

Nörodejeneratif hastalıkların erken tanısında yapay zekâ

Dr. Öğr. Üye. Merve Yüstra Doğan



ABD, Virginia Üniversitesinde makine mühendisliği eğitimi aldı. Kaliforniya Üniversitesi Berkeley'de doktorasını tamamladı (2013). Doğan, 2017 yılından beri İstanbul Medipol Üniversitesi Mühendislik Fakültesinde görev yapmaktadır. Sağlıkta ve özellikle nörolojik hastalıklarda makine ve derin öğrenme uygulamaları üzerinde çalışmaktadır.

Fatma Müberra Yener



Boğaziçi Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nden mezun oldu. Hesaplamalı biyoloji ve biyoenformatik alanında çalışmalara katıldı. Halen derin öğrenme ve tıbbi görüntü işleme üzerine çalışmaktadır.

Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu



1962'de Manisa'da doğdu. 1985'te Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. Nöroloji ihtisası yaptığı Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesinde Nöropsikoloji Laboratuvarı ve Davranış Nörolojisi Konsültasyon Polikliniğini kurdu ve yönetti. 2000 yılından itibaren devlet hizmetinden ayrılarak özel sektörde çalışmaya başladı. Hanoğlu, halen Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır.

Dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen nörodejeneratif hastalıklar, halen teşhis edilmesi zor ve karmaşık hastalıklardır. Yapay zekâ (YZ), bu nörolojik hastalıkların teşhisi, önlenmesi ve tedavisi için dönüm noktası olabilir. Alzheimer, Parkinson, ALS (Amyotrofik Lateral Skleroz), Huntington, epilepsi ve hafif bilişsel bozukluk gibi yaygın hastalıkların erken tespiti için klinikte yardımcı olacak makine öğrenmesi (MÖ) uygulamaları umut vadeci bir şekilde gelişmektedir. Dünyada ve ülkemizde beklenen ortalama yaşam süresinin yükselmesi, nörodejeneratif hastalıkların görülme sıklığını artırmıştır. TÜİK 2019 verilerine göre 65 ve daha yukarı yaştaki nüfusun oranı ise %7,1'den %9,1'e yükselmiştir. Veriler göstermektedir ki 21. yüzyıl bir "yaşlılar yüzyılı" olacaktır.

Ülkemiz de doğal olarak bu sürecin dışında kalmayacaktır. Nörodejeneratif hastalıkların başını çeken Alzheimer hastalığı (AH) yaşlanmanın en korkulan sonuçlarından biri olarak karşımızda durmaktadır. AH 65 yaşın üzerindeki her on kişiden birini ve ilerleyen yaş ile daha da artarak 85 ve üstünde nerdeyse her üç kişiden birini etkiler hale gelmektedir. Bu hastalıklar ülkeler açısından sağlık gider hesaplamalarında maliyeti en hızlı yükselen hastalık gruplarının başında bulunmaktadır. Durum böyle olunca ülkeler bu ekonomik yükü dengeleyebilmek için bu hastalıklara yönelik temel ve klinik çalışmalara öncelikli destek vermektedir (1). Bu konuda örnek olarak AH'yi alırsak fark edilen en önemli sorun geçtiğimiz on yıllarda AH tedavisinin geliştirilmesi için harcanan onca çabaya karşın, hayal kırıklığı yaratan sonuçsuzluktur. AH, halihazırda önde gelen ölüm

nedenlerinden biridir ve hala modifiye edici (hastalığı duraklatıcı ya da geri döndürücü) bir tedavisi yoktur. AH'nin son evresi olan demans evresinde ilaç çalışmalarının sonuçları hayal kırıklığı yaratmıştır ve hastalığı modifiye eden ajanların geliştirilmesine yönelik mevcut yaklaşımlarımız hakkında birçok soruyu gündeme getirmiştir. Ortaya çıkan kanıtlar AH'da sürecin son evresi olan demansın başlamasından yıllar önce hastalığın patofizyolojik süreçlerinin çoktan başladığını göstermektedir. Bu durumda hastalığın son aşamasındaki yani demans gelişmiş olan hastalarda, Alzheimer hastalığının tedavisi için geliştirilmeye çalışılan hastalık sürecinin ilk aşamalarına yönelik ilaçları test etmeye devam etmenin anlamı yoktur (1, 2).

