Tıp Bilişimi Derneği

13. TIP BİLİŞİMİ KONGRESİ

13th CONGRESS of MEDICAL INFORMATICS

24-27 Mart 2021

BİLDİRİLER KİTABI

PROCEEDINGS

Editörler / Editors

Adil Alpkoçak • Oğuz Dicle • Gökhan Karakülah
Mustafa Özmen • Yeşim Aydın Son • Utku Şenol • Neşe Zaim

Tıp Bilişimi Derneği
13. Tıp Bilişimi Kongresi
24-27 Mart 2021
Çevrimiçi

Kongre Başkanı
Oğuz Dicle, *Dokuz Eylül Üniversitesi*

Düzenleme Komitesi
Adil Alpkoçak, *Dokuz Eylül Üniversitesi*
Gökhan Karakülah, *Dokuz Eylül Üniversitesi*
Mustafa Özmen, *Hacettepe Üniversitesi*
Nese Zayim, *Akdeniz Üniversitesi*
Oğuz Dicle, *Dokuz Eylül Üniversitesi*
Utku Şenol, *Akdeniz Üniversitesi*
Yeşim Aydın Son, *Ortadoğu Teknik Üniversitesi*

Bilimsel Komite
Adil Alpkoçak, *Dokuz Eylül Üniversitesi* (*Başkan*)
Afsun Ezel Türkmen Esatoğlu, *Ankara Üniversitesi*
Ahmet Yardımcı, *Akdeniz Üniversitesi*
Akif Muhtar Öztürk, *Gazi Üniversitesi*
Ali Yılmaz, *Kırıkkale Üniversitesi*
Aslı Suner Karakülah, *Ege Üniversitesi*
Ebru Akçapınar Sezer, *Hacettepe Üniversitesi*
Gökhan Karakülah, *Dokuz Eylül Üniversitesi*
Kemal Hakan Gülkesen, *Akdeniz Üniversitesi*
Kemal Turhan, *Karadeniz Teknik Üniversitesi*
Leman Tokmak, *Ondokuz Mayıs Üniversitesi*
Mehmet Ali Ergün, *Gazi Üniversitesi*
Menderes Tarcan, *Osmangazi Üniversitesi*
Mustafa İlhan, *Gazi Üniversitesi*
Mustafa Özmen, *Hacettepe Üniversitesi*
Oğuz Dicle, *Dokuz Eylül Üniversitesi*
Oğuz Dikenelli, *Ege Üniversitesi*
Osman Saka, *Yakın Doğu Üniversity*
Pembe Keskinoğlu, *Dokuz Eylül Üniversitesi*
Timur Köse, *Ege Üniversitesi*
Uğur Bilge, *Akdeniz Üniversitesi*
Utku Şenol, *Akdeniz Üniversitesi*
Yeşim Aydın Son, *Ortadoğu Teknik Üniversitesi*
Yılmaz Kemal Yüce, *Alanya Alaattin Keykubat Üniversitesi*
Zerrin Işık, *Dokuz Eylül Üniversitesi*

Web ve Canlı Yayın Teknik ekibi
Alirıza Arıbaş, *Dokuz Eylül Üniversitesi*
Cansu Gündoğan, *Akdeniz Üniversitesi*
Fatih Dilmaç, *Dokuz Eylül Üniversitesi*
Ozan Akçay, *Dokuz Eylül Üniveristesi*

Sözlü Sunum Bildiri Listesi

Çağatay Berke Erdaş, Emre Sümer And Seda Kibaroğlu Disease Grading In Neurodegenerative Diseases Using Gait Dynamics	9
Nihat Barış Sebik, Saide Begüm Feyzioğlu And Mustafa Mahir Ülgü Telehealth Services In Turkey During Covid-19 Pandemic	21
Fatih Dilmaç ve Adil Alpkoçak Elektronik Sağlık Kayıtlarının Kimliksizleştirilmesi Üzerine Literatür Taraması	27
Mert Demirarslan ve Aslı Suner A Proposal of New Feature Selection Method Sensitive to Outliers an Correlation in Health Data for Disease Diagnosis	31
Pinar Bostan, Nazli Cetin And Goksel Altinisik The Utility of “Good Clinical Practice Via Telemedicine” in Pandemic Era	35
Nevin Aydın Deep Learning Segmentation of Orbital and Periorbital Lesions Detected in Orbital MRI in Adult Patients	45
Ülkü Ünsal, Ali Cüvitoğlu, Kemal Turhan ve Zerrin Işik Meme ve Cilt Kanserleri için Ağ Benzerliğine Dayalı İlaç Yeniden Konumlandırma Yaklaşımı	55
Abdul Razak Zakieh and Adil Alpkocak Classification of Medical Transcriptions with Explanation	59
Serbulent Unsal, Heval Atas, Muammer Albayrak, Kemal Turhan, Aybar Acar ve Tunca Dogan Protein Temsil Yöntemlerinin Sayısal Değerlendirmesi için bir Ölçüm Aracı Tasarımı	67
Işıl İrem Budakoğlu, Mustafa Ünal Sayılır, Yavuz Selim Kıyak, Özlem Coşkun ve Serdar Kula Mezuniyet Öncesi Dönemde Teletıp Eğitim Programları: Sistematik Bir Derleme	69
Ezgi Özyurt, Gizem Tatar and Kemal Turhan Investigation of the Interaction Mechanism of Sars-Cov-2 Spike, Main Protease and Nucleocapsid Proteins with Molnupiravir byy Molecular Docking Method	75
Saide Begüm Feyzioğlu, Nihat Barış Sebik ve Mustafa Mahir Ülgü Legal Perspective on Telehealth Services: Certain Determinations and Evaluations Within the Scope of Informatics Law	83
Nedime Başak Kırçıl ve Neşe Zayim E-Sağlık Uygulamalarının Görme Engelli Vatandaşlar için Erişilebilirliğinin Değerlendirilmesi	91
Gülden Hakverdi, Timur Köse and Cemil Çolak Using of Machine Learning Algorithms in Propensity Score Matching Methods	95
M, Arda Temena, Ulaş Işıldak and Ahmet Acar Convolutional Neural Networks for Classification of Colorectal Cancer on Whole Slide Images	101
Ozan Akçay, Elif Çalık ve Oğuz Dicle Sağlık Alanındaki Türkçe Doğal Dil İşleme Çalışmalarına Bir Bakış	109
Erva Sümeyra Kırat, Celal Şener, Adil Alpkoçak, Oğuz Dicle and Pembe Keskinoğlu Performance of Machine Learning Algorithms for the Differential Diagnosis of Dementia	117
Nihat Burak Zihni ve Kemal Turhan Rfam ve Pubmed Veritabanlarından Elde Edilen Veriler Üzerinde Metin Madenciliği ve Veri Görselleştirme Tekniklerinin Uygulanması	131

Poster Bildiri Listesi

Hüseyin Kutlu ve Cemil Çolak Veri Madenciliğine Dayali Kalp Hastaliği Tahmin Uygulamasi	143
Ipek Candemir, Pınar Ergun, Seher Satar and Filiz Tasdemir Using Incremental Shuttle Walk And Endurance Shuttle Walk Tests In Remote Assessment Of Tele-Pulmonary Rehabilitation: Two Cases During The Covid-19 Pandemic	149
Neslihan Baki, Seda Keskin ve Nurhan Gürsel Özmen Preeklampsinin Erken Teşhisine Yönelik Bir Tahmin Modeli Önerisi	159
Kemal Turhan ve Nihat Burak Zihni Hangi Riboşalter Uyumlu Sekansa Sahip Organizmalar İnsan Tamamlayıcı Sistem Proteinleri Ile Uyumlu Moleküllere Sahiptir?	163
Başak Keskinoğlu, Celal Şener, Erva Sümeyra Kırat and Fatma Akgül Application Of Data Mining Methods For Clinical Decision Support Using Different Data Sources In Emergency Healthcare	173
Zafer Akçalı A Javascript Program For Converting Hla Locus Data Entered To Spreadsheet Software To Arlequin Format	181
İlknur Buçan Kırkbir, Burçin Kurt, Cavit Boz ve Murat Terzi Veri Biliminde Eksik Veri Analizi: Multiple Skleroz Veri Seti Örneği	183
Mehmet Erşan Kalayci, Kemal Turhan, Olcay Ayçiçek, Muammer Albayrak ve Funda Öztuna Lojistik Regresyon Analizi Ile Sigara Bırakma Tedavisinin Belirlenmesi	191
Zafer Akçalı Puppetwos: A Nodejs Software Which Uses Puppeteer Library To Search Scie, Ssci, Ahci Publications Indexed By Web Of Knowledge	199
Gülbahar Merve Çakmak Şilbir ve Burçin Kurt Derin Öğrenme Mimarisi Ile Protein Reprezantasyonunu Temel Alan Yeni Bir Varyant Etki Tahmin Yöntem Önerisi	205
Muammer Albayrak and Kemal Turhan Variant Call Format Genetik Veri Ile Poligenik Risk Skoru Analizi	215
Yasemin Zeynep Avci, Serbülent Ünsal ve Kemal Turhan Yapay Zeka Kullanılarak Bağlam Tabanlı Öğrenmeyi Destekleyen Go-Cam Uygulaması Geliştirilmesi	219
Zeliha Aydin Kasap, Burçin Kurt, Kemal Turhan ve Zerrin Pulathan Covid-19 Salgini Sürecinde Tip Fakültesi Öğretim Üyelerinin Uzaktan Eğitime Yönelik Tutum Ve Görüşlerinin Değerlendirilmesi: Bir Anket Çalişmasi	223

Önsöz

Saygıdeğer Araştırmacılar,

13.Tıp Bilişimi Kongresi'nde, yapmış olduğunuz bilimsel çalışmaları paylaşmış olmanızdan büyük bir mutluluk duymaktayız. Bilimsel kongrelerde en önemsediğimiz bölümlerden biri olan ve araştırmacıların güncel çalışmalarını meslektaşlarıyla ilk kez buluşturdukları bildiri sunumları, bir alandaki düşüncelerin filizlenerek geliştiği, dönüştüğü ve diğer araştırmacıları tetiklediği çok önemli bir ortam.

Önemi, içinden geçtiğimiz Covid-19 salgını nedeniyle çarpıcı bir şekilde gözlenen ve yaşamımızda daha çok yer alacak tıp bilişimi uygulamalarının bilimsel araştırma yöntemleri ile desteklenmesi, sorgulanması ve geliştirilmesi gerekiyor. Sizler bu çabanın bir parçası olarak araştırmalarınız ile kongremize değer kattınız.

Alanımızın en ayrıcalıklı yönlerinden biri de multidisipliner bir çalışma disiplini olmasıdır. Yaratıcı düşünce ve ürünlerin geliştirilmesinde farklı alanlardan araştırmacıların bir araya gelerek bu çalışmaları gerçekleştirmiş olması ayrıca takdire şayandır.

Kongremizde yer alan ve bu kitapçıkla kalıcılık kazanan çalışmalarınızın kesintisiz sürmesini umuyor, başarılarınızı sürmesini diliyorum.

Prof.Dr.Oğuz Dicle
Tıp Bilişimi Derneği Başkanı

Disease Grading in Neurodegenerative Diseases Using Gait Dynamics

Yürüyüş Dinamikleri Kullanılarak Nörodejeneratif Hastalıklarda Hastalık Derecelendirmesi

Çağatay Berke Erdaş*[1][0000-0003-3467-9923], Emre Sümer [1][0000-0001-8502-9184],

Seda Kibaroğlu [2][0000-0002-3964-268X]

[1] Başkent Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü
Ankara, Türkiye {berdas, esumer}@baskent.edu.tr
[2] Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı
Ankara, Türkiye, skibaroglu@baskent.edu.tr

Abstract. Detection of disease severity of neurodegenerative diseases (NDD) such as Parkinson's disease, Huntington's disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis has high clinical importance. The prediction of disease severity based on walking analysis stands out compared to other methods due to its simplicity and non-invasiveness. This study has emerged with the aim of realizing an artificial intelligence-based disease severity prediction system for neurodegenerative diseases using different statistical gait features obtained from gait rhythm signals. For this purpose, Parkinson's, Huntington's, Amyotrophic Lateral Sclerosis diseases were divided into subgroups and a solution was sought for the prediction problem mentioned by various machine and deep learning methods separately for each group. In this context, the resulting prediction performance was measured by the metrics R, R^2, MAE, MedAE, MSE and RMSE.

