

Nadir Hastalıklarda Yapay Zeka Uygulamaları

Artificial Intelligence Applications in Rare Diseases

© Murat Gülşen^{1,2}, © Bahadır Turan^{2,3}, © Asım Egemen Yılmaz²

¹Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Otizm, Zihinsel Özel Gereksinimler ve Nadir Hastalıklar Dairesi, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Disiplinler Arası Yapay Zeka Teknolojileri Anabilim Dalı, Ankara Türkiye

³Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Öz

Günümüzde yaygın olarak görülen hastalıkların tanı tedavi süreçlerinin daha etkili kontrol edilmesiyle nadir hastalıklar öne çıkmaya başlamıştır. Çoğu genetik temelli olan bu hastalık grubunun tanı ve tedavisinde gecikmenin çok daha fazla olduğu ve bazen yıllar sürdüğü, ayrıca ilaç keşfinin daha zorlayıcı olduğu bilinmektedir. Günümüzde genel tıbbın yanı sıra nadir hastalıklar alanında da hızla gelişen yapay zeka teknolojilerinin uygulanmasının bu süreçleri hızlandırabileceği ve hastalıkların yönetiminde faydalı olacağı düşünülmektedir. Buna yönelik çalışmalar son yıllarda sayı ve kalite olarak büyük oranda artmıştır. Bu yazıda hem nadir hastalıklar genelinde hem de birkaç tanesi özelinde mevcut literatür ışığında yapay zekanın kullanımıyla ilgili bilgiler gözden geçirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Nadir Hastalıklar, Yapay Zeka, Makine Öğrenmesi, Derin Öğrenme, Doğal Dil İşleme

Abstract

Rare diseases have started to come to the fore with the more effective control of the diagnosis and treatment processes of common diseases today. It is known that the delay in diagnosis and treatment of rare diseases, most of which are genetically based, sometimes takes years, and drug discovery is also more challenging. It is thought that the application of rapidly developing artificial intelligence technologies in the field of rare diseases, as well as general medicine, can accelerate these processes and could be beneficial in the management of these diseases. Studies on this subject have increased in number and quality in recent years. In this article, information about the usage of artificial intelligence will be reviewed in the light of the existing literature, both in rare diseases and in a few specific ones.

Key Words: Rare Diseases, Artificial Intelligence, Machine Learning, Deep Learning, Natural Language Processing

Giriş

Nadir hastalıklar, genel tanım olarak 1/2.000'den daha az sıklıkta görülen hastalıkları ifade etmektedir (1). 1/50.000'den az görülenler ise ultra nadir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Ülkemiz 2021 yılı nüfusu için çıkarım yapılırsa, tüm hastalara tanı konulabildiği varsayılırsa 84,6 milyonluk tüm nüfus içinde 42.300 kişiden daha azında görülen hastalıkları nadir, 1.692

kişiden daha azında görülen hastalıkları ise ultra nadir olarak değerlendirilebiliriz.

Tıp literatüründe binlerce nadir hastalık tanımlı olup, yeni test olanaklarıyla her geçen gün bu sayı artmaktadır. Günümüzde nadir hastalıklara ilişkin bilgi alışverişinin yapılabildiği, bilinen en büyük platform olan Orphanet INSERM veri tabanında Eylül 2022 itibarıyla, 9.370 nadir hastalık kayıtlıdır (2). Hastalık bazında sayı az olsa da tüm nadir hastalıklar bir araya gelince

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Murat Gülşen

Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Otizm, Zihinsel Özel Gereksinimler ve Nadir Hastalıklar Dairesi, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 505 746 34 88 E-posta: mgulsen000@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4494-9536

Geliş Tarihi/Received: 11.11.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 23.11.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



toplumun yaygın bir kesimini etkilediği düşünülmektedir. Kanserler, enfeksiyonlar ve zehirlenmelerin hariç tutulduğu kanıta dayalı tahminlere göre, Dünya'daki nüfusun %3,5-5,9'u yani yaklaşık 263-450 milyon kişi bu hastalıklardan muzdariptir (3). Yine 2021 yılı Türkiye nüfusuna uyarladığımızda yaklaşık 3-5 milyon kişinin nadir hastalık sahibi olduğu düşünülebilir. Bu hastalıkların %75'inden çocuklar etkilenmekte ve nadir hastalığa sahip bireylerin %30'u ilk 5 yaşta hayatını kaybetmektedir.

Nadir hastalık sahibi bireyler, tanı alma yolculuğu sırasında genelde tekrarlayan sayılarda konsültasyona, görüntüleme çalışmasına, tetkiklere tabi tutulur ve hatta kesin tanı almadan önce yanlış teşhis konulabilir (4). Bu süreçte semptomların başlangıcı ile kişinin veya ailesinin bunun farkına varması, birinci basamak sağlık hizmetine bu sebepten ilk başvurusunu yapması, birinci basamaktan ilgili alan uzmanına sevk edilmesi, bazı durumlarda ilaveten yan dal uzmanına sevk edilmesi, ilgili son uzmanın gerekli test ve takip süreci sonrasında doğru tanıyı koyabilmesi basamaklarından her biri ayrı vakit almaktadır. Bunların yanı sıra, az sayıda olması nedeniyle hastalıklara ilişkin farkındalığın az olması, alan uzmanlarının hastalığa özgü deneyimlerinin az oluşu, bu kişilere ayrılması gereken vaktin diğer hastalara kıyasla çok daha fazla olması gibi sebepler de bu süreci olumsuz yönde etkilemektedir. Nadir hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar genellikle "Yetim İlaç" olarak adlandırılmaktadır (5).

