 توسط غده تیروئید ساخته می‌شود، بلکه بخش عمده‌ای از آن از تبدیل محیطی T4 به‌وجود می‌آید. چون بخش آزاد هورمون (تری‌یدوتیروئین آزاد) دارای فعالیت فیزیولوژیک است و تحت تاثیر پروتئین‌های حامل نیز قرار نمی‌گیرد، اندازه‌گیری آن نیز برای تشخیص مشکلات تیروئیدی اهمیت فراوان دارد [۱۲].

۳-۲- فرایند آزمایش

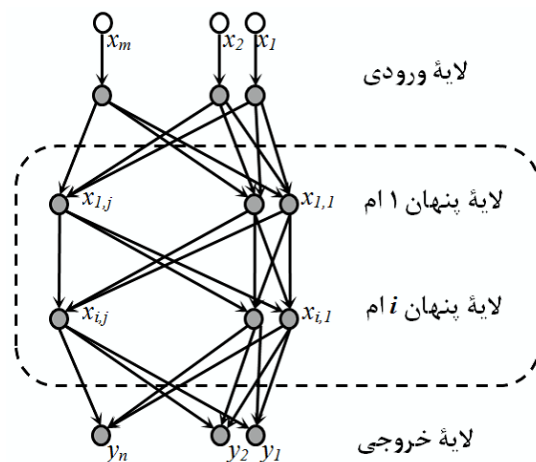
فرایند کار آزمایشگاه به دو بخش اصلی اخذ نمونه و محاسبه مقادیر عوامل آن، و بررسی توسط پزشک خبره تقسیم می‌شود. یک آزمایش خون معمولی، چندین مرحله دارد که به‌طور متوالی انجام می‌شود:

- دریافت نمونه
- کنترل نمونه (از نظر لخته، همولیز و کافی بودن مقدار نمونه و بررسی نام و شماره بیمار)
- تهیه لام خون محیطی
- فیکس کردن لام‌ها با متانول
- رنگ‌آمیزی به روش گیمسا (برای آزمایش خون) [۱۸].

در هر یک از این مراحل ممکن است اشتباهات انسان یا دستگاه رخ دهد و از این‌رو پزشک / آسیب‌شناس خبره موظف به بررسی منطقی بودن نتایج است. این پروژه سعی در شبیه‌سازی این رفتار فرد خبره داشته است.

۳- شبیه‌سازی

در فرایند شبیه‌سازی این پروژه، شبکه عصبی مصنوعی از نوع پرسپترون چندلایه^{۱۹} یا MLP (شکل ۱) به‌کار گرفته شده است. عامل‌هایی که در بخش پیشین شرح داده شد، پس از بررسی، از میان کلیه عامل‌های خونی و تیروئیدی - طی دو شبیه‌سازی مجزا - برگزیده و ویژگی‌های مورد نیاز از آنها استخراج شد. پس از آموزش و آزمایش نیز نتایج توسط پزشک خبره بررسی گردید.



شکل ۱. نمایی از شبکه عصبی پرسپترون چندلایه [۱۰].

جدول ۲. داده‌های تبدیل شده به فرم دوقطبی.

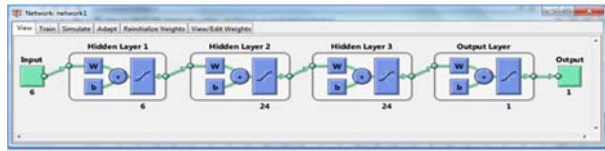
No.	Age	HCT	MCH	MCHC	RBC	HG
242	33	-0.12	-0.06	-0.05	-0.05	-0.11
243	48	-0.04	-0.01	-0.9	+0.05	-0.15
244	21	+0.10	-0.02	-0.07	-0.03	-0.08
245	37	+0.18	+0.37	-0.01	+0.15	+0.16
246	38	-0.15	-0.11	-0.08	0.0	-0.04
247	26	-0.04	0.0	+0.05	+0.01	-0.07
248	54	+0.56	+0.19	+0.17	+0.40	+0.27

جدول ۳. پایگاه داده فاکتورهای تیروئید بیماران در آزمایشگاه.