Hem laboratuvar deneylerinin hem son zamanlardaki hayal kırıklığı yaratan



linik ilaç araştırmalarının sonuçları, AH'nin seyrinde daha erken uygulanan tedavi edici müdahalelerin hastalık modifikasyonu sağlama olasılığını artıracak olduğunu göstermektedir. Kardiyak hastalıkların ve kanserin tedavisine benzer şekilde, AH'nin "preseptomatik" veya "preklinik" aşamalarında, önemli bilişsel bozukluğun oluşmasından önce tedavi edilmesi kuvvetle mümkün görünmektedir. "Normal" ya da asemptomatik bireyleri ya da AH'ye ilişkin yüksek risk taşıyan bireyleri ayırt edebilecek yöntemler geliştirilebilirse hiç değilse klinik semptomların başlangıcını geciktirecek tedavi edici ya da önleyici çalışmalar ufukta görünmektedir (3). Bu yaklaşımların önündeki en önemli engel, bu bireylerin erken evrede tanınmasındaki güçlüğüdür. Ancak klinik kohort çalışmaları, AH'nin preklinik dönemi gibi düşünülen hafif bilişsel bozukluk (HBB) kriterlerini karşılamadan yıllar önce tespit edilebilen ve AH demansa ilerlemeyi öngören çok ince bilişsel değişiklikler olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, AH'nin patofizyolojik sürecine sahip bazı yaşlı bireylerin yaşamları boyunca semptomatik hale gelemeyebilecekleri de açıktır. Böylece HBB ve AH demansının preklinik aşamadan klinik aşamalarına ilerlemesini en iyi tahmin eden biyobelirteç ve/veya bilişsel profili daha iyi tanımlamak kritik olacaktır. AH'nin uzun preklinik aşamasını, AH'nin patofizyolojik süreci ile klinik sendromun ortaya çıkışı arasındaki bağlantıyı açıklığa kavuşturabilirsek hastalığı modifiye eden tedaviler için kritik bir fırsat ortaya çıkacaktır (3). Günümüzde işte bu noktada etkili biyobelirteçlerin ortaya konulması konusunda YZ ve MÖ tekniklerinin önemli bir ufuk açacaklarını görmekteyiz.

Geleneksel olarak hastalık tanısı, doktorların klinik verileri önceden belirlenmiş kurallara göre yorumlamasıyla konur. Tanı için kullanılan MÖ uygulamaları önceden tanımlanmış kurallara dayanmaz yani bu kurallara dayanarak oluşturulan statik program komutlarını sırasıyla uygulamaz. Bunun yerine veriler üzerinden yapılan tahminleri ve kararları gerçekleştirmek amacıyla model kurarak çalışırlar. Bu uygulamaların özelliği sunulan iki ayrı sınıf veri (mesela hasta ve sağlıklı birey verileri) arasındaki farkları kendiliğinden tespit etmesi yani öznitelik çıkarımı yapmasıdır. Uygulamayı geliştirmek için girilen veriye eğitim verisi denir. MÖ uygulaması eğitim verisinin içerdiği sınıflar arasındaki farklılıkları saptar ve bunları öğrenir. Bu farklılıklar içerisinde doktorların bariz olarak göremeyebileceği nitelikler ve karmaşık ilişkiler de bulunabilir. Uygulama, eğitim verisinden yapılan çıkarımlarla sonradan gösterilen yeni bir bireyin verisinin hangi sınıfa ait olduğunu tahmin eder yani tanı koyar. MÖ uygulamalarından beklediğimiz, yaptığı bu çıkarımlarla klinikte doktorların teşhis koymasına yardımcı olması ve hatta nihai olarak hastalık belirtileri tezahür etmeden önce bile hastalığı teşhis edebilmesidir. Son yıllarda makine öğrenmesi, tıbbi uygulamalar ve bilimsel araştırma bağlamında geniş bir çerçevede tartışılmaktadır.

