

## شناسایی چرخه حدی تیروئید در داده های واقعی

آرta امیر جمشیدی<sup>۱</sup>، غلامرضا رکنی لموکی<sup>۱\*</sup>

<sup>۱</sup> آزمایشگاه تحقیقاتی پیشرفته سیستم های زیستی و سرطان، دانشکده ریاضی، آمار و علوم کامپیوتر، دانشکده علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران

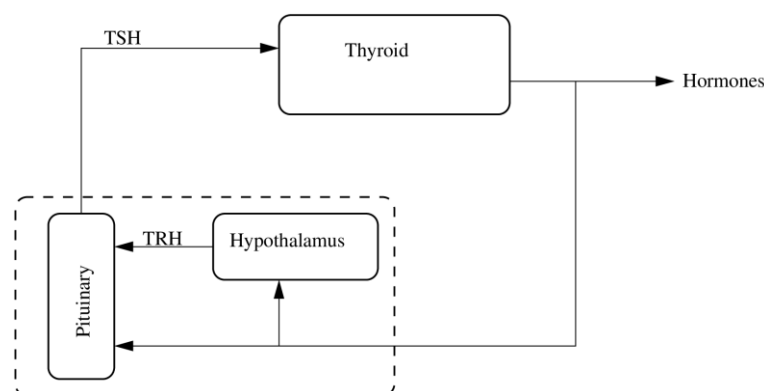
\* نویسنده مسئول: rokni@ut.ac.ir

**چکیده:** بر اساس شبیه سازی های انجام شده از مدل بعد بالای تیروئید، ارائه شده در کارهای قبلی، تصویر عملکرد عادی تیروئید در صفحه ی دو بعدی  $T_3$  و  $T_4$ ، یک خم بسته محدب است که چرخه حدی تیروئید خوانده می شود. این چرخه حدی، که از نظر دینامیکی پایدار مجانبی سراسری است، بسیاری از جزییات مربوط به دینامیک تیروئید را بیان می کند. در این مقاله، چرخه های حدی تیروئید با استفاده از الگوریتم های محاسباتی پیشنهادی، در داده های واقعی برای افراد سالم و بیمار شناسایی می شوند. این داده ها از آزمایشهای استاندارد بدست آمده اند و شامل دو دسته اند. دسته نخست شامل افرادی است که بدون بیماری مرتبط یا موثر بر عملکرد تیروئید گزارش شده اند. چرخه حدی این دسته را مبنای مقایسه سایر حالت ها قرار داده ایم. دسته دوم افرادی که با بیماری مرتبط یا موثر بر عملکرد تیروئید گزارش شده اند، که نشان دهنده دو نوع کلی کم کاری و پرکاری تیروئید هستند. با مقایسه چرخه های حدی، منشاء احتمالی این اختلالات در دو چارچوب سرکوب ید برداری و مشکل ماشینی داخلی تیروئید تشخیص داده شده اند.

**کلید واژه ها:** داده های واقعی تیروئید، چرخه حدی، الگوریتم، ویژگی های هندسی

### ۱- مقدمه

در زمینه عملکرد نامناسب تیروئید مطالعات وسیعی صورت گرفته است [4]. برای افراد مراجعه کننده، کمیت های سه هورمون اساسی تیروئید  $T_3$ ،  $T_4$  و TSH، مطابق با استانداردهای آزمایشگاهی مورد ارزیابی قرار می گیرند. بر این اساس، مدلی که این سه کمیت را در بر گیرد، حائز اهمیت است. مدلسازی ریاضی تیروئید به نیمه نخست سده بیستم میلادی برمیگردد. در مدل های اولیه وجود سازوکارهای نوسانی از جمله نوسان-آرامش، تشخیص داده شد [1]. در سده بیست و یکم میلادی، مقوله فیدبک، که پیش از این در تیروئید شناخته شده بود با دقت قابل توجهی مورد مطالعه قرار گرفت [2]، [3]. بدین ترتیب، ساختن مدلی که در آن سه کمیت مهم تیروئید، به عنوان یک زیر سیستم قابل مطالعه باشند، امکان پیوند یافته های شبیه سازی شده با داده های واقعی را فراهم می کند. برای ساختن چنین مدلی برای تیروئید، نمودار بلوکی تیروئید، به صورت شکل ۱ رسم شده است.



