

Genetik Faktörlerden Kaynaklanan Dismorfik Hastalıkların Ön Tanısının Etkin Olarak Konulabilmesi İçin Tanısal Karar Destek Sistemlerinin Geliştirilmesi

Kaya KURU^a, Yusuf TUNCA^b

^a Muhabere Elektronik Bilgi Sistemleri Ş. Md., Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ankara
^b Tıbbi Genetik BD, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ankara

Establishment of Diagnostic Decision Support Systems (DDSS) to Prediagnose the Dysmorphic Diseases (Congenital Malformation) Efficiently Caused by Genetic Syndromes

Abstract: *There are specific properties, especially for facial dysmorphology caused by genetic syndromes and these properties are used by geneticists to prediagnose even before a clinical examination and genotyping are undertaken. Analyzing of properties in faces is sometimes sufficient to diagnose, however, sometimes it is necessary to analyze other specific properties of the body such as the structure of the skeleton and the characteristics of speech produced. Diagnosing of a congenital malformation correctly among many syndromes is beyond the capability of human. It will be possible to diagnose a good number of syndromes correctly by using face recognition DSS. Face recognition has attracted great attention for ten years as one of the most popular examination areas of computer vision and one of the most successful implementations of image processing. There is a need to make more efficient and effective preliminary diagnosing of syndromes by establishing novel DDSS such as novel face recognition algorithms.*

Key Words: Dysmorphology; Genetic Syndrome; DDSS; Face Recognition Alg.

Özet: *Genetik olarak ortaya çıkmış olan dismorfik hastalıklarda, özellikle yüz bölgesinde, hastalığa özgü belirgin özellikler bulunmakta ve bu özellikler, laboratuvar genetik incelemesi yapılmadan bile, genetik uzmanların ön tanı tespitinde kullanılmaktadır. Ön tanının konulmasında bazen sadece yüzde meydana gelen özelliklere bakmak yeterli olabilirken, bazen vücudun diğer bölgelerinin, kemik oluşum yapısının ve bazen de hastanın konuşurken çıkardığı ses özelliklerinin vb. incelenmesi gerekebilmektedir. Pek çok genetik sendroma doğru ön tanının konulabilmesi insan kabiliyetinin çok ötesinde bulunmaktadır. Yüz tanıma tanısal karar destek sistemleri (TKDS) 'nin kullanılması ile çok önemli sayıda sendroma ön tanı konulabilmesinin mümkün olabileceği değerlendirilmektedir. Yüz tanıma, son on yıl boyunca bilgisayar dünyasının en popüler araştırma alanlarından ve görüntü analizinin en başarılı uygulamalarından biri olarak oldukça dikkat çekmiştir. Genetik sendromların ön tanısının konulmasını, yeni geliştirilecek yüz tanıma vb. TKDS ile daha etkili hale getirmeye ihtiyaç bulunmaktadır.*

Anahtar Kelimeler: Dismorfoloji; Genetik Sendrom; TKDS; Yüz Tanıma Alg.

1. Giriş

Tıpta güvenilir veri, oldukça kısıtlıdır ve tanısal çıkarımlar için gerekli bilgiler genelde eksiktir. Maalesef, hâlihazırdaki veri toplama yaklaşımları tam ve yüksek kalitede verileri sağlama yönünden -ki bu konu güçlü ve etkili Tanısal Karar Destek Sistemleri (TKDS) için ön koşuldur- yetersizdir. Tıbbi raporlar, genellikle tıp personeline göre değişen, standart olmayan kısaltmalar içeren, geniş sözcük dağarcığı olan, gramatik kurallara uymayan yazma şekilleri ile çok farklı kodlama sistemleri ve karışık tıbbi terimler ile dahası detayların herkesçe bilindiği kabul edilerek eksik bir halde tutulmaktadır [1]. Bu sebeplerden dolayı mevcut tıbbi verilere dayanan kararlar, hatalara çok açık olmasının yanında çok fazla miktarda önlenebilecek ölümler de meydana gelebilmektedir¹. Sonuç olarak bu eksiklikler, araştırma ve TKDS'nin oluşturulmasında olduğu gibi ileri analizlerin yapılması için verilerin yorucu ön inceleme süreçlerini gerektirmektedir.

Bilimsel bir disiplin olarak dismorfoloji, embriyoloji, klinik genetik ve pediatri alanlarından kavramları, bilgi ve teknikleri bir araya getirir [9]. Dismorfik kelimesi, Dr.David Smith tarafından insanın doğuştan şekil bozukluğu olarak tanımlanmıştır [2]. Bu türden, tanımlanabilmiş yaklaşık 10.000 kadar genetik bozukluk bulunmaktadır. Genetik olarak ortaya çıkmış olan dismorfik hastalıklarda, özellikle yüz bölgesinde, hastalığa özgü belirgin özellikler bulunmakta ve bu özellikler, genetik uzmanların ön tanı tespitinde kullanılmaktadır. Bu kadar fazla dismorfik hastalık arasından doğru ön tanının konulabilmesi insan kabiliyetinin çok ötesinde bulunmaktadır. Ön tanının konulmasında bazen sadece yüzde meydana gelen özelliklere bakmak yeterli olabilirken², bazen vücudun diğer bölgelerinin, kemik oluşum yapısının ve bazen de hastanın konuşurken çıkardığı ses özelliklerinin vb. değerlendirilmesi gerekebilir. Bilgisayar destekli, vücudun yüzden farklı diğer organlarının incelenerek dismorfik TKDS'nin oluşturulduğu çalışmalara rastlanmamıştır. Fakat dismorfik TKDS'nde yüz tanıma sistemlerinin kullanıldığı çok dar kapsamlı ve kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yüz tanıma karar destek sistemlerinin kullanılması ile çok önemli sayıda dismorfik hastalığa ön tanı konulabilmesinin mümkün olabileceği değerlendirilmektedir. Yüz tanıma, son on yıl boyunca bilgisayar dünyasının en popüler araştırma alanlarından ve görüntü analizinin en başarılı uygulamalarından biri olarak oldukça dikkat çekmiştir. Genetik dismorfik hastalıkların ön tanısında yüz tanıma vb. sistemlerinin kullanılarak uzmanların mevcut ön tanı sürecini daha etkili hale getirmeye ihtiyaç bulunmaktadır.

