

مدل سازی پروسه درمان زردی نوزاد با استفاده از Stateflow

رسول خیاطی^۱، فرزاد توحیدخواه^۲، فاطمه حاجی ابراهیم تهرانی^۳

دانشگاه شاهد، دانشکده فنی و مهندسی، تهران، کارگر شمالی شماره ۱۱۵

Khayati@shahed.ac.ir

چکیده

زردی یکی از شایع ترین بیماری های نوزادان بشمار می رود. تشخیص زود هنگام این نوع زردی واتخاذ شیوه درمان متناسب، باعث جلوگیری از عوارض ناشی از درمان دیر هنگام این نوع بیماری از قبیل آسیب های مغزی می شود. مدل سازی پروسه درمان بیماری زردی می تواند در شناخت بهتر این نوع بیماری بصورت بیان عوامل مؤثر بر آن، شیوه های درمان و ارزیابی نتایج، کارآمد باشد. در این مقاله، مدل سازی پروسه درمان بیماری زردی نوزاد با بهره گیری از Stateflow نرم افزار Matlab برای اولین بار انجام می شود. نتایج بدست آمده نه تنها از به هدف رسیدن این نوع مدل سازی حکایت دارد بلکه می توان از آن بعنوان وسیله کمک آموزشی دانشجویان پزشکی بهره برد.

Archive of SID

۱ - مربی

۲ - استادیار گروه بیوالکترونیک، دانشکده مهندسی پزشکی دانشگاه صنعتی امیرکبیر

۳ - استادیار گروه اطفال دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد

مقدمه

افراد بالغ است. در حالت عادی، بیلی‌روبین از طریق Conjugate شدن (اتصال به اسیدگلوکورونیک) توسط کبد از میان برداشته می‌شود و از طریق دستگاه گوارش دفع می‌شود. بعبارت دیگر کبد بیلی‌روبین را از خون جمع کرده و به شکلی تبدیل می‌کند که در اثر فعالیت دستگاه گوارشی از بدن دفع می‌شود. چرخه تولید، انتقال و متابولیسم بیلی‌روبین در شکل ۱ نشان داده شده است. برای مطالعه بیشتر می‌توان به مرجع [۳] رجوع کرد.

انواع زردی

زردی در حالت کلی به دو نوع فیزیولوژیک و پاتولوژیک تقسیم می‌شود.

الف - زردی فیزیولوژیک

در شرایط طبیعی سطح بیلی‌روبین در خون بندناف 3 mg/dl - ۱ است که با سرعت کمتر از 5 mg/dl در ۲۴ ساعت افزایش می‌یابد، و به این ترتیب زردی در روز ۲-۳ واضح می‌شود و معمولاً بین‌روزهای دوم تا چهارم به حداکثر خود در حد $5-6 \text{ mg/dl}$ می‌رسد و بین روزهای پنجم تا هفتم به کمتر از 2 mg/dl کاهش می‌یابد. زردی فیزیولوژیک در نوزاد نارس شدیدتر از رسیده‌است و دیرتر در ۴-۳ روزگی ظاهر می‌شود. نزدیک به تمام نوزادان دیررس و تقریباً نصف تمام نوزادان رسیده با وزن کم نسبت به سن حاملگی، زردی فیزیولوژیک کم یا عدم زردی فیزیولوژیک دارند و حداکثر بیلی‌روبین سرمی آنها کمتر از $2/5 \text{ mg/dl}$ است. از جمله علل بروز زردی فیزیولوژیک می‌توان به مواردی از قبیل، طول کمتر گلبول قرمز در نوزادان، ناکامل بودن سیستم آنزیمی کبدی و کم بودن قدرت دفع بیلی‌روبین اشاره کرد.

ب - زردی پاتولوژیک

زردی و هیپربیلروبینمی زمینه ساز آن در صورتی پاتولوژیک محسوب می‌شوند که زمان بروز، مدت یا سیر غلظت‌های سرمی بیلی‌روبین در اندازه‌گیری‌های متوالی نسبت به زردی فیزیولوژیک تفاوت عمده‌ای داشته باشد؛ یا در صورتی که سیر آن با زردی فیزیولوژیک مطابقت داشته باشد اما دلایل دیگری نشان‌دهند که نوزاد به خاطر سمیت عصبی ناشی از بیلی‌روبین در معرض خطر خاص قرار دارد.