شماره بیمار	سن	آزمون	پاسخ	دامنه نرمال	واحد
۹۲۰۷۰۳۰۳	۴۸	TSH	۲.۱۲	۰.۴ - ۶.۲۱	$\mu\text{u/ml}$
۹۲۰۷۰۳۰۳	۴۸	T3	۰.۷	۰.۵ - ۲	ng/dl
۹۲۰۷۰۳۰۳	۴۸	T4	۸.۷	۴.۸ - ۱۱.۶	$\mu\text{g/dl}$
۹۲۰۷۰۳۰۳	۴۸	T3-UP	۲۸	۲۵ - ۳۸	%
۹۲۰۷۰۳۰۳	۴۸	Free T3	۲۱۵	۲۳۰ - ۶۱۹	ng/dl
۹۲۰۷۰۳۰۳	۴۸	Free T4	۱.۱	۰.۸ - ۲	ng/dl
۹۲۰۷۰۳۱۲	۳۳	TSH	۳.۴	۰.۴ - ۶.۲۱	mu/dl

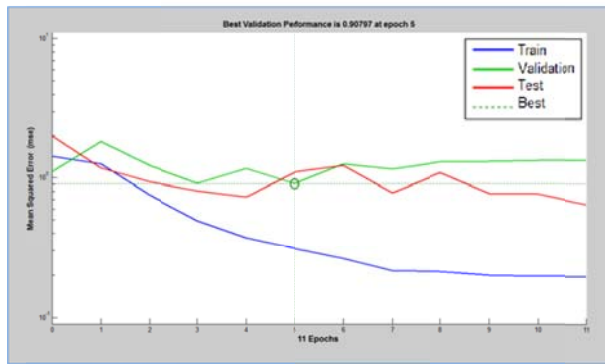
۳-۲- شبکه عصبی

شبکه عصبی در نظر گرفته شده، در محیط متلب نگارش ۲۰۷ شبیه‌سازی شده است. پس از انجام آزمایش‌های بسیار، شبکه عصبی پیشخور پس‌انتشار با تابع فعالیت تانژانت هایپربولیک سیگموئیدی و ۶ نرون (پرسپترون) ورودی، ۲ لایه پنهان هر یک با ۲۴ نرون و یک نرون در لایه خروجی به‌عنوان کارآمدترین ساختار برگزیده شد. شکل ۳ نمای کلی این شبکه را نشان می‌دهد.



شکل ۳. نمای کلی شبکه عصبی به کار رفته در شبیه‌سازی.

همان‌گونه که در شکل ۴ دیده می‌شود، پس از طی تنها چند دور آموزشی، خطای شبکه در فاز آزمایش، به‌اندازه قابل قبولی کاهش می‌یابد و به نزدیکی خطای داده‌های آموزشی می‌رسد. که این نشان از کارایی قابل اطمینان شبکه دارد.



شکل ۴. خطای آزمایش و کارایی شبکه.

۳-۳- نتایج

پس از جابجایی نمونه‌های آموزشی و آزمایشی شبکه و انجام چند باره آزمایش و بررسی آن توسط پزشک خبره، مشخص شد که این شبکه در بهترین حالات قادر است توجیه‌پذیر/ناپذیری ۹۰٪ از داده‌ها را برای آزمایش خون و ۸۷٪ از داده‌ها را برای آزمایش تیروئید تشخیص دهد. به‌عبارت دیگر این شبکه توانسته است عملکرد پزشک خبره را با دقت درستی تا ۹۰٪ شبیه‌سازی کند.

۴- جمع‌بندی و پیشنهاد

در این پژوهش، با شناخت انواع فاکتورهای خونی و تحقیق بر انواع آزمایش‌های آزمایشگاه (مرکز تحقیقات سلولی مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم) و بررسی علل گوناگون برای توجیه‌ناپذیر بودن آزمایش‌ها، سیستمی برای کمک به آزمایشگاه خون‌شناسی ارایه شود. شبکه عصبی مصنوعی طراحی شده توانست تا ۹۰٪ توجیه‌پذیری/ناپذیری داده‌های آزمایشگاه را تعیین کند.

از آنجا که معیار درستی فاکتورها برای گروه‌های نوزادان، زنان باردار و سالخوردگان متفاوت است، کلیه داده‌های موجود در بازه سنی ۱۴ تا ۵۶ سال در نظر گرفته شد که از نظر میزان نرمال بودن/نبودن فاکتورها در شرایط یکسانی قرار دارند. این داده‌ها شامل ۶ فاکتور اصلی در آزمایش هماتولوژی و هر یک از آنها دارای محدوده‌های نرمال، بالاتر از نرمال و پایین‌تر از نرمال هستند. همچنین از آنجا که داده‌های موجود در پایگاه داده‌ای بر واحدها و بازه‌های ناهمگون نوشته می‌شوند، این مقادیر برای ورود به شبکه عصبی با معیاری واحد نگاشت شد: مقادیر درون دامنه نرمال در بازه $[-0.2, 0.2]$ و مقادیر بیرون از آن تا بازه $[-1, 1]$ (گرایش داده‌های نرمال به سوی صفر، داده‌های بالاتر از محدوده نرمال به سوی ۱ و داده‌های پایین‌تر از محدوده نرمال به سوی -۱). خروجی‌ها نیز دو قطبی، یعنی در بازه $(-1, 1)$ ، دسته‌بندی شد. در این پژوهش داده‌های توجیه‌پذیر برابر ۱ و توجیه‌ناپذیر برابر -۱ قرار گرفته است.