2. Problemin İfadesi

Diğer tıp alanlarından farklı olarak, insan genomu projesi ile insan geni nerdeyse tam olarak ortaya konulabilmiş ve genetik bilimi ile ilgili düzenli veri setleri/tabaları oluşturulmuş olmasına rağmen (Dsymormology Database in Oxford Medical Databases (OMD), OMIM, the London Dysmorphology Database (LDDDB) vb.), TKDS'nin oluşturulmasındaki yetersizlikler sebebiyle bu veri setlerinin etkili olarak kullanıldığını söylemek mümkün değildir. Genetik hastalıkların tedavisinde değişik yöntem, ilaç ve

¹ Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde, her yıl, tıbbi hatalardan dolayı 100.000'den fazla hasta hayatını kaybetmektedir[3]. Tıbbi hatalardan dolayı ölmediği halde yaşam kalitesini kaybeden ne kadar hasta olduğu konusunda henüz bir çalışmaya rastlayamadık.

² Bazen burun şekli bile bir sendromun tanısının konulabilmesi için yeterli olabilmektedir[19].

uygulamalar kullanılmaktadır. Hastalığa en uygun yaygın tedavi yönteminin tatbik edilebilmesi, doğru izlem ve yaklaşım, hastalığın doğru tanısı ile direkt ilgilidir. Şu anda, sayısı çok fazla olan bu tür dismorfik hastalıklara doğru tanının konulabilmesi için, bir uzmanın, tüm hastalık türlerini biliyor olması ve/veya çok zaman harcayarak geniş bir literatür taraması yapması, konu ile ilgili oluşturulmuş olan veri setlerini incelemesi gerekmektedir. Bu durumun zaman ve emek açısından çok da mümkün olmadığı değerlendirilmektedir. Bu şekildeki bir değerlendirmede, konulan tanılarda muhakkak ki bazı hastalarda *yanlış negatif* veya bazı hasta olmayanlarda da *yanlış pozitif* tanı konulması çok mümkündür. Görsel olarak, dismorfik özellikler kapsamında, ön tanının konulmasından sonra, kesin tanı, laboratuvar çalışmalarında hastadan alınan doku örneklerinin incelenmesi ile mümkün olabilmektedir. Genetik testlerin kesine yakın sonuç vermesine rağmen pahalı ve önemli bir kitleye uygulanması pek mümkün olmamaktadır. Bunun yanında, uzmanın hangi konulara öncelik vererek genetik incelemesini yapması gerektiği ve tespit ettiği genetik bozukluğun literatürde hangi tanımlanmış olan genetik bozukluğa denk geldiği konusu, önemli bir sorun olarak genetik uzmanının karşısında durmaktadır. Bu yüzden dismorfik özelliklerin ortaya konulması ile laboratuvar çalışmaları arasında çok önemli bir ilişki bulunmaktadır. Doğruya yakın ön tanının konulması veya uzmanın kararında doğru yönlendirilebilmesi için subjektif değerlerden uzak, bilgisayar destekli TKDS'ne olan ihtiyaç bilinmektedir.

Yeni doğan bebeklerin yüzde 2-3'ünde çoğu genetik bozukluk sonucu oluşan doğuştan anomaliler saptanmaktadır [4]. Yaşamın daha sonraki evrelerinde ortaya çıkan genetik hastalıklarda bu oran yüzde 7-8 değerine ulaşmaktadır [4]. Doğuştan şekil bozukluklarının nedenleri günümüzde halen araştırılmakta ve çözüm üretilmeye çalışılmaktadır [4]. Dünya nüfusunun yüzde 1-2'sinin dismorfik hastalıklara sahip oldukları tahmin edilmektedir [5].

Literatür taramasında genetik bozukluk ön tanısının konulmasında daha çok kimlik onaylama/güvenlik maksatlı oluşturulmuş olan yüz tanıma algoritmaları kullanılarak TKDS'nin kurulmasına çalışıldığı gözlemlenmiştir. Mevcut yüz tanıma algoritmaları³ daha çok birebir tanımlama yapmak maksadı ile kullanılmakta ve bu algoritmalar, tanısal genetik bozukluk benzerliklerinin ve farklılıklarının tespitinde yetersiz kalmaktadırlar. Bir tez çalışmasında [4] yüz tanıma sisteminde yaygın olarak kullanılan algoritmaların sadece dismorfik Down Sendromuna sahip hastaların teşhisinde kullanılması çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada tanısal başarı olasılığının 0.60 (TP)'lar civarında olduğu gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada Down Sendromu olmadığı halde Down Sendromu ön tanısının konulduğu (FP) olasılık değeri de 0,40'larda gözlemlenmiştir. Genetik benzerliklerin bulunması için yeni algoritmaların ve sistemlerin geliştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır. Bu benzerlikler ile bir sıralı olasılık veri uyuşması (mevcut vaka için, elde bulunan veri setlerindeki verilerle en fazla benzer olanların sıralanması) elde edilmesi gerekmektedir.