Keywords: Neurodegenerative Diseases, Gait, Diseases Severity Prediction, Artificial Intelligence

Öz. Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, Amyotrofik Lateral Skleroz gibi nörodejeneratif hastalıkların (NDH) hastalık şiddetinin tespiti yüksek klinik öneme sahiptir. Yürüme analizine dayalı hastalık şiddeti tahmini, basitliği ve invaziv olmaması nedeniyle diğer yöntemlere göre öne çıkmaktadır. Bu çalışma, nörodejeneratif hastalıklar için yürüyüş ritim sinyallerinden elde edilen farklı istatistiksel yürüyüş öznitelikleri kullanan yapay zekâ tabanlı bir hastalık şiddeti tahmin sistemi gerçekleştirmek amacıyla ortaya çıkmıştır. Bu amaç doğrultusunda Parkinson, Huntington, Amyotrofik Lateral Skleroz hastalıkları alt gruplara ayrılmış ve her bir grup için ayrı ayrı, çeşitli makine ve derin öğrenme yöntemleri ile bahsi geçen tahmin problemine çözüm aramıştır. Bu bağlamda ortaya çıkan tahmin performansı R, R^2, MAE, MedAE, MSE ve RMSE metrikleri ile ölçülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Nörodejeneratif Hastalıklar, Yürüyüş, Hastalık Şiddet Tahmini, Yapay Zekâ

1 Giriş

Yürüme, sinir sistemi tarafından kontrol edilen bir süreçtir. Bu süreci kontrol eden sinir ağının bir parçası hasar görürse, bu dejenerasyonu yaşayan kişide anormal hareketlere neden olabilir [1-3]. Bahsi geçen hasara neden olan hastalığın şiddeti ne kadar fazla ise hasara bağlı olarak hastanın yürüyüş dinamikleri de doğru orantılı şekilde bozulmalar meydana gelmektedir. Bu bilgiler ışığında nörodejeneratif hastalıkları olan deneklerde yürüme sürecini ve yürüme dinamiklerini inceleyerek, deneklerin muzdarip olduğu hastalığın şiddetini tahmin etmek mümkündür. Parkinson (PH), Huntington (HH) ve Amyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalıkları, yürüyüş ve yürüyüşün başlamasında ciddi rahatsızlıkların sıklıkla bildirildiği üç nörodejeneratif hastalıktır. Bu nedenle gerek teşhis gerekse hastalık şiddeti açısından bakıldığında, araştırmalar bu hastalıkların karakterizasyonu için yürüyüş çalışmasına doğru büyüyen bir eğilim göstermektedir [4-9].

Bu nörolojik bozuklukları (PH, HH ve ALS) teşhis etmek ve derecelendirmek için kan testleri, EMG analizi, genetik testler ve spinal tap (lomber ponksiyon) gibi klinik testler kullanır ve bunlar diğer tıbbi durumları dışlamak için gerçekleştirilir. Bu tür değerlendirme yöntemleri önemli olsa da bu prosedürlere dayalı erken teşhis görevi, karmaşık ve zaman alıcı bir sorun olmaya devam etmektedir. Bunun nedeni, ilk aşamada semptomların üç nörodejeneratif durumdan herhangi biri için farklı yorumlanabilmesidir. [10,11]. Bu nedenle, etkili bir tedavi planlamasını kolaylaştırmak ve büyük bir popülasyona fayda sağlamak için standardize edilmiş hastalık değerlendirme skalaları ortaya çıkmıştır. PH için Hoehn & Yahr [12], HH için UHDRS-TFC [13], ALS içinse hastalığın tanısının koyulduğu andan itibaren geçen süre [14] hastalık derecelendirmesi için kullanılan yöntemlerden bazılarıdır.

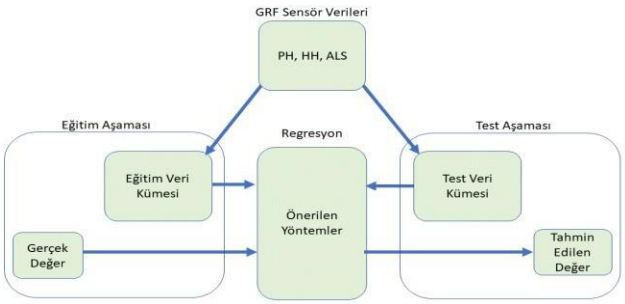
Tüm bu koşullarda en fazla göze çarpan semptom, PH için diskinezi, HH ve ALS için kore olarak kendini gösteren anormal istemsiz titreme hareketleridir [10]. Bu anormal hareketler yürüyüş şeklini değiştirir ve bacakların yanal koordinasyonu ve diğer ilişkili hareketler sırasında zorluklara neden olur [9]. Bu anormalliğin getirdiği değişikliklerin yanı sıra, adım adım dalgalanmalar da hasta ve kontrol grupları için denekler arasında farklılık gösterir. Bu nedenle, yürüyüşteki temel farklılıkları (doğal + anormallikler tarafından getirilenler) uygun şekilde karakterize eden bir yöntem çok önemlidir. Bu çalışmada, yürüyüş dinamikleri ile elde edilen öznitelikler yapay zekâ yöntemlerince regresyon işlemine tabi tutularak, Parkinson, Huntington ve Amyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklar için ayrı ayrı hastalık şiddeti derecelendirmesi problemine çözüm aranmıştır.

2 Yöntemler

2.1 Genel Yapı

Bu çalışma yer kuvvet sensörlerinden (ground reaction force -GRF) elde edilen yürüyüş verileri kullanılarak Parkinson (PH), Huntington (HH) ve Amyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalıkları gibi nörolojik bozuklukların seyir şiddetini tahmin etmek üzerine

çeşitli makine öğrenme algoritmaları kullanmayı amaçlamıştır. Yaşadığı hastalık şiddetine göre kişi, yürüyüş aktivitesi sırasında zorlanmalara, donmalara ve yavaşlamalara maruz kalmaktadır. Bu yürüyüş aktivitesi sırasında ayaklarda bulunan tepki kuvveti sensörleri kullanılarak, kişilerin yaşadığı anormal durumlar kayıt altına alınabilir. Bu kayıtlar kullanılarak her bir hastalık için ayrı olmak üzere hastalık şiddet derecelendirme, aslında yapay zekâ için regresyon problemi olarak kabul edilebilir, problemine çözüm aranmaktadır. Şekil. 1.'de gösterildiği gibi GRF sensörleri ile elde edilen yürüyüş öznitelikleri öncelikle her bir hastalık için alt kümelere ayrılır. Sonra her bir alt kümede bulunan regresyon işlemi için test ve eğitimde kullanılmak üzere ikiye ayrılır. Eğitim için ayrılan örnekler ile önerilen model eğitilirken kalan örnekler kullanılarak önerilen modelin nörodejeneratif hastalıkların şiddetinin tespiti problemi özelinde yakaladığı regresyon performansı test edilir.



Şekil I. Genel yapı

2.2 Modeller

Çok Katmanlı Perseptron (Multi Layer Perceptron-MLP), en çok bilinen ve en sık kullanılan sinir ağı türlerinden biridir. Çoğu durumda, sinyaller ağ içinde döngü olmadan girişten çıkışa doğru tek yönde iletilir ve hiçbir nöronun çıktısı nöronun kendisini etkilemez. Bu mimariye ileri besleme denir. Verilerin sisteme dahil olduğu giriş katmanı, hesaplamaların yapıldığı gizli katman ve son tahminin sistemin final değerlendirmesi haline getiren çıkış katmanı olmak üzere 3 farklı katmandan oluşur. Gizli katmanda kullanılan nöron sayısı ve kullanılan aktivasyon fonksiyonu sistemin tahmin başarısını etkileyebilir [15].

Rastgele Orman (Random Forest-RF), regresyon ve sınıflandırma dahil çeşitli görevler için kullanılabilen güçlü bir makine öğrenme algoritmasıdır. Bu bir 'ensemble' yöntemidir, yani rasgele bir orman modeli, her biri kendi tahminlerini üreten tahmin edici (estimator) adı verilen çok sayıda küçük karar ağacından oluşur. Rastgele orman modeli, daha doğru bir tahmin oluşturmak için tahmin edicilerin tahminlerini birleştirir. Her ağaç, ilk veri kümesindeki örnekleri girdi olarak alır. Daha sonra, her düğümde ağacı büyütmede kullanılan özellikler rastgele seçilir. Tahmine kesin olarak ulaşılana kadar ormandaki her ağaç budanmayarak, zayıf korelasyonlara sahip herhangi bir varyasyonun güçlü bir tahmin edici oluşturma ihtimalini elememiş olur [16].

Ekstra ağaçlar yöntemi (Extra Trees-XT), bir ‘ensemble’ makine öğrenimi algoritmasıdır. Spesifik olarak, bir karar ağaçları topluluğudur ve torbalama (bagging) ve rastgele orman gibi diğer karar ağaçları algoritmaları topluluklarıyla ilişkilidir. Ekstra Ağaçlar algoritması, eğitim veri kümesinden çok sayıda budanmamış karar ağacı oluşturarak çalışır. Tahminler, regresyon işlemleri için karar ağaçlarının tahminlerinin ortalaması alınarak, sınıflandırma durumunda ise çoğunluk oyu kullanılarak yapılır [17].

K-en Yakın Komşu (K-Nearest-Neighbor-KNN), bir veri noktasının çevresindeki veri noktalarına bakarak hangi grupta olduğunu ya da değerini belirlemeye çalışan bir makine öğrenme algoritmasıdır. KNN, önceden bir veri seti modeli oluşturmadığı için "tembel öğrenen" algoritmasına bir örnektir. Yaptığı tek hesaplama, veri noktasının komşularının sorgulanmak istendiği zamandır. Bu, KNN’nin büyük veriler için uygulanmasını çok kolaylaştırır [18].

Birleştirici (Ensembler) modeller birden çok eğitilmiş modelden gelen tahminleri birleştiren yapılardır. Bu yaklaşımında modellerin ne kadar iyi performans gösterdiğine bakılmaksızın, her modelin topluluk tahminine aynı miktarda katkıda bulunur. Voting ve Stacking birleştirici modellere verilebilecek en iyi iki örnektir. Voting içinde bulundurduğu modellerin ürettiği sonucun ortalamasını alırken Stacking de bulunan modellerin elde ettiği sonuçlar başka bir model için girdi olarak kullanılır. Bu çalışma kapsamında uygulanan tüm deneylerde Stacking yönteminde son model olarak Lojistik Regresyon kullanılmıştır. Her iki yöntem de tek bir model ile gözden kaçan, yanlış tahmin edilen örneği doğru ya da daha az hata payı ile tahmin etme amacı ile ortaya çıkmıştır [19].

Regresyon başarısını arttırmak ve görece anlamlı öznitelikleri ortaya çıkarmak amacı ile öznitelik seçim algoritmalarından yararlanılabilir. Öznitelik seçim algoritmalarında amaç ham veri kümesinde bulunan tahmin açısından önemli, anlam teşkil eden öznitelikleri yakalamak ve anlamsız özniteliklerden kurtularak ilgili modelin hem çalışma hızını arttırmak hem de teoride daha iyi tahmin sonuçları elde etmesini sağlamaktır [20]. Bu çalışma kapsamında Yinelemeli Öznitelik Eleme (Recursive Feature Elimination-RFE) ve En İyi K Seçimi (Select K Best-SKB) öznitelik seçimi algoritmaları kullanılmıştır.

Evrişimsel Sinir Ağı modelleri [21] (Convolutional Neural Network-CNN), spesifik olarak 2 boyutlu veriler üzerinde verinin desenini öğrenmesi ve bundan faydalanması için geliştirilmiştir. Bu süreç, hastaların yürüyüş aktivitesi sırasında toplanan bir boyutlu veriler ile de kullanılabilir. Bu bir boyuta indirgenmiş evrişimsel sinir ağı modeli kullanılarak yürüyüş öznitelikleri arasında bulunan bir desenin, bağlantının kendiliğinden bulunması sağlanabilir ve buna ek olarak bulunan desen ve/veya bağlantı ile hastalık derecelendirilmesi yapılabilir.