Yapay zeka, henüz emekleme döneminde olmasına rağmen günümüzde oldukça popüler bir çalışma alanıdır. Bir yapay zeka metodu olan makine öğrenmesi, bir bilgisayarın belirli bir iş için özel olarak programlanmaksızın o görevi yapabilmesini sağlar. Makine öğrenmesinin alt basamağı olan derin öğrenmede ise insan beynini taklit eden, katmanlardan oluşan derin yapay sinir ağları modellenir ve otomatik olarak veri temsillerinin hiyerarşisi oluşturulur. Bu metodların uygulanması için yüksek işlem gücü gerektirmekte olup, günümüz bilgisayar sistemleri bunu mümkün kılabilir. Böylece kompleks derin öğrenme işlemleri saniyeler veya dakikalar içinde gerçekleştirilebilmektedir. Daha kompleks veri setleri üzerindeki çalışma ihtiyacı varlığında bulut bilişim çözümleri kullanılabilir, bir başka deyişle daha yüksek işlem gücüne sahip bilgisayar kaynakları internet tabanlı kiralanarak kullanılabilir (6).

Büyük veriler halihazırda istatistiksel metodlarla da değerlendirilebilmektedir. Ancak yapay zekanın bazı farkları mevcuttur. İstatistiksel modeller genellikle neden sonuç arasındaki ilişkileri, standart sapma, güven aralığı gibi değerleri hesaplayarak, çalışmada kurulan hipotezin geçerliliğini gösteren p (olasılık) değerini bulur. Bu değer 0,05'in altında olması, "iki değişken arasında ilişki yoktur" hipotezinin reddedilmesi gerektiğini, dolayısıyla ilişki olduğunu anlatırken bu durumun %95 ve üstü olasılıkla tekrarlanma ihtimali olduğunu belirtmektedir. Makine öğrenmesi gibi metodlarda ise ilgili veri

setini yorumlamaktan ziyade, bazı veriler üzerinden diğerlerini yüksek doğrulukla tahmin edilmesi amaçlanır. Genellikle yapay zekanın öğrenmesini istediği veri seti algoritma tarafından bölünerek ilk bölümüyle eğitim yapılırken diğer kısmı üzerinde test edilir. Bu işlem, deneme yanılma yoluyla çok sayıda tekrarlanarak test veri setindeki tahmin oranının en yüksek değerlere ulaşılması hedeflenir. Modelin son hali de tamamen yabancı bir veri setinde denendiğinde isabetlilik oranı yüksekse, model başarılı olmuş kabul edilebilir. İstatistik için kurulacak hipotezi insan beyni mantık çerçevesinde oluştururken, yapay zekanın böyle bir sınırlanması olmadığından henüz bilinmeyen ilişkileri saptaması mümkün olabilmektedir (7,8).

Bunların yanı sıra, istatistik yapmanın mümkün olamayacağı büyüklük ve karmaşıklıkta bazı veriler de yine sadece yapay zeka tarafından işlenebilmektedir. Günümüz cep telefonlarında çekilen ortalama bir fotoğraf 12 megapiksel yani 12 milyon renkli nokta barındırmakta olup; 4032 adet yatay, 3024 adet dikey noktadan meydana gelmektedir. Dijital ortamda her bir renkli nokta; kırmızı, yeşil ve mavi renklerin karışım oranını belirten 0 ile 255 arasında sayısal bir değer belirtilerek depolanmaktadır. Örneğin saf sarı renk için kırmızı: 255, yeşil: 255 mavi: 0 olarak kodlama yapılır. Daha yüksek veri içeriğine sahip olan video dosyaları ise, aynı renk bilgileri içeren fotoğraf karelerinin ortalama olarak saniyede 25-60 adedinin art arda hızla gösterilmesiyle meydana gelmektedir. Örneğin, 30 kare/saniye ile çekilmiş 1 dakikalık bir videoda 1800 adet fotoğraf karesi mevcuttur. Bu kadar yoğun bir dijital veri üzerinde istatistik yapmak çok zordur ancak yapay zeka ile çok daha hızlı ve hatta videolarda gerçek zamanlı işleme yapabilmek bile mümkündür (9).

İlk olarak Bilgisayar ve Yazılım Mühendisliği gibi sayısal mühendislik alanlarında kendini gösteren derin öğrenme, makine öğrenmesi, görüntü işleme gibi yapay zeka algoritmaları, artık günümüzde hukuk, tarım, askeri, tıbbi alanlar başta olmak üzere birçok bilim dalında kendine yer edinmiştir (10-12). Bunda özellikle günümüz yazılım dillerinin daha kolay, anlaşılır, uygulanabilir ve kapsayıcı olması yanı sıra bilgisayar işlemcilerindeki hızın katlanarak artışıyla evlerdeki bilgisayarlarda dahi bu çalışmaların yapılabilir hale gelmesi yol açmıştır. İsteyen kullanıcıların bilgisayarlarının işlemci gücünü ölçebileceği bir yazılım programı üreticisinin yaptığı analize göre, Mart 2022 itibarıyla masaüstü bilgisayarlar için 2008 ile 2022 yılları arasında işlemcilerin ortalama performans farkının 11,5 kat, aynı dönemin en güçlü işlemcilerinin performansları arasındaki farkın ise 33 kat olduğu görülmüştür (13).