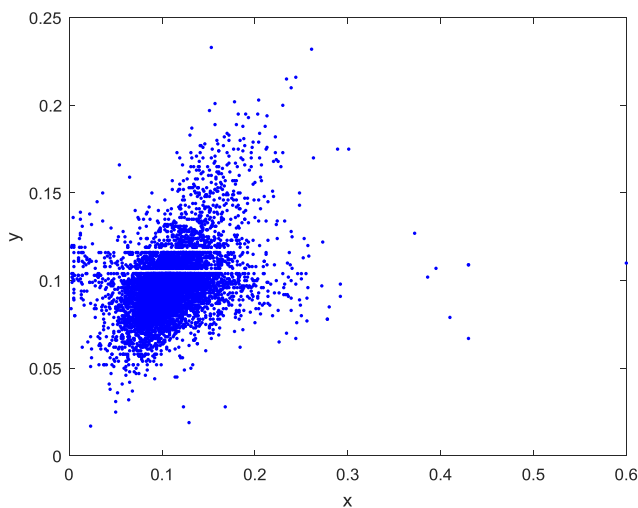
شکل ۱: هورمون های خروجی تیروئید، به عنوان فیدبک وارد مجموعه هیپوفیز-هیپوتالاموس می شوند. هورمون TRH سیگنال هیپوتالاموس را به هیپوفیز می رساند و در نهایت سیگنال فیدبک از طریق هورمون TSH از این مجموعه به تیروئید وارد می شود. این سیستم فیدبک وظیفه تنظیم عملکرد و کنترل موضعی تیروئید را بر عهده دارد.

بر اساس نمودار شکل ۱، مدلی موضعی برای تیروئید در قالب یک دستگاه معادلات دیفرانسیل مرتبه ۲۳ با ۶۰ پارامتر در [5] ارائه شده است. یکی از جنبه های مهم مدل ارائه شده نشان دادن وجود چرخه ای حدی در عملکرد عادی تیروئید است. در ضمن، نشان داده شد که در حالت عملکرد غیر عادی، تا محدوده بسیار وسیعی از عمق و وسعت بیماری ها، تیروئید ساختار چرخه حدی را نگه می دارد، هر چند مشخصات هندسی آن تغییر می کند. افزایش شدت بیماری ممکن است علاوه بر تغییر مشخصات هندسی، منجر به تغییر در توپولوژی رفتار تیروئید گردد. در چنین وضعیتی، امکان رخ دادن آشوب وجود دارد. استوار بودن تیروئید در نگهداری چرخه حدی، در برابر دامنه قابل قبولی از اختلال وارده به بدن، به ابزاری برای کنترل

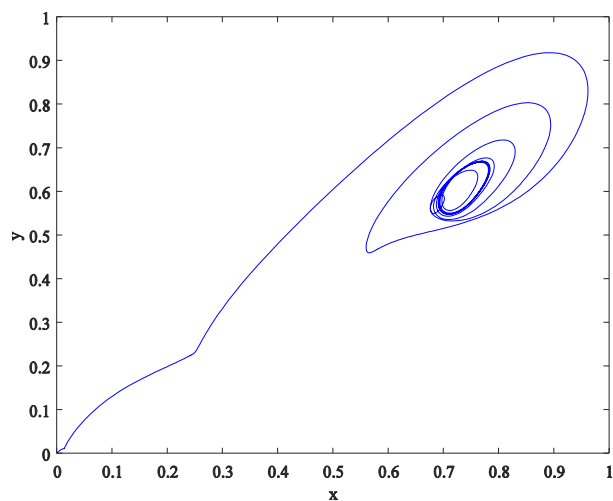
تیروئید تبدیل می شود. بر این اساس، تمرکز بر کنترل موضعی چرخه حدی، منجر به کنترل پاره ای موضعی تیروئید، و در پی آن، به کنترل فعالیت های مرتبط با هورمون های تیروئید منجر خواهد شد. این مقاله در چند بخش به صورت زیر تنظیم شده است. در بخش ۲ به بیان مختصر جزییات مربوط به شبیه سازی مدل سازی [5] می پردازیم. در این بخش داده های خام مربوط به زیر سیستم T3-T4 برگرفته از مرجع [6] معرفی خواهند شد. در بخش ۳، الگوریتمی برای شناسایی چرخه های حدی برای داده های واقعی ارائه می گردد. در بخش ۴ نتیجه گیری و توضیحات تکمیلی ارائه شده است.

