

Bayes Ağları Yöntemi ile IVF Blastosist Gelişimi Tahmini¹

Aslı UYAR^a, Ayşe BENER^b, H. Nadir ÇIRAY^c, Mustafa BAHÇECİ^c

^a Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Boğaziçi Üniversitesi, 34342 Bebek İstanbul

^b Ted Rogers School of Information Technology Management, Ryerson University, Toronto, Canada

^c Bahçeci Fulya Tüp Bebek Merkezi, Hakkı Yeten Cad. No:11 Kat 3 34365 Terrace Fulya İstanbul

Abstract: *In in-vitro fertilization (IVF) treatment, blastocyst stage embryo transfers at day 5 result in higher pregnancy rates compared to day 2 - day 3 transfers. However, there is a risk of transfer cancellation due to embryonic developmental failure. Clinicians need reliable models in predicting blastocyst development. In this study, we apply Bayesian networks in order to investigate cause-effect relationships of the variables of interest in embryo growth process and to predict blastocyst development. We have analyzed 7745 embryo records including embryo morphological characteristics and patient related data. Experimental results revealed that, Bayesian networks can predict blastocyst development with 63.5% true positive rate and 33.8% false positive rate.*

Key Words: In-Vitro Fertilization; Blastocyst Development; Bayesian Networks

Özet: *Tüp Bebek Tedavisinde (IVF), döllenmeyi takip eden 5. günde gerçekleştirilen blastosist embriyo transferi, 2. veya 3. gün transferleriyle karşılaştırıldığında daha yüksek gebelik oranları oluşturmaktadır. Ancak, embriyonun 5. güne kadar gelişmemesi transferin iptal edilmesine neden olabilir. Klinikyenler, blastosist gelişimini önceden tahmin edebilmek için güvenilir modellere ihtiyaç duymaktadırlar. Bu çalışmada, embriyo gelişim sürecinde etkili olan değişkenler arasındaki neden-sonuç ilişkisini incelemek ve blastosist gelişimini tahmin edebilmek için Bayes Ağları yöntemini uyguladık. Embriyo morfolojik karakteristikleri ve hasta verisi içeren 7745 embriyo kaydını incelendiği deneyler, Bayes ağları yönteminin, blastosist gelişimini %63.5 doğru pozitif oranı ve %33.8 yanlış pozitif oranı ile tahmin edebildiğini göstermektedir.*

Anahtar Kelimeler: Tüp Bebek Tedavisi; Blastosist Gelişimi; Bayes Ağları

1. Giriş

Dünya genelinde çiftlerin yaklaşık %15'inin çocuk sahibi olabilmek için yardımcı üreme teknolojileri desteğine ihtiyaç duyduğu bilinmektedir. Ülkemizde tüp bebek yöntemi olarak bilinen "in-vitro fertilization" (IVF) [2] tedavi yöntemi oldukça karmaşık, insan gücü ve tıbbi kaynaklar açısından maliyetli bir süreçtir.

¹ Bu bildirinin İngilizce orijinali International Conference on Pattern Recognition (ICPR) 2010 konferansında sunulmuştur [1].

Tüp bebek tedavisi 1978 yılından bu yana en yaygın infertilite tedavi yöntemlerinden biri olmuştur. Tedavi sürecinde, kadın üreme hücreleri (oosit) sperm ile laboratuarda döllenmekte ve embriyo gelişimi 2-6 gün arasında yine laboratuvar ortamında embriyologlar tarafından izlenmekte ve kaydedilmektedir. Son olarak, seçilen embriyo ya da embriyolar kadın hastanın rahmine transfer edilir. Embriyolar, döllenmeyi takip eden 2. veya 3. günde bölünme aşamasında ya da 5. günde blastosist aşamasında transfer edilebilir.