Tıp alanında öncelikli olarak radyoloji ve patoloji branşlarında özellikle görüntü tanıma üzerinde çalışmalara başlanmış olup, cerrahi, acil tıp, diş hekimliği, spor hekimliği gibi tıbbın her alanında araştırmaların yapıldığı görülmektedir. Ayrıca bu çalışmaların sayısı yıllara göre katlanarak artmaktadır. Pubmed

veri tabanında "makine öğrenmesi" veya "derin öğrenme" anahtar kelimeleriyle 2010'da 590 adet, 2015'te 2507 adet, 2019'da 12563 adet çalışma listelenmiştir (14).

Birçok nadir hastalığın tanısının koyulmasında hız ve nadir olanın tanınması önemlidir, bu açıdan gelişen derin öğrenme ve görüntü tanıma yöntemlerinin faydalı olacağı öngörülebilir, ilerleyen bölümlerde bunlara örnekler verilecektir.

Gereç ve Yöntem

Literatür taraması MEDLINE/Pubmed, ISI Web of Knowledge, Scopus ve Google Scholar'da üzerinden 2000 yılı ve sonrasında içerecek şekilde yapılmıştır. Arama İngilizce veya Türkçe olarak yayınlanan eserlerle sınırlandırılmış ve "yapay zekâ ve nadir hastalıklar", "makine öğrenmesi ve nadir hastalıklar", "doğal dil işleme ve nadir hastalıklar", "kistik fibrozis ve derin öğrenme" gibi arama terimleri kullanılmıştır. Özetlerin değerlendirilmesi sonrası ilişkili olan tam metinleri de incelenerek değerlendirilmiştir. Arama sürecinin hassasiyetini artırmak için ilgili makalelerden ilişkili alıntılar da değerlendirilmiştir.

Genetik Tanılama

Bazı nadir hastalıkların genetik ilişkisi net olarak tanımlanmış olsa da birçoğunun meydana gelişinde birden çok farklı genetik değişiklikler veya nokta gen mutasyonları olabilmektedir. Günümüzde halen hastalıkların yeni genetik kaynakları saptanmaya devam etmektedir. Bu amaçla yine yapay zeka uygulamalarından yararlanılabilir. Özellikle tüm ekzom dizileme yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla bu ihtiyaç artmış görülmektedir.

Yapay zekanın kullanımıyla bir genomun klinik olarak yorumlamasının hızlandırılacağı; doğal dil işleme metodları kullanılarak, tıbbi kayıtlardan bilgilerin işlenmesinde insan değişkenliği ve yanlılığının büyük oranda ortadan kaldırılacağı; derin öğrenme yaklaşımlarıyla genomik verinin yorumlanmasında genetik varyantların önceliklendirilmesi işleminin hızlandırılacağı düşünülmektedir (15). Bir makine öğrenme metodu olan "Xrare", nadir hastalıklara neden olan gen varyantlarının tanımlanması ve bu teşhislerin önceliklendirilmesi amacıyla fenotipik ve genetik kanıtları kullanmaktadır (16).

Görüntü İşlemeyle Tanılama

Yapay zeka, fenotipik veya radyolojik görüntüler üzerinden de çeşitli sınıflamalar ve tahminler yapabilir. Doğru şekilde uygulanırsa, tüm vücut görüntülemesi yaparak doku ve organların çeşitli aktivitelerini ölçebilen pozitron emisyon tomografisi uygulamalarının, nadir hastalıkların tespiti ve yönetiminde devrimsel bir yenilik oluşturacak potansiyele sahip olacağı düşünülmektedir (17,18).

Nadir hastalıkların sayılarının az olması nedeniyle, genellikle maliyeti yüksek ve herkesten örnek alımını içeren, ülke çapı

tarama programlarının oluşmasına engel teşkil edebilir. Ancak daha basit imkan ve yöntemlerle alınabilecek örneklerin, örneğin yüz fotoğraflarının ilgili yapay zeka algoritmalarıyla değerlendirilerek sınıflandırılması bu amaç için kritik bir öneme sahip olabilir. "Gestalt" Almanca bir kelime olup, kabaca yapılandırma veya bütün bir nesneyi oluşturmak için parçaların bir araya geliş anlamında kullanılır. Yüz fenotipi ve hastalık ilişkisi incelemelerine ait çalışmalarda bu terim kullanılmaktadır (19-23). Buna ilişkin bir örnek, nadir görülen nörogelişimsel ve doğuştan bozuklukları olan bireylerin fotoğraflarından farklı yüz özelliklerini sınıflandıran "DeepGestalt" isimli algoritmadır (24). Bu model, 200'den fazla sendromdan meydana gelmiş 17 bin resimlik bir veri seti üzerinden eğitilmiş olup, gerçek klinik uygulama ortamını taklit eden 502 fotoğraf üzerinde test edildiğinde, verdiği ilk 10 öneride doğru tanıya ulaşma oranı %91 olarak saptanmıştır. Bu gibi çalışmalarla daha yüksek doğruluk oranları sağlanarak mükemmeye yaklaşıldığı takdirde toplum çapı nadir hastalık taramalarının daha yaygın ve kolayca yapılabileceği düşünülebilir.