## ۲- شبیه سازی مدل تیروئید

مدل ریاضی جامع برای تیروئید در قالب یک دستگاه معادلات دیفرانسیل مرتبه ۲۳ با ۶۰ پارامتر در [5] ارائه گردید و نشان داده شده است که عملکرد طبیعی تیروئید در قالب یک چرخه حدی صورت می پذیرد. در میان این ۲۳ متغیر اصلی و مهم در مدل سازی تیروئید، سه متغیر  $T4+T3$ ،  $TSH$  و از منظر اندازه گیری اهمیت پیدا می کنند. زیرا اندازه گیری غلظت این سه هورمون، که به ترتیب با  $x$  و  $y$  و  $u$  نشان داده می شوند، بخشی از آزمایشهای استاندارد تیروئید است. بدین ترتیب تصویر چرخه حدی تیروئید از فضای ۲۳ بعدی به فضای ۳ بعدی  $(x, y, u)$  و یا فضای دو بعدی  $(x, y)$  با هدف مقایسه با داده های آزمایشگاهی معقول به نظر می رسد. این پرسش پیش می آید که در عمل، تصویر چنین چرخه حدی در فضای دو بعدی  $(x, y)$  چگونه است. بر اساس مدل سازی [5]، تصویر چرخه حدی نرمال برای تیروئید به صورت شکل ۲ (الف) است که در آن صورتی بیضی شکل دارد و با نماد  $LC$  نشان داده می شود.



(ب)



(الف)

شکل ۲: (الف) یک مدار نمونه بدست آمده از شبیه سازی کامپیوتری و همگرایی به چرخه حدی در صفحه تصویر دو بعدی  $(x, y)$ . محور افقی  $x$  کمیت T3 و محور عمودی  $y$  کمیت T4 را نشان می دهند. (ب) داده های گزارش شده در [6] شامل داده های افرادی که با/بدون نوعی بیماری مرتبط یا موثر بر عملکرد تیروئید گزارش شده اند.

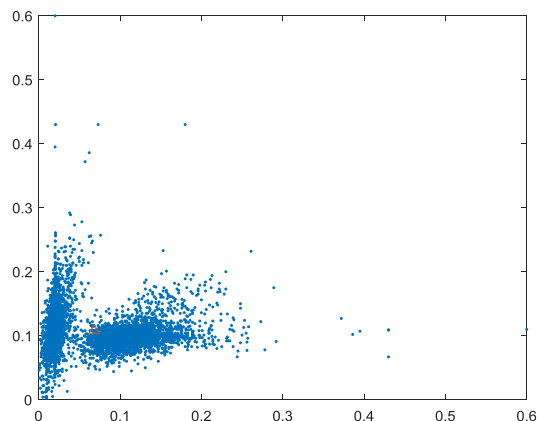
لازم به ذکر است که، این چرخه حدی پایدار مجانبی موضعی است، به عبارت دیگر، برای یک گوی باز به صورت  $B(0, r)$ ، حول مبدا صفحه  $(x, y)$  داریم:

$$\forall x \in \{(x, y), x \geq 0, y \geq 0\} \cap B(0, r) \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} \text{dist}((x(t), y(t)), LC) = 0 \quad (1)$$