Genetik bozuklukların tespitinde sadece yüz özelliklerinin kullanılması yetersiz kalmaktadır. Bazı grup genetik bozuklukların doğru tanısına ulaşmak için, yüz özelliklerinin yanında kemik yapı özelliklerinin ve/veya diğer vücut özelliklerinin (bacak, kol, el, gövde, kulak yapısı, ses vb.) de incelenmesi gerekmektedir. Bazı genetik bozukluklarda dış görünüşe yansıyan belirgin özelliklere rastlanmamaktadır. Bu tür

³ Temel Bileşen Analizi (Principal component analysis (PCA)), Elastik yüz demet grafik metodu (elastik face bunch graphic method), yapay sinir ağları (artificial neural networks), Gabor wavelet transformation, Independent component analysis (ICA), Linear discriminant analysis, Probabilistic neural network analysis vb→known or unknown, true or false (verification).

bozuklukların tespitinde hastaların konuşurken çıkardıkları sesler belirgin özellikler taşıyabilmektedir. Bu yüzden genetik TKDS'nin oluşturulmasında yüz özelliklerinin incelenmesinin yanında diğer vücut özelliklerinin de incelenmesi gerekmektedir. Şu anda genetik bozuklukların tanısına özel geliştirilmiş sistemlere rastlanmadığı gibi, yüzden farklı diğer vücut özelliklerinin incelenerek genetik TKDS'nin oluşturulmaya çalışıldığı çalışmalara da rastlanmamıştır. Yurtdışında yapılan pek çok genetik kongresinde de bu ihtiyaç dile getirilmiş, henüz tatmin edici bir çözüm bulunamamıştır.

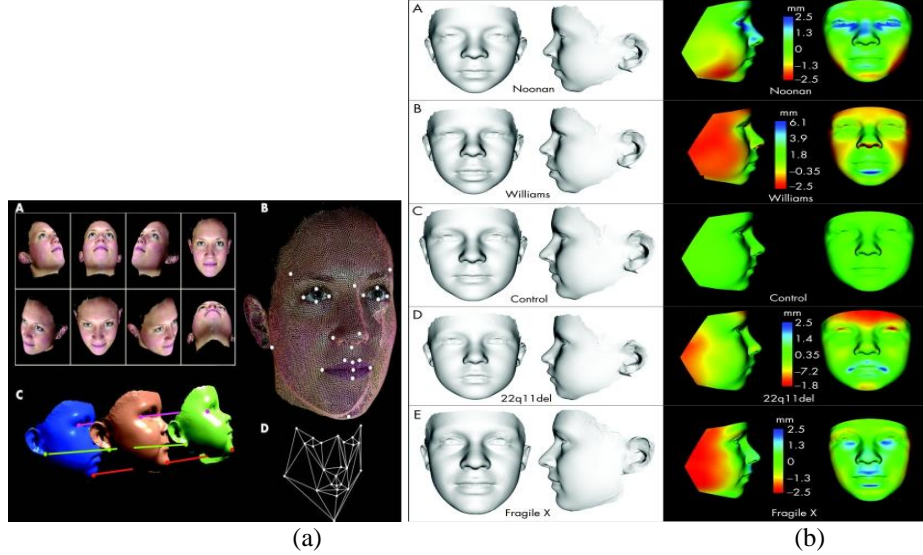
3. Araştırmanın Amacı

Yeni geliştirilecek eğitilebilir, akıllı karar desteği sağlayan uygulamalar ile genetik uzmanlarının, sübjektif tanı tespitinden ziyade bilgisayar destekli objektif kriterlerin kullanılarak ön tanıları daha sağlıklı belirleyebilmeleri mümkün olabilecektir. Genetik faktörlerden kaynaklanan dismorfik bozuklukların kesin tanısının konulabilmesi için en uygun olan yolun sitogenetik ve/veya moleküler analiz olduğunu unutmamak gerekir. Bu çalışmada sadece doğru ön tanının konularak genetik uzmanlarının, laboratuvar çalışmalarında, doğru seçim ve yönlendirilme ihtiyacının giderilebilmesi için yapılması gerekenlerin neler olduğu ve moleküler analizde özellikle hangi konuların incelenmesi gerektiğine ışık tutmak hedeflenmektedir.

4. Literatür Taraması

Yüzün oluşumu pek çok faktöre bağlıdır ve yüz dismorfik sendromlardan en belirgin olarak etkilenen organdır [9,17]. Bu kapsamda, genetik bozukluk tanısının konulmasında, daha çok, birkaç belirli dismorfik hastalıklar için yaygın yüz tanıma algoritmaları kullanılarak TKDS'nin kurulmasına çalışıldığı gözlemlenmiştir. Bu tür çalışmalarda örnek hastalar üzerinde çalışılmış, araştırma safhasında kalınmış ve maalesef genetik uzmanların yaygın olarak kullanabileceği bir ürün geliştirilememiştir.