Hastalıklara Göre Gelişmeler

Son on yılda gelişmiş makine öğrenmesi algoritmalarının ve büyük veri kaynaklarının ortaya çıkması, YZ yaklaşımlarının çokça kullanılmasına neden oldu. Bu da bilimsel yayınların katlanarak büyümesiyle sonuçlandı

Umut vadeden olumlu yönlerine rağmen, nörodejeneratif hastalık verilerine makine öğrenmesi algoritmaları kurmak ve uygulamak konusunda hala birtakım sınırlamalar ve zorluklar mevcuttur. En önemli sınırlama, verilerin kendisiyle ilgilidir. Makine öğrenmesi modelleri deneyimden öğrenir ve sadece eğitim verileri kadar güçlüdür. Pek çok hastalık için yeterince büyük veri kümelerinin, özellikle çok boyutlu hasta verilerinin eksikliği, makine öğrenmesinin uygulanmasının önünde bir engeldir. Hasta veri setleri tipik olarak sadece onlarca veya yüzlerce hastadan oluşur.

(4). YZ beyin görüntüleme ve hesaplamalı sinir bilimleri alanında artan bir ilgi gördü. AH tanısı üzerinde yapılan ilk çalışmalarda, araştırmacılar kendi veri kümelerini ve zamanlarının en iyi çalışan bilgisayarlı görü tekniklerini kullanmışlardır (5). Örneğin ilk çalışmalardan, destek vektör makineleri (DVM) kullanılarak yapılan bir araştırmada %89 oranında doğru tanı yapılmıştır. 2008 yılında ADNI (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*) veri kümesinin açık erişimli bir şekilde paylaşılması çok önemli bir gelişmedir (6), bu sayede yapılan çalışmalar çeşitlenmiş ve hızlanmıştır. AH tanısı ve alt tiplerinin tespiti için pek çok sınıflandırma çalışmaları yapılmıştır. Derin öğrenme yöntemiyle yapılan çoklu sınıflandırma modellerinde %98 doğruluk oranlarına ulaşılmıştır (7).

Parkinson hastalığının tanısı ise daha karmaşıktır. Parkinsonlu hastalar yaygın bir şekilde disfoniden mustarip olduğundan önceleri hastanın sesinden tanı yapılmaya çalışılmış, Oxford Üniversitesinin bir Parkinson ses veri kümesini açık erişimli olarak paylaşması ilgi görmüştür (8). Bu veri kümesi kullanılarak yapılan bir tanı çalışmasında %93 doğruluk oranına ulaşılmıştır (9). Fakat Parkinsonlu hastaların %10'unun disfoniyeye sahip olmadığı düşünülürse bu çok güvenilir bir yöntem değildir (10). 2011 yılında PPMI (*Parkinson Progression Markers Initiative*) veri kümesinin paylaşılmasıyla MRI verisi üzerine yapılan çalışmalar artış göstermiştir (11). Farklı derin sinir ağlarının birlikte kullanılarak oluşturulduğu bir çalışmada ise %98 oranında doğrulukla PPMI verisi üzerinde Parkinson tanısı yapılmıştır (12).