3 Sonuçlar

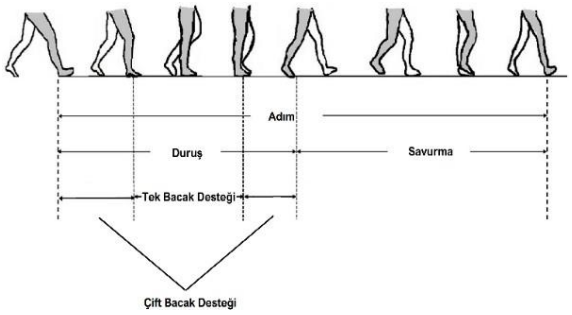
3.1 Veri Kümesi

Bu çalışmada kullanılan yürüyüş verileri Hausdorff ve arkadaşları tarafından oluşturulmuş [4-6] ve Physionet tarafından literatüre sunulmuştur. İlgili veri kümesine, bilinen herhangi bir nörolojik durumdan, komorbiditeden (eşlik eden bir ya da birkaç

hastalıktan) yoksun ve ilaç almayan (yürüyüş örüntüsünü etkileyebilecek) bir grup hasta, kontrol verileri bakımından katkıda bulunur. Kontrol grubu 20 ile 74 yaşları arasında (ortalama yaş- 39,3) 16 sağlıklı kişiden (2 erkek ve 14 kadından) oluşmaktadır. Sağlıklı deneklere ek olarak (i) 15 PD hastasından oluşan bir grup: 44 ile 79 yaşları arasında 10 erkek ve 5 kadın (ortalama yaş- 66,8), (ii) 20 HD hastası: 29 ile 79 yaşları arasında (ortalama yaş - 46,6) 6 erkek ve 14 kadın ve (iii) 13 ALS hastası: 36 ile 70 yaşları arasında 10 erkek ve 3 kadın (ortalama yaş - 55,6) bu veri kümesine katkıda bulunmuştur. Yer kuvvet sensörleri ile her denekten elde edilen toplam 13 öznitelik bulunmaktadır. Bu kuvvet sinyalleri, duruş, salınım, adım salınım ve çift destek faz aralığını belirlemek için kullanılmıştır [22]. Veri kümesinde bulunan öznitelikler Tablo 1'de verilmiştir. Bahsi geçen öznitelikler Şekil. 2'de görsele dökülmüştür.

Tablo 1. GRF veri kümesinde bulunan 12 öznitelik

Adım Süresi (Sol &Sağ için)
Savurma Süresi (Sol & Sağ için)
Savurmanın Adıma göre oranı (Sol & Sağ için)
Duruş Süresi (Sol & Sağ için)
Duruşun Adıma göre oranı (Sol & Sağ için)
Çift Destek Süresi
Çift Desteğin Adıma göre oranı



Şekil. 2. Veri kümesinde bulunan öznitelikler

3.2 Performans Değerlendirmesi

Tüm regresyon modellerini değerlendirmek için on-kat çapraz doğrulama (ten-fold cross validation) kurulumu kullanılmıştır. Çapraz doğrulama tekniğinde, veri kümesi on eşdeğer bölüme ayrılır. Bu bölümlerin her biri test için ayrılırken, geri kalan dokuz bölüm regresyon süreci tarafından eğitim için kullanılır. Regresyon performansını değerlendirmek için korelasyon katsayısı (R), belirleme katsayısı (R^2), ortalama mutlak hata (MAE), medyan mutlak hata (MedAE), ortalama kare hata (MSE) ve kök ortalama kare hata (RMSE) olmak üzere altı farklı ölçüm kullanılmıştır.

Korelasyon katsayıları, iki değişken arasındaki bir ilişkinin ne kadar güçlü olduğunu ölçmek için kullanılır. Birkaç tür korelasyon katsayısı vardır, ancak bu çalışmada da olduğu gibi en sık kullanılanı Pearson'ınkidir. Pearson korelasyonu (R olarak da

adlandırılır), genellikle doğrusal regresyonda kullanılan bir korelasyon katsayısıdır. Pearson'ın korelasyon katsayısı, iki sürekli değişken arasındaki istatistiksel ilişkiyi ölçen test istatistiklerindendir. İlgili değişkenler arasındaki ilişkiyi ölçmenin en iyi yöntemi olarak bilinir çünkü kovaryans yöntemine dayanır. İlişkilendirmenin büyüklüğü veya korelasyonun yanı sıra ilişkinin yönü hakkında da bilgi verir [23].

R-Kare (R^2 veya belirleme katsayısı), bağımsız değişkenle açıklanabilen bağımlı değişkendeki varyans oranını belirleyen regresyon modelinde istatistiksel bir ölçüdür. Diğer bir deyişle, R-Kare, verilerin regresyon modeline ne kadar iyi uyduğunu gösterir. R-Kare, 0 ile 1 arasındaki herhangi bir değeri alabilir. 0 değeri uyum olmadığı anlamına gelirken 1 mutlak uyum demektir [24].

Ortalama Mutlak Hata (MAE), veri seti üzerindeki mutlak farkın ortalaması alınarak çıkarılan orijinal ve tahmin edilen değerler arasındaki farkı temsil eder. Başka bir değişle MAE, gerçek ve tahmin edilen değerler arasındaki mutlak farkların toplamlarının ortalamasıdır. Yönü, yani olumlu ya da olumsuzu dikkate almaz. MAE değeri sıfıra yakınsa, tahmin edicinin kalitesinin daha yüksek olduğu anlamına gelir [25].

Medyan Mutlak Hata (MedAE), ortalama mutlak hatadan farklı olarak, gerçek ve tahmin değerler arasındaki farkların küçükten büyüğe sıralandıktan sonra ortanca değerinin tespit edilmesidir. MAE'ye göre aykırı değerlere karşı daha ılımlıdır [26].

Sapmaların veya hata karelerinin ortalamasının tahmin arasındaki boşluk ve tahmini ortalama kare hata (MSE) olarak adlandırılır. MSE, negatif olmayan bir değere sahip bir tahmin edicinin kalitesini belirlemek için bir ölçüdür. MSE'nin değeri sıfıra yakınsa, tahmin edicinin kalitesinin daha yüksek olduğu anlamına gelir [27].

Kök Ortalama Kare Hata (RMSE), tahmin hatalarının (artıkların) standart sapmasıdır. Artıklar, veri noktalarının regresyon çizgisinden ne kadar uzakta olduğunu belirlemede kullanılır. RMSE, bu kalıntıların ne kadar yayıldığının bir ölçüsüdür. Başka bir deyişle, verilerin en uygun çizgide ne kadar yoğun olduğunu ifade eder [28].

3.3 Deneysel Sonuçlar

Ham yürüyüş veri kümesinden elde edilen Parkinson, Huntington ve ALS alt veri kümeleri kullanılarak, (i) çeşitli saf makine öğrenme yöntemleri ve (ii) 1 boyutlu evrişimsel sinir ağı derin öğrenme yöntemi, tahmin performansını arttıracağına inanılan (iii) birleştirici modeller beslenmiş ve hastalık şiddeti tahmin problemi üzerine çalışılmıştır. Ayrıca görece anlamlı öznitelikler, öznitelik seçim yöntemlerince belirlenmiş ve tahmin performansına etkisi gözlemlenmiştir.

Buna göre Tablo 2, 3 ve 4 Parkinson hastalığı alt kümesi üzerinde hastalık tahmin sonuçlarını içermektedir. Tablo 2, tüm öznitelikler kullanılarak, saf makine öğrenme yöntemleri ve bir boyutlu Evrişimsel Sinir Ağı (1B-CNN) derin öğrenme algoritması ile elde edilen tahmin sonuçlarını içerirken, Tablo 3'de ise yine tüm öznitelikler ile saf modeller arasında en iyi performansa sahip iki yöntemin (Voting ve Stacking metotları) tekrar uygulanması sonucunda elde edilen sonuçlara yer verilmiştir. Tablo 4 ise öznitelik seçim algoritmaları ile seçilen özniteliklerin en iyi regresyon performansına sahip yöntem ile tekrar beslenerek elde edilen sonuçları içermektedir.

Tablo 2'de Parkinson hastalığı alt kümesi için MLP, XT, RF, KNN gibi makine öğrenme yöntemlerinin yanı sıra 1B-CNN derin öğrenme yöntemi ile elde edilen sonuçlar

gösterilmiştir. Sonuçlarda açıkça görüldüğü üzere, en iyi tahmin performansına R, R^2, MAE, MedAE, MSE ve RMSE metrikleri için sırasıyla 0.76, 0.58, 0.35, 0.20, 0.29, 0.54 sonuçlarını elde eden Rastgele ağaç (RF) yöntemi ile ulaşılmıştır. Performans açısından Rastgele Ağaç yönteminden sonra Ekstra Ağaçlar yöntemi gelirken diğer yöntemler de ilgili modele yakın sonuçlar yakalamışlardır. Deneyler kapsamında kullanılan yöntemlerdeki parametre ayarları 'grid search' mantığına göre yapılmıştır. Buna göre MLP'de gizli katmandaki nöron sayısı 100 ve aktivasyon fonksiyonu 'relu' olarak belirlenirken, 100 rastgele ağaç sayısına ulaşabilen XT'de ise ayırma kriteri olarak Etropi ve bölme yöntemi olarak rastgele özelliği seçilmiştir. Buna ek olarak, RF'de bölme kriteri MAE olarak seçilirken rastgele oluşturulacak ağaç sayısı 350 olacak şekilde ayarlanmıştır. Son olarak KNN modelinde k değeri 3, uzaklık metriği ise Öklid olarak belirtilmiştir.

Tablo 2. Parkinson alt kümesi için saf yöntemler ile elde edilen tahmin sonuçları

Yöntem	*R*	*R^2*	*MAE*	*MedAE*	*MSE*	*RMSE*
MLP	0.69	0.48	1.00	0.39	0.39	0.62
XT	0.70	0.49	0.39	0.23	0.55	0.74
RF	0.76	0.58	0.35	0.20	0.29	0.54
KNN	0.68	0.47	0.68	0.50	0.77	0.88
1B-CNN	0.68	0.46	0.55	0.43	0.57	0.75

Tablo 3'te Parkinson alt kümesinde en iyi tahmin performansına sahip RF ve XT kullanılarak Voting ve Stacking yöntemleri ile tahmin sonuçları elde edilmiştir. Buna göre Voting yöntemi ile R, R^2, MAE, MedAE, MSE ve RMSE metrikleri açısından sırasıyla 0.77, 0.59, 0.35, 0.16, 0.25, 0.50 sonuçları elde edilmiş ve saf modellerin ulaştığı başarı geçilmiştir. Stacking ile elde edilen sonuçlar ise görece daha kötüdür.

Tablo 3. Parkinson alt kümesi için birleştirici yöntemler ile elde edilen tahmin sonuçları

Birleştirici	*Modeller*	*R*	*R^2*	*MAE*	*MedAE*	*MSE*	*RMSE*
Voting	RF&XT	0.77	0.59	0.35	0.16	0.25	0.50
Stacking	RF&XT	0.65	0.42	0.66	0.68	0.59	0.77

Tablo 4'te Parkinson alt kümesi için SKB ve RFE ile seçilen özniteliklerin en performanslı tahmin modeli olan RF ve XT tabanlı Voting ile elde ettiği sonuçlara yer verilmiştir. SKB ile ilgili alt problem için seçilen öznitelikler, Sol Savurmanın Adıma göre oranı (%), Sağ Savurmanın Adıma göre oranı (%), Sol Duruşun Adıma göre oranı (%), Sağ Duruşun Adıma göre oranı (%), Çift Desteğin Adıma göre oranı (%) iken RFE ile seçilen öznitelikler, Sol Duruş süresi (sn), Sağ Duruş süresi (sn), Sol Duruşun Adıma göre oranı (%), Sağ Duruşun Adıma göre oranı (%), Çift Destek Süresi (sn) olarak belirlenmiştir. SKB ve RFE özellik seçim modelleri tarafından ayrı ayrı seçilen özniteliklerle gerçekleştirilen regresyon işlemlerinin tamamı, her iki yöntemle seçilen ortak öznitelikler ve her iki modelde seçilen özelliklerin kombinasyonu kullanılarak yapılan deneyler diğer yöntemlere göre başarısız olmuştur. Buna ek olarak RFE ile seçilen 5 özniteliğin Voting yöntemini beslemesi ile elde edilen sonuçlar tüm özniteliklerin kullanılması ile elde edilen en yüksek sonuca yakın seyretmiştir.