Diğer Tanılama Seçenekleri

Bazı yapay zeka tabanlı uygulamalar sayesinde, hastaların veya doktorların semptom girişi yaparak, çeşitli nadir hastalık veri tabanlarından alınan verilerle eğitilmiş programlar tarafından ayırıcı tanıda düşünülen hastalıkları belirlemesi mümkün olabilmektedir (25,26). Henüz bu gibi sistemler sağlık profesyonelinin yerini alabilecek durumda olmasa da süreci hızlandırmak veya daha erken akla getirmek adına karar destek sistemi olarak kullanılabilir.

Konjenital katarakt (KK), özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda daha sık görülmeyle beraber, çocukluk çağında körlüğe sebep olabilen bir nadir hastalıktır. Yapılan bir çalışmada derin öğrenme metodları kullanılarak eğitilmiş "CC-Cruiser" isimli programa, Çin Sağlık Bakanlığı Çocukluk Katarakt Programı'ndan alınan 476 sağlıklı ve 410 KK hastasının göz görüntüleri verilmiş, göz hekimleriyle kıyaslandığında %99 doğrulukla katarakt hastalarını belirleyebildiği ve %97 üstünde olguda doğru tedavi seçeneğini önerdiği bulunmuştur (27). İnternette alınan ve değişik kalitelere sahip görüntüler seçildiğinde ise doğruluk oranı %85-95 arasına inmektedir.

Akıllı saatler gibi giyilebilir teknolojiler, henüz herkes tarafından kullanılamasa da günümüzde yaygınlaşmaya başlamıştır. Bu saatlerin bazıları, günlük atılan adım ile hareketliliği ölçmenin yanı sıra, güvenilir düzeyde tek derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) çekilmesi, gün boyunca oksijen saturasyonu ve kalp hızı ölçümü gibi tıbbi veri toplama imkanlarını sunabilmektedir (28-30). Birçok nadir hastalığa eşlik edebilen doğuştan kalp hastalığı olan bireylerin akıllı saat ile alınmış EKG bulgularını değerlendiren bir çalışmada, kalp ritminin alan uzmanı tarafından düzgün saptanabildiği, amplitüdlere ve

intervallerin ise p dalgası haricinde, 12-derivasyonlu EKG ile arasında mükemmel bir korelasyona sahip olduğu bulunmuştur (31).

Yapılan çalışmalarda, ani kalp durmasıyla kalıcı hipoksik beyin hasarına veya ölüme sebep olabilen bir nadir hastalık olan uzun QT sendromunun, akıllı saat ile çekilmiş EKG incelenerek saptanabildiği gösterilmiştir (32). Bu hasta grubunda erken tanı konulabilirse kalp pili takılarak normal şekilde yaşamını idame ettirmesi sağlanabilir. İlerleyen dönemde gelişebilecek teknolojilerle maliyetlerin ucuzlaması ve herkesin bir akıllı saati olması halinde, toplum genelinde uzun QT taraması yapılabilir. Yapılan çalışmanın doğası gereği akıllı saat tarafından çekilen EKG ile klasik 12-derivasyonlu EKG çekimi karşılaştırılarak bir uzman tarafından mesai harcanarak değerlendirilmiş olsa da ulaşabilecek kişi sayısı ve yapılan tekrarlayıcı EKG çekimleriyle oluşabilecek büyük veri yükünün aynı şekilde değerlendirilmesi zor görünmektedir. Kısıtlı sayıdaki sağlık profesyonelinin iş yükünü azaltmak amacıyla EKG'de QT mesafesinin uzadığının tespit edilmesiyle ilgili uzmana acil başvuru yapması için kullanıcıyı uyarabilecek yapay zeka algoritması günümüz şartlarında kolaylıkla geliştirilebilecek düzeydedir.

Doğal Dil İşleme

Doğal Dil İşleme (DDİ), yapay zekanın bir diğer alt alanıdır. Temel hedefi bilgisayarların dili insanların anladığı şekilde algılayabilmesini sağlayan bir tür veri madenciliğidir. Daha çok, anamnez metni gibi yapılandırılmamış verilerde kullanılmaktadır. Metin üzerinden dil çevirileri, sohbet robotları, konuşmanın metne döndürülmesini sağlayan yazılımlar günümüzde yaygın kullanılmakla beraber, büyük ve karışık metinlerin analizinin yapılması, metnin özetlenmesi, açıklamalı metin oluşturulması gibi fonksiyonların gelişmesiyle birçok farklı alanda kullanılabilir hale gelmeye başlamaktadır (33-35).

Nadir hastalıkların, önceden belirtildiği gibi tanılmasında güçlükler mevcuttur. Tanı konulana kadar çok sayıda hastane başvurusu yapılabilmektedir. Son yıllarda fiziki hasta dosyası oluşturmak yerine elektronik sağlık kayıtları tutulması ön plana çıkmakta ve tercih edilmektedir. Bunun sonucunda dijital ortamda kolayca erişilebilecek hasta anamnezleri, laboratuvar sonuçları, tanıları, görüntüleme raporları gibi birçok metin bazlı veri yığını oluşturmaktadır. DDİ yöntemleriyle bu verilerin hızla işlenip değerlendirilebilmesi mümkündür. Örneğin pediatri alanında farklı organ sistemlerinde yaygın görülen 55 hastalık için geliştirilen bir modelde, 500.000'den fazla pediatrik hastanın elektronik sağlık kayıt sistemi verilerini kullanarak, deneyimli bir pediatri uzmanıyla kıyaslanabilecek ölçüde yüksek doğrulukla tanı konabildiği gösterilmiştir (36).