Embriyoların daha uzun süre laboratuvar ortamında gelişmeye bırakılması gebelik oluşturma şansı en yüksek embriyoların seçilmesine olanak sağlar. Çünkü bütün embriyolar blastosist aşamasına kadar gelişemeyebilir. Transferin 5. güne kadar ertelenmesi gebelik şansını arttırmakta ancak diğer yandan embriyo gelişiminin durması riskini de arttırmaktadır. Dolayısıyla, embriyo gelişiminin önceden tahmin edilebilmesi tüp bebek tedavi sürecinde önemli bir araştırma konusudur.

Bu çalışmanın amacı, IVF embriyolarının morfolojik gelişiminin modellenmesi ve blastosist skorun kestirimi için Bayes Ağları yönteminin uygulanmasıdır. Literatürde, tekil embriyoların blastosist skorunu belirlemeye yönelik benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Deneylerde kullanılan verikümesi Bahçeci Kadın Sağlığı ve Tüp Bebek Merkezi'nin veritabanından elde edilmiştir. Verikümesinde 7745 adet blastosist embriyo kaydı bulunmaktadır. Her bir embriyo öznitelik vektörü, 1., 2., 3. ve 5. gün morfolojik değerlendirmeleri ve hastaya bağlı verileri içermektedir.

Deneylerde ilk olarak uzman görüşüne dayalı 3 farklı ağ yapısı oluşturulmuş ve kestirim sonuçları karşılaştırılmıştır. Deneysel sonuçlar klinik uygulama için yetersiz olmasına karşın problemin zorluğu dikkate alındığında ümit vaat edicidir.

2. Blastosist Embriyo Transferi

Tüp bebek tedavisinde, Intra-Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI) sonrası 5. günde gerçekleştirilen blastosist aşama embriyo transferi gebelik oranını arttırmaktadır. Eşit sayıda embriyo transfer edilmesi durumunda, blastosist transferlerin canlı doğum oranı 2. veya 3. gündeki transferlere oranla daha yüksektir [3].

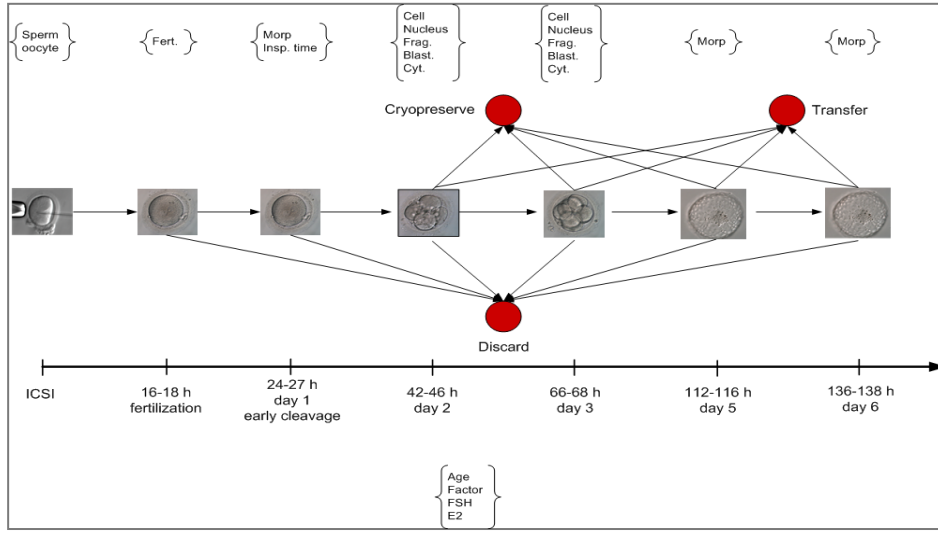
Tedavide transfer edilecek embriyo sayısı ve embriyo seçimi başarı açısından kritik önem taşımaktadır. Uygulamada, gebelik şansını arttırmak için genellikle çoklu embriyo transferi tercih edilmekte ancak bu durum çoğul gebelikleri ve olası komplikasyonları arttırmaktadır [4]. İyi kalite blastosist gelişen hastalarda tek embriyo transferi gebelik olasılığını değiştirmeden çoğul gebelik riskini azaltmaktadır [5]. Blastosist embriyo transferinin avantajının yanı sıra, embriyoların 5. güne ulaşmadan dejenerasyon olması transferin iptaline neden olabilir. Embriyoların laboratuvar ortamında daha uzun süre kültür edilmesi, daha yüksek gebelik oranı ile transfer iptali riski arasında bir denge oluşturur. Eğer iyi kalite blastosist gelişip gelişmeyeceği önceden kestirilebilirse uzmanlar tedavinin daha erken döneminde transfer kararı verebilir ya da transfer iptali riskini minimize ederek blastosist gelişimini izlemeye devam edebilirler.