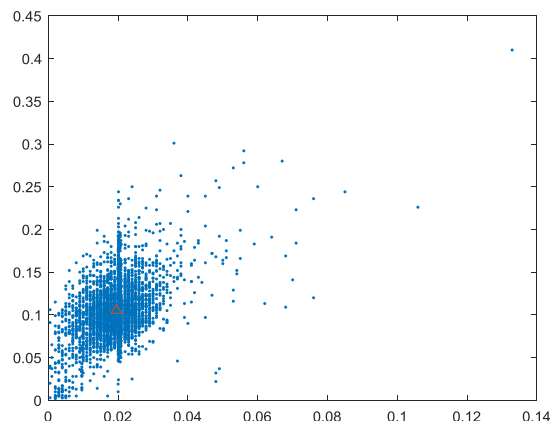
چرخه حدی تیروئید یک شیء فشرده و ناوردای تکین، و از نظر توپولوژیکی تنهاست. ممکن است به این نکته توجه شود که آیا سایر متغیر های تیروئید تغییراتی قابل قبول دارند یا نه. در این مطالعه از نظریه کنترل پاره ای استفاده شده است. طبق شبیه سازی های انجام شده، سایر متغیر ها، دارای شرایط مورد نیاز برای برآورده شدن کنترل پذیری پاره ای مورد نظر می باشند.

## ۳- محاسبه چرخه حدی بر اساس داده های واقعی

شکل ۳ نشان دهنده داده های برگرفته از [6] در فضای دو بعدی  $(x, y)$  است. در شکل ۳ (الف) داده های مربوط به افرادی که بدون بیماری مرتبط یا موثر بر عملکرد تیروئید گزارش شده اند و در شکل ۳ (ب) داده های افرادی که با نوعی بیماری مرتبط یا موثر بر عملکرد تیروئید گزارش شده اند ترسیم گشته اند. فرض ارگودیسیتی را برای این داده ها در نظر می گیریم. این فرض، به طور مختصر، بیان می دارد که متوسط گیری روی فضا و متوسط گیری روی زمان نتایج مشابهی بدست می دهند. در این مدل، افراد کمیت فضایی و ساعت شبانه روزی کمیت زمانی محسوب می شود. بر اساس فرض ارگودیسیتی، داده های گزارش شده برای شناسایی چرخه های حدی استفاده می شوند.



(ب)



(الف)

شکل ۳: نمودار داده ها در فضای دو بعدی  $(x, y)$ . محور افقی کمیت  $x$  (غلظت  $T3$ ) و محور عمودی کمیت  $y$  (غلظت  $T4$ ) است. واحد های این محورها  $nmol/L$  است. الف) داده های مربوط به افرادی که بدون بیماری مرتبط یا موثر بر عملکرد تیروئید گزارش شده اند. ب) داده های افرادی که با نوعی بیماری مرتبط یا موثر بر عملکرد تیروئید گزارش شده اند.

با توجه به این که این مجموعه از داده ها، به صورت پراکنده جمع آوری شده اند، نمی توان از سازوکار های مربوط به مدار ها و حد معادله <sup>(۱)</sup> استفاده کرد. با توجه به عدم وجود ترتیب زمانی میان نقاط شکل ۳، نیازمند روشی هستیم که بر اساس آن چرخه حدی  $LC$  شنایی شود. برای این منظور به ویژگی های دینامیکی شکل ۲ می پردازیم.

الف) چرخه حدی  $LC$  صورتی بیضوی دارد و رباینده موضعی است.

ب) مدارها در اطراف و درون چرخه حدی متراکم تر هستند.

بر اساس این دو ویژگی بدست آمده از دینامیک در یک همسایگی چرخه حدی  $LC$ ، الگوریتمی برپایه هیستوگرام و ترازهای تراکمی به شرح زیر، پی ریزی می کنیم.

(۱) ساخت هیستوگرام بر اساس چگالی نقاط در واحد سطح

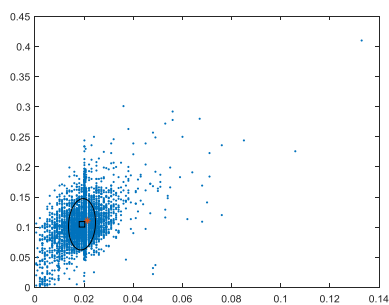
(۲) ساخت تراز های چگالی نقاط

(۳) یافتن تراز مناسب برای چرخه حدی

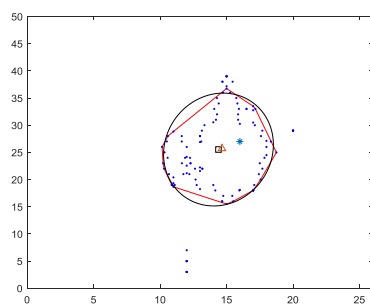
(۴) یافتن پوش کوژ داده های متراکم

(۵) آشکارسازی یک بیضی، بر اساس داده های موجود در تراز مناسب یا پوش کوژ بدست آمده، به عنوان چرخه حدی شناسایی شده