DDİ çalışmalarında kullanılmak üzere uzmanlar tarafından yeterli sayıda açıklamalı metin oluşturulması ve verilerin etiketlenmesi önem arz ettiği için nadir hastalıklarda

bu metodları kullanmak daha zordur (37). Bu nedenle nadir hastalıklar alanında benzer kapsamda DDİ işleme çalışmaları daha zor yapılabilmektedir. Ancak yine de çalışmalar sürmektedir. Örneğin; nadir hastalıklar alanında DDİ'de kullanılmak üzere hastalık isimleri, klinik bilgiler, eş anlamlılık, baş harf kısaltmaları gibi verileri içerecek açıklamalı metin çalışması yapılabilmektedir (38).

Dravet sendromu, genetik kaynaklı epilepsi ve gelişimsel bozukluğa yol açan bir ensefalopati olup, yaşamın ilk yılında başka bir sıkıntısı olmayan infantlarda febril konvülsiyon ve status epileptikus ile kendini gösterir. İki yaştan itibaren birçok farklı nöbet tipi eşlik etmeye başladığından ve başlangıçta febril konvülsiyonlar ile karıştırıldığından genelde tanı ilk nöbetten yıllar sonra konulabilir (39). Deneyimli bir uzmanın bile tanı koyması uzun süren bu hastalık için yapılan çalışmada DDİ yöntemi kullanılarak, Dravet sendromu ile febril konvülsiyon grubundaki hastaların önceki özgeçmiş metinleri incelenmiş ve 10'dan fazla kelimenin (sedasyon, myokloni, ataksi vb.) diğer gruba oranla daha sık kaydedildiği izlenmiştir (40). Bu çalışma, farkında olmadan kaydedilmiş bazı bulgu ve kayıt özelliklerine bakılarak, ilgili hastalıktan daha erken şüphelenilmesiyle genetik testlerin daha erken yapılmasına ve böylece erken tanı konulmasına olanak sağlayabilir.

Erken tanı sayesinde, bu hastalıkta nöbetleri azaltmak yerine şiddetlendirebilecek anti epileptik ilaç gruplarından uzak durulabilmesi, ateş ile daha kolay tetiklenen nöbetlerin varlığı nedeniyle ailelerin bilgilendirilerek ateşe erken ve doğru doz ilaç ve uygulamalarla müdahaleye yönlendirebilmesi, tüm bunlar ile tekrarlayan nöbetlerin azaltılabilmesi, ayrıca bu hastalıkta fayda görülmeyeceği bilinen epilepsi cerrahisi gibi girişim ve müdahalelerden uzak durulabilmesi söz konusu olabilecektir.

DDİ metodları, diğer medikal bilgilerin işlenmesinden farklı olarak ilgili dil özelinde yapılabilmektedir. Dolayısıyla bu alandaki çalışmalar, tıbbi literatürün en zengin olduğu İngilizce diline özgü olmaktadır. Ülkemizde kullanılabilmek için bu çalışmalar örnek alınarak Türkçe DDİ çalışmalarının yeniden yapılması gerekmektedir.

Takip ve Tedavi Süreçleri

Nadir hastalıkların birçoğunda erken tanı ile erken tedavi başlanması önemlidir, hatta bazı durumlarda hastalık tamamen etkisiz hale getirilebilir. Erken tedavinin ön koşulu erken tanıdır. Örneğin fenilketonüri hastalığı, saptanamadığı takdirde zamanla geri dönüşümsüz beyin hasarına yol açarken, ülkemizde uygulanmakta olan "Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı" sayesinde hayatın ilk günlerinde saptanabilmekte ve sadece uygun diyet tedavisiyle bu bireyler herhangi bir zeka geriliği gelişmeden normal hayatlarını sürdürebilmektedirler (41).

Kistik fibrozis hastalığı, kistik fibrozis transmembran iletkenlik düzenleyici (CFTR) gendeki mutasyonlara bağlı gelişen otozomal resesif geçişli bir nadir hastalıktır (42). Solunum sistemi başta olmak üzere birçok organ sistemini etkileyerek ilerleyici solunum yetmezliğine yol açar (43). Yapılan bir çalışmada "AutoPrognosis" adı verilen makine öğrenmesi algoritmasında İngiltere'deki kistik fibrozis hastalarının %99'undan alınan veriler kullanılarak bu hastalık grubunda prognoz tahmin edilerek akciğer transplantasyonu gibi tedavi seçeneklerinin karar verilmesinde yardımcı olabileceği görülmüştür (44).

Kistik fibrozis hastalarında hastalığın seyrini değerlendirmede Brasfield radyografi skorlaması kullanılabilir. Bu sistemde hava hapsi, bronşiektazi lezyonları, genel ciddiyet gibi 5 alanda puanlama yapılır (45). Bu amaçla, akciğer radyografilerinden Brasfield skorlaması yapabilen bir derin evrişimli sinir ağı modeli geliştirilmiştir (46). İlgili model, 5 pediatrik radyoloji uzmanı tarafından yapılan değerlendirmelerle arasında yüksek korelasyon saptanmıştır (0,79-0,83). İlgili radyologların kendi arasındaki korelasyonu ile benzerdir (0,85-0,90). Nadir hastalığın deneyimli bir radyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmesini sağlamak zor olabilmektedir. İlgili hastalar uzmanlaşmış merkezlerden uzakta ikamet ederken de bu gibi değerlendirmelerin anlık olarak yapılması mümkün olabilecektir.