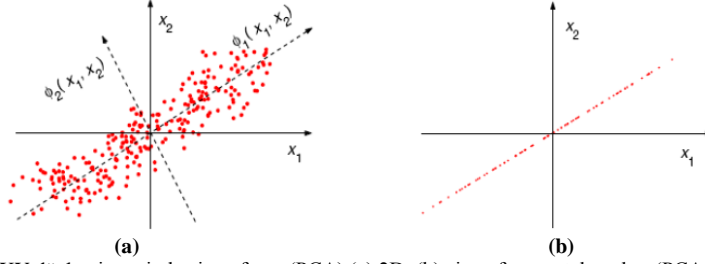
Farkas [6], 30 yıl öncesinde, bir cetvel, kompas, bant ve açılörler kullanarak, dismorfik yüz morfolojisi üzerindeki çalışmalara ilk öncülük edenlerden biri olmuştur. Loos [7], "Gabor wavelet transformation" algoritmasını kullanarak sadece yüzde meydana gelmiş olan mukopolisakaridoz tip III tanısının konulmasında çok kısıtlı bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada yüzün 32 noktasının özellik vektörü (feature vektors) işlenmiş ve 55 hasta fotoğrafının 42/55 (76%) oranında doğru sınıflandırması yapılabilmektedir. Aynı resimlerin doğru tanısının konulmasında genetik uzmanlarının, 62% oranında doğru tanımlama yapabildikleri gözlemlenmiştir. Boehringer [8], 10 adet dismorfik hastalığa sahip hastanın 2D resimlerini incelemiştir. Bilgisayar destekli programla, bu 10 dismorfik sendrom içerisinden doğru tanının konulabilmesi olasılığı 0.75'lik bir başarı ile sağlanabilmektedir. Bu çalışmada, yüz şekilleri üzerinden yapılan analiz ile genetik uzmanlarına, dismorfik tanı koymada önemli bir katkı sağlanabileceği görülmüştür. Diğer bir çalışmada, Dalal [9], sadece bir dismorfik sendrom türü olan Rubinstein Taybi sendromuna sahip yaş ve cinsiyetleri birbirinin aynı olan 20 bireyin ve normal olan 30 bireyin fotoğrafları üzerinde çalışmıştır. Fotoğraflar üzerinde 32 düğüm noktası işaretlenerek PCA ile benzerlikler oluşturulmuştur. Bu çalışmada "binary lojistik regresyon analizi" kullanılarak 0,78 başarı elde edilebilmiştir.



Şekil-1 (a) Yüzün 3D yüzey incelemesi, (A) 3D çoklu gösterim, (B) Düğüm noktalarının işaretli gösterimi, (C) Profilden değerlendirilme, (D) 3D düğüm noktalarının birleştirilmesi elde edilen polyhedral gösterim (b) Dismorfiği gösteren ortalama yüzler. İlk iki sütun önden ve yandan değişik özellikler sahip bireylerin ortalamasını göstermektedir. (A) Noonan syndrome (n = 63); (B) Williams syndrome (n = 69); (C) genetik problemin olmadığı durum (n = 187); (D) velocardiofacial syndrome (n = 64); ve (E) fragil X syndrome (n = 29). Dört ve beşinci sütunlar (A, B, D, E) sırası ile yandan ve önden C normal kontrol grubunda bulunan ortalama birey özelliklerinden farklı olan bölgelerin renklerle kodlandırılmasının gösterimidir. Yeşil renk ayırt edilemeyen bölgeleri göstermekte, kırmızı iç bölgelerdeki ve mavi ise dış bölgelerdeki farklı olan bölgeleri işaret etmekte, ara renkler ise ara bölgeleri işaret etmektedir.

Son yıllarda görüntü analizi konusunda uzmanlaşmış olan bilgisayar uzmanları, 2D görüntüleri 3D'ye çevirebilmek için çok başarılı uygulamalar geliştirmişlerdir [10]. Bu türlü uygulamalardan faydalanarak mevcut 2D veri setleri kullanılarak 3D çalışmalara veri çekmek mümkün görünmektedir. Fakat dismorfik hastaların görüntü analizi ile en etkili şekilde tanısının konulabilmesi için görüntülerin 3D elde edilerek oluşturulması gerekmektedir. Çünkü profil ve kafatası yapısı dismorfik hastalıklara özgü önemli ipuçları sunmaktadır. Hammond [11], yüz özelliklerini 3D olarak inceleyen ve bu incelemede genetik dismorfik bozuklukların tanısını koymayı hedefleyen bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada, Şekil-1'de görüldüğü üzere 2D'de yakalanamayan bazı genetik dismorfik özelliklerin (burun, alın çıkıntısı, çene yapısı vb.) tespiti yapılabilmektedir. Şekil-1-D'de gösterilen yüzün 3D düğüm noktalarının birleştirilmesi elde edilen polyhedral ağ ortalamaları alınarak benzerlikler elde edilmeye çalışılmıştır. Bu çalışma, yüz tarama cihazları kullanılarak elde edilebilecek yüz bilgilerinin PCA yöntemiyle belirlenebilecek her grup için (bölgesel, cinsiyet, yaş, kilo vb.) ortalamaların alınması (Şekil-1 (b): A, B, D, E) ve normal kontrol gruptan elde edilen PCA verilerinden (Şekil-1 (b): C) farklarının alınarak TKDS'nin kullanılabilmesine işaret eden bir başlangıç motivasyon çalışmasıdır. Benzer 3D çalışmalarda dismorfik bozuklukların tanısının konulmasında ciddi sınırlamaları mevcuttur. Bunun için 3D yüz taratıcısı cihazlara gerek duyulmaktadır. Değişik coğrafik bölgelerde yaşayan insanların ayrı ayrı özelliklerinin tespit edilmesi ve bu özelliklerin bir veri tabanında toplanması 3D yüz tarama çalışmalarının yapılabilmesi için bir ön koşul olarak karşımızda durmaktadır. Değişik yaş ve kilolarda olan bireylerin de bu veri tabanlarında tutulma ihtiyacı olduğu Hammond tarafından belirtilmektedir. Hammond, yakın bir zamanda bu veri