Tablo 4. Parkinson alt kümesinde seçilen özniteliklerin Voting yöntemini beslemesi ile elde edilen sonuçlar

Öznitelikler	*R*	*R^2*	*MAE*	*MedAE*	*MSE*	*RMSE*
SKB tarafından seçilen	0.71	0.51	0.37	0.35	0.54	0.73
RFE tarafından seçilen	0.74	0.55	0.32	0.29	0.54	0.73
SKB & RFE 'nin kesişimi	0.67	0.45	0.63	0.48	0.98	0.99
SKB & RFE'nin bileşimi	0.73	0.54	0.32	0.30	0.64	0.80

Tablo 5, 6 ve 7 Huntington hastalığı alt kümesi üzerinde hastalık tahmin sonuçlarını içermektedir. Buna göre Tablo 5'te, tüm öznitelikler tarafından beslenen, saf makine öğrenme ve bir boyutlu Evrişimsel Sinir Ağı (1B-CNN) derin öğrenme yöntemleri ile elde edilen tahmin sonuçlarına yer verilmektedir. Tablo 6'de ise yine tüm özniteliklerin beslediği saf modeller arasında en iyi performansa sahip iki yöntemin Voting ve Stacking metotları tekrar uygulanması sonucunda elde edilen sonuçlar paylaşılmıştır. Tablo 7 ise öznitelik seçim algoritmaları ile seçilen özniteliklerin en iyi tahmin performansına sahip yöntem ile tekrar beslenerek elde edilen sonuçları içermektedir.

Tablo 5'te Huntington hastalığı alt kümesi için MLP, XT, RF, KNN gibi makine öğrenme yöntemlerinin yanı sıra 1B-CNN derin öğrenme yöntemi ile elde edilen sonuçlar gösterilmiştir. Sonuçlarda açıkça görüldüğü üzere, en iyi tahmin performansına R, R^2, MAE, MedAE, MSE ve RMSE metrikleri için sırasıyla 0.65, 0.42, 2.01, 1.00, 7.89, 2.81 sonuçlarını elde eden KNN yöntemi ile ulaşılmıştır. Performans açısından KNN yönteminden sonra Rastgele orman yöntemi gelirken MLP ve 1B-CNN ile de ilgili modele yakın sonuçlar yakalanmışlardır. Deneyler kapsamında kullanılan yöntemlerdeki parametre ayarları 'grid search' mantığına göre yapılmıştır. Buna göre MLP'de gizli katmandaki nöron sayısı 100 ve aktivasyon fonksiyonu 'relu' olarak belirlenirken, 100 rastgele ağaç sayısına ulaşabilen XT'de ise ayırma kriteri olarak MAE ve bölme yöntemi olarak rastgele özelliği seçilmiştir. Buna ek olarak, RF'de bölme kriteri MAE olarak seçilirken rastgele oluşturulacak ağaç sayısı 450 olacak şekilde ayarlanmıştır. Son olarak KNN modelinde k değeri 3, uzaklık metriği ise Minkowski olarak belirtilmiştir.

Tablo 5. Huntington alt kümesi için saf yöntemler ile elde edilen tahmin sonuçları

Yöntem	*R*	*R^2*	*MAE*	*MedAE*	*MSE*	*RMSE*
MLP	0.60	0.36	2.50	1.45	8.88	2.98
XT	0.55	0.30	2.60	1.00	8.32	2.88
RF	0.61	0.37	2.19	1.63	8.92	2.99
KNN	0.65	0.42	2.01	1.00	7.89	2.81
1B-CNN	0.59	0.35	2.67	1.52	8.55	2.92

Tablo 6'da Huntington alt kümesinde en iyi tahmin performansına sahip KNN ve RF kullanılarak Voting ve Stacking yöntemleri ile tahmin sonuçları elde edilmiştir. Buna göre Voting yöntemi ile R, R^2, MAE, MedAE, MSE ve RMSE metrikleri açısından sırasıyla 0.67, 0.45, 2.09, 0.98, 7.73, 2.78 sonuçları elde edilmiş ve saf modellerin ulaştığı başarı geçilmiştir. Stacking ile elde edilen sonuçlar ise görece daha kötüdür.

Tablo 6. Huntington alt kümesi için birleştirici yöntemler ile elde edilen tahmin sonuçları

Birleştirici	*Modeller*	*R*	*R^2*	*MAE*	*MedAE*	*MSE*	*RMSE*
Voting	KNN&RF	0.67	0.45	2.09	0.98	7.73	2.78
Stacking	KNN&RF	0.56	0.31	2.51	1.27	8.54	2.92

Tablo 7'de Huntington alt kümesi için SKB ve RFE ile seçilen özniteliklerin en performanslı tahmin modeli olan KNN ve RF tabanlı Voting ile elde ettiği sonuçlara yer verilmiştir. SKB ile ilgili alt problem için seçilen öznitelikler, Sağ Savurma süresi (sn), Sol Savurmanın Adıma göre oranı (%), Sağ Duruş Süresi (sn), Sol Duruşun Adıma göre oranı (%), Çift Destek Aralığı (sn) iken RFE ile seçilen öznitelikler Sağ Savurma süresi (sn), Sol Duruş süresi (sn), Sağ Duruş süresi (sn), Duruşun Adıma göre oranı (%), Duruşun Adıma göre oranı (%) olarak belirlenmiştir. SKB ve RFE özellik seçim modelleri tarafından ayrı ayrı seçilen öznitelikler ile gerçekleştirilen regresyon işlemlerinin tamamı, her iki yöntemle seçilen ortak öznitelikler ve her iki modelde seçilen özelliklerin kombinasyonu kullanılarak yapılan deneyler diğer yöntemlere göre başarısız olmuştur. Buna ek olarak SKB ile seçilen 5 öznitelik ile elde edilen sonuçlar tüm öznitelikler kullanılarak elde edilen sonuçlara yakındır.

Tablo 7. Huntington alt kümesinde seçilen özniteliklerin Voting yöntemini beslemesi ile elde edilen sonuçlar

Öznitelikler	*R*	*R^2*	*MAE*	*MedAE*	*MSE*	*RMSE*
SKB tarafından seçilen	0.65	0.42	1.87	1.00	7.52	2.74
RFE tarafından seçilen	0.62	0.38	1.96	1.00	7.57	2.75
SKB & RFE 'nin kesişimi	0.63	0.40	1.90	1.00	7.55	2.75
SKB & RFE'nin bileşimi	0.62	0.39	1.92	1.00	7.56	2.75

Tablo 8, 9 ve 10 ALS hastalığı alt kümesi üzerinde hastalık tahmin sonuçlarını içermektedir. Buna göre Tablo 8'de, tüm öznitelikler tarafından beslenen, saf makine öğrenme ve bir boyutlu Evrişimsel Sinir Ağı (1B-CNN) derin öğrenme yöntemleri ile elde edilen tahmin sonuçlarına yer verilmektedir. Tablo 9'de ise yine tüm özniteliklerin beslediği saf modeller arasında en iyi performansa sahip iki yöntemin Voting ve Stacking metotları tekrar uygulanması sonucunda elde edilen sonuçlar paylaşılmıştır. Tablo 10 ise öznitelik seçim algoritmaları ile seçilen özniteliklerin en iyi tahmin performansına sahip yöntem ile tekrar beslenerek elde edilen sonuçları içermektedir.

Tablo 8'de ALS hastalığı alt kümesi için MLP, XT, RF, KNN gibi makine öğrenme yöntemlerine ek olarak 1B-CNN derin öğrenme yöntemi ile elde edilen sonuçlara yer verilmiştir. Sonuçlarda görüldüğü üzere, en iyi tahmin performansına R, R^2, MAE, MedAE, MSE ve RMSE metrikleri için sırasıyla 0.76, 0.58, 6.24, 3.07, 113.83, 10.67 sonuçlarını elde eden Rastgele orman yöntemi ile ulaşılmıştır. Performans açısından Rastgele orman yönteminden sonra KNN yöntemi gelirken MLP ve 1B-CNN ile de ilgili modele yakın sonuçlar yakalanmışlardır. Deneyler kapsamında kullanılan yöntemlerdeki parametre ayarları 'grid search' mantığına göre yapılmıştır. Buna göre MLP'de gizli katmandaki nöron sayısı 100 ve aktivasyon fonksiyonu 'relu' olarak belirlenirken, 100 rastgele ağaç sayısına ulaşabilen XT'de ise ayırma kriteri olarak MSE ve bölme yöntemi olarak en iyi özelliği seçilmiştir. Buna ek olarak, RF'de bölme kriteri MSE olarak seçilirken rastgele oluşturulacak ağaç sayısı 250 olacak şekilde ayarlanmıştır.

Son olarak KNN modelinde k değeri 11, uzaklık metriği ise Minkowski olarak belirtilmiştir.

Tablo 8. ALS alt kümesi için saf yöntemler ile elde edilen tahmin sonuçları

Yöntem	*R*	*R^2*	*MAE*	*MedAE*	*MSE*	*RMSE*
MLP	0.67	0.45	6.64	3.58	120.98	11.00
XT	0.64	0.41	8.38	6.71	174.02	13.19
RF	0.76	0.58	6.24	3.07	113.83	10.67
KNN	0.68	0.46	6.53	3.32	116.49	10.79
1B-CNN	0.67	0.45	7.25	4.48	119.26	10.92

Tablo 9'da ALS alt kümesinde en iyi tahmin performansına sahip RF ve KNN kullanılarak Voting ve Stacking yöntemleri ile tahmin sonuçları elde edilmiştir. Buna göre Voting yöntemi ile R, R^2, MAE, MedAE, MSE ve RMSE metrikleri açısından sırasıyla 0.74, 0.54, 7.46, 4.59, 118.75, 10.90 sonuçları elde edilmiş ve saf modellerin ulaştığı başarıyı geçememiştir. Stacking ile elde edilen sonuçlar ise görece daha kötüdür.

Tablo 9. ALS alt kümesi için birleştirici yöntemler ile elde edilen tahmin sonuçları

Birleştirici	*Modeller*	*R*	*R^2*	*MAE*	*MedAE*	*MSE*	*RMSE*
Voting	RF&KNN	0.74	0.54	7.46	4.59	118.75	10.90
Stacking	RF&KNN	0.67	0.45	7.98	6.52	133.19	11.54

Tablo 10'da ALS alt kümesi için SKB ve RFE ile seçilen özniteliklerin en performanslı tahmin modeli olan RF ve KNN tabanlı Voting ile elde ettiği sonuçlara yer verilmiştir. SKB ile ilgili alt problem için seçilen öznitelikler, Sol Savurmanın Adıma göre oranı (%), Sağ Savurmanın Adıma göre oranı (%), Sol Duruşun Adıma göre oranı (%), Sağ Duruşun Adıma göre oranı (%), Çift Desteğin Adıma göre oranı (%) iken RFE ile seçilen öznitelikler, Sol Duruş süresi (sn), Sağ Duruş süresi (sn), Sol Duruşun Adıma göre oranı (%), Sağ Duruşun Adıma göre oranı (%), Çift Destek Süresi (sn) olarak belirlenmiştir. SKB ve RFE özellik seçim modelleri tarafından ayrı ayrı seçilen öznitelikler ile gerçekleştirilen regresyon işlemlerinin tamamı, her iki yöntemle seçilen ortak öznitelikler ve her iki modelde seçilen özelliklerin kombinasyonu kullanılarak yapılan deneyler diğer yöntemlere göre başarısız olmuştur.