Literatürde, blastosist transfer iptalinin kestirimi için siklüs bazlı bir model önerilmiştir [6]. Bir hastaya ait en az 5 embriyodan oluşan bir embriyo grubunda iyi kalite blastosist gelişip gelişmeyeceği tahmin edilmeye çalışılmıştır. Bu ve benzer modeller transfer iptalini engelleme konusunda faydalı olmakla birlikte sadece belli özelliklere sahip siklüslerde uygulanabildiği için klinik uygulanabilirliği kısıtlamaktadır. Ayrıca, embriyologlar her bir embriyo için ayrı ayrı transfer, dondurma veya blastosist gelişimi kararı verdiği için, siklüs bazlı değil embriyo bazlı modellere ihtiyaç vardır.

Embriyo bazlı güvenilir bir blastosist kestirim modeli oluşturabilmek için, embriyo gelişim sürecinin dinamiklerinin iyi anlaşılması ve kestirici faktörlerin iyi belirlenmesi gereklidir.

Embriyonik Gelişim ve Blastosist Morfoloji Skoru

Şekil 1, IVF embriyolarının ICSI sonrası gelişim evrelerini, her bir güne ait morfolojik değerlendirmeleri ve embriyo bazlı klinik kararları (dondurma ya da transfer) belirtmektedir.



Şekil 1-IVF embriyolarının gelişim evreleri, morfolojik değerlendirme ve klinik kararlar

Süreç başlangıcı ICSI inseminasyon işlemi olarak kabul edilmiştir. Döllenme kontrolü, inseminasyonu takiben 16 ile 18. saatler arasında gerçekleştirilir. Embriyo döllenmiş ise 24-27. saatlerde erken bölünme morfolojisi gözlenir ve kaydedilir. 2. ve 3. günde, hücre sayısı, nukleus karakteristiği, fragmentasyon oranı, blastomerlerin eşitliği ve sitoplazmanın görünümü skorlanır. Embriyoların 2. veya 3. gündeki kaliteleri gözönünde bulundurularak seçilen embriyolar hasta rahmine transfer edilebilir, daha sonra transfer edilmek üzere dondurulabilir, 5. gün blastosist gelişimi izlenebilir ya da embriyo dejenere olmuş ise imha edilir. Son olarak, eğer embriyo blastosist gelişime bırakılmışsa 5. günde blastosist morfolojisi Gardner Skorlama Sistemi [7] ile değerlendirilir. 5. günde (veya nadiren 6. günde) yine embriyo transfer edilebilir, dondurulabilir ya da imha edilebilir.

Blastosist gelişimi kararında genellikle embriyoların 3. gün morfolojileri göz önünde bulundurulur. Ancak, blastosist skoru sadece 3. gün morfolojisine değil 1. ve 2. gün embriyo kalitesine de bağlı olabilir [8]. Morfolojik değişkenlerden bağımsız olarak, hasta ve siklus karakteristiklerinin de blastosist gelişimindeki etkisinin incelenmesi gereklidir.

