

# ARTİFİSİYEL NEURAL NETWORK (YAPAY ZEKÂ) İLE ICSI UYGULAMALARINDA GEBELİKLERİN TAHMİN EDİLMESİ

İbrahim ESİNLER\*, Hakan YARALI\*\*

\* Başkent Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üremeye Yardımcı Teknikler Ünitesi, Ankara

\*\* Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Sağlığı Ünitesi, Ankara

## ÖZET

**Objektif:** Bu çalışmanın amacı Artifişiyel Neural Network (yapay zekâ, ANN) algoritmalarının intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) uygulamalarında klinik gebeliği tahmin etme oranını belirlemektir.

**Planlama:** Retrospektif klinik çalışma.

**Ortam:** Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üremeye Yardımcı Teknikler Merkezi.

**Hastalar:** ICSI uygulanmış ve embriyo transferine ulaşmış 500 siklus.

**Girişim:** Artifişiyel Neural Network (yapay zekâ, ANN) kullanılarak klinik gebeliklerin tahmin edilmesi.

**Değerlendirme parametreleri:** Artifişiyel Neural Network (yapay zekâ, ANN) algoritmasının klinik gebeliği doğru tahmin etme oranı.

**Sonuç:** En iyi performansa sahip olan ANN algoritması ile pozitif klinik gebelikler 53% oranında, klinik gebeliği negatif olanlar ise 81% oranında doğru olarak tespit edilmişlerdir. Genel olarak olguların %70'inde ANN algoritması doğru tahminde bulunmuştur.

**Yorum:** Artifişiyel Neural Network IVF/ICSI uygulamalarında klinik gebelikleri tahmine etmede etkili, objektif bir yaklaşım olarak kullanılabilir. Ülkemizdeki tek, dünyadaki 2. çalışma olan bu çalışmayı desteklemek için daha fazla olgu sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** artifişiyel neural network, ICSI, IVF, klinik gebelik

## SUMMARY

### Prediction of pregnancies in ICSI cycles with artificial neural networks

**Objective:** To determine the success rate of Artificial Neural Network (ANN) in prediction of clinical pregnancies in intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycles

**Design:** Retrospective clinical trial.

**Setting:** Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, IVF Clinic

**Patients:** Five hundred ICSI cycles reached to embryo transfer (ET)

**Interventions:** Artificial Neural Network (ANN) was used to predict the clinical pregnancies in ICSI cycles.

**Main outcome measures:** Success rate of ANN in prediction of clinical pregnancies

**Results:** Overall, the ANN with best performance predicted correctly the outcomes of %70 of ICSI cycles. It predicted correctly the 53% of all positive clinical pregnancies and 81% of all cycles without clinical pregnancy.

**Conclusions:** ANN may be use to predict the pregnancy outcome of ICSI cycles. More studies with larger sample size should be carried out to support our study which is first in our country and second in the world.

**Key words:** artificial neural networks, clinical pregnancy, ICSI, IVF

## GİRİŞ

Ülkemizde ve dünyada in-vitro fertilizasyon (IVF)/intrasitoplazmik sperm enjeksiyon (ICSI) merkezlerinin başarı oranları çok farklılık göstermektedir. Bu oran kadına, erkeğe, kliniğe ve hekime ait olan birçok faktörden etkilenmektedir<sup>(1)</sup>. İn-vitro fertilizasyon (IVF)/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) uygulanan infertil bir çift için ise bu faktörlerden ziyade gebe kalıp kalmadığı önemlidir<sup>(2)</sup>. Bu nedenle bir IVF/ICSI merkezinin infertil çifte embriyo transferi (ET) sonrası gebelik açısından sağlam temellere dayanan, bireyselleştirilmiş, objektif bilgi vermesi gereklidir. Günümüzde IVF/ICSI merkezlerinin çoğunda uygulanan gebelik tahmin yöntemi çifte ait bazal, IVF/ICSI sırasındaki ve ET'den hemen sonraki bilgiler ile elde edilen subjektif değerlendirilmez.