Bazen önceden keşfedilmiş bir ilaç, çeşitli hastalıklarda endikasyon dışı olarak kullanılarak fayda gösterebilmektedir. Bu nedenle birçok hastalıkta, moleküler temelin anlaşılması tanı ve tedavide kritik öneme sahiptir. "URSAHD" sisteminde 300'den fazla hastalık için yüzlerce karmaşık koşuldaki elde edilen genetik ve moleküler bilgilere dayanılarak ilaçların farklı kullanım alanları bulunmaya çalışılmıştır (47). Benzer şekilde, büyük miktarlarda tarama verisinden yararlanarak ilaçların terapötik hedeflerinin biyoaktivitesini ve moleküler özelliklerini yüksek doğrulukla tahmin edebilen bir makine öğrenmesi algoritması geliştirilmiştir (48).

Yapay Zeka Uygulamalarında Karşılaşılabilecek Sorunlar

Yapay zeka çalışmalarının sayısı çok hızlı artmakla beraber, kalitesini değerlendirmek üzere literatürde bazı rehber ve

kılavuzlar oluşturulmaya başlanmıştır (49). Temel olarak değerlendirilmesi gereken hususlar Tablo 1'de belirtilmiştir.

Yapay zekanın değerlendirilmesi için sunulacak verilerin belirli bir kalite veya standartta olması daha doğru sonuçlara ulaşmasını sağlamaktadır (50). Bu nedenle pratik hayattaki uygulamaların yaygınlaşması ve daha iyi sonuçlar alınması için verilerdeki ön işlemlerin düzgün yapılmasının bu amaçta önemli bir yere sahip olduğu düşünülebilir. Yine de uzmana erişimin olmayacağı ya da çok geç ulaşılabileceği durumlarda ön fikir alınabilmesi veya hasta sevinde öncelik verilebilmesi amacıyla daha düşük kalitede verilerin kullanılması düşünülebilir.

İleri bir gelecekte yapay zekaya güvenerek normal test basamakları ve uzman görüşlerinin atlanması veya ihmal edilmesi söz konusu olabilir. Bir hastalıktan şüphelenildiğinde yaygın kullanımda bulunan bir algoritmanın hasta olan kişinin normal olduğunu bildirmesi halinde hasta zarar görülebilir. Ayrıca yapay zeka metodları kullanılarak yapılan bir tıbbi hatada kimin sorumlu olacağı da halen tartışılmaktadır. İlgili hastayla ilgilenen hekimin mi, algoritmayı üreten kişinin mi yoksa başka bir kurumun mu sorumlu tutulacağı yasal düzenlemelerle güvence altına alınmadan muhtemelen yaygın kullanıma geçilmesi mümkün olmayacaktır.

Veri güvenliği sağlanamazsa bireylerin "etiketlenme" problemi etik bir sorun olarak karşımıza çıkabilecektir. Nadir hastalığı olan bireyler veya ailelerinin bu konuda şüphe duymaları halinde verilerinin kullanımına izin vermekten vazgeçmeleri muhtemeldir. Bu problem daha çok genetik hastalıklarda karşılaşılabilecek olup, birçok nadir hastalığın genetik temeli olması nedeniyle bu sorundan etkilenmesi beklenebilir. Bu nedenle gelecekte toplum genelinde uygulanabilecek yapay zeka metodlarının kullanımında veri güvenliğinin sağlanması için ilk basamakta hekimlerden ve diğer sağlık çalışanlarından başlayarak sonrasında sağlık hizmet sunucularının ve merkezi sağlık veri sistemlerine kadar her yerde ciddi önlemler alınması gereklidir.

Tablo 1: Yapay zeka çalışmalarını değerlendirmede dikkat edilmesi gereken hususlar

- Eğitim, doğrulama ve test setlerinin boyutları uygun mu?
- Eğitim verilerinin gerçek hayat verileriyle eşleştiğinden ve yanlılık içermediğinden emin olabiliyor muyuz?
- Eğitim verilerindeki etiketlenmenin doğruluğundan emin miyiz?
- AI algoritması, ilgili alanda yaygın olarak kabul edilen bir referans standardı kullanılarak mı eğitildi?
- AI algoritmasının karar verme biçimi gösterildi mi?
- AI algoritmasının sonuçları alandaki uzmanlarla karşılaştırıldı mı?
- Sistem, eğitim aldığı aynı tanılama içeriğinde mi uygulanıyor?
- Oluşturulan AI algoritması test edilebilmesi için herkesin kullanımına açık mı?
- İlgili sistem mevcut klinik uygulamanın hangi yönlerini güçlendiriyor?

Sonuç

Mevcut sağlık sistemleri ilk aşamada öncelikle çok toplumda yaygın görülen diyabet, hipertansiyon gibi hastalıkları tanımayla ve tedavi vermeye odaklanmaktadır. Sağlık çalışanlarına ve hastane olanaklarına ihtiyaçları çok daha fazla olan ve genellikle birçok sistemde tutulum yapan nadir hastalıklar öncelik sırasında geride kalmaktadır.

Bazı nadir hastalıkları erken yakalayabilmek için geniş kapsamlı tarama programları yürütmek gerekebilir. Ülkemizde Spinal Musküler Atrofi evlilik öncesi tarama programı Aralık 2021 itibarıyla başlamıştır (51). Böyle durumlarda çok sayıda kişinin taranması, yüksek insan iş gücüne ve maliyete ihtiyaç duyulması beklenir. Uygun şekilde kurgulanmış, doğruluk oranı yüksek olan derin öğrenme algoritmalarının kullanımıyla hali hazırdaki programların kapsamı dışında kalan bazı nadir hastalıkların toplum genelinde hızla taranması mümkün olabilir.