Tablo 10. ALS alt kümesinde seçilen özniteliklerin Voting yöntemini beslemesi ile elde edilen sonuçlar

Öznitelikler	*R*	*R^2*	*MAE*	*MedAE*	*MSE*	*RMSE*
SKB tarafından seçilen	0.42	0.18	8.89	6.98	176.30	13.28
RFE tarafından seçilen	0.57	0.32	8.39	6.87	176.24	13.28
SKB & RFE 'nin kesişimi	0.44	0.19	8.70	6.75	174.88	13.22
SKB & RFE'nin bileşimi	0.53	0.28	7.84	6.47	157.25	12.54

4 Tartışma ve Sonuçlar

Nörodejeneratif hastalıklarda hastalık tanısı konulması kadar hastalık şiddetinin belirlenmesi de en önemli noktalardan birisidir. Doğru hastalık şiddeti tanısı ile hastalar doğru dozda ilaca maruz kalacağından hem günlük yaşam kalitesi artacak hem de ilacın

etkinliği yükselecektir. Bu çalışmada yürüyüş verileri ve dinamiklerinden yararlanılarak PH, HH ve ALS hastalıklarının her biri için hastalık şiddeti tahmini yapabilecek yapay zekâ temelli bir karar destek sistemi tasarlanmıştır. Bu sistem ile, hem doktorlara karar vermelerinde yardımcı olmak, hem de objektif hasta değerlendirilmesi yapabilmek amaçlanmıştır. Yapılan deneylerde elde edilen sonuçlara bakıldığında, ulaşılan en iyi tahmin performansı Parkinson hastalarından oluşan alt veri kümesi kullanılarak Rastgele Orman ve Ekstra Ağaçlar yöntemleri ile çalışan Voting modeli kullanılarak elde edilirken, Huntington hastalarından oluşan alt veri kümesi kullanılarak Rastgele Orman ve K En Yakın Komşu yöntemleri ile çalışan Voting modeli ile sağlanmıştır. ALS hastalarından oluşan alt veri kümesi için Rastgele Orman modeli diğer tüm modelleri geride bırakmış ve en iyi tahmin performansını yakalamıştır. Bir boyut üzerinde çalışan evrişimsel sinir ağı tüm alt problemlerde makine öğrenme yöntemlerinin gerisinde kalmış ve en iyi performansa ulaşamamıştır. Bu durumun kullanılan veri kümesinde bulunan örnek sayısının yetersizliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Makine öğrenme yöntemleri görece az örnek sayısı ile daha başarılı tahmin performanslarına ulaşırken, kullanılan derin öğrenme yönteminin başarılı sonuç alabilmesi için daha fazla örnek sayısına ihtiyaç vardır. Birleştirici modellerden Voting tüm alt problemler için Stacking yöntemini geçmiş, dahası Stacking yöntemi diğer saf modellerin çoğuna göre geride kalmıştır. İlgili problem için Stacking kullanımının uygun olmayacağı düşünülmektedir. Öznitelik seçim modellerinin belirlediği öznitelikler ile elde edilen sonuçlara bakıldığında; hiçbir alt problem için tüm özniteliklerin kullanılmasıyla elde edilen tahmin başarısı yakalanamamasına rağmen, on iki özniteliğin beşe indirgendiği durumda elde edilen sonuçların genel olarak umut verici olduğu görülmüştür.

Teşekkür

Bu çalışma 120E380 proje numarası altında Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından desteklenmiştir.

Referanslar

1. Price, D.L.: New order from neurological disorders. Nature 1999(399), 3–5 (1999).
2. Wu, Y., Krishnan, S.: Computer-aided analysis of gait rhythm fluctuations in amyotrophic lateral sclerosis. Med Biol Eng Comput 2009(47), 1165–71 (2009).
3. Nukala, B.T., et al.: Real-time classification of patients with balance disorders vs. Normal subjects using gait sensor. Biosensors 6(4), 58–80, (2016).
4. Hausdorff, J.M., Mitchell, S.L., Firtion, R., Peng, C.K., Cudkowicz, M.E., Wei, J.Y., et al.: Altered fractal dynamics of gait: reduced stride-interval correlations with aging and Huntington's disease. J Appl Physiol 82(1), 262–9 (1997).
5. Hausdorff, J.M., Cudkowicz, M.E., et al.: Gait variability and basal ganglia disorders: stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's disease. Movement Disord 13(3), 428–37 (1998).
6. Hausdorff, J.M., Ladin, Z., Jeanne, Y., Wei. T.: Footswitch system for measurement of the temporal parameters of gait. J Biomech. 28(3), 347–51 (1995).
7. Barker, S, Craik, R., Freedman, et al.: Accuracy, reliability, and validity of a spatiotemporal gait analysis system. Med Eng Phys 28, 460–7 (2006).
8. Zeng, W., Wang, C.: Classification of neurodegenerative diseases using gait dynamics via deterministic learning. Inf Sci 317, 246–58 (2015).

9. Baratin, E., Sugavaneswaran, L., et al.: Wavelet-based characterization of gait signal for neurological abnormalities. Gait Posture, 41, 634–9 (2015).
10. Daliri, M.R.: Automatic diagnosis of neurodegenerative diseases using gait dynamics. Measurement 45, 1729–34 (2012).
11. Ren, P., et al.: Gait rhythm fluctuation analysis for neurodegenerative diseases by empirical mode decomposition. IEEE Trans Biomed Eng 64(1), 52–60 (2017).
12. Vila, M.H., Pérez, R., et al.: Analysis of Gait for Disease Stage in Patients with Parkinson's Disease. Int. J. Environ. Res. Public Health 18, 720, (2021).
13. Mühlbäck, et al.: Validation Study of a German Cognitive Battery for Huntington's Disease: Relationship Between Cognitive Performance, Functional Decline, and Disease Burden. Arch of Clinical Neuropsy 36(1), 74-86, (2021).
14. Brodovitch, et al.: Combination of serum and CSF neurofilament-light and neuroinflammatory biomarkers to evaluate ALS. Scientific reports, 11(1), 703, (2021).
15. Shi, Y., Song, X., Song, G.: Productivity prediction of a multilateral-well geothermal system based on a long short-term memory and multi-layer perceptron combinational neural network, Applied Energy 282(A), (2021).
16. Aşuroğlu, T., Açıcı, K., Erdaş, Ç.B., Kılınç, M., Erdem, H., Oğul, H.: Parkinson's disease monitoring from gait analysis via foot-worn sensors. Biocybernetics and Biomedical Engineering 38(3), 760-772, (2018).
17. John, V., et al.: Free Space, Visible and Missing Lane Marker Estimation using the PsiNet and Extra Trees Regression. 2018 24th International Conference on Pattern Recognition, pp. 189-194,Beijing, (2018).
18. Tjärnberg, A., et al.: Optimal tuning of weighted kNN- and diffusion-based methods for denoising single cell genomics data. PLoS Comput Biol 17(1), (2021).
19. Zang, K., et al.: Learning stacking regression for no-reference super-resolution image quality assessment. Signal Processing 178, (2021).
20. Mahajan, U., et al.: Machine Learning Feature Selection Advances. Signal and Data Processing. Lecture Notes in EE, vol 703. Springer, Singapore. SKB, (2021).
21. Erdaş, Ç.B., Ölçer, D.: Detection and differentiation of COVID-19 using deep learning approach fed by x-rays. Int J of App Math Elecs and Comp 8(3), 97-101 (2020).
22. Erdaş, Ç.B. and Sümer, E.: A Deep Learning-Based Approach to Detect Neurodegenerative Diseases. 2020 Medical Technologies Congress, 2020, pp. 1-4.
23. Wang, S. and Zhang, L.: A Supervised Correlation Coefficient Method: Detection of Different Correlation. Int Conf on Adv Comp int, China, 2020, pp. 408-411.
24. Fatmawati, R.N., et al.: Determination of Restitution Coefficients for Collision Using 3-Points Moveable Sensor Configuration. Sensors, Instrumentation, Measurement, Indonesia, 2018, pp. 34-38.
25. Ameer, S. and Basir, O.: Objective image quality measure based on Weber-weighted mean absolute error. 2008 9th Int C Signal P, Beijing, 2008, pp. 728-732.
26. Chung, N., et al.: Median Absolute Deviation to Improve Hit Selection for Genome-Scale RNAi Screens. Journal of Biomolecular Screening 13(2), 149-158, (2008).
27. Chen, N., et al.: Linear minimum mean-square error filtering for evoked responses: application to fetal MEG IEEE Trans on Bio Engineering 53(5), 959-963, (2006).
28. Reyes, C., et al.: Evaluation of the root mean square error performance of the PAST-Consensus algorithm 2010 Int W on Smart Antennas, Bremen, 2010, pp. 156-160.

TELEHEALTH SERVICES IN TURKEY DURING COVID-19 PANDEMIC

COVID-19 PANDEMİSİNDE TÜRKİYE'DE TELE SAĞLIK HİZMETLERİ

Nihat Barış SEBİK[1], Saide Begüm FEYZİOĞLU[1], Mustafa Mahir ÜLGÜ[1]

[1] Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü, Ankara, Türkiye

nihatbaris.sebik@saglik.gov.tr, begum.feyzioglu@saglik.gov.tr, mahir.ulgu@saglik.gov.tr

Özet. Bilişim teknolojileri ve sistemlerinin hızlanarak geliştiği bu dönemde, tele sağlık uygulamalarının sağlık hizmetlerindeki yeri önem kazanmaktadır. Özellikle yeni koronavirüs (SARS-CoV-2) hastalığı sürecinde uygulanan izolasyon nedeniyle etkileşimin kısıtlanması, tele sağlığın kullanım alanlarının çoğalmasını gündeme getirmiştir. Hastaların izolasyon bölgelerini terk etmeden sağlık hizmetlerine erişim ihtiyaçlarını karşılamak adına Türkiye'de Dr. e-Nabız ismi ile Tele Sağlık Sistemi kurulmuştur. Tele sağlık hizmetinin avantajları düşünüldüğünde pandemi dönemi sonrasında da bir ihtiyaç olarak hayatımızda yer alacağı düşünülmektedir. Bu yazıda COVID-19 pandemisi sırasında Türkiye'deki Tele Sağlık Sistemi anlatılacaktır.

Anahtar Sözcükler: Tele Sağlık, COVID-19, Sağlık Hizmetleri

Abstract. During the information technologies period, the place of telehealth applications in health services is gaining importance. Specifically, isolation during the New Coronavirus (SARS-CoV-2) disease brought telehealth into a new light. In order to fulfill requirements of patients to access health services without leaving their isolation areas, Telehealth System is established under the name "Dr. e-Nabız" in Turkey. Considering its advantages, it is believed that telehealth services will be a permanent way of providing healthcare services even after the pandemic. In this paper, Telehealth System in Turkey during the COVID-19 pandemic is going to be explained.

Keywords: Telehealth, COVID-19, Healthcare Services

1. GİRİŞ

Günümüzde bilgi teknolojilerinin sağladığı faydalardan dolayı hayatımızın ayrılmaz bir parçası haline gelen mobil cihazlar günlük hayatta işimizde ve özel hayatımızın birçok sürecinde kullanılır hale gelmiştir. Sağlık sektöründe de mobil cihazların ve teknolojinin kullanımı hızla artış göstermiştir. Özellikle uzaktan danışmanlık sistemleri, riskli grup olan kronik hastalar için sosyal izolasyonun korunmasına, hastaneye başvuruların önceliklendirilmesine ve kaynakların korunmasına katkı sağladığı için dünya genelinde büyük önem kazanmıştır [1].

COVID-19 pandemisine karşı sağlık kuruluşlarının hızlı ve yapıcı teknolojik çözümler üretmesi ile birlikte tele sağlık hizmetleri hayatımıza girmiştir. Tele sağlık, sağlık sektörüne bilgi ve iletişim teknolojilerini entegre ederek sağlık hizmetine erişilebilirliği artıran sağlıkla ilgili verilen hizmetlerin yeni bir türü olarak karşımıza çıkmıştır. Bu alandaki temel faaliyetler 1950 yılına dayanmaktadır.