Artifisiyel Neural Network (yapay zekâ, ANN), insan beyin hücrelerindeki sinir ağ yapısının çok basitleştirilmiş bir modelidir<sup>(3)</sup>. Bu yapının ana temelini nöronlar oluşturmaktadır. Bir nöron birçok girdi alabilir iken (dendiritler), sadece bir çıktı verebilir (akson). Bir nöronun çıktısı, diğer bir nöronun girdisi olabilmektedir. Her bir nöronun değişik ve değişken aktivasyon eşikleri mevcuttur. Bu karmaşık ağ yapısını genellikle tabakalar ve bu tabakalardaki değişik sayılarda nöronlar oluşturur. Her bir probleme göre oluşturulan yapay zekâ ağı ile klasikleşmiş (lojistik regresyon) istatistiksel yaklaşımların noksan kaldığı karmaşık non-linear problemler çözülebilmektedir<sup>(4)</sup>. Artifisiyel Neural Networkta (ANN) girdi nöronlar, çıktıyı etkileyebileceği bilinen ya da şüphelenilen faktörlerden oluşur (sürekli veya kategorikal değişken, normal dağılım yapmalarına gerek yoktur)<sup>(5)</sup>. Artifisiyel Neural Network sisteminin aktive edilmesi ile birlikte, seçilen ANN öğrenme algoritmasına göre ANN öğrenme işlemine başlar ("Training"). Öğrenme işleminde "over-learning" ve "over-fitting" gibi istenmeyen durumlardan kaçınmak için seçme grubu oluşturulur<sup>(6)</sup>. Öğrenme işleminden sonra eğitilmiş olan ANN algoritması test grubunda test edilir ve performansı belirlenir. Bu grupların ("Training", "Selection" ve "Test") dağılımı değişken olabilmekle birlikte genellikle 2:1:1 oranındadır<sup>(7)</sup>.

Artifisiyel Neural Network algoritmaları fizikte, meteorolojide, jeolojide, mühendislikte, bankacılıkta, borsada ve tıpta başarı ile uygulanmaktadır<sup>(8-13)</sup>. Genel olarak ANN algoritmaları sınıflama-ayırma ve tahmin gerektiren her yerde kullanılabilir. Örneğin acil servislere göğüs ağrısı ile başvuran olguları akut miyokardial enfarktüs olanları olmayanlardan ayırmada başarı ile kullanılmıştır<sup>(14)</sup>.

Artifisiyel Neural Network'un IVF/ICSI uygulamalarında gebelik oranlarını tahmin etmesi ile ilgili literatürde

sadece 1 tane çalışma mevcuttur<sup>(11)</sup>. Yazar, bu konu ile ilgili daha fazla olgu sayısı içeren çalışmaların yapılması gerektiği belirtmiştir.

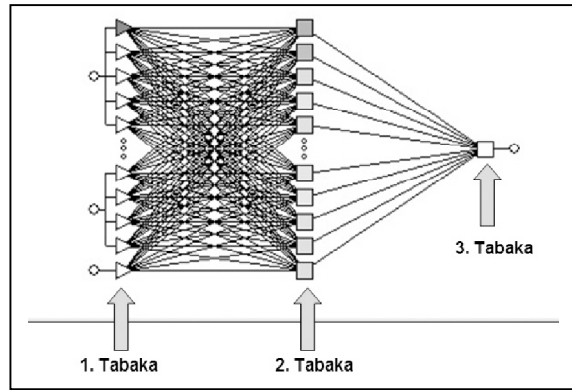
Bizim bu çalışma ile amacımız, ICSI uygulamasına girmiş ve embriyo transferi yapılmış siklusların bazal, ICSI ve ET özelliklerine göre ANN algoritması kullanarak gebelik oranlarını tahmin etmektir. Bu çalışma ülkemizde ANN algoritmalarının IVF/ICSI uygulamalarında kullanımı ile yapılan ilk çalışmadır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Üremeye Yardımcı Teknikler Ünitesinde intrasitoplazmik sperm mikroenjeksiyonu (ICSI) uygulamasına alınmış, embriyo transferine gitmiş ve klinik gebelik sonuçları belirlenmiş 500 siklus çalışmaya dâhil edilmiştir. Her siklus için hali hazırda oluşturulmuş 196 değişken içeren veritabanından klinik gebeliği etkileyeceği öngörülen 21 parametre ANN algoritması için hazır hale getirildi. Bu değişkenler ve özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. Artifisiyel Neural Network çıktısı olarak klinik gebeliğin varlığı (1) ve yokluğu (0) kabul edildi.