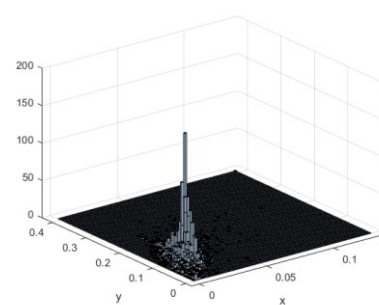
بر اساس محاسبات مربوط به الگوریتم بالا، چرخه حدی تیروئید مربوط به داده های شکل ۳ (الف)، در شکل ۴ ترسیم شده اند. در یافتن چرخه حدی در این وضعیت، به دلیل تراکم جفتی داده ها (شکاف موجود در داده ها)، از روش پوش کوژ استفاده شده است.



(پ)



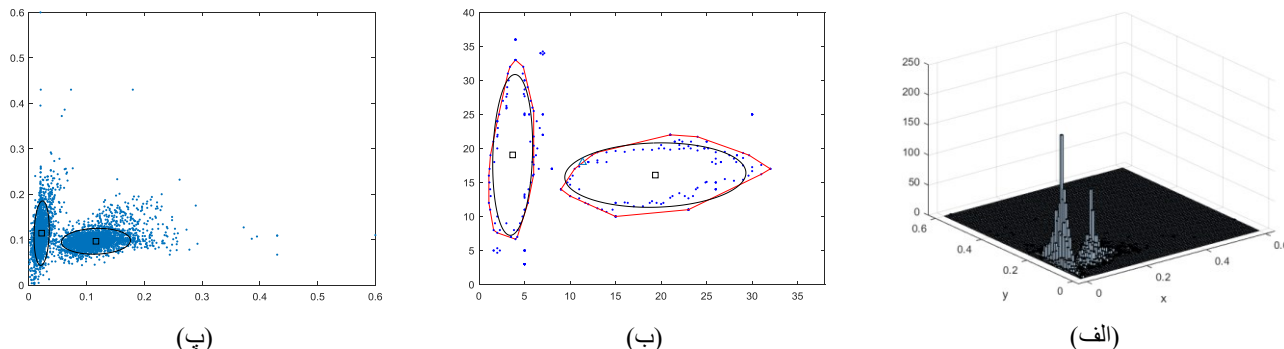
(ب)



(الف)

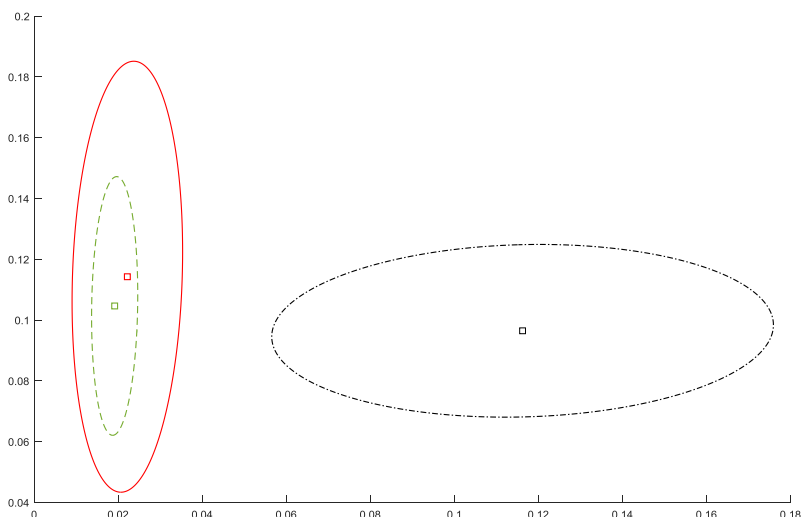
شکل ۴: الف) هیستوگرام داده ها، ب) تراز تراکمی مربوطه و پوش کوژ آن، پ) ترازها و بیضی آشکار شده، برای داده های شکل ۳ (الف) مربوط به افرادی که بدون بیماری مرتبط یا موثر بر عملکرد تیروئید گزارش شده اند.