EEG verisi kullanılarak yapılan epilepsi ve nöbetlerinin tanısı için önceleri DVM algoritması kullanılırken son yıllarda %95'in üstünde doğruluk oranlarıyla derin öğrenme daha çok kullanılır olmuştur. Felç ve omurilik yaralanmalarında, yine EEG verisiyle sinyal işleme yapılarak tutma kabiliyetinin restorasyonuna yardım amaçlı Beyin Bilgisayar Arayüzü denen teknoloji geliştirilmiştir. (13)

Verinin Önemi

Büyük hacimdeki hasta verileri kullanılarak modellenen makine öğrenmesi çalışmalarında düşünülmesi gereken iki durum vardır: Farklı veri tiplerinin



entegrasyonunun sağlanması ve bu heterojen veri kümesini kendi içinde hasta özelliklerine göre farklı endotiplere ayırarak (*patient stratification*) analiz için bu sınıfların özelliklerine göre algoritmalar ve görevler seçmek. (14) Her bir hastadan alınan farklı nörolojik modaliteler, örneğin genetik, klinik test ve beyin görüntü verileri, birlikte kullanılarak oluşturulan makine öğrenmesi modelleri hastalıkların tanı, değerlendirme ve tedavi yöntemlerinde daha açıklayıcı olabilir.

Makine öğrenmesi uygulamalarının başarısı birincil olarak veriye dayanmaktadır. Nörolojik hastalığı olanlardan toplanan veri tipleri MRI görüntüleri, EEG verisi, nöropsikometrik testler, biyolojik numuneler, elektronik olarak toplanmış klinik, davranışsal ve aktivite verileri gibi çok çeşitlidir. Buna bağlı olarak bilgi paylaşımı da elzemdir ve son dönemde açık erişimli olarak paylaşılan veri kümeleri de hızla artmıştır. Özellikle açık erişimli tıbbi verilere örnek verecek olursak Human Connectome Project (HCP), PPMI, ADNI, UK Biobank, National Center for Biotechnology Information (NCBI) vb. gibi en çok bilinen-

Ülkemiz için e-Nabız, diğer hastalıklarda olduğu gibi Alzheimer Hastalığı ve diğer demanslar için de hastalığın tüm evreleri boyunca biyolojik verilerin biriktirildiği çok önemli bir "büyük veri" kaynağı haline gelmektedir. E-Nabız'ın standardizasyon vb. eksiklerinin giderilerek bir an önce özellikle ülkemiz bilim insanlarının etik kurallara uygun bilimsel kullanımına açılması; kanımızca, yaşlanan nüfusumuzla birlikte çok ciddi bir sorun haline gelen bu alanda, ülkemiz kaynaklı ilaç ve tedavi geliştirme çalışmaları için çok önemli bir avantaj sağlayacaktır.

leri sayabiliriz. MÖ algoritmaları, bunlar gibi ilgili literatür ve veri tabanlarında (kimyasal ve genetik veri tabanları da dahil) yer alan bilgilerden yararlanmaya devam ettikçe, konu olan hastalıkta meydana gelen moleküler değişikliklerin geniş çerçevede bir resmini oluşturmaya yardımcı olması ve sonuç olarak hastalıklar için yeni biyolojik belirteçler belirlenmesini sağlayacaktır.

Ülkemize dönecek olursak 2016'da Resmi Gazetede yayınlanan ilgili genelge ile Sağlık Bakanlığı e-Nabız uygulamasını başlatmıştır. Böylece e-Nabız projesiyle, konumuzu ilgilendiren yönüyle hastaların tüm sağlık bilgilerine tek bir noktadan erişilmesine imkân sağlanmıştır. Proje kapsamında 1 Ocak 2015 sonrası gerçekleşen her türlü sağlık kaydının ortak bir platformda toplanarak, Sağlık Bakanlığı çatısı altında ve kurumlar tarafından erişilebilir hale gelmesi hedeflenmektedir. e-Nabız içerisinde bireyin sağlık öz geçmişi, tahlillerinin sonuçları görülebilir; sağlık görüntüleme sistemi üzerinden sisteme aktarılan manyetik rezonans, tomografi, röntgen görüntülerine ulaşılabilir. (15) Bu uygulama, kanımızca ülkemiz için bu yazıda tanımladığımız sorunun YZ, MÖ yöntemleri ile çözümüne yönelik çok önemli bir fırsat ve çalışma alanı ortaya çıkarmaktadır. Tabii çok önemli ilgili yasal düzenlemelerin yapılması, veri standardizasyonunun sağlanması ve etik kuralların netleştirilmesi gibi çözülmesi gereken pek çok sorun mevcuttur (16, 17). Ancak ödül hem ülkemiz ve hem insanlık için büyük olabilir.