Artifisiyel Neural Network algoritması için Statistica Neural Networks version 7.0 platformu seçildi. Problem tipi olarak klasifikasyon, network tipi olarak "three layer perceptron (MLP)", öğrenme algoritması olarak en sık kullanılan ve performansının en iyi olduğu bilinen supervize edilen "back propagation" yöntemi seçildi. MLP'nin 2. tabakasındaki "Hidden" ünitelerin minimum sayısı 1, maksimum sayısı 16 olarak belirtildi. Nöron eşik değerleri kabul ve ret için sırası ile 0.5 ve 0.5 (eşit) olarak kabul edildi. Öğrenme grubu 250 siklus, seçim grubu 50 siklus, test grubu 200 siklustan randomizasyon yöntemi ile oluşturuldu. Artifisiyel Neural Network algoritmasında Statistica ANN'un "Intelligent Problem Solver" isimli uygulama sihirbazı kullanıldı. Statistica ANN'un çalıştığı bilgisayar 1.5 Intel Pentium M (Centrino) işlemcili, 1 Giga hertz RAM içermekte idi. Bu sistem ile ANN algoritması 10 dakika çalıştırıldı. Bu süre zarfında toplam 285 network oluşturuldu ve bunlar arasından en iyi performansa sahip olan 1 ANN algoritması seçildi. Seçilen bu algoritmada seçim hatası ile test hatalarının benzer oldukları (seçim hatası 1.5, test hatası 1.7) konfirme edilerek "Over-learning" ve "over-fitting" ekarte edildi. En iyi performanslı ANN algoritması MLP networkü olup, 3 tabakadan (Birinci tabaka 31 nöron, 2 tabaka 12 nöron ve 3. tabaka 1 nöron) oluşmaktaydı (Şekil 1). Ayrıca 12 adet gizli nöron içermekteydi. Girdi sayısı 19 (Tablo I'deki faktörlerden kadın yaşı (sürekli) ve hCG gününde endometrial kalınlık (sürekli) haricindeki faktörler),

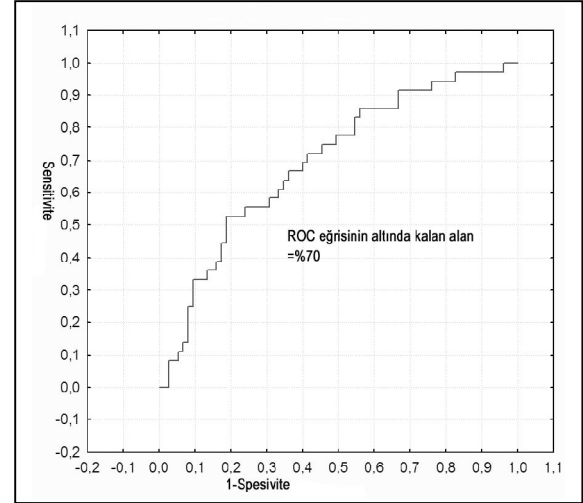
çıkıtı sayısı ise 1 idi (Klinik gebelik(Var/Yok)).



Şekil 1: En iyi performansa sahip ANN algoritmasının yapısı.