زردی پاتولوژیک بدلائل مختلفی مثل همولیز ناشی از ناسازگاری خونی، اشکالات آنزیمی، عفونت و همچنین نقایص بیوشیمیایی گلبول قرمز که می‌تواند در اثر نقص آنزیمی

زردی یکی از مشکلات شایع دوران نوزادی است، بطوریکه حدود ۶۰٪ از نوزادان رسیده (نوزادانی با زمان پیش از تولد کمتر از ۳۷ هفته) و ۸۰٪ از نوزادان نارس (نوزادانی با زمان پیش از تولد بیشتر از ۳۷ هفته) در کشورهای گرمسیر در ده روز اول عمر بدلائل فیزیولوژیک و یا پاتولوژیک دچار زردی می‌شوند و عدم درمان بموقع آن باعث عوارض غیرقابل جبرانی می‌شود، بنابراین تشخیص و درمان سریع آن حائز اهمیت است [۱ و ۲]. با مدل‌سازی این بیماری می‌توان ورودی‌های مختلف تأثیرگذار و شرایط اولیه، حالت‌های گوناگون پیشرفت بیماری یا مهار و کنترل آن و همچنین شرایط انتقال از حالتی به حالت دیگر را بطور مبسوط در نظر گرفت. در واقع با مدل‌سازی این بیماری می‌توان به یک نگرش عمیق و فراسو دست یافت و نوع تشخیص، انتخاب نوع درمان و نتایج اعمال پروتکل درمان را مورد ارزیابی قرار داد. در این مقاله ابتدا فیزیولوژی بیماری زردی، علل بروز، نحوه تشخیص و شیوه‌های درمان آن بیان می‌شود. سپس با مشخص نمودن پروسه درمان بصورت تعریف state ها، ارتباط بین آنها، تأثیرپذیری از ورودی‌های مختلف و همچنین تعیین خروجیها، با بهره‌گیری از جعبه ابزار Stateflow و Simulink پروسه مذکور مدل‌سازی می‌شود.

بررسی نتایج به اظهار نظر متخصصین نوزادان، حاکی از کارآمد بودن این روش در جهت انتخاب بهتر شیوه درمان و جلوگیری از عوارض تشخیص و درمان دیر هنگام بیماری زردی و استفاده از این روش مدل‌سازی جهت آموزش دانشجویان پزشکی است.

شناخت زردی**فیزیولوژی زردی**

هنگامی یک نوزاد دچار زردی می‌شود، رنگ پوست آن زرد رنگ می‌شود. رنگ زرد پوست معمولاً در نتیجه تجمع رنگ دانه بیلی‌روبین در سطح پوست بوجود می‌آید. روزانه تعدادی گلبول قرمز در بدن از بین می‌روند. نیمه عمر گلبول‌های قرمز در نوزادان ۹۰-۷۰ روز و در بالغین ۱۲۰ روز است. همه نوزادان تازه دنیا آمده، گلبول‌های قرمزشان با نرخ بالایی تخریب می‌شوند و ماده‌ای که حامل اکسیژن است، هموگلوبین، تبدیل به بیلی‌روبین می‌شود. تولید بیلی‌روبین در روز اول عمر بطور متوسط $10-8 \text{ mg/dl}$ در روز است که حدود ۲-۳ برابر

مستقیم یعنی Z و Z و Z بیلی روبین می شود که یک واکنش برگشت پذیر بوده و بدون نیاز به کوآنزیم گاسیون از راه صفر دفع می شود. این راه ۸۰٪ اثر فتوتراپی را تشکیل می دهد.

۲- فتوتراپی بوسیله یک واکنش برگشت ناپذیر بیلی روبین طبیعی را به ایزومری ساختمانی به نام لومیروبین (Lumirubin) تبدیل می کند که بصورت غیرمستقیم از کلیه دفع می شود.

۳- راه سوم شامل تغییراتی در مسیر واکنش اکسیداسیون بیلی روبین است که تولید آن بنظر بوسیله کبد و کلیه بدون احتیاج به کوآنزیم گاسیون دفع می شود.