Sınırlamalar

Bütün umut vadeden olumlu yönlerine rağmen, nörodejeneratif hastalık verilerine makine öğrenmesi algoritmaları kurmak ve uygulamak konusunda hala birtakım sınırlamalar ve zorluklar mevcuttur. En önemli sınırlama, verilerin kendisiyle ilgilidir. MÖ modelleri deneyimden öğrenir ve sadece eğitim verileri kadar güçlüdür. Pek çok hastalık için yeterince büyük veri kümelerinin, özellikle çok boyutlu hasta verilerinin eksikliği, makine öğrenmesinin uygulanmasının önünde bir engeldir. Hasta veri setleri tipik olarak sadece onlarca veya yüzlerce hastadan oluşur. Ölçüm tutarsızlığı, hata veya katılımcının ayrılması nedeniyle gürültülü olma eğilimindedir. Bu faktörlerin tümü istatistiksel analizleri hatalara daha yatkın hale getirir. Meta veri analizleri genellikle gereklidir

çünkü farklı veri kümelerinden gelen sonuçlar arasındaki tutarlılıklar ve örtüşmeler az olabilir. Meta veri analizleri yürütmek, veri kümelerindeki tutarsızlıkları tespit etmeye, analiz etmeye ve anlamaya yardımcı olur ve birleşik veri kümeleri (daha fazla hasta verisi içerdiğinden) modellerin istatistiksel gücünü artırır. Ek olarak veriler genellikle belirli demografik popülasyonlardan toplandığı için bölgeye yönelik önyargı (bias) içerir, bu da öğrenmenin genelleştirilmesini sınırlar ve sağlık hizmetlerinde eşitsizlikle sonuçlanabilir. Elbette bu sınırlamaları aşmak için yeni, güvenilir ve geniş hacimli veri kümelerinin oluşturulması dışında, kullanılan gelişmiş yöntemler vardır (14). Transfer öğrenme, aktif öğrenme ve üretici ağırlar gibi metotlar bunlara örnektir. Nörodejeneratif hastalıklar üzerine daha kalıcı ve güçlü YZ modelleri geliştirmek için bu yöntemler üzerine multidisipliner çalışmalar yapılması faydalı olabilir.

Sonuç olarak, çok önemli bir toplumsal sorun olduğu için seçtiğimiz AH örneğinden devam edecek olursak YZ uygulamaları klinik öncesi AH, onunla ilişkili HBB ve AH'na bağlı bunama dahil olmak üzere tüm AH süreci boyunca hastalık ilerlemesinin seyrini anlamak, bunları birbirinden ayırt edecek biyobelirteçlere sahip olmak, hastalığı önleyici müdahaleleri geliştirmek ve test etmek için yardımcı olacaktır (2, 18). Olması gerektiği gibi spesifik tedavilerin AH'nin çok daha erken aşamalarına, hatta belki klinik semptomların ortaya çıkmasından öncesine odaklanabilmesi hatta AH demansa ilerleme açısından yüksek risk altında olan asemptomatik bireylerde "ikincil önleme" denemeleri için bu yazıda tanımlanan YZ çalışmalarının son derece önemli olacağı beklenebilir. Bu konuda başarı için uluslararası örneklerini zikrettiğimiz "açık erişimli tıbbi veriler" in kullanımı çok önem taşımaktadır. Ülkemiz için e-Nabız, diğer hastalıklarda olduğu gibi AH ve diğer demanslar için de hastalığın tüm evreleri boyunca biyolojik verilerin biriktirildiği çok önemli bir "büyük veri" kaynağı haline gelmektedir. E-Nabız'ın standardizasyon vb. eksiklerinin giderilerek bir an önce özellikle ülkemiz bilim insanlarının etik kurallara uygun bilimsel kullanımına açılması; kanımızca, yaşlanan nüfusuyla birlikte çok ciddi bir sorun haline gelen bu alanda, ülkemiz kaynaklı ilaç ve tedavi geliştirme çalışmaları için çok önemli bir avantaj sağlayacaktır.