Tele sağlık, sağlık mesleği mensubu olan hekim ile hastanın fiziksel olarak aynı yerde olmadığı durumlarda bilgi ve iletişim teknolojilerinin kullanılması ile sağlık hizmeti sunumunu ifade etmektedir. "Online hekimlik ve e-konsültasyon" olarak da adlandırılan bu yeni model; COVID-19 pozitif tanısı almış veya riskli olan kişilerin sokağa çıkma kısıtlamaları kapsamında hekime erişim sağlaması gerektiği durumlarda sağlık hizmetini erişilebilir kılmaya devam etmektedir. Dijitalleşmenin sağladığı kolaylık ve yeni imkânlar sebebiyle, bu uygulamaların COVID-19 pandemisi sonrasında da hekimliğin icra ediliş şekillerini kalıcı olarak çeşitlendirmesi muhtemel olacaktır.

2. PROBLEM

COVID-19 Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan edilmiş ve milyonlarca insan bu virüs sebebiyle enfekte olmuştur. Tüm Dünya'da pandemi sebebiyle toplumun sağlık hizmetlerine erişimi kısıtlanmıştır. Bu kapsamda ülkemizde de İçişleri Bakanlığı Genelgesi ile sokağa çıkma kısıtlaması getirilmiştir. Bu kısıtlamada hastaların COVID-19 kapsamında veya geçmişten gelen başka hastalıkları ile ilgili sağlık hizmetlerine erişim ihtiyaçları hâsıl olmuştur. Buna karşın fiziksel olarak hastanede bulunmaları halk sağlığı açısından bir tehdit oluşturmaktadır.

Sokağa çıkma yasağı bu dönemde Sağlık Hizmetlerinin en önemli özelliği olan sağlık hizmetinin acil olması ve ertelenemez özelliği olması kapsamında hastalar tarafından göz ardı edilmiş ve karantina ihlalleri yapılmıştır. Sağlık çalışanları ve toplum sağlığı açısından bakıldığında da COVID-19 pozitif tanısı almış kişilerin acil durumlar haricinde hastanelere gelmesi herkes için tehdit oluşturmakta ve bulaş riskini artırmaktadır. Sağlık çalışanlarının ve toplumun sağlığını korumak, bulaş riskini minimize etmek amacıyla hastaların izolasyon bölgelerini terk etmeden sağlık hizmetlerine erişim sağlaması amacı ile T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından görüntülü muayene sistemi devreye alınmıştır. Bu çalışmada Türkiye'de COVID-19 pandemisi

ile hayata geçirilen Tele Sağlık hizmetine dair uygulanan süreç ve yöntemlere değinilecektir.

3. LİTERATÜR TARAMASI

Tıp biliminde uzaktan erişimin kullanımı 1950'lere kadar uzanmaktadır. Bu dönemlerde kablolu telefon ve video teknolojileri kullanılmaktayken günümüzde artık internet tabanlı uygulamalar ve akıllı telefon kullanımının yaygınlaşması ile tıpta telekomünikasyon sistemleri daha kullanılabilir ve ulaşılabilir hale gelmiştir. Bu tip uygulamaların yakın dönemde dünyadaki örneklerine bakıldığında COVID-19 pandemisine kadar kırsal alanda veya ada gibi hastaneye erişimleri kolay olmayan yerlerde yaşayan ve doktora ulaşımı kısıtlı olan vatandaşlar için veya hastaneye gitme imkânı olmayan bölgelerde yaşayan vatandaşlar için kullanımı düşünülmekteydi [2]. Tele Sağlığın hayatımıza girme amacı da aslında kırsal bölgelerde yaşam, işgücü kıtlığı, ada gibi karayla bağlantısı bulunmayan bölgelerdeki vatandaşların ihtiyaçlarını karşılamak idi [3]. Özellikle 2018'de yayımlanan bir çalışmada Namibia'da kırsal alanda yaşayan ve sağlık hizmetine erişim sağlayamayan kişiler için bu hizmetin büyük yarar sağlayacağı tartışılmıştır [4].

11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütünün pandemi ilanı ile birlikte birçok ülke geçmişte var olan tele sağlık çözümlerinin kapsamını genişletmiş, henüz uygulama aşamasında olmayan ülkeler ise halk sağlığı açısından ihtiyaçları karşılamak adına bu hizmeti kullanmaya başlamışlardır.

Bu kapsamda Avustralya Hükümeti pandemi ilanı ile birlikte COVID-19 pandemisi ile mücadele edebilmek adına 1,6 milyar ABD doları tutarında bir sağlık paketi açıklamıştır [5]. Bunun 68 milyon ABD doları ise tele sağlık konsültasyonları ve bununla ilgili hizmetler için ayrılmıştır. Avustralya'da tele sağlık hizmeti kırsal bölgelere sağlık hizmeti sunumu amacıyla 2018 yılında başlamış ve senelik ortalama 150000 hasta-hekim görüşmesi yapılmıştır. Pandemi ile birlikte salgını minimize etmek adına kapsam genişletilmiş ve tele sağlık hizmeti tüm hastalar için kullanıma açılmıştır. Ülkede tele sağlık hizmetinin sunumu Skype, FaceTime gibi global uygulamalar ile yürütülmektedir.

Birleşik Krallıkta ise tele sağlık daha önce yaygın olarak kırsal kesimde yaşayan vatandaşlar için hizmete sunulmuştur. İngiltere hükümetinin yakın zaman planları arasında tele sağlık hizmetinin kapsamının genişletilmesine dair bir plan yokken COVID-19 pandemisi ile birlikte ihtiyaçları karşılamak adına bir takım düzenlemelere gidilmiştir [5]. 17 Mart 2020 tarihinde İngiltere Sağlık Bakanlığı (NHS) tarafından bir bildiri yayımlanmış ve burada da tele sağlık hizmetleri desteklenmiş ve bulaşın artmaması adına yüz yüze görüşmelerin ihtiyaç olduğu durumlarda yapılması gerekliliği belirtilmiştir.

17 Mart 2020 tarihinde Amerika Birleşik Devletleri, tele sağlık hizmetlerinin kapsamının genişlediğini, vatandaşların tele sağlık hizmetlerine 6 ay boyunca Skype, Facetime gibi uygulamalar ile erişim sağlayabileceğini duyurmuştur [6]. Amerika Birleşik Devletleri bu uygulamanın daha çok yaşlı vatandaşlar için faydalı olacağını belirtmiş ancak tele sağlık hizmetlerine erişim noktasında akıllı telefonların ve bilgisayarların eksikliğinin en büyük engel olduğunu ifade etmiştir.

Hindistan'da ise tele sağlık hizmetleri COVID-19 pandemisinden önce gelişim aşamasındayken COVID-19 ile birlikte enfeksiyon riskini azaltmak, sağlık hizmetlerine erişimi kolaylaştırmak adına hız kazanmıştır. Bu hizmetten faydalanan vatandaşlar ile yapılan değerlendirme anketi sonuçlarına bakıldığında ise vatandaşların teknoloji kullanımı ile birlikte sağlık hizmetlerine erişim sağlamalarından memnuniyet duydukları belirtilmektedir [7].

4. TÜRKİYE'DE TELE SAĞLIK UYGULAMASI

Ülkemizde COVID-19 pandemisi ile birlikte oluşan ihtiyaçlar doğrultusunda T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından Tele Sağlık (Görüntülü Muayene) uygulaması devreye alınmıştır. Öncelikle pilot olarak başlayan uygulama, evden çıkmaması gereken koronavirüs hastaları ve izolasyondaki temaslı vatandaşları hekimleriyle çevirim içi ortamda buluşturmaktadır. Dr. e-Nabız Sistemi adını Sağlık Bakanlığı'nın e-Nabız olarak isimlendirdiği Kişisel Sağlık Sisteminden almaktadır.

Dr. e-Nabız Sistemi üzerinden gerçekleşecek muayeneler için öncelikle riskli durumda (COVID-19 pozitif tanısı almış veya temaslı) bulunan vatandaşların T.C. Sağlık Bakanlığına bağlı tüm sağlık kurum ve kuruluşlarına muayene randevu hizmeti sunan Merkezi Hekim Randevu Sistemi (MHRS) üzerinden görüntülü muayene randevusu alması gerekmektedir.

Hastalar, sisteme mobil veya web aracılığı ile ulaşılabileceği gibi Türkiye'nin her yerinden 182 çağrı merkezi aracılığı ile de erişim sağlayabilmektedir. MHRS'ye erişim sağlayan hastaların öncelikle risk kontrolü otomatik olarak yapılmakta ve bu sorgu sonucu kişi riskli durumda ise görüntülü muayene hizmetinden yararlanma imkânı sunulmaktadır.

Alınan randevu sonrasında hasta, randevu saatinden 1 saat önce cep telefonuna SMS olarak gelen link (bağlantı) sayesinde https://dr.enabiz.gov.tr/ adresine yönlendirilmekte ve randevu alınan sağlık kuruluşuna (hastane, aile hekimliği vb.) gitmeden hekim ile internet üzerinden akıllı cep telefonu, tablet veya bilgisayar aracılığı ile görüşme gerçekleştirebilmektedir. Burada özellikle dijital okuryazarlık konusunda sorun yaşaması muhtemel olan hastaların da sadece kendilerine iletilen SMS ile birlikte hekimi ile kolaylıkla görüşme sağlayacağı bir süreç işletilmektedir.

Dr. e-Nabız Sistemi'ne hastalar "Randevu No" veya "e-Devlet Kullanıcı Bilgisi" ile giriş yapabilmektedir. Randevu No ile giriş için hastaya randevu saatinden 1 saat önce gelen SMS içeriğindeki linke tıklanır. Linke tıklanmasıyla açılan sayfada hastanın

“Randevu No” alanı otomatik doldurulmuş olarak gelmektedir. Hasta “T.C. No Giriniz” alanına sadece T.C. kimlik numarasını yazarak giriş butonuna tıkladığında sisteme giriş yapabilmektedir. e-Devlet kullanıcısı ile giriş için yine Dr. e-Nabız sistemindeki “e-Devlet ile Giriş” butonuna tıklanır.

Sisteme başarılı bir şekilde giriş yapan hasta, hekimi başka bir muayenede değil ise doğrudan görüntülü görüşme kısmına geçebilmektedir. Burada hasta, randevu almış olduğu hekimi ve saati karşısında görebilmekte ve hemen altında yer alan görüşmeye katıl butonuna tıklayarak hekimi ile çevrimiçi bir şekilde görüşmeye başlayabilmektedir. Hekim henüz görüşmeye katılamamış veya bir önceki muayenesi devam ediyor ise hasta ekranda “Doktor Bekleniyor” şeklinde bir uyarı görecek ve hekimin görüşmeye katılmasını bekleyecektir.

Hekim girişi ise, Dr. e-Nabız üzerinden e-Devlet, Sağlık Bakanlığı kullanıcı adı ve şifresi veya e-imza ile sağlanmaktadır. Hekimler kendisinden randevu alan hastaları görüntüleyebilmekte ve hastanın sisteme giriş yaptığını çevrimiçi bildirimiyle anlık olarak izleyebilmektedir. Randevu saati gelmiş hastanın yanında bulunan görüşmeye katıl butonu ile hekim hastası ile görüntülü muayene sürecine başlamaktadır. Burada hasta ve hekim birbirini görmekte yazılı ve sözlü iletişim kurabilmektedir.

Hasta geçmiş randevularını, teşhislerini veya radyolojik görüntülerini hekiminin görmesini isterse hekim görüşme esnasında e-Nabız üzerinden hastasına ait geçmiş muayene bilgilerini görüntüleyebilmektedir. Aynı zamanda Dr. e-Nabız sistemi hastanın mevcutta var olan elektronik sağlık kayıtlarını uygulama üzerinden hekimi ile paylaşabilmesine imkân sağlamaktadır.