Gardner skorlama sisteminde, blastosist morfolojisi temel olarak 7 kategoriye ayrılmıştır. Klinik uygulamada kritik olan blastosist gelişmesi (2,3,4,5 ve 6 numaralı

skorlar) ya da blastosist gelişmemesi (Compact Morulae (CM) ve 1 numaralı skorlar) durumlarının tahmin edilebilmesidir. Bundan dolayı, bu çalışmada blastosist skoru tahmini ikili sınıflandırma problemi olarak ele alınmıştır.

3. Gereç ve Yöntem

Bu bölümde embriyo gelişimi ve blastosist skor tahmini için kullanılan Bayes Ağları yöntemi kısaca açıklanmaktadır.

Bayes Ağları

Bayes Ağları, değişkenler arasındaki istatistiksel ilişkiyi kodlayan yönlü dönüşsüz grafiksel modellerdir [9]. Her bir düğüm bir rassal değişkene, kenarlar ise değişkenler arasındaki korelasyonlara karşılık gelir [10]. Bir değişken için olasılık dağılımı ata düğümlerine bağlı olarak hesaplanır. Rassal değişkenler arasındaki ilişki bileşik olasılık dağılımı ile belirtilir:

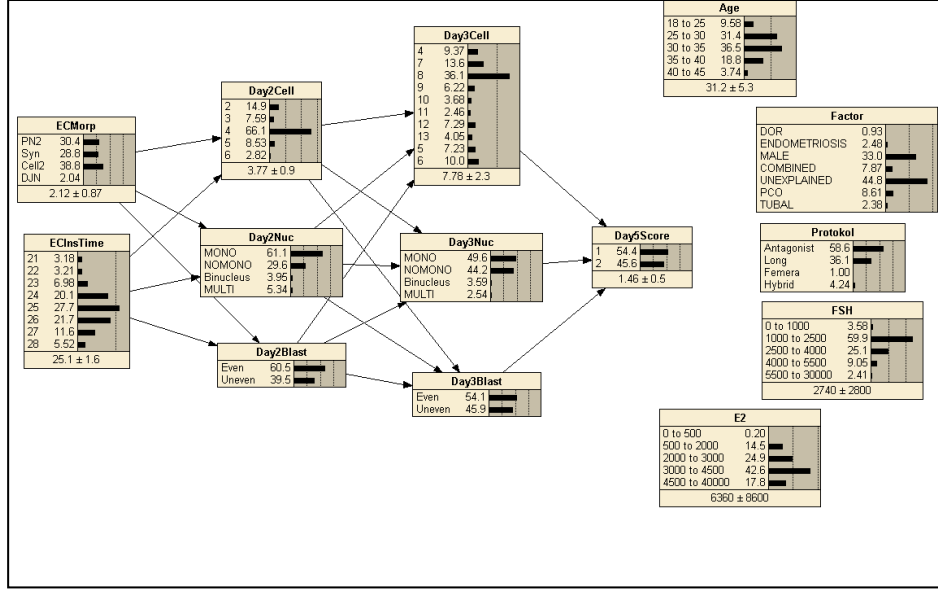
$$P(X_1, X_2, \dots, X_n) = \prod_{i=1}^n P(X_i | \Pi_{X_i}) \quad (1)$$

Π_{X_i} , X_i değişkeninin ağdaki ata düğümlerini belirtmektedir.

4. Bulgular

Bayes ağları uygulamalarında öncelikle ağ topolojisinin belirlenmesi gereklidir [11][12]. Ağ apısı, veriden öğrenilebileceği gibi uzman bilgisine bağlı olarak ta belirlenebilir. Bu çalışmada, Bayes ağlarının IVF alanındaki performansını değerlendirmek için öncelikle uzman görüşüne bağlı olarak ve Netica yazılımı [13] kullanılarak 3 farklı ağ oluşturulmuştur (Şekil 2).