tabanlarının oluşturulmasının pek mümkün olmadığını ve ihtiyacın başka teknolojik geliştirmelerle giderilmesi gerektiğini vurgulamıştır.



Şekil-2 XY düzlemi üzerinde eigen faces (PCA) (a) 2D, (b) eigen faces ortalamaları (PCA 1D).

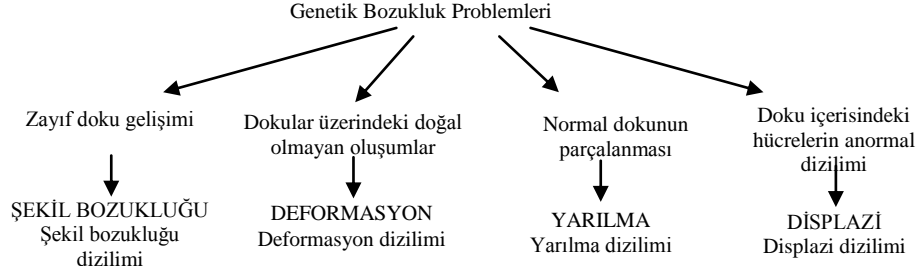
Biyometrik tanımanın bir çalışma alanı olan yüz tanıma sistemlerinin oluşturulmasında en yaygın ve etkin olarak kullanılan iki yöntem dikkat çekmektedir. Bunlardan birisi PCA ve diğeri de özellik vektörü çıkarımıdır. PCA yönteminde, en alakalı, önemli bilgiler tüm yüz görüntüsünden çıkartılır. Bir yüz görüntüsü asgari düzeyde bir koordinat sistemi üzerinde tanımlanabilir ki buna “Eigenfaces” ismi verilmiştir (Şekil-2) [12]. Bunlar bir yüzü bir araya getiren ortalama değerlerdir ve “eigenfunctions” olarak ifade edilmektedir. Yüz özelliklerinin 1D olarak elde edilmesi ve veri tabanında bulunan yüz özellikleri ile karşılaştırıldığında önemli bir hız sağlamaktadır. Turk ve Pentland [13], ilk olarak “eigenfaces” yöntemini yüz tanıma sisteminde öneren ve kullanan kişiler olmuşlardır. İkinci metot ise, gözler, burun, ağız ve çene gibi yüzün temel parçalarından özellik vektörlerinin çıkarımı üzerine dayanmaktadır. İlgili belirgin noktaların bir araya getirilerek elde edilen özellik vektörleri ve bunlar arasındaki matematiksel ilişkilerin elde edilmesi ile yüz tanıma sistemleri oluşturulmaktadır (Şekil-1 (a):B, D).

5. Tasarım – Metotlar ve Prosedürler

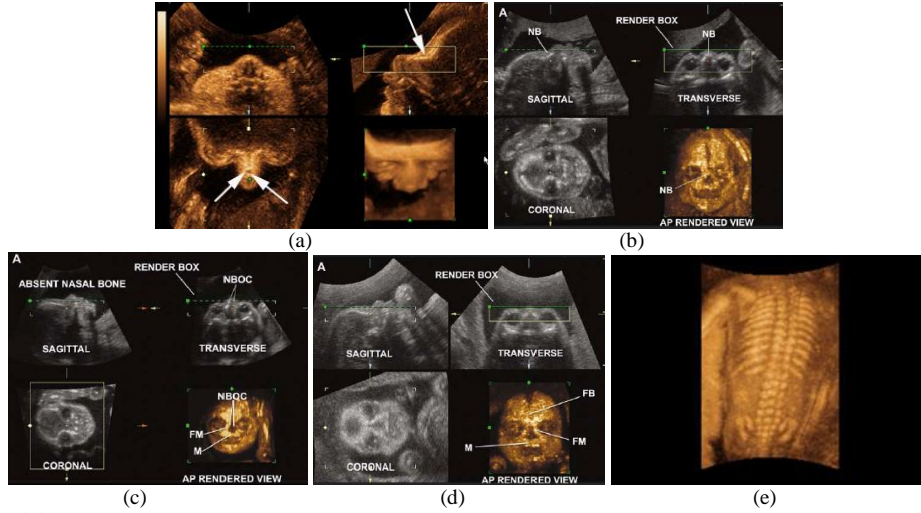
Bu çalışma ile dismorfik hastalık ön tanısının üç evrede konulabilmesi hedeflenmiştir. Bunlardan biri embriyo anne karnında iken, ikincisi doğum sonrası vücudun genel özelliklerinin şekillendiği evre ve sonuncu olarak gelişim evresinin tamamlandığı dönemdir. İlk evre için, binlerce dismorfik özellik bulunmakta (Şekil-4) ve aile geçmişi, değerlendirmenin yapılmasında birincil özellik olarak değerlendirilmelidir. Ailesinde daha önce dismorfik hastalığa sahip bireyler bulunan embriyolar kalıtsal uzantılar sebebiyle daha dikkatli testler ve incelemelerden geçirilmelidirler. Jones[14], doğum öncesi fiziksel dismorfik bozuklukları Şekil-3’de görüldüğü şekliyle tanımlamıştır. Bu dönemde, yapısal bozukluklar dört türe ayrılarak incelenebilir. Birinci tür olan “malformation sequence”da lokal olarak tek bir dismorfik doku gelişim bozukluğu bulunmakta ve bu bozukluk sonraki bozuklukları başlatan bir bozukluk olarak göze çarpmaktadır. İkinci türde normal devam eden şekillenme olağandışı bir güçle bozulur. Üçüncü türde dismorfik özelliğe sahip bireyin şekillenmesi kesintiye uğramıştır. Dördüncü türde dokudaki hücrelerin organizasyonu, düzenlenmesi normal değildir.