در این جدول فاکتورهای خون هر بیمار به‌صورت جداگانه در یک سطر نوشته شده بود که جدول برای کار با شبکه عصبی به فرم دیگر تبدیل شد. این داده‌ها پس از اصلاح باید به سه دسته تقسیم شوند (محدوده نرمال، بالاتر و پایین‌تر از آن) تا بتوان داده‌ها را با مقادیر دوقطبی $(-1, 1)$ جایگزین کرد. در نهایت داده‌ها به‌صورت جدول ۴ درآمده است.

جدول ۴. داده‌های تبدیل شده به فرم دوقطبی برای ورود به شبکه عصبی.

No.	Age	TSH	T3	T4	T3-UP	Free T3	Free T4
242	33	-0.12	-0.06	-0.05	-0.05	-0.11	-0.02
243	48	-0.04	-0.01	-0.9	+0.05	-0.15	-0.03
244	21	+0.10	-0.02	-0.07	-0.03	-0.08	-0.13
245	37	+0.18	+0.37	-0.01	+0.15	+0.16	-0.05
246	38	-0.15	-0.11	-0.08	0.0	-0.04	-0.02
247	26	-0.04	0.0	+0.05	+0.01	-0.07	+0.01
248	54	+0.56	+0.19	+0.17	+0.40	+0.27	+0.14

- [14] J. B. Cambus, *A Data Management Software for the System NE800 Heamatology Analyser*, Computers in Biology and Medicine, Vol. 26, No. 4., 1999.
- [15] P. B. Tamino, *Multiparameter Case Studies using Knowledge-Based Systems in Haematology*, Computer Methods and Programs in Biomedicine, Vol. 48, No. 1-2, 2000.
- [16] Lawrence Diamond, *Acomprehensive Knowledge-Based System for Laboratory Heamatology*, Computer Methods and Programs in Biomedicine, Vol. 54, No. 1-2, 2000.
- [17] C. J. Tolmie, *An Expert System for the Interpretation of Full Blood Counts and Blood Smearsin a Heamatology Laboratory*, Artificial Intelligence in Medicine, Vol. 3, No. 5, 2004.
- [18] T. G. Hog, *Clinical Applications in Heamatology*, Biology of the Cell, Vol. 78, No. 1-2, 2006.
- [19] Douglas C. Bauer, Nicolas Rodondi, Katie L. Stone, Teresa A. Hillier, Study of Osteoporotic Fractures Research Group: Universities of California, Thyroid Hormone Use, Hyperthyroidism and Mortality in Older Women, 2007, pp. 343-349.
- [20] Ali Keles, Aytürk Keles, Expert System for Thyroid, 2008.
- [21] Steven J Soldin, Luke L Cheng, Lisa Y Lam, Alice Werner, Alexander D Le, Offie P Soldin, Comparison of FT4 with log TSH on the Abbott Architect, (2010)pp 250-252.
- [22] Osama M. Ahmed, A.W. El-Gareib, A.M. El-bakry, S.M. Abd El-Tawab, R.G. Ahmed, Thyroid Hormones States and Brain Development Interactions, 2010.
- [23] M. Solter, L. Posavec, D.Solter, V.Vargek-Solter, Increased Thyroidal T4 to T3 Conversion in Autonomously Functioning Thyroid Adenoma, 2011.
- [24] Jacques B. Wallach, Interpretation of Diagnostic Tests, 8th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- [25] Richard A. McPherson, Matthew R. Pincus, 2007, *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 22nd Edition, Elsevier/Saunders, 2011.
- [26] G. Cybenko, *Approximation by Superpositions of a Sigmoidal Function*, Mathematics of Control, Signals and Systems, vol. 2, 1989.
- [27] k. M. Hornik, M. Stinchcombe and H. White, *Multilayer FeedForward Networks are Universal Approximators*, Neural Networks, vol. 2, 1989.