Deneylerde Bayes ağları temelde ikili sınıflandırıcı olarak blastosist gelişip gelişmeyeceğini tahmin etmek için kullanılmıştır. Dolayısıyla, kök düğüm olarak bir sınıf değişkeni bulunmaktadır. İlk olarak, kök düğümün ataları olarak embriyonun 3. gün hücre sayısı, nukleus karakteristiği ve blastomerlerin eşitliği değişkenleri incelenmiştir. Daha önceki çalışmalarımızda, fragmantasyon oranı ve sitoplazma görünümünün embriyo kalitesinde belirleyici faktörler olmadığı sonucuna vardığımızdan, bu değişkenler ağda incelenmemiştir.



Şekil 2-Embriyo gelişim ağı

Veri Kümesi

Bahçeci Tüp Bebek Merkezi'nde Ocak 2008 ile Kasım 2009 tarihleri arasında gerçekleştirilen sıkluslerin elektronik kayıtları incelenmiştir. Eksik veri içeren kayıtlar elendikten sonra toplam 7745 blastosist veri kümesini oluşturmaktadır. 3638 blastosist 2 veya üzeri bir skor ile gelişirken (%46.9), 4107 blastosist dejenere olmuştur (%53.1).

Bulgular

Görsel ağ tasarımı, koşullu olasılık tablolarının öğrenilmesi ve test kümesi üzerindeki tahminler Netica yazılımı ile gerçekleştirilmiştir. Deneylerde 3 farklı ağ oluşturulmuştur:

1. **Ağ:** 5. gün blastosist skoru sadece 3. gün morfolojisine bağlı olarak değerlendirilmiştir (Şekil 2).
2. **Ağ:** hasta ve sıklus karakteristikleri (kadın hastanın yaşı, infertilite faktörü, tedavi protokolü ile FSH ve E2 hormon değerleri) ile blastosist skoru arasında linkler eklenmiştir.
3. **Ağ:** 1., 2. ve 3. gün morfolojileri, blastosist skorunun ata düğümleri olarak incelenmiştir.

Deneylerde örnekleme yanlılığını ortadan kaldırmak için 10 katlı çapraz geçerlilik yöntemi uygulanmıştır. Bu yöntemde, veri kümesi 10 eşit parçaya ayrılır. Her defasında 9 parça öğrenme kümesi, 1 parça test kümesi olarak kullanılır. Sonuçlar, 10 deneyin ortalamasıdır.

Kestirim sonuçları Tablo 1'de doğruluk, Doğru Pozitif Oranı (DPO) ve Yanlış Pozitif Oranı (YPO) cinsinden sunulmaktadır. Klinik açıdan DPO blastosist gelişiminin

doğru tahminini, YPO ise blastosist gelişmemesi durumunun hatalı olarak iyi kalite blastosist gelişimi olarak tahminini ifade etmektedir.

İstatistiksel karşılaştırma için ikili t-test uygulanmıştır. Buna göre, 1. Ağın DPO oranı belirgin şekilde yüksek, 2. Ağın YPO oranı ise belirgin şekilde düşüktür.

Tablo 1-Oluşturulan 3 farklı ağın performans karşılaştırması

Ağ	Doğruluk (%)	DPO (%)	YPO (%)
1. Ağ	64.9 ± 2.0	63.5 ± 5.6	33.8 ± 4.9
2. Ağ	58.2 ± 2.6	35.7 ± 4.2	22.6 ± 5.1
3. Ağ	62.7 ± 2.3	52.5 ± 4.9	29.2 ± 3.5

5. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, IVF blastosist skoru tahmini için 3 farklı Bayes ağı yapısı kullanılmıştır. Deneylerde, görece olarak düşük performans elde edilmesine karşın, yeni bir embriyo bazlı kestirim modeli olarak sonuçlar ümit vaat edicidir.

Yapay öğrenme uygulamalarında kestirim performansını yükseltmek için metodolojik iyileştirmeler yapılabilir ya da mümkünse veri kümesinin bilgi içeriği artırılabilir. Veri tabanında var olan bütün ilgili faktörleri incelediğimizden, gelecek çalışmamız metodolojik iyileştirmeler ile performansı arttırmaya çalışmak olacaktır.