## SONUÇLAR

En iyi performansa sahip olan ANN algoritma yapısı Şekil 1’de gösterilmiştir. Bu ANN algoritması ile klinik gebeliği pozitif olanlar 53% oranında, klinik gebeliği negatif olanlar ise 81% oranında doğru olarak tespit edilmişlerdir. Genel olarak olguların %70’inde (ROC “Receiver Operating Characteristic” eğrisi altında kalan alan, Şekil 2) ANN algoritması doğru tahminde bulunmuştur. Performansı en yüksek olan ANN algoritmasındaki sensitivite analizinde (Hangi faktörlerin daha etkin olduğu) girdi olarak kadın yaşı (sürekli) ve hCG gününde endometrial kalınlık (sürekli) dışında tüm faktörlerin ANN algoritmasının oluşmasında etkili oldukları belirlendi (Sensitivite tablosu gösterilmemiştir).



Şekil 2: ANN algoritmasının klinik gebelikleri tahmin etmede ROC eğrisi.

## TARTIŞMA

İn-vitro fertilizasyon (IVF)/intrasitoplazmik sperm enjeksiyon (ICSI) uygulamalarında gebelikleri tahmin etmede kullanılan yöntem genel olarak subjektif yaklaşımlardan ileriye gidememektedir. İnfertil çift embriyo transferi (ET) sonrası bilgilendirilir iken, IVF/ICSI siklusundaki özellikleri ve çiftin kendine ait bazal özellikleri göz önünde bulundurularak subjektif bir tahmin yapılmaktadır. Hekim ya da IVF/ICSI ekibi bu tahmini yapar iken hastanın tüm parametrelerini aynı anda değerlendirememekte, değerlendirebilse dahi bunu bir objektif oran olarak verememektedir. Bu

Tablo 1: ANN algoritmasına girdi olarak verilen faktörler ve özellikleri

Faktörler	Özellikleri	Kategorikal özellikler
Kadın yaşı (yıl)	Sürekli	
Kadın yaş (yıl)	Kategorikal	<35 (0);35-37 (1); 38-40 (2); 41-43 (3); >43 (4)
Vücut kütle endeksi (kg/m <sup>2</sup> )	Sürekli	
İnfertilite nedeni	Kategorikal	Erkek Faktörü (0); Tubal Faktör (1); Endometriosis (2); Açıklanamayan (3); Miks (4); Diğer (5)
Siklus sayısı	Sürekli	
3. Gün FSH (IU/mL)	Sürekli	
İnfertilite süresi (ay)	Sürekli	
TESE siklusu	Kategorikal	Yok (0)-Var (1)
Maksimum E2 (pg/mL)	Sürekli	
hCG gününde endometrial Kalınlık (mm)	Sürekli	
Endometrial triple görünümü	Kategorikal	Yok (0)-Var (1)
Elde edilen oosit sayısı	Sürekli	
Elde edilen 2PN sayısı	Sürekli	
3. gün var olan embryo sayısı	Sürekli	
Transfer edilen grade 1 Ebryo sayısı	Sürekli	
Transfer edilen grade 2a Ebryo sayısı	Sürekli	
Transfer edilen grade 2b Ebryo sayısı	Sürekli	
Transfer edilen grade 2ab Ebryo sayısı	Sürekli	
Transfer edilen grade 3 Ebryo sayısı	Sürekli	
Transfer edilen toplam Ebryo sayısı	Sürekli	
Embryo Dondurulması	Kategorikal	Yok (0)-Var (1)

noktada Artifisiel Neural Network (ANN) yeni bir istatistiksel yaklaşım kullanarak bu sorunu çözmektedir. Artifisiel Neural Network'e girdi olarak hasta karakteristik özellikleri ve siklus tedavi sonuçları girilerek ANN ile bir öğrenim algoritması geliştirilmesi sağlanmaktadır. Bu eğitilmiş ANN algoritmaları ile IVF/ICSI uygulamalarının en önemli son noktası olan klinik gebeliklerin varlığı veya yokluğu tahmin edilebilir. Bu algoritma ile her koşulda, girdi değerlerinin bazıları eksik olsa dahi, yeterli oranlarda tahmin yapmak mümkün olabilmektedir. Bu yöntem ile hekim infertil çiftte ET sonrası bilgi verir iken öğrenmiş ANN algoritmasının vermiş olduğu sonucu ve bu sonucun % kaç oranda doğru, % kaç oranda yanlış olabileceğini belirterek daha objektif bilgilendirme yapabilmektedir. Artifisiel Neural Network'ün diğer bir avantajı ise, ANN algoritmasının o kliniğe ait verilerden faydalanarak öğrenim yapmasından dolayı, o kliniğe özel olarak gebelik tahmini yapabilesidir.

Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum IVF ünitesinde, ANN için uygun 500 siklusun, ANN algoritmasının öğrenmesi için randomize edilen 250 siklusun bilgileri kullanılmıştır. "Over-learning" ve/veya "over-fitting" varlığının tespit etmek için seçim grubu olarak 50 siklusun bilgileri kullanılmıştır. Statistica Neural Network programının 10 dakika çalıştırılması ile 285 algoritma arasından en iyi performanslı ANN algoritması seçilmiştir. Bu algoritmanın 200 sikluluk test grubuna uygulanması sonrası ANN algoritmasının gebeliği tahmin etme oranları belirlenmiştir. En iyi performansla sahip ANN algoritması genel olarak bakıldığında %70 oranında doğru tahminde bulunmuştur (ROC eğrisi altında kalan alan, Şekil 2). Negatif gebelikleri %81 oranında doğru tahmin etmesine karşın, pozitif gebeliklerde bu oran %53'tür. Pozitif gebeliklerin daha az oranda doğru olarak tespit edilmesi, öğrenim grubundaki gebelerin sayısının gebe olmayanlara göre daha az sayıdan dolayı olabilir. Bu oranın %50, %50 olması ANN algoritmasının performansını artıracaktır. Fakat biz ANN algoritmasında öğrenim grubunu seçer iken daha objektif olması nedeni ile randomizasyon yöntemini kullandık.

Artifisiel Neural Network (ANN)'ün IVF/ICSI uygulamalarında kullanımı ile ilgili yayımlanmış bir tane çalışma mevcuttur<sup>(11)</sup>. Bu çalışmada ortalama olarak ANN algoritmasının gebeliği tahmin etme oranı en iyi performanslı algoritmada %68.3, gebe olmayanları tahmin etmede ise %55'tir. Bu ANN algoritmasının genel başarı oranı %58.8 olup düşük bir tahmin oranı olarak kabul edilmelidir. Bu oran bizim çalışmamızdaki %70'lik orana göre oldukça

düşüktür. Yazar bu durumu ANN algoritmasının öğrenim grubunda kullanılan olguların sayısının az olmasına (162 olgu) ve girdi değişkenlerinin sonucu tahmin etmede yetersiz olduğuna bağlamaktadır. Bizim çalışmamızda öğrenim algoritması için 250 siklus kullanılması ve bu siklulara ait girdi bilgilerinin tamamının mevcut olması ANN algoritmasının tahmin performansını artırmıştır.

Artifisiel Neural Network'ün IVF/ICSI ile ilişkili androlojide kullanımı ile ilgili diğer bir çalışma ise ülkemizden gelmiştir<sup>(15)</sup>. Bu çalışmada azospermia (obstrüktif veya non-obstrüktif) olgularında testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) sonrası sperm çıkma olasılığını ANN algoritması ile tahmin etmişlerdir. Bu çalışma sonucunda ANN algoritmasının sperm çıkma açısından sensitivitesinin %68 olduğu bildirilmiştir. Genel olarak bakıldığında ANN algoritması %80.8 oranında doğru tahmin yapmıştır (73 hastanın 59'unda), ki bu oran oldukça yüksektir.