Çeşitli yöntemlerle herhangi bir sağlık kuruluşunda alınacak bir görüntü veya tetkikin, çeşitli yapay zeka metotlarının tüm sağlık sistemine entegrasyonu ile nadir hastalıkların hızlı tanı alıp ilgili tıbbi süreçlerin başlamasını sağlayabilecek karar destek sistemlerinin gelişimini desteklemenin faydalı olabileceğini düşünülebilir. Nadir hastalıklar alanında yapay zeka çalışmalarında karşılaşılabilecek temel problemler hem sayılarının azlığı nedeniyle hem de bazı hastalıkların olgudan olguya oldukça değişken ilerlemesi nedeniyle çok sayıda veriye ihtiyaç duyabilecek derin öğrenme algoritmalarının eğitiminde yeterli verinin toplanmasının daha zor olmasıdır.

Sonuç olarak gelişen teknolojiye yararlanım noktasında yapay zeka kullanımında ülke olarak gerekli çabayı göstermeli, disiplinler arası iş birliklerini artırarak bu alandaki çalışmalarımızı ilerletmeliyiz.

Kaynaklar

- Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet.* 2018;19:253-268.
- Orphanet INSERM. Orphadata.[2022 Sept 28]. <http://www.orphadata.org/cgi-bin/index.php>.
- Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet.* 2020;28:165-173.
- Black N, Martineau F, Manacorda T. Diagnostic odyssey for rare diseases: exploration of potential indicators. PIRU: Policy Innovation Research Unit. London; 2015. [https://piru.lshtm.ac.uk/assets/files/Rare diseases Final report.pdf](https://piru.lshtm.ac.uk/assets/files/Rare%20diseases%20Final%20report.pdf).
- Kimmel L, Conti RM, Volerman A, et al. Pediatric orphan drug indications: 2010-2018. *Pediatrics.* 2020;145:2010-8.
- Tuli S, Tuli S, Wander G, et al. Next generation technologies for smart healthcare: challenges, vision, model, trends and future directions. *Internet Technology Letters.* 2020;3:e145.
- Holzinger A, Langs G, Denk H, et al. Causability and explainability of artificial intelligence in medicine. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Data Mining and Knowledge Discovery.* 2019;9:1-13.
- Zhang Z, Singh J, Gadiraju U, et al. Dissonance between human and machine understanding. *Proceedings of the ACM on Human-Computer Interaction.* 2019;3(CSCW).
- Baltrusaitis T, Zadeh A, Lim YC, et al. OpenFace 2.0: Facial behavior analysis toolkit. *Proceedings - 13th IEEE International Conference on Automatic Face and Gesture Recognition, FG 2018.* 2018;59-66.
- Hoeschl HC, Barcellos V. Artificial intelligence and law. *IFIP Advances in Information and Communication Technology.* 2004;154:25-34.
- Eli-Chukwu NC. Applications of Artificial Intelligence in Agriculture: A Review. *Engineering, Technology & Applied Science Research.* 2019;9:4377-4383.
- Bistrion M, Piotrowski Z. Artificial intelligence applications in military systems and their influence on sense of security of citizens. *Electronics (Switzerland).* 2021;10:871.
- PassMark® Software. PassMark CPU Benchmarks - Year on Year Performance. [2022 Apr 13]. <https://www.cpubenchmark.net/year-on-year.html>.
- Meskó B, Görög M. A short guide for medical professionals in the era of artificial intelligence. *NPJ Digit Med.* 2020;3:126.
- James KN, Phadke S, Wong TC, et al. Artificial Intelligence in the Genetic Diagnosis of Rare Disease. *Advances in Molecular Pathology.* 2020;3:143-155.
- Li Q, Zhao K, Bustamante CD, et al. Xrare: a machine learning method jointly modeling phenotypes and genetic evidence for rare disease diagnosis. *Genet Med.* 2019;21:2126-2134.
- Hasani N, Farhadi F, Morris MA, et al. Artificial Intelligence in Medical Imaging and its Impact on the Rare Disease Community: Threats, Challenges and Opportunities. *PET Clin.* 2022;17:13-29.
- Keber S, Rauschenbach L, Weber M, et al. Machine learning-based differentiation between multiple sclerosis and glioma WHO II°-IV° using O-(2-[18F] fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography. *J Neurooncol.* 2021;152:325-332.
- Liehr T, Acquarola N, Pyle K, et al. Next generation phenotyping in Emanuel and Pallister-Killian syndrome using computer-aided facial dysmorphology analysis of 2D photos. *Clin Genet.* 2018;93:378-381.
- Cerrolaza JJ, Porras AR, Mansoor A, et al. Identification of dysmorphic syndromes using landmark-specific local texture descriptors. In: 2016 IEEE 13th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI). IEEE; 2016. p. 1080-3.
- Ferry Q, Steinberg J, Webber C, et al. Diagnostically relevant facial gestalt information from ordinary photos. *Elife.* 2014;3:e02020.
- Kuru K, Niranjan M, Tunca Y, et al. Biomedical visual data analysis to build an intelligent diagnostic decision support system in medical genetics. *Artif Intell Med.* 2014;62:105-18.
- Dudding-Byth T, Baxter A, Holliday EG, et al. Computer face-matching technology using two-dimensional photographs accurately matches the facial gestalt of unrelated individuals with the same syndromic form of intellectual disability. *BMC Biotechnol.* 2017;17:90.
- Gurovich Y, Hanani Y, Bar O, et al. Identifying facial phenotypes of genetic disorders using deep learning. *Nat Med.* 2019;25:60-64.
- Piñol M, Alves R, Teixidó I, et al. Rare Disease Discovery: An Optimized Disease Ranking System. *IEEE Transactions on Industrial Informatics.* 2017;13:1184-1192.
- Bond WF, Schwartz LM, Weaver KR, et al. Differential diagnosis generators: an evaluation of currently available computer programs. *J Gen Intern Med.* 2012;27:213-219.
- Long E, Lin H, Liu Z, et al. An artificial intelligence platform for the multihospital collaborative management of congenital cataracts. *Nature Biomedical Engineering.* 2017;1:1-8.
- Spaccarotella C, Polimeni A, Mancuso C, et al. Assessment of Non-Invasive Measurements of Oxygen Saturation and Heart Rate with an Apple Smartwatch: Comparison with a Standard Pulse Oximeter. *J Clin Med.* 2022;11:1467.
- Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, et al. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;381:1909-1917.