Anne karnında dismorfik embriyo için genetik TKDS oluşturmak için öncelikli olarak normal standarda sahip embriyo (Şekil-4 [18] (a), (b)) özellikleri sisteme tanıtılacak, bu şekilde sadece anomaliye sahip olguların (Şekil-4 (c), (d), (e)) sistem

tarafından tanınarak değerlendirilmesi sağlanacaktır. Normal özelliklere sahip vücut parçaları Hall [15], Allanson [16] vb. araştırmacılar tarafından tanımlanmıştır. Bu tanım-



Şekil-3 Doğum öncesi dismorfik hastalıkların gelişim evreleri



Şekil-4 Ultrasound (a) ve (b)Normal embriyonun burun görüntüsü (burunda iki kemik), (c), (d) ve (e) Down Sendromlu embriyonun görüntüsü (c burunda bir kemik, d kemik yok), (e) omurga (11 kaburgalı, normal 12)

lamaların sisteme girilmesi çalışmada önemli bir zaman kazancı sağlayacaktır. Dismorfik özelliklere sahip olan embriyo veya bireylerin öncelikli olarak bu özelliklerinin bir uygulama vasıtası ile tespit edilmesi veya uzmanlar tarafından ayrı parçalar (göz, kulak, ayak, ağız, diş yapısı, ense, burun, el veya ayak yapısı) halinde uygulamaya verilmesi ile genel benzerlikler tespit edilebilecek ve bu benzerlikler, veri setlerindeki (OMD vb.) benzerliklerle karşılaştırılarak en uygun dismorfik benzerliğin tespit edilerek tanının konulması kolaylaştırılacaktır. Çalışmada hedeflenen konular:

- Vücudun normal ölçülerinin sisteme tanıtılması,
- Dismorfik hastalıklara sahip olunan özellikler veri setlerinden/tabularından alınarak veri özelliklerinin veri havuzunda toplanması,
- Ön tanı konulması gereken görüntünün elde edilmesi sisteme girilmesi (gerçek zamanlı ve/veya daha önceki veri setlerindeki veriler kullanılarak),
- Sistem tarafından normal ölçülerle karşılaştırma yapılması ve anomalinin teyit edilmesi,
- Elde edilen görüntünün işlenerek belirgin özelliklere sahip verinin çıkartılması,

- Elde edilen belirgin özelliklerin veritabanlarında bulunan görüntülerin belirgin özellikleri ile karşılaştırılması ör: bir yüzün veri setinde olan pek çok yüz ile karşılaştırılması ve en yakın yüz veya yüzlerin özellikleri ile eşleştirilmesinin sağlanması,
- Benzer olan görüntülerin benzerlik olasılıkları yüksek olan bir sıra ile uzmanın değerlendirmesine sunulacaktır.

Bu hedeflere en kısa sürede ulaşabilmek için:

- Mevcut veri setlerinin en etkin şekilde kullanılmasının yolları araştırılacak,
- Mevcut yüz tanıma algoritmalarından faydalanma yolları araştırılacak,
- Uygulamaya özgü yeni algoritma ihtiyaçları tespit edilecek ve geliştirilecektir.

Uygulamanın geliştirilme safhasında DOTNET veya Java NetBeans uygulama geliştirme platformlarının kullanılması hedeflenmiş ve kısa sürelerle Matlab uygulama geliştirme ve test platformundan da faydalanılması düşünülmüştür. Geliştirilecek olan uygulamaya daha önce tanısı konulmuş olan örnekler verilerek ne kadar başarılı çalıştığı test edilecek ve geliştirilmesi gereken konular tespit edilerek, uygulama içerisine, “waterfall/şelale” yazılım geliştirme yöntemi kullanılarak kazandırılacaktır.

Geliştirilecek olan uygulamanın, önemli bir başarı olasılığı ile test edilmesine müteakip, GATA’da ve İngiltere’de bir üniversitede pilot çalışmasının yapılması hedeflenmiştir. Pilot çalışma sonucunda eksik görülen hususlar ve uygulamanın kullanılması sırasında ortaya çıkan tasarım ihtiyaçları uygulamaya kazandırılacaktır.