واژه‌نامه

- ¹ Complete Blood Count (CBC)
- ² Artificial Neural Network (ANN)
- ³ Hematopathology
- ⁴ Colter
- ⁵ Cox Regression
- ⁶ Red Blood Cell (RBC)
- ⁷ Hematocrit (HCT)
- ⁸ White Blood Cell (WBC)
- ⁹ Hemoglobin (HG)
- ¹⁰ Mean Cell Volume (MCV)
- ¹¹ Mean Cell Hemoglobin Concentration (MCHC)
- ¹² Men Cell Hemoglobin (MCH)
- ¹³ Thyroxine (T4)
- ¹⁴ Triiodothyronine (T3)
- ¹⁵ Thyroxine-Binding Globulin (TBG)
- ¹⁶ Thyroxine-Binding Prealbumin (TBPA)
- ¹⁷ Thyroid-Stimulating Hormone (TSH)
- ¹⁸ Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH)
- ¹⁹ Multi Layered Perceptron (MLP)
- ²⁰ Matlab ver. 7.0

موارد زیر برای افزایش کارایی و تکمیل این پژوهش پیشنهاد می‌شود:

- روش‌های دیگر رایج در هوش مصنوعی برای تشخیص و دسته‌بندی آزموده شود.
- فاکتورهای دیگر خونی و تیروئیدی نیز به داده‌های مورد بررسی افزوده شود.
- اطلاعات دیگر مراکز آزمایشگاهی به پایگاه داده افزوده و با یکدیگر مقایسه شود.
- سیستم خودکار هوشمند برای بررسی پرونده بیماران و هشدار مناسب به پزشک طراحی و پیاده‌سازی شود.

سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله مراتب سپاس و قدردانی خود را به مرکز تحقیقات سلولی مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم و آقای دکتر ابوطالب صارمی، که زمینه انجام این پژوهش را فراهم آوردند، تقدیم می‌دارند.

منابع

- [۱] استوارت ج. راسل و پیتر نورویگ، هوش مصنوعی: مفاهیم بنیادین، ترجمه س. راحتی، م. بهداد و ح. تیموری، دانشگاه امام رضا، چاپ کم، ۱۳۸۵.
- [۲] فاطمه خرامان، کاربردهای شبکه عصبی در پزشکی، پایان‌نامه کارشناسی ارشد، دانشگاه تبریز، دانشکده برق و کامپیوتر، ۱۳۸۲.
- [۳] فردریک. ر. دیوی و جان برنارد هنری، خون‌شناسی انعقاد و طب انتقال خون، ترجمه کیومرث احمدی، نشر تیمورزاده، چاپ دوم، ۱۳۷۷.
- [۴] مهدی غضنفری و زهره کاظمی، اصول و مبانی سیستم‌های خبره، انتشارات دانشگاه علم و صنعت ایران، چاپ سوم، ۱۳۸۹.
- [۵] نونا فریبهی، مسعود فتحیان، نقش شبکه‌های عصبی در پزشکی، پایان‌نامه کارشناسی ارشد، دانشکده کامپیوتر، ۱۳۸۸.
- [۶] محسن شهبازی، کاربردهای هوش مصنوعی، پایان‌نامه کارشناسی ارشد، دانشکده فنی مهندسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مسجد سلیمان، ۱۳۸۷.
- [۷] م. قادرزاده، ف. صدوقی و آ کتابت، طراحی سیستم تصمیم‌یار بالینی مبتنی بر شبکه عصبی مصنوعی، به‌منظور کشف اولیه سرطان از بزرگی خوش‌خیم پروستات، مدیریت اطلاعات سلامت، دوره ۹، شماره ۴، ۱۳۹۲.
- [۸] م. صالحی، م. ر. گوهری، ن. وهابی، ف. زایری، ح. یحیی‌زاده و م. ر. کفاشان، مقایسه مدل شبکه عصبی مصنوعی و رگرسیون کاکس در پیش‌بینی بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، دوره ۲۱، شماره ۲، ۱۳۹۲.
- [۹] هنری دیویدسون، هماتولوژی و بانک خون، ترجمه رضا موسوی، نشر میر، چاپ دوم، ۱۳۸۷.
- [۱۰] آر تور س. گایتون و جان ادوارد هال، فیزیولوژی پزشکی گایتون، ترجمه دکتر احمد نیاورانی، انتشارات نشرسماط، پاییز ۱۳۸۹.
- [۱۱] دکتر علی یزدی‌نژاد، جامع الایزا، انتشارات کتاب میر، ۱۳۸۰.
- [۱۲] دکتر علیرضا منجمی، تیروئید و بیماری‌های آن، انتشارات آزاد مهر، چاپ دهم ۱۳۹۰.
- [۱۳] فیل پیکنتن، شبکه‌های عصبی، ترجمه میرمجتبی میرصالحی و حسین تقی‌زاده کاخکی، انتشارات دانشگاه فردوسی مشهد، ۱۳۸۷.