30. Paech C, Kobel M, Michaelis A, et al. Accuracy of the Apple Watch single-lead ECG recordings in pre-term neonates. *Cardiol Young*. 2022;32:1633-1637.
31. Kobel M, Kalden P, Michaelis A, et al. Accuracy of the Apple Watch iECG in Children With and Without Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol*. 2022;43:191-196.
32. Spaccarotella CAM, Migliarino S, Mongiardo A, et al. Measurement of the QT interval using the Apple Watch. *Sci Rep*. 2021;11:10817.
33. Newman-Griffis D, Lehman JF, Rosé C, et al. Translational NLP: A New Paradigm and General Principles for Natural Language Processing Research. *Proc Conf*. 2021;2021:4125-4138.
34. Mumcuoğlu E, Öztürk CE, Ozaktas HM, et al. Natural language processing in law: Prediction of outcomes in the higher courts of Turkey. *Information Processing and Management*. 2021;58:1-16.
35. Cronin A, Intepe G, Shearman D, et al. Analysis using natural language processing of feedback data from two mathematics support centres. *International Journal of Mathematical Education in Science and Technology*. 2019;50:1-17.
36. Liang H, Tsui BY, Ni H, et al. Evaluation and accurate diagnoses of pediatric diseases using artificial intelligence. *Nat Med*. 2019 Mar;25(3):433-438.
37. Dong H, Suarez-Paniagua V, Zhang H, et al. Rare Disease Identification from Clinical Notes with Ontologies and Weak Supervision. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2021;2021:2294-2298.
38. Martínez-deMiguel C, Segura-Bedmar I, Chacón-Solano E, et al. The RareDis corpus: A corpus annotated with rare diseases, their signs and symptoms. *J Biomed Inform*. 2022;125:103961.
39. Bremer A, Lossius MI, Nakken KO. Dravet syndrome--considerable delay in making the diagnosis. *Acta Neurol Scand*. 2012;125:359-362.
40. Lo Barco T, Kuchenbuch M, Garcelon N, et al. Improving early diagnosis of rare diseases using Natural Language Processing in unstructured medical records: an illustration from Dravet syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:309.
41. T.C. Sağlık Bakanlığı. Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı (NTP). T.C. Sağlık Bakanlığı. 2021 [2022 May 7]. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/KHT_Akis_Semasi.pdf.
42. Fanen P, Wohlhuter-Haddad A, Hinzpeter A. Genetics of cystic fibrosis: CFTR mutation classifications toward genotype-based CF therapies. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014;52:94-102.
43. Szczesniak RD, Li D, Su W, et al. Phenotypes of Rapid Cystic Fibrosis Lung Disease Progression during Adolescence and Young Adulthood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:471-478.
44. Alaa AM, van der Schaar M. Prognostication and Risk Factors for Cystic Fibrosis via Automated Machine Learning. *Sci Rep*. 2018;8:11242.
45. Cleveland RH, Sawicki GS, Stamoulis C. Similar performance of Brasfield and Wisconsin scoring systems in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol*. 2015;45:1624-1628.
46. Zucker EJ, Barnes ZA, Lungren MP, et al. Deep learning to automate Brasfield chest radiographic scoring for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2020;19:131-138.
47. Lee YS, Krishnan A, Oughtred R, et al. A Computational Framework for Genome-wide Characterization of the Human Disease Landscape. *Cell Syst*. 2019;8:152-162.e6.
48. Ekins S, Puhl AC, Zorn KM, et al. Exploiting machine learning for end-to-end drug discovery and development. *Nat Mater*. 2019;18:435-441.
49. Bluemke DA, Moy L, Bredella MA, et al. Assessing Radiology Research on Artificial Intelligence: A Brief Guide for Authors, Reviewers, and Readers-From the Radiology Editorial Board. *Radiology*. 2020;294:487-489.
50. Wang Q, Shen D. A cybernetic eye for rare disease. *Nat Biomed Eng*. 2017;1:0032.
51. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı. Evlilik Öncesi Spinal Musküler Atrofi (SMA) Taşıyıcı Tarama Programı. [2022 Apr 1]. <https://hsgm.saglik.gov.tr/cocukergen-tp-liste.html?view=article&tid=6711&catid=880>.