بر اساس محاسبات مربوط به الگوریتم بالا، چرخه حدی تیروئید مربوط به داده های شکل ۳ (ب)، در شکل ۵ ترسیم شده اند. در یافتن چرخه حدی در این وضعیت از داده های موجود در تراز تراکمی چرخه حدی استفاده شده است.



شکل ۵: (الف) هستوگرام داده ها، (ب) تراز تراکمی مربوطه، (پ) بیضی آشکار شده، برای داده های شکل ۳ (الف) مربوط به افرادی که با بیماری مرتبط یا موثر بر عملکرد تیروئید گزارش شده اند.

همانطور که از نتایج شکل ۴ مشاهده می شود، چرخه حدی نرمال مطابق با شبیه سازی انجام شده در شکل ۲ (الف)، به صورت یک بیضی می باشد. شکل ۴ (پ) که داده های افراد بدون گزارش بیماری مرتبط یا موثر بر تیروئید را نشان می دهد، دارای چرخه حدی به صورت یک بیضی قائم با اندکی تمایل به سمت راست (زاویه قطر بزرگ اندکی کوچکتر از ۹۰ درجه) می باشد. علت تفاوت زاویه میل بیضی شکل ۴ (پ) با پیش بینی شبیه سازی شده در این حقیقت نهفته است که سلامت عملکرد تیروئید از نظر بالینی محدوده ای دارد و افراد نزدیک به مرز پایین نیز بدون گزارش بیماری فرض می شوند درحالی که نمودار شکل ۲ (الف) مربوط به افراد سالم نزدیک بالای محدوده سلامت می باشد. نتایج شکل ۴ (پ) نشان می دهد که الگوریتم ارائه شده توان ارزیابی درجه سلامت افراد را نیز دارد. چرخه های حدی مربوط به داده های شکل ۳ (ب) در شکل ۵، دو گروه افراد با عملکرد غیر سالم تیروئید را نشان می دهند.



شکل ۶: مقایسه چرخه های حدی تشخیص داده شده در شکل ۴ و شکل ۵. الف: چرخه حدی، مربوط به داده های افراد بدون گزارش بیماری مرتبط یا موثر بر تیروئید (خط چین سبز). مکان و اندازه آن مبنای مقایسه ماست. ب: چرخه حدی، مربوط به دسته اول داده های افراد با گزارش بیماری مرتبط یا موثر بر تیروئید (خط پر قرمز)، تقریباً در مکان مناسب قرار دارد ولی اندازه آن نامناسب است. پ: چرخه حدی، مربوط به دسته دوم داده های افراد با گزارش بیماری مرتبط یا موثر بر تیروئید (خط نقطه سیاه)، در مکان نامناسب قرار دارد و اندازه آن نیز نامناسب است.

تیروئید به عنوان یک ماشین پیچیده، از دیدگاه کارکرد، بر اساس کیفیت مواد اولیه ورودی، کیفیت کنترل و کیفیت ماشین مورد بررسی قرار گرفته است [8]. بر این اساس هر مشکلی در تیروئید به پایین بودن یکی از این سه کیفیت مربوط می گردد. در شکل ۶، مجموعه چرخه های حدی بدست آمده در کنار هم ترسیم شده و قابل مقایسه اند. در بدن انسان سطح غلظت هورمون T4 بیشتر از غلظت هورمون T3 است. به همین دلیل در چرخه حدی عادی (مدل شبیه سازی شده) شکل ۲ (الف) و چرخه حدی مربوط به داده های افراد بدون گزارش بیماری (بیضی محاسبه شده با الگوریتم) در شکل ۴ (پ)، که در شکل ۶ با خط چین سبز نشان داده شده است، قطر بزرگ در جهت محور عمودی است و قطر کوچک در جهت افقی. از منظر

دیگر، سازوکار ید برداری (deiodinase)، با حذف ید از  $T_4$  منجر به تولید  $T_3$  می شود. این بخش از فرایند ید برداری در کارکرد عادی تیروئید نقشی اساسی دارد. ید برداری مولفه های دیگری نیز دارد که مورد بحث این مقاله نیست. در ادامه به توصیف چرخه های شناسایی شده در دو گروه ناسالم شکل ۵ می پردازیم.