Diğer bir çalışmada ise servikal kanser nedeni ile radyoterapi alan olguların sağ kalım ve ölüm oranları ANN ile tahmin edilmektedir<sup>(16)</sup>. Bu çalışmada, temel bilgiler (yaş, hemoglobin, total protein, histolojik tip, FİGO (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu) cerrahi evresi) ile ROC eğrisi altında kalan alan (sensitivite) %54.8 olarak tespit edilmiştir. Yukarıda sayılan temel bilgilere periyodik biyopsiler sonucu radyoterapiye bağlı histolojik değişikliklerin varlığı eklendiğinde ANN algoritması başarısı %78'e çıkmaktadır. Yazar ANN algoritmasının servikal kanserli olgularda radyoterapi sonrası 5 yıllık yaşam oranlarını tahmin edebileceğini bildirmiştir<sup>(16)</sup>.

Artifisiel Neural Network günümüzde fizikte, mühendislikte, meteorolojide, ekonomide, bankacılıkta ve tıpta başarı ile uygulanmaktadır. Fakat IVF/ICSI uygulamaları ile yapılmış olan çalışmaların azlığı nedeni ile bu alanda kendisine bir yer edinememiştir. Bizim bu çalışmamız ANN algoritmalarının IVF/ICSI uygulamalarında, başarılı bir şekilde gebelik varlığı veya yokluğu tahmininde bulunabileceğini göstermiştir. Olgu sayılarının artırılması ile daha performanslı ANN algoritmaları oluşturulabilir. Bunu için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Revel A, Haimov-Kochman R, Porat A et al. In vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection success rates with cryopreserved sperm from patients with malignant disease. *Fertil Steril* 2005; 84: 118-122.
2. Klonoff-Cohen H. Female and male lifestyle habits and IVF: what is known and unknown. *Hum Reprod Update* 2005; 11:

- 179-203.
3. Reichgelt H. Neural networks in the study of the brain. *Mol Chem Neuropathol* 1996; 28: 231-235.
  4. Agyei-Mensah SO, Lin FC. Application of neural networks in medical diagnosis: the case of sexually-transmitted diseases. *Australas Phys Eng Sci Med* 1992; 15: 186-192.
  5. Itchhaporia D, Snow PB, Almassy RJ, Oetgen WJ. Artificial neural networks: current status in cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 515-521.
  6. Tafeit E, Reibnegger G. Artificial neural networks in laboratory medicine and medical outcome prediction. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 845-853.
  7. Dayhoff JE, DeLeo JM. Artificial neural networks: opening the black box. *Cancer* 2001; 91: 1615-1635.
  8. Clayton RD, Snowden S, Weston MJ et al. Neural networks in the diagnosis of malignant ovarian tumours. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1078-1082.
  9. Harbeck N, Kates R, Ulm K et al. Neural network analysis of follow-up data in primary breast cancer. *Int J Biol Markers* 2000; 15: 116-122.
  10. Jovanovic-Ignjatic Z, Rakovic D. A review of current research in microwave resonance therapy: novel opportunities in medical treatment. *Acupunct Electrother Res* 1999; 24: 105-125.
  11. Kaufmann SJ, Eastaugh JL, Snowden S et al. The application of neural networks in predicting the outcome of in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997; 12: 1454- 1457.
  12. Salamalekis E, Thomopoulos P, Giannaris D et al. Computerised intrapartum diagnosis of fetal hypoxia based on fetal heart rate monitoring and fetal pulse oximetry recordings utilising wavelet analysis and neural networks. *Bjog* 2002; 109: 1137-1142.
  13. Smolen A, Czekierdowski A, Stachowicz N, Kotarski J. [Use of multilayer perception artificial neural networks for the prediction of the probability of malignancy in adnexal tumors]. *Ginekol Pol* 2003; 74: 855-862.
  14. Olsson SE, Ohlsson M, Ohlin H, Edenbrandt L. Neural networks- a diagnostic tool in acute myocardial infarction with concomitant left bundle branch block. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002; 22: 295-299.
  15. Samli MM, Dogan I. An artificial neural network for predicting the presence of spermatozoa in the testes of men with nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2004; 171: 2354-2357.
  16. Ochi T, Murase K, Fujii T et al. Survival prediction using artificial neural networks in patients with uterine cervical cancer treated by radiation therapy alone. *Int J Clin Oncol* 2002; 7: 294-300.