Sistemde aynı zamanda görüşme tamamlandıktan sonra hasta veya hekimin o güne kadar yapmış olduğu tüm randevularını görebileceği bir ekran da bulunmaktadır. Bu sistem ile birlikte birçok hasta izolasyon bölgesini terk etmeden hekimi ile görüşme imkanı bulmuş ve karantina kurallarını ihlal etmeden sağlık hizmetine hızlı ve kolay bir şekilde erişim sağlamıştır.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada COVID-19 pandemisi ile birlikte Dünya genelinde yeni bir uygulama alanı olarak hayatımıza hızlı bir şekilde giren tele sağlık sistemlerinin Türkiye’de kullanımı anlatılmıştır. COVID-19 pandemisi ile birçok ülke çeşitli önlemler almış ve özellikle tele sağlık alanına belirli bütçeler ayırmış, farklı uygulamalar ile (WhatsApp, FaceTime vb.) hasta ve hekimin görüşmelerinin sağlandığı bir yapı kurmuşlardır. Bu kapsamda ülkemizde de pandemi dönemiyle birlikte çalışmalarına başlanmış ve hızlıca tamamlanarak faaliyete geçirilmiş, tüm sunucularının T.C. Sağlık Bakanlığı bünyesinde olduğu Dr. e-Nabız isimli görüntülü muayene uygulaması olan bir tele sağlık sistemi geliştirilmiştir.

Öncelikle Ankara, İstanbul, Kırıkkale ve Yalova illerinde bulunan kamu hastanelerinde Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Göğüs Hastalıkları, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları,

Ruh Sağlığı, Dermatoloji ve Dahiliye gibi birçok branşta pilot olarak hizmet vermeye başlayan Tele Sağlık Sisteminin daha sonra Tüm Türkiye'deki riskli vatandaşlara hizmet vermek üzere kapsamı genişletilmiştir. Hastaların izolasyon bölgelerini terk etmeden sağlık hizmetlerine ulaşması bulaş riskini minimize etmiş, hastaların da kendilerini güvende hissetmelerini sağlamıştır. Tele sağlık hizmetinin avantajları düşünüldüğünde pandemi dönemi sonrasında da bir ihtiyaç olarak hayatımızda yer alacağı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

1. ÇAPACI, M., & Özkaya, S. (2020). COVID-19 Pandemi Döneminde Tele-tıp Uygulamaları. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*, *25* (Special Issue on COVID 19), 260-262.
2. DİLBAZ, B., KAPLANOĞLU, M., & KAPLANOĞLU, D. K. Teletıp ve Telesağlık: Geçmiş, Bugün ve Gelecek. *Eurasian Journal of Health Technology Assessment*, *4*(1), 41-56.
3. Bradford NK, Caffery LJ, Smith AC. Telehealth services in rural and remote Australia: a systematic review of models of care and factors influencing success and sustainability. Rural Remote Health 2016;16(4):3808.
4. Dansharif, A. R., Dlodlo, N., & Angula, N. (2018, May). A Mobile Telehealth Application for Rural Namibia. In *2018 IST-Africa Week Conference (IST-Africa)* (pp. Page-1). IEEE.
5. Fisk, M., Livingstone, A., & Pit, S. W. (2020). Telehealth in the context of COVID-19: changing perspectives in Australia, the United Kingdom, and the United States. *Journal of medical Internet research*, *22*(6), e19264.
6. Global News. 2020. Coronavirus outbreak: Trump announces expansion of medicare telehealth services amid pandemic URL: https://globalnews.ca/video/6689942/ coronavirus-outbreak-trump-announces-expansion-of-medicare-telehealth-services-amid-pandemic [Erişim Tarihi : 06.02.2021]
7. Bhatia, R. (2021). Telehealth and COVID-19: Using technology to accelerate the curve on access and quality healthcare for citizens in India. *Technology in Society*, *64*, 101465.

Elektronik Sağlık Kayıtlarının Kimliksizleştirilmesi üzerine Literatür Taraması

Fatih Dilmaç[1] ve Adil Alpkocak[2]

[1,2] Dokuz Eylül Üniversitesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, İzmir, Türkiye
[1] fatih.dilmac@ceng.deu.edu.tr
[2] alpkocak@ceng.deu.edu.tr

Genişletişmiş Özet

Çalışmanın Amacı

Elektronik Sağlık Kayıtları (ESK) sistemleri, birçok ülkede olduğu gibi Türkiye'de de hızla gelişmektedir. ABD de sağlık sistemi kullanan hastanelerin oranı 2008 yılında %9 iken 2013 te %80'e çıkmıştır [1]. Özellikle 2015-2020 yıllarında yapılan çalışmalara göre ABD deki hastanelerin %99 elektronik sağlık kayıt sistemlerini kullanmaktadırlar [2]. Bu sistemler ile birlikte toplan veri hacminde de ciddi bir artış görülmektedir. Bunun için hastaların mahremiyetlerinin korunması amacıyla dünyadaki birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de kanuni düzenlemeler yapılmıştır [3]. Ancak ne var ki bu durum aynı zamanda da kişisel verilerin korunması (hasta mahremiyeti) konusunda oluşabilecek ihlaller ile ilgili endişeleri de artırmaktadır. Sadece ABD de 2014-2015 te yapılmış birkaç örneğe bakarak durumun önemini anlamak mümkün [4]. Bu durumun önüne geçmek için kanuni düzenlemeler ile kurum ve kuruluşların (hastane, sağlık kuruluşları vs.) itibarları (marka değeri vs.) halkın hassasiyetlerinin korunması hedeflenmiştir. Bu düzenlemeler kişisel verilerin anonim hale getirilmesi, yaygın olarak verilerin başka verilerle eşleştirilerek dahi hiçbir surette kimliği belirli veya belirlenebilir bir gerçek kişiyle ilişkilendirilemeyecek hale getirilmesi sağlamaktadır. Bu verilerin mahremiyetinin nasıl ve ne şekilde korunması gerektiği: ABD, AB ülkelerinin yanı sıra Türkiye'de de kanunlarla belirlenmiştir. ABD de "Health Information Technology for Economic and Clinical Health (HITECH) Act", İsveç'te "Swedish National Patient Summary (NPO)"[3], Danimarka'da "Danish Health Data Network", Avustralya'da" Australian Personally Controlled Electronic Health Records(PCEHR)" [4]. Türkiye'de ise 2019 yılında resmi gazete yayımlanan Kişisel Sağlık Verileri Hakkında yönetmelik ile elektronik sağlık verilerin kimliksizleştirilmesin önemi vurgulanmaktadır. Bu çalışmanın amacı literatür de ESK'larının kimliksizleştirilmesi üzerine yapılan çalışmaların incelenmesi ve bu konun literatürde hangi aşamada olduğunu saptamaktır.

Problem Tanımı

Elektronik Sağlık Kayıtlarının (ESK) Kimliksizleştirilmesi (de-identification): Hastaya ait kişisel ve özel verilerin manuel, kural tabanlı veya makine öğrenmesi teknikleri kullanılarak tespit edilip daha sonra tespit edilen bu hassas verilerin maskelenmesi veya metin içinden silinmesidir. Ancak elektronik sağlık kayıtlarının hacmi göz önünde

bulundurduğumuz zaman, manuel olarak bu işlemin yapılması hem zaman hem de parasal anlamda çok maliyetli bir süreç olduğu görülmektedir. Literatürde bu işlemlerin her ne kadar otomatik bir şekildi yapıldığı görülse de hassas verilerin %100 tespit edilip dokümanda silinmesi mümkün olmadığı görülmektedir. Ayrıca yapılan çalışmaların çoğu dile özel çalışma olarak kalmaktadır. Yapılan çalışmaların kimliksizleştirmenin dilden bağımsız olarak genel bir yöntemin mevcut olmadığını göstermektedir.

Kullanılan Yöntemler

Elektronik Sağlık Kayıtlarının güvenli ortamlarda saklanması, korunması ve işlenmesi önemli bir süreçtir. Özellikle sağlık verilerin gizliliği ve hastalarının kişisel bilgilerinin güvenli bir şekilde muhafaza edilmesi büyük önem arz etmektedir. Öte yandan sağlık sektörünün ilerlemesi, tanı ve tedavilerin hızlı uygulanması için bu verilerden yararlanmak gerekir. Fakat bu veriler kişilere ait özel bilgiler içerdiğinden ve kişinin mahremiyeti söz konusu olduğundan araştırmacılar tarafından doğrudan kullanılamamaktadır. Bu verilerin araştırmacılar tarafından kullanılabilmesi için öncelikle hastaların gizliliğini korumak ve mahremiyet düzenlemelerine uyarak hastaların kişisel özel bilgilerinin tespit edilerek maskelenmesi veya metinden silinmesi gerekmektedir. Maskelenmiş veya kişisel bilgilerden arındırılmış bu elektronik sağlık kayıtlarındaki yapılandırılmamış ham veriler, sağlık sektörünün gelişmesi için araştırmacılara muazzam bir kaynak haline gelebilir. Elektronik Sağlık kayıtlarından silinmesi gereken kişisel bilgiler 1996 yılında ABD de Health Insurance Portability and Accountability Act (**HIPAA**) yasasında belirlenmiş ve tüm dünyada bir standart olarak kabul görmüştür. **HIPAA** yasasına göre, kayıtların kimliksizleştirilmiş olması için hasta ve hastanın ailesi, çalışanları, ev halkı ile ilgili silinmesi gereken bilgileri 18 kategoride tanımlamıştır. Bu kategorinin başlıca örnekleri isimler, telefon numaraları, e-posta adresleri… gibi hastayı doğrudan tanımlayan bilgilerdir. Literatüre baktığımızda bu verilerin maskelenmesi veya doküman içinden silinmesi 3 temel yöntemle yapılmaktadır. Birinci yöntem verilerin elle kimliksizleştirilmesidir. Elektronik sağlık kayıtlarının elle kimliksizleştirilmesi, verilerin çokluğu nedeniyle zaman bakımında yetersiz ayrıca çok maliyetlidir [2]. İkinci yöntem ise doğal dil işleme tekniklerini kullanarak kural tabanlı kimliksizleştirmedir. Bu yöntem ile bir takım düzenli ifadeler tanımlanarak telefon numaraları, tarihler veya e-posta adresleri gibi bilgilerin tespit edilmesi sağlanır. Düzenli ifade tanımlamanın yanı sıra çok kullanılan isim ve soy isimler için bir sözlük tanımlanır. Bu sözlük yardımıyla da isimler veya soy isimler tespit edilir. Üçüncü yöntem ise edebiyat de son derece iyi sonuç veren makine öğrenmesi ve derin öğrenme teknikleri kullanılarak yapılan kimliksizleştirmedir [7].

Literatür Özeti

Literatürde Elektronik sağlık kayıtlarının kimliksizleştirmede ilk otomatik yaklaşımlar 1990'ların sonlarında önerildi ve çoğunlukla kural temelliydi [7]. Sonraki çalışmalar, makine öğrenimi algoritmalarını ve karar ağaçları [8] gibi istatistiksel yöntemleri kullandılar [9][10]. Bu yöntemler, önemli özellik mühendisliği çabaları gerektirdi. Son birkaç yılda, teknikler yapay sinir ağlarına ve özellikle derin öğrenmeye doğru yöneldi; Yogarajan ve arkadaşları, güncel trendler için literatür çalışması yaptı [11]. Dernoncourt ve diğerleri, gelişmiş performans gösteren, tıbbi metinlerin kimliklerini çözmek için doğrudan yapay sinir ağlarını kullanan ilk kişilerdi [12]. Jan ve diğerleri,

sağlık verilerinin kimliksizleştirme yöntemi dilden bağımsız bir şekilde genelleştirme üzerine çalışmış yapmışlar. İlk olarak Hollanda dili için kural tabanlı yöntemin diğer diller için sonuç vermediğini göstermişlerdir [13]. Daha sonra yapay sinir ağ mimarisinin, Sınırlı eğitim veri setiyle bile diğer dillerde ve alanlarda güçlü bir şekilde sonuç ürettiğini göstermişlerdir. Özellik tabanlı ve kural tabanlı yöntemlerle karşılaştırıldığında, yapay sinir ağları yöntemi önemli ölçüde daha az yapılandırma çabası ve daha az alan bilgisi gerektirdiğini göstermişlerdir [13]. Başak bir çalışmada Makine öğrenmesi yöntemleri olan RNN ve CRF ile yapılan yöntemler incelenmiştir. Bu yöntemler Korunan sağlık bilgilerinin (PHI) metinden silinmesi veya maskelenmesi için yaygın olarak kullanıldığını göstermektedirler. Çalışmanın sonucunda Genelde RNN'nin özelde LSTM'in diğer tekniklere göre daha başarılı sonuçlar üretildiği gösterilmektedir [14]. Bu tekniklerin başka bir örneği ise, Ahmed ve arkadaşları tarafından önerilen self attention ve stacked-RNN modelleri [2]. Bu modeller ile şimdiye kadar yapılan bütün çalışmalardan daha iyi sonuç aldıkları görülmektedir.