متغیرهایی از قبیل: طول موج (که در بالا توضیح داده شد) و تعداد لامپها (فتوتراپی استاندارد ۸ لامپ دارد)، فاصله لامپها (۲۰-۱۵ cm)، سطح تماس بیشتر (هر چه که سطح تماس بیشتر باشد فتوتراپی مؤثرتر است) در فتوتراپی نقش دارند.

اهم عوارض فتوتراپی عبارتند از: افزایش درجه حرارت، دهیدراتاسیون، مدفوع مختصر شل تر، آسیب به شبکه که باید چشمان در زیر فتوتراپی بسته باشد و احتمالاً تأثیرات ناخواسته بر DNA (که بایستی ناحیه ژنتیال پسران در زیر فتوتراپی پوشیده باشد).

تشخیص زردی

معمولاً زردی از صورت شروع میشود و با افزایش سطح سرمی به سمت شکم و سپس پاها پیشروی می کند (صورت حدود ۵ mg/dl قسمت میانی شکم حدود ۱۵ mg/dl، کف پاها حدود ۲۰ mg/dl). اما برای تخمین سطوح خونی نمی توان بر آن تکیه کرد و باید اندازه گیری بیلی روبین سرم صورت گیرد.

پروسه درمان

هدف از درمان هیپربیلی روبینمی جلوگیری از تجمع بیلی روبین در مغز است که منجر به کرنیکتروس می شود. دو شیوه درمان مؤثر، فتوتراپی و تعویض خون است.

الف - فتوتراپی

بیلی روبین حداکثر جذب را در طیف آبی (۴۲۰-۵۰۰ نانومتر) دارد. باین وجود نورهای وسیع الطیف سفید، آبی، آبی با طیف باریک (آبی سوپر) و سبز در کاهش سطوح بیلی روبین مؤثر هستند.

مکانسیم های عمل فتوتراپی عبارتند از:

۱- اولین و مهمترین راه فتوایزومریزاسیون است که سبب تبدیل Z ، Z و Z بیلی روبین طبیعی و سمی به ایزومر فضایی

همچنین با استفاده از Stateflow می توان دیاگرام های جریان (بدون حالت) را نیز بازنمایی کرد. Stateflow یک بلوک در مدل Simulink است. جمع بلوک های Stateflow در مدل Simulink یک ماشین Stateflow نامیده می شود. علاوه بر این Stateflow بازنمایی سلسله مراتبی (Hierarchy)، موازی بودن (parallelism) و تاریخچه (History) را ممکن می سازد. طراحی مدل یک سیستم با بهره گیری از Simulink و تعامل آن با Stateflow را می توان به دو بخش اساسی: طراحی Stateflow و طراحی Simulink تقسیم کرد. لازم به ذکر است طراحی دقیق این دو مرحله مستلزم شناخت کافی از سیستم و عملکرد آن می باشد. اکنون که در قسمت قبلی، بیماری زردی در نوزاد به حد کافی جهت مدل سازی و شبیه سازی آن توضیح داده شد، می توان ابتدا بخش Stateflow و سپس تعامل آن با Simulink را طراحی نمود. در این بخش state ها با توجه به پروسه درمان بیماری بصورت ذیل تعریف می شوند:

طراحی بخش Stateflow

- ۱- Newborn (نوزاد)
- ۲- Diagnosis (تشخیص : تعیین وزن)
- ۳- Term Newborn (نوزاد رسیده)
- ۴- Diagnosis (تشخیص ۱ : تعیین سلامت نوزاد زرد)
- ۵- Jbowhn (Jaundice but otherwise healthy)
- ۶- neonate (نوزاد زرد سالم)
- ۷- Healthy (سلامت کامل)
- ۸- Healthy-on (نشانگر سلامت کامل)
- ۹- Critical (بحرانی)
- ۱۰- Pre Healthy (پیش از سلامت کامل)
- ۱۱- Pre Healthy – on (نشانگر پیش از سلامت کامل)
- ۱۲- Kernicterus (صدمات به سیستم عصبی)
- ۱۳- Alarm (ارسال خطر به پرستار)
- ۱۴- Alarm (ارسال خطر به پزشک)
- ۱۵- Jin (Juandice illness neonate : نوزاد زرد بیمار)