6. Kısıtlama ve Sınırlamalar

Daha önce de belirtildiği gibi genetik dismorfik klinik ön tanı, referans kitaplarındaki örnek resimlerden karşılaştırma yolu ile veya hekimden hekime değişiklik gösterebilen tecrübe faktörü ile konulabilmektedir. Objektif kriterlere dayalı genetik TKDS’nin oluşturulabilmesi için birbirinden farklı özelliklere sahip pek çok parametrenin ve yine birbirinden farklı dismorfik bozukluklar için bir araya getirilerek TKDS’nin oluşturulması gerekmektedir. Örneğin Down Sendromunun teşhisi için hangi parametrelerin değerlendirilmeye alınması gerektiğinden bahsederek, binlerce hastalığın tanısının konulabileceği uygulamanın geliştirilmesinin zorluğu ortaya çıkacaktır. Down Sendromu genellikle doğum öncesi veya sonrasında tanınabilmektedir. Doğum öncesinde fetal ultrasonografi, ikili test, üçlü test gibi tarama testleri ile Down Sendromu akla gelebilmektedir. Doğum sonrasında ise genellikle bebeğin fiziksel özelliklerine dayandırılarak klinik olarak teşhis edilebilmektedir. Ancak kesin tanı için kromozom analizi gereklidir. Çocukluk dönemlerinde solunum hastalıkları, kalp bozuklukları nedeniyle ölümlere rastlanabilmektedir. Yaşam süreleri geçmiş yüzyılda yirmili yaşlarına seyrek olarak ulaşabilirken, günümüzde iyi bakım sonucunda bu yaş oldukça yükselmiştir. Genel olarak, Down Sendromunun getirdiği fiziksel özelliklerin bir kısmı şöyledir: başlar ufak, kafanın arkası yassı, epikantik deri katlanmasıyla gözlerin kenarlarında eğik göz çizgileri, burun kökü basıktır, kulaklar normalden düşük bir seviyededir ve gözler birbirinden ayrık ve çekik görünür, kas tonusu düşüklüğü (kas hipotonisi) basık burun kemeri, tekli el çizgisi, küçük ağız boşluğundan dolayı sarkan ve genişlemiş dil, kısa boyun, gözün irisinde fırça izi benekleri olarak bilinen beyaz noktalar, konjenital kalp defektleri, ayak başparmağı ile ikinci parmak arasında fazla boşluk, beşinci el parmağında esneklik ve dirsekte yüksek döngü, eller geniş, parmaklar kısa, tumbul olarak görülmektedir (Şekil-5).



Şekil-5 Down Sendromu: Örnek Görüntüler

2D ve 3D yüz görünümünün bilgisayar destekli analizleri geliştirilmeye başlanmış, fakat bu programlar ile çok sayıda durumun ne kadar iyi incelenebileceği ve doğru TKDS ile desteklenip desteklenemeyeceği tam olarak bilinmemektedir. Literatür taramasında mevcut kullanılan algoritmaların geliştirilme ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Embriyo şekilleri üzerinden oluşturulmaya çalışılmış TKDS'ne rastlanmamıştır. Embriyo için vücut bir bütün olarak incelenmeli, dört farklı gelişim evresi (Şekil-3) için çok özel ve ayrı bir çalışmanın yapılması gerekmektedir. Çalışmanın ilk aşamasında ağırlıklı olarak yüz tanıma özelliklerinin kullanılması amaçlanmıştır. Diğer vücut özelliklerinin sisteme tanıtılması ve görüntü analizi ile bu görüntülerin özelliklerinin sistem tarafından tespitinin yapılabilmesinin çok güç olduğu değerlendirilmektedir. Fakat yüzde meydana gelen belirgin dismorfik özelliklerin haricinde diğer dismorfik özelliklerin de sisteme metin olarak verilmesi mümkün ve de çok kolaydır. Bu şekilde, bu özelliklerin yüz özelliklerini desteklemesi açısından kullanılması hedeflenmiştir.

7. Sonuç

Yüzde 2-3'lük tekli genetik bozukluk ve binde yedi olarak rastlanan çoklu dismorfik hastalıkların doğru tanısının konulması doğru tedavinin uygulanmasında bir önkoşuldur[14]. Doğuştan şekil bozukluklarının nedenleri günümüzde halen araştırılmakta ve çözüm üretilmeye çalışılmaktadır [4]. Genetik bozukluklara sahip olan bebeklerin anne karnında tespit edilenlerde gebeliğin sonlandırılması ve sağlıklı bebeklerin dünyaya getirilmesi hem aile ve hem de toplum sağlığı açısından olduğu kadar genetik bozukluğa sahip olan birey için de son derece önem arz etmektedir. Yaşadığımız uzay çağında, halen, gelişmiş toplumlar dâhil dünyaya gelen genetik bozukluğa sahip bebeklerin çokluğu şaşırtıcı bir boyuttadır.