گروه اول با چرخه حدی به صورت یک بیضی عمودی (خط پر قرمز) با قطر های افقی و عمودی بزرگتر نسبت به قطر های چرخه حدی داده های بدون گزارش بیماری (خط چین سبز) هستند. در این گروه عملکرد غیر عادی مربوط به اندازه پایین تر از کمترین مقدار نرمال  $T_3$  و  $T_4$  در ساعات تقریباً مشابه و اندازه بالاتر از بیشترین مقدار نرمال  $T_3$  و  $T_4$  در دیگر ساعات تقریباً مشابه، در طی فعالیت روزانه می باشد. نتیجه آن عدم آرامش و فعالیت بدنی نامناسب است. در مجموع به این دلیل که  $T_3$  بیشترین فعالیت را در بدن دارد، این وضعیت (پایین تر از سطح عادی بودن غلظت  $T_3$  در نیمی از فعالیت روزانه، و تجربه کم کاری تیروئید در این ساعات برای بدن) ممکن است موجب افزایش غیر عادی وزن گردد. بزرگتر بودن دامنه  $T_4$  نسبت به دامنه  $T_3$  برای این دسته از داده ها ممکن است نشان دهنده این باشد که تبدیل  $T_4$  به  $T_3$  (سازوکار ید برداری) دچار مشکل است. منشاء چنین مشکلی در ید برداری معمولاً ناشی از عواملی مانند (و نه محدود به) وجود نوعی عفونت موضعی، عفونت سیستمی، اثرات جانبی داروها، و یا سرطان می باشد. داده های در دسترس احتمال وجود چنین پدیده ای را نشان می دهند. با فرض مناسب بودن کیفیت مواد اولیه، از دیدگاه کیفیت نگر [8]، این کارکرد بد تیروئید به پایین آمدن کیفیت کنترل تیروئید مربوط می گردد.

گروه دوم با چرخه حدی به صورت یک بیضی افقی (خط نقطه سیاه) با قطر افقی بسیار بزرگتر نسبت به قطر افقی، و با قطر عمودی اندکی کوچکتر نسبت به چرخه حدی داده های بدون گزارش بیماری (خط چین سبز) می باشد. در مقایسه با داده های بدون گزارش بیماری، در این گروه، عملکرد غیر عادی مربوط به اندازه بیشتر تر از کمترین مقدار نرمال تیروکسین در ساعات مشابه و اندازه بالاتر از بیشترین مقدار نرمال  $T_3$  در دیگر ساعات مشابه می باشد. نتیجه آن، نا آرامی و فعالیت بدنی نامناسب است. در مجموع به این دلیل که  $T_3$  بیشترین فعالیت را در بدن دارد، این وضعیت بالا بودن دامنه  $T_3$  موجب کاهش غیر عادی وزن می گردد. منشاء مشکل این دسته به مکانیزم داخلی تیروئید مربوط می گردد. با فرض مناسب کیفیت مواد اولیه، از دیدگاه کیفیت نگر [8]، این کارکرد بد تیروئید به پایین آمدن کیفیت ماشین تیروئید مربوط می گردد. در این وضعیت، تیروئید نوعی پرکاری را بروز می دهد.