طراحی بخش Simulink

- ۱- د/دگان (data) شامل ورودیهای:
- Call-Doctor (فعال بودن ارسال خطر به پزشک)

برای هر نوزاد حد بحرانی برای تعویض خون باید تعیین شود که بطور خلاصه در نوزاد رسیده سالم حدود ۲۵mg/dl در نظر گرفته می شود و برای نوزادان نارس ۱٪ وزن برحسب g حد تعویض خون آنها می باشد برای نوزاد رسیده یا نرسی که علاوه زردی دارای مشکلی از قبیل: آسیفکسی، اسیدوز، هیپوکسمی، هیپوترمی، هیپوآلبومینمی، مننژیت، IVH (خونریزی داخل بطنی)، همولیز، هیپوگلسیمی است که در این صورت به آن نوزاد بیمار اطلاق می شود، حد تعویض خون در نوزادان رسیده ۲۰ mg/dl و در نوزادان نارس (۲- وزن $\times 0.1$) در نظر گرفته می شود و معمولاً با رسیدن بیلی روبین به ۷۰-۵۰٪ حد تعویض، فتوترپی شروع می شود.

طراحی سیستم

در این قسمت ابتدا طراحی بخش stateflow سپس طراحی بخش simulink توضیح داده می شود. Stateflow یک طرح گرافیکی و ابزار توسعه یافته ای جهت کنترل و منطق سرپرستی است که در تعامل با Simulink استفاده می شود [۴]. با بهره گیری از Stateflow می توان:

- × بطور بصری مدل کرد و سیستم های واکنش دار مختلط را براساس تئوری ماشین حالت نهایی (Finite state machine) شبیه سازی نمود.
- × رفتار سیستم های کنترل با سرپرستی قطعی را طراحی و توسعه داد.
- × براحتی طرح را اصلاح کرد، نتایج را ارزیابی نمود و رفتار سیستم را در هر مرحله از طرح تأیید نمود.
- × از منافی که در کنار Matlab و محیط Simulink بودن به مدل می دهد، برای شبیه سازی و آنالیز سیستم بهره گرفت.
- Stateflow بیانهای واضح و مختصر از رفتار سیستم مختلط را با استفاده از تئوری ماشین حالت نهایی، ملاحظات دیاگرام جریان و دیاگرام های انتقال - حالت (Transition-State) که همگی در دیاگرام Stateflow قرار دارند، ارائه می دهد.
- stateflow از ملاحظات گوناگون ماشین حالت نهایی که بوسیله Harel [۳] اثبات شد، استفاده می کند.
- با استفاده از Stateflow، دیاگرام های Stateflow بوجود می آیند. یک دیاگرام Stateflow بازنمایی گرافیکی یک ماشین حالت نهایی است که در آن حالتها و انتقالها بلوکهای ساختاری اساسی سیستم را می سازند.

HPY و MNG و IVH)، بعنوان ورودی به مدل اعمال گردید. خروجی میان برنامه (خروجی اولیه است که در این وضعیت به پرستار یا پزشک معالج فرصت انجام عملیات میان برنامه بر حسب واحد زمانی درمان داده می‌شود) و خروجی نهایی (وضعیت نهایی نوزاد در انتهای پروسه درمان یا عدم درمان) مدل در جدول ۱ آمده است. با توجه به اظهار نظر متخصصین نوزادان، نتایج حاصل با پروتکل‌های درمانی معتبر که هم اکنون استفاده می‌شوند، مطابقت کامل دارد.

بحث و نتیجه‌گیری

نحوه درمان زردی نوزادان، مستلزم شناخت کافی از علل بروز و شرایط فعلی نوزاد است. بهره‌گیری از Stateflow همراه Simulink در کنار جعبه ابزار Matlab بمنظور مدل سازی پروسه درمان این بیماری می‌تواند بعنوان ابزار کارآمدی در جهت تشخیص دقیق و سریعتر و اتخاذ شیوه درمان بهینه مطرح شود.

شرایط فعلی نوزاد، نوع تشخیص پزشک و انتخاب شیوه درمان را در این نوع مدل سازی می‌توان بصورت State و ارتباط بین آنها و تأثیر پذیری از ورودیهای مختلف بیان نمود و همچنین با مشخص شدن خروجیها و سایر پارامترهای مورد نیاز درمان، شیوه درمان را مورد ارزیابی قرار داد.