Genetik bozukluğa sahip bireyler, önemli miktarlarda para ve emek harcanarak bazı ilaç ve uygulamalar ile bir nebze olsun iyileştirilerek topluma kazandırılmaya çalışılmaktadır. Tanımlanmış olarak yaklaşık 10.000 adet genetik bozukluktan kaynaklanan dismorfik hastalıkların tedavisinde değişik yöntem, ilaç ve uygulamalar kullanılmaktadır. Hastalığa uygun yaygın tedavi yönteminin uygulanması hastalığın doğru teşhis edilmesi ile doğrudan ilgilidir. Genetik dismorfik hastalıklara doğru tanının konulabilmesi için şu anda bir uzmanın tüm hastalık türlerini biliyor olması veya çok zaman harcayarak geniş bir literatür taraması yaparak, konu ile ilgili oluşturulmuş olan veri setlerini incelemesi gerekmektedir. Tüm dünyada yaygın olarak ve 1000 canlı doğumda 1 gibi oldukça yüksek sıklıkta görülen dismorfik bir hastalık olan Down Sendromuna, dismorfik bulguların çok tipik, çok açık ve net ve oldukça demonstratif olması nedeni ile klinik tanı kolaylıkla konabilmektedir. Fakat Down Sendromu binlerce dismorfik bozukluktan sadece biridir. Ancak, diğer binlerce dismorfik hastalık nadir hastalıklar grubundadır, yani 2 binde 1'den daha az sıklıkta görülür. Hatta bazıları 25 binde 1, 50 binde 1, 100 binde 1 görülebilmektedir. Anlamlı bir bölümü de daha nadir

görülebilmekte veya tanı konmadan kaybedilebilmektedirler. Genetik hastalıklarda kesin tanı, kalıtsal olmaları nedeni ile hasta dışında ailenin diğer üyeleri, sonraki gebelikler ve gelecek kuşaklar açısından da önemlidir. Down sendromundan farklı diğer nadir genetik hastalıkların da kolaylıkla tespit edilebileceği uygulamaların geliştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır. Ultrasound sistemlerine entegre edilebilecek gelişmiş genetik TKDS ile genetik bozuklukların erkenden anne karnında tespit edilebilmesi veya yeni gelişmiş algoritmaların kullanılması ile doğduktan sonra genetik bozukluğa sahip bireylere doğru genetik ön tanının konulabilme olasılığının yükseltilmesi mümkündür. Bu çalışma ile benzer uygulamaların geliştirilmesi hedeflenmiştir. Bu türlü uygulamaların yaygın olarak kullanılması ile çok kısıtlı miktarlarda bulunan genetik uzmanların desteklenebilmesi ve daha sağlıklı aile ve toplumların inşa edilebilmesinin mümkün olabileceği değerlendirilmektedir.

8. Kaynakça

- [1] Taira, R. K., Soderland, S. G., & Jakobovits, R. M. (2001). Automatic structuring of radiology free-text reports. *Radiographics*, 21, 1, 237–245.
- [2] Aese M.J. (1990), *Diagnostic Sysmorphology*, Plenum Medical Book Co.
- [3] HealthGrades. (2004). Quality study. patient safety in american hospitals.
- [4] Sipahi, M.E. (2008), Dimorfik hastalıkların görüntü analizi ile ayırt edilmesi, Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi.
- [5] Rief, W., et al. (2006), The prevalence of body dysmorphic disorder: a population-based survey, *Psychological Medicine*, Volume 36, Issue 06, pp 877 – 885.
- [6] Farkas, L G (1998). *Anthropometry of the head and face*. New York: Raven Press.
- [7] Loos HS, Wieczorek D, Würtz RP, von der Malsburg C, Horsthemke B. (2003), Computer-based recognition of dysmorphic faces, *Eur J Hum Genet.*,11(8):555-60.
- [8] Boehringer S, Vollmar T, Tassen C. *et al.* (2006). Syndrome identification based on 2D analysis software. *Eur J Hum Genet.* 141082–1089.1089. [[PubMed](#)]
- [9] Dalal A B, Phadke S R (2007). Morphometric analysis of face in dysmorphology. *Comput Methods Programs Biomed.* 85(2)165–172.172. [[PubMed](#)]
- [10]Blanz V, Vetter T, (2003). Face recognition based on fitting a 3D morphable model. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell.* 25(9)1063–1074.1074.
- [11]Hammond, P. (2008), The use of 3D face shape modelling in dysmorphology, *Arch Dis Child.*, 92(12): 1120–1126.
- [12]Kulvade, B.V, Patil, A.R., Khot, O.V., Kulkarni, C.D. (2011). Project report on face recognition system, Smt. S. H. Mansukhani, Institute of Technology, USA.
- [13]Turk, M. and Pentland, A. (1991). Face Recognition using Eigen Faces. In *Proceeding of Computer Vison and Pattern Recognition*, pp. 586- 59.IEEE.
- [14]Jones, K.L. (1997), *Smith's recognizable patterns of human malformation* (5th edition), W.B Saunders Company, ISBN 0-7216-6115-7.
- [15]Hall et al. 1989, *Handbook of normal physical Measurement*, Newyork, Oxford University Press.
- [16]Allanson JE, Cunniff C, Hoyme HE, McGaughran J, Muenke M, Neri G. (2009). Elements morphology: Standard of terminology for the head and face. *Am J Med Genet Part A* 149A:6–28.
- [17]Gorlin, R.J., Cohen M.M., Hennekam, R.C.M.. *Syndromes of the head and neck*, in: A.G. Motulsky, M. Bobrow, P.S. Harper, C.R. Scriver (Eds.), *Oxford Monographs on Medical Genetics*, 4th ed., Oxford University Press, 2001.
- [18]Devore, G.R.. http://www.fetal.com/Genetic%20Sono/04_3d.html
- [19] Hammond, P. et al., (2005), Discriminating power of localized three-dimensional facial morphology, *Am. J. Hum. Genet.* 77:999–1010.

9. Sorumlu Yazarın Adresi

GATA, MEBS, 06010, ETLİK, Ankara, Tel: 903123042711, E-mail: kkuru@gata.edu.tr.