#### ۴- نتیجه گیری

با توجه به عدم دسترسی به سیر زمانی داده های مربوط به تیروئید، روش هندسی یکی از مناسب ترین روشهای دستیابی به چرخه حدی تیروئید است. در این مقاله به روشی برای بدست آوردن چرخه حدی از داده های واقعی پرداختیم. بر اساس الگوریتم به کار گرفته شده، ویژگی های هندسی زیر برای چرخه حدی نرمال/غیر نرمال تیروئید ارائه می شوند: الف) چرخه حدی نرمال یک خم بسته کوژ است. ب) چرخه حدی نرمال تیروئید قابل تقریب با یک بیضی است. پ) مشخصات هندسی این بیضی مانند مکان، زاویه میل و اندازه قطرهای مماس بودن یا غیر عادی بودن چرخه حدی هستند. مشخصات حالت های غیر عادی تیروئید بر اساس قطرهای چرخه حدی، مکان، و زاویه میل به شرح زیر است: ۱) بزرگ بودن یا کوچک بودن اجزای هندسی چرخه حدی تیروئید به معنی تولید هورمون کمتر/بیشتر از حد نیاز در موقعیت زمانی معین است. این پدیده به معنی تغییر ساعت طبیعی تولید هورمون تیروئید و عدم تناسب زمانی با فعالیت های بدن است. ۲) دور بودن از مکان چرخه حدی عادی تیروئید ممکن است به معنی کم کاری دائمی و یا پرکاری دائمی باشد. ۳) تغییر زاویه میل چرخه حدی نشان دهنده نوع بیماری و زمینه ایجاد کننده مشکل در تیروئید است.

#### مراجع:

- [1] L. Danziger, G.L. Elmergreen, The thyroid-pituitary homeostatic mechanism, *Bull. Math. Biophys.*, vol. 18, no. 1, 1956, pp.1-13.
- [2] J. Gross, The dynamic cytology of the thyroid gland, *Int. Rev. Cytol.*, vol. 6, 1957, pp.265-288.
- [3] M.K.-S. Leow, A mathematical model of pituitary-thyroid interaction to provide an insight into the nature of the thyrotropin-thyroid hormone relationship, *J. Theor. Biol.*, vol. 248, no. 2, 2007, pp.275-287.
- [4] A. Hernandez, M.E. Martinez, X.-H. Liao, J. Van Sande, S. Refetoff, V.A. Galton, D.L. St. Germain. Type 3 deiodinase deficiency results in functional abnormalities at multiple levels of the thyroid axis, *Endocrinology*, vol. 148, no. 12, 2007, 5680-5687.
- [5] G.R. Rokni Lamooki, A.H. Shirazi, A.R. Mani, Dynamical model for thyroid, *Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simulat.*, vol. 22, no. 1, 2015, pp.297-313.
- [6] Keel, Knowledge Extraction based on Evolutionary Learning, Thyroid Disease data set, "<https://sci2s.ugr.es/keel/dataset.php?cod=67>", Retrieved on 15 September, 2021.
- [7] A. A. Jamshidi, G. R. Rokni Lamouki, A data driven diagnosis tool for thyroid hormones, *Computers in Biology and Medicine*, vol. 103, pp. 301-311, 2018.
- [8] B. Rousset, C. Dupuy, F. Miot, J. Dumont, Thyroid Manager, Chapter 2-Thyroid Hormone Synthesis and Secretion, MDText.com, Inc., South Dartmouth, MA, 2017.

# Identification of Thyroid Limit Cycle in Real Data

Arta Amir Jamshidi<sup>1</sup> and Gholam Reza Rokni Lamouki<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Advanced Systems Biology and Cancer Research Lab  
School of Mathematics, Statistics and Computer Science, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran

\* Corresponding Author: rokni@ut.ac.ir

**Abstract**— Numerical simulations of the Thyroid model derived in our previous work, demonstrates a two dimensional projection of the Thyroid's normal behaviors on T3 -T4 plan, which reveals a convex curve called a limit cycle. This limit cycle is globally asymptotically stable and explains many aspects of dynamical behavior of Thyroid. In this paper we identify these limit cycles in a real data set that consists of healthy and unhealthy data via numerical algorithms. The data set is collected based on standard lab procedures and consists of various features for people that do and do not have thyroid related illnesses. The second category mostly consists of hyper-hop thyroid illnesses. Comparing the limit cycles of these two categories we have deduced the reasoning behind these illnesses in terms of thyroid's internal machinery or deiodinase inhibition.

**Keywords**—Thyroid Real Data, Limit Cycle, Algorithm, Geometric Properties