مراجع

- 1 Behrman. RE, Kliegman. Rm, Arvin AM: Jaundice and Hyperbilirubinemia in the newborn, 16th Edition. Nelson textbook of Pediatrics 2000, P:513-517.
- 2 Tausch.HW, Ballard, RA: Unconjugated Hyperbilibinemia. 7th Edition Avery's Diseases of the newborn, 1998, P:1014-1021.
- 3 Fanaroff. AA, MARTIN. RG: Neonatal Jaundice and Liver Disease. 6th Edition. 1997, P:1343-1439.
- 4 The Math Works, Inc., copyright 1984-2001. Matlab 6.5 - Stateflow - toolbox
- 5 Harel, D., "Statecharts: A visual formalism for complex systems", science of computer programming 8, 1987.

- Kernicterus (سنسور تعویض خون)
- Alarm-ative (فعال بودن ارسال خطر)
- Phot (فعال شدن فتوتراپی)
- Exchange (فعال شدن تعویض خون)
- Bil (میزان بیلی روبین)
- Weight (مقدار وزن)
- Time (زمان)
- (Meningitis) MNG
- (IntraVentricular Hemorrhage) IVH
- (Hemolysis) HMY
- (Hgpolycemia) HPY
- Health-ind (فعال بودن نشانگر سلامت کامل)
- دیتای ثابت : t.sample (مقدار تأخیر)
- ۲- وقایع، شامل محلیهای (Local)
- Alert (پیغام خطر جهت پرستار)
- Heal (پیغام سلامت کامل)
- Pheal (پیغام پیش سلامت)
- Warn (پیغام خطر جهت پزشک)
- ۳- وقایع شامل ورودی :
- Function-call Generator (مولد تأخیر)
- ۴- وقایع شامل خروجیهای :
- call-Nurse (ارسال پیغام خطر به پرستار)
- Call-Doctor (ارسال پیغام خطر به پزشک)
- Health (نشانگر سلامت کامل)
- Prehealth (نشانگر پیش سلامت)

پیاده سازی مدل Stateflow

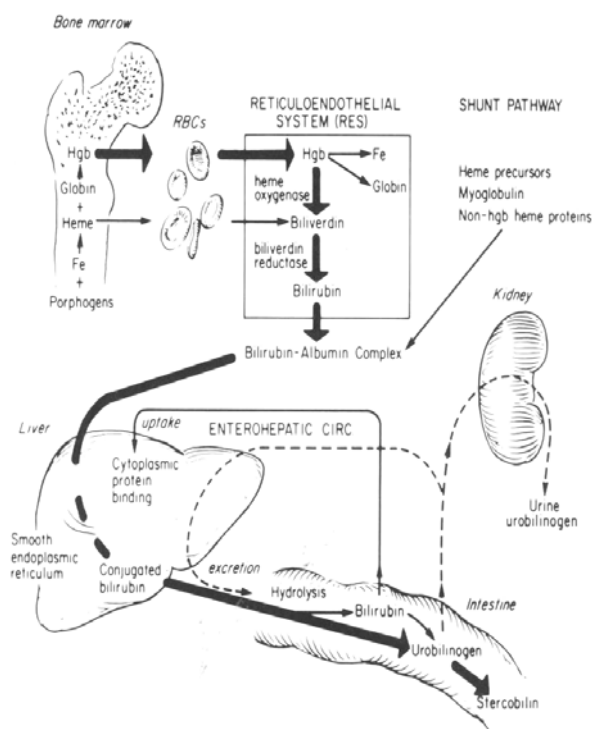
مدل ارائه شده جهت پروسه درمان زردی نوزاد مطابق شکل ۲ (در فضای Simulink) و شکل ۳ (در فضای Stateflow) پیاده سازی گردید.