2. ve 3. ağlarda, daha fazla değişken incelenmesine karşın, kestirim performansı 1. ağa oranla daha düşüktür. Çünkü, sınıf değişkeni üzerinde etkili olmayan gereksiz girdi özneliklerin modele dahil edilmesi performansı olumsuz etkileyebilir. Bu durumu ortadan kaldırmak için öznelik seçim yöntemleri kullanılabilir. Ayrıca, çalışmamızda her bir güne ait morfolojik değerlendirmeleri birlikte incelemiş olmamız değişkenlerin ayrı ayrı etkisinin belirlenmesini zorlaştırmıştır. Daha sonraki çalışmamızda, her bir morfolojik değişkenin blastosist gelişimi üzerindeki etkisini tekil olarak incelememiz gerekmektedir.

6. Teşekkür

Bu çalışma Bakçeci Tüp Bebek Merkezi ve Boğaziçi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü tarafından 09A104D kodlu proje ile desteklenmektedir.

7. Kaynakça

- [1] A. Uyar, A. Bener, H.N. Çıray, M. Bahçeci. Bayesian Networks for Predicting IVF Blastocyst Development. ICPR 2010.
- [2] P. C. Steptoe and R. G. Edwards. Birth after reimplantation of a human embryo. Lancet, 2:366, 1978.
- [3] E. Papanikolaou, E. Kolibianakis, H. Tournaye, C. Venetis, H. Fatemi, B. Tarlatzis, and P. Devroey. Live birth rates after transfer of equal number of blastocysts or cleavage-stage embryos in IVF. A systematic review and meta-analysis. Human Reproduction, 23:91–99,2008.
- [4] J. Gervis, D. De Neubourg. Single embryo transfer after IVF/ICSI: present possibilities and limits. J Obstet Gynecol India 2005;55:26–47.
- [5] D. Gardner, M. Lane, J. Stevens, T. Schlenker, and W. Schoolcraft. Blastocyst score affects implantation

- and pregnancy outcome: Towards a single blastocyst transfer. *Fertility and Sterility*, 73:1155–1158, 2000.
- [6] L. Dessolle, T. Freour, P. Barriere, E. Darai, C. Ravel, M. Jean, and C. Coutant. A cycle-based model to predict blastocyst transfer cancellation. *Human Reproduction Advance Access*, 2009.
- [7] D. Gardner, E. Surrey, D. Minjarez, A. Leitz, J. Stevens, and W. Schoolcraft. Single blastocyst transfer: A prospective randomized trial. *Fertility and Sterility*, 81:551–555, 2004.
- [8] F. Guerif, A. Le Gouge, B. Giraudeau, J. Poindron, R. Bidault, O. Gasnier, and D. Royere. Limited value of morphological assessment at days 1 and 2 to predict blastocyst development potential: A prospective study based on 4042 embryos. *Human Reproduction*, 22:1973–1981, 2007.
- [9] D. Heckerman. A tutorial on learning with bayesian networks. Technical report, Microsoft Research Advanced Technology Division Microsoft Corporation, 1996.
- [10] N. Friedman, D. Geiger, and M. Goldszmidt. Bayesian network classifiers. *Machine Learning*, 29:131–163, 1997.
- [11] A. Meloni, A. Ripoli, V. Positano, and L. Landini. Mutual information preconditioning improves structure learning of bayesian networks from medical databases. *IEEE Trans. On Information Technology In Biomedicine*, 13:984–989, 2009.
- [12] B. Reiz and L. Csar. Tree-like bayesian network classifiers for surgery survival chance prediction. *Int. J. of Computers, Communications and Control*, 3:470–474, 2008.
- [13] Netica. Application for belief networks and influence diagrams. Norsys Software Corp., 1997.

8. Sorumlu Yazarın Adresi

Aslı Uyar. Boğaziçi Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü 34342 Bebek İstanbul. Tel:(212) -3597227.
E-posta: asli.uyar@boun.edu.tr