Kaynaklar

- 1) Hanoğlu, L. Yaşlanan Nüfus ve Nörodejeneratif Hastalıklar. Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi vol. 48 22–23 (2018).
- 2) Sperling, R. A., Jack, C. R. & Aisen, P. S. Testing the Right Target and Right Drug at the Right Stage. *Science Translational Medicine* vol. 3 1-6 (2011).
- 3) Sperling, R. A. et al. Toward Defining the Preclinical Stages of Alzheimer's Disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease. *Alzheimer's and Dementia* 7, 280–292 (2011).
- 4) Segato, A., Marzullo, A., Calimeri, F. & de Momi, E. Artificial Intelligence for Brain Diseases: A Systematic Review. *APL Bioengineering* 4, (2020).
- 5) Klöppel, S. et al. Automatic Classification of MR Scans in Alzheimer's Disease. *Brain* 131, 681–689 (2008).
- 6) Jack, C. R. et al. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): MRI Methods. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 27, 685–691 (2008).
- 7) Ding, Y. et al. A Deep Learning Model to Predict a Diagnosis of Alzheimer Disease by Using 18 F-FDG PET of the Brain. *Radiology* 290, 456–464 (2019).
- 8) Little, M. A., McSharry, P. E., Roberts, S. J., Costello, D. A. E. & Moroz, I. M. Exploiting Nonlinear Recurrence and Fractal Scaling Properties for Voice Disorder Detection. *BioMedical Engineering Online* 6, 1–19 (2007).
- 9) Das, R. A Comparison of Multiple Classification Methods for Diagnosis of Parkinson Disease. *Expert Systems with Applications* 37, 1568–1572 (2010).
- 10) Little, M., McSharry, P., Hunter, E., Spielman, J. & Ramig, L. Suitability of Dysphonia Measurements for Telemonitoring of Parkinson's Disease. *Nature Precedings* (2008) doi:10.1038/npre.2008.2298.1.
- 11) Marek, K. et al. The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI). *Progress in Neurobiology* 95, 629–635 (2011).
- 12) Ortiz, A. et al. Automated Diagnosis of Parkinsonian Syndromes by Deep Sparse Filtering-based Features. *Smart Innovation, Systems and Technologies* 60, 249–258 (2016).
- 13) Schomer DL, D. S. F. Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related fields. (Lippincott Williams & Wilkins, 2012).
- 14) Myszczyńska, M. A. et al. Applications of Machine Learning to Diagnosis and Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Nature Reviews Neurology* 16, 440–456 (2020).
- 15) Özket, T. Büyük Veri ve Sağlıkta Kullanımı. *Hayat Sağlık Dergisi* <https://hayatsaglik.hayatvakfi.org.tr/2019/02/25/buyuk-veri-ve-saglikta-kullanimi/> (2019). (Erişim Tarihi: 28.02.2021)
- 16) İLERİ, Y. Y. & ULUDAĞ, A. E-Nabız Uygulamasının Yönetim Bilişim Sistemleri Ve Hasta Mahremiyeti Açısından Değerlendirilmesi. *Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Stratejileri Araştırma Dergisi* 3, 318–325 (2017).
- 17) Yıldırım, B. F. Sağlıkta Kişiselleşmesi ve Kişisel Sağlık Bilgi Sistemleri. *Bilgi Yönetimi* 2, (2019).
- 18) Cho, S. H. et al. Disease Progression Modelling from Preclinical Alzheimer's Disease (AD) to AD Dementia. 1–21 (2021) doi:10.1038/s41598-021-83585-3.