نتایج

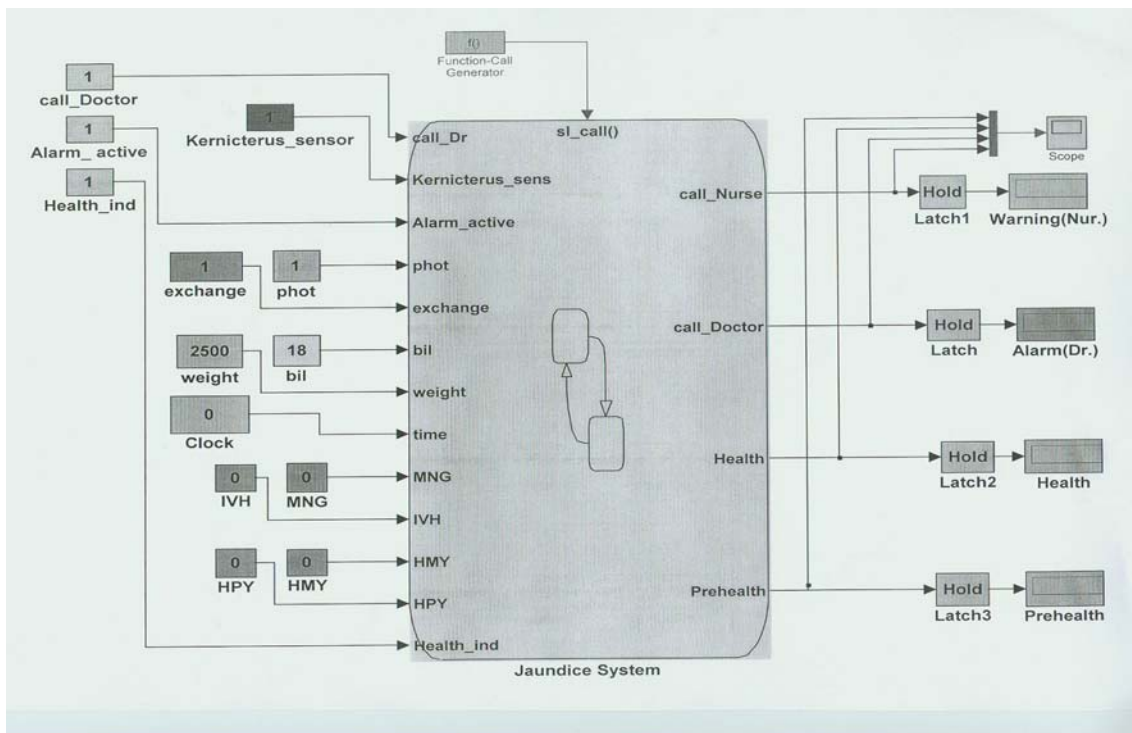
بمنظور بررسی صحت مدل سازی، تعداد ده بیمار با ویژگی‌های مربوط به وزن، بیلی روبین و پارامترهای نوزاد بیمار (HMY و

جدول ۱ - نتایج حاصل از پیاده سازی مدل stateflow

خروجی نهایی	خروجی میان برنامه	عملیات میان برنامه	عملیات آغازین درمان	وضعیت بیمار ورودی			ویژگیها / ردیف
				یکی از پارامترهای نوزاد بیمار	بیلی روبین mg/dl	وزن (g)	
سالم	پیش سالم	فتوتراپی	تعویض خون	-	۲۶	۲۷۰۰	بیمار اول
سالم	-	-	فتوتراپی	-	۲۳	۲۷۰۰	بیمار دوم
سالم	-	-	فتوتراپی	+	۱۸	۲۷۰۰	بیمار سوم
سالم	پیش سالم	فتوتراپی	تعویض خون	+	۲۲	۲۷۰۰	بیمار چهارم
ارسال پیام خطر به پرستار یا پزشک	-	-	-	-	۲۶	۲۷۰۰	بیمار پنجم
سالم	پیش سالم	فتوتراپی	تعویض خون	-	۲۰	۱۸۰۰	بیمار ششم
سالم	-	-	فتوتراپی	-	۱۷	۱۸۰۰	بیمار هفتم
سالم	پیش سالم	فتوتراپی	تعویض خون	+	۱۷	۱۸۰۰	بیمار هشتم
سالم	-	-	فتوتراپی	+	۱۵	۱۸۰۰	بیمار نهم
ارسال پیام خطر به پرستار یا پزشک	-	-	-	+	۱۷	۱۸۰۰	بیمار دهم

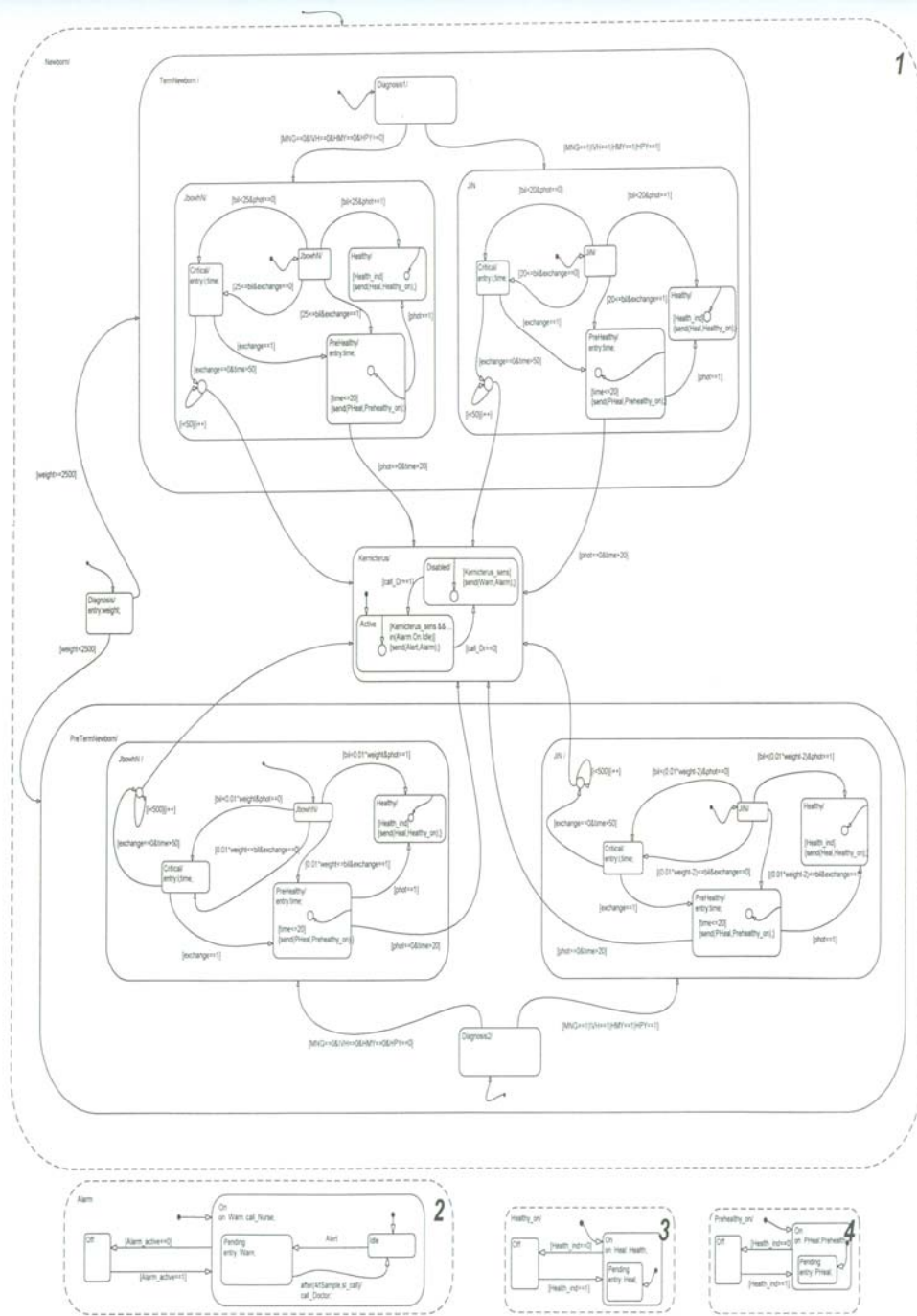


شکل ۱ - چرخه تولید، انتقال و متابولیسم بیلی روبین



شکل ۲- پروسه درمان بیماری زردی در فضای Simulink

Archive 01



Printed 04-Nov-2003 12:36:38

شکل ۳ - پروسه درمان بیماری زردی در فضای Stateflow