Sonuçlar

Yaptığımız bu çalışmada, elektronik sağlık kayıtlarındaki hastayı tanımlayan kişisel bilgilerin gizlilik ve mahremiyetinin korunması için birçok sosyal ve teknik çalışmanın yapıldığı görülmektedir. Elektronik hasta verileri bilimsel araştırmaların yapılması ve sağlık sektörünün gelişmesi için bu veriler anonimleştirilerek araştırmacılar ile paylaşılmalıdır. Sonuç olarak kimliksizleştirme üzerine yaptığımız literatür taramasında yapılan başarılı çalışmalarının yanı sıra halen açık problem olarak kabul edilen kimliksizleştirilmenin dillerden bağımsız olarak genelleştirilmesi, büyük verilerde kimliksizleştirme yapılırken veri kalitesinin korunması ve silinmiş veya maskelenmiş verilerin yeniden tanımlanması gibi araştırılması gereken konular karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kimliksizleştirme, Sağlık, Elektronik sağlık kayıtları

Kaynakça

[1] U.S. Department of Health and Human Services: Doctors and hospitals' use of health IT more than doubles since 2012. http://www.hhs.gov/news/press/2013pres/05/20130522a.html (2015)

[2] Ahmed, T., Al Aziz, M. M., & Mohammed, N. (2020). De-identification of electronic health record using neural network. Scientific reports, 10(1), 1-11.

[3] Kişisel Verilerin Korunması Kanunu Ve Uygulaması KVKK(Kişisel Verilerin Koruma Kurulu)

[4] Nelson, G. S. (2015). Practical implications of sharing data: a primer on data privacy, anonymization, and de-identification. In SAS Global Forum Proceedings.

[5] Sweden Jumps on National EHR Bandwagon: Healthitnewsdirect. http://www.health itnewsdirect.com/?p=116 (2009). Accessed 20 June 2015

[6] Welcome to eHealth.gov.au. http://www.ehealth.gov.au/internet/ehealth/publishing.nsf/ content/home (2015). Accessed 20 June 2015

[7] Hartman, T., Howell, M. D., Dean, J., Hoory, S., Slyper, R., Laish, I., ... & Matias, Y. (2020). Customization scenarios for de-identification of clinical notes. BMC medical informatics and decision making, 20(1), 1-9.

[8] Szarvas G, Farkas R, Kocsor A. A multilingual named entity recognition system using boosting and c4. 5 decision tree learning algorithms. In International Conference on Discovery Science 2006 Oct 7. Berlin: Springer; 2006. p. 267–278.

[9] Guo Y, Gaizauskas R, Roberts I, Demetriou G, Hepple M. Identifying personal health information using support vector machines. In i2b2 workshop on challenges in natural language processing for clinical data 2006 Nov 10. p. 10–11

[10] Uzuner O, Sibanda TC, Luo Y, Szolovits P. A de-identifier for medical discharge summaries. Artif Intell Med. 2008;42(1):13–35.

[11] Yogarajan V, Mayo M, Pfahringer B. A survey of automatic de-identification of longitudinal clinical narratives. arXiv [csAI]. 2018; http://arxiv.org/abs/1810.06765

[12] Dernoncourt F, Lee JY, Uzuner O, Szolovits P. De-identification of patient notes with recurrent neural networks. J Am Med Inform Assoc. 2017;24(3): 596–606

[13] Trienes, J., Trieschnigg, D., Seifert, C., & Hiemstra, D. (2020). Comparing rule-based, feature-based and deep neural methods for de-identification of dutch medical records. arXiv preprint arXiv:2001.05714.

[14] Leevy, J. L., Khoshgoftaar, T. M., & Villanustre, F. (2020). Survey on RNN and CRF models for de-identification of medical free text. Journal of Big Data, 7(1), 1-22.

[15] Eravcı, D. B. (2010). Kurumların Dijital Dönüşümü: Büyük Veri. Çalışma İlişkileri Dergisi, 11(1), 90-112.

Sağlık Verilerinde Aykırı Gözlemlere ve Korelasyona Duyarlı Hastalık Tanısına Yönelik Yeni Bir Öznitelik Seçim Yöntemi Önerisi

Mert Demirarslan[1], Aslı Suner[1]

[1] Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye

A Proposal of New Feature Selection Method Sensitive to Outliers and Correlation in Health Data for Disease Diagnosis

Abstract. In disease diagnosis classification, ensemble learning algorithms enable strong and successful models by training more than one learning function simultaneously. This study aimed to eliminate the irrelevant variable and correlation problem with the proposed new feature selection method and compare the ensemble learning algorithms' classification performances after eliminating the issues such as correlation, missing value, class noise, and class imbalance that may occur in the disease diagnosis data. Pima, Parkinson, and HCC datasets obtained from UCI and KEEL databases were used in the study. From ensemble learning algorithms, LightBoost, Gradient Boosting Machine, Extreme Gradient Boosting Machine, Random Forest, CatBoost, and Bagging algorithms were used by taking 70% training data and 30% test data. Accuracy, sensitivity, precision, F-criterion, Kappa metrics were used to compare the classification performance of algorithms. RStudio 1.2.1335, Python Jupyter Notebook 6.0.3, IBM SPSS Version 25 programs were used in Windows10 (64-bit) for the analysis. According to the findings; the classification performances of the algorithms in the preprocessed data were higher than the raw data. When the algorithms' classification performances for the new proposed advanced Fisher Score and the old Fisher Score method were compared, the feature selection made with the proposed method showed statistically higher performance in all data sets and all algorithms compared to the old Fisher Score method ($p = 0.0001$).

Keywords: Data Preprocessing, Feature Selection, Fisher Score, Ensemble Learning

Özet. Hastalık tanısı sınıflandırmasında topluluk öğrenme algoritmaları, birden fazla öğrenme fonksiyonunun aynı anda eğitilmesiyle, güçlü ve başarılı modellerin oluşturulmasını sağlamaktadır. Bu çalışmada, hastalık tanısı verilerinde ortaya çıkabilen kayıp gözlem, sınıf gürültüsü, sınıf dengesizliği gibi problemlerinin giderilmesinden sonra, ilgisiz değişken ve korelasyon probleminin önerilen yeni öznitelik seçim yöntemi ile ortadan kaldırılması, topluluk öğrenme algoritmalarının sınıflandırma performanslarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada UCI ve KEEL veri tabanlarından elde edilen Pima, Parkinson ve HCC isimli veri setleri kullanılmıştır. Topluluk öğrenme algoritma-

larından; LightBoost, Gradient Boosting Machine, Extreme Gradient Boosting Machine, Random Forest, CatBoost ve Bagging algoritmaları veri setlerinde, %70 eğitim ve %30 test seti olarak kullanılmıştır. Algoritmaların sınıflandırma performanslarının karşılaştırılmasında; doğruluk, duyarlılık, kesinlik, F ölçütü, Kappa ölçüm metrikleri hesaplanmıştır. Analizlerde; RStudio 1.2.1335, Python Jupyter Notebook 6.0.3, IBM SPSS Versiyon 25 programları– Windows10 (64-bit) işletim sisteminde kullanılmıştır. Elde edilen bulgulara göre; ön işleme yapılan verilerde, algoritmaların sınıflandırma performanslarının, verilerin ham haline göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Yeni önerilen gelişmiş Fisher Score ve eski Fisher Score yöntemi için algoritmaların sınıflandırma performansları karşılaştırıldığında, önerilen yöntemle yapılan öznitelik seçimi eski Fisher Score yöntemine göre tüm veri setlerinde ve tüm algoritmalarda istatistiksel olarak daha yüksek performans göstermiştir ($p = 0.0001$).

Anahtar Kelime: Veri Ön İşleme, Öznitelik Seçimi, Fisher Skor, Topluluk Öğrenme

1 Giriş

Dünyada teknolojinin gelişmesiyle birlikte sağlık alanında araştırmalarda kullanılan veriler çoğalmakta ve bu verilerden anlamlı örüntüler çıkarmak için makine öğrenmesi yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Büyük verilerde yer alan öznitelik sayısı fazla olduğunda birçok ilgisiz öznitelik bulunduğundan, algoritmaların çalışması ve anlamlı sonuçlar elde etmesi zaman ve maliyet açısından güçleşmektedir [1]. İlgisiz değişken probleminde, literatürdeki öznitelik seçim yöntemleri, aykırı gözlem ve korelasyon problemlerini göz ardı etmektedir. Bu nedenle yaygın olarak kullanılan öznitelik seçim yöntemi olan filtreleme yöntemlerinden Fisher Skor metodu [2] bu çalışmada geliştirilerek aykırı gözlemlere ve korelasyona duyarlı hale getirilmiştir. Çalışmada, hastalık tanısı verilerinde ortaya çıkabilen kayıp gözlem, sınıf gürültüsü, sınıf dengesizliği gibi problemlerinin giderilmesinden sonra, ilgisiz değişken ve korelasyon problemlerinin önerilen yeni öznitelik seçim yöntemi ile ortadan kaldırılması, topluluk öğrenme algoritmalarının sınıflandırma performanslarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2 Yöntem

Çalışmada UCI ve KEEL veri tabanlarından elde edilen Pima, Parkinson ve HCC isimli veri setleri kullanılmıştır. Her üç veri setinde de bağımlı değişken hastalık varlığı/yokluğu şeklinde tanımlanmıştır. Öncelikle kayıp gözlem, sınıf gürültüsü ve sınıf dengesizliği problemleri için veri ön işleme yapılarak; LightBoost, Gradient Boosting Machine, Extreme Gradient Boosting Machine, Random Forest, CatBoost ve Bagging sınıflandırma algoritmalarının performansları hesaplanmıştır. Veri setlerinden problemler giderildikten sonra, aykırı gözlemlere ve korelasyona duyarlı yeni öznitelik seçim yöntemi (Outlier Correlation Fisher Score-OCFS) kullanılarak öznitelik seçimi yapıldıktan sonra algoritmaların performansları yeniden hesaplanmıştır. Aykırı gözlem bulunan veri setlerinde medyan, ortalamanın iyi bir robust alternatifi iken, mutlak sapmaların medyanı (MAD) da standart sapmanın iyi bir robust alternatifi

olmaktadır (Formül 1). Mutlak sapmaların medyanını, standart sapma ile karşılaştırabilmek için MAD normalleştirilmektedir (Formül 2) [3]. Fisher Skor yönteminde yer alan ortalama ve standart sapma yerine MAD ve MADN yerleştirildiğinde aykırı gözlemlere duyarlı (Outlier Fisher Score-OFS) (Formül 3) elde edilmektedir. Budak'ın korelasyon önerisi de (Formül 4) eklenerek aykırı gözlemlere ve korelasyona duyarlı formül oluşturulmuştur.

$$MAD_{(x)} = Med\{|x - Med_{(x)}|\} \quad (1), \qquad MADN_x = \frac{MAD_{(x)}}{0{,}6745} \quad (2)$$

$$OFS = \frac{\left(Med^{+}_{(x)} - Med^{-}_{(x)}\right)^2}{(MADN^{+}_{(x)})^2 + (MADN^{-}_{(x)})^2} \quad (3), \quad OCFS = \frac{\left(Med^{+}_{(x)} - Med^{-}_{(x)}\right)^2}{(MADN^{+}_{(x)})^2 + (MADN^{-}_{(x)})^2} * \frac{|r_{iy}|}{\overline{r_{ix}}} \quad (4)$$

3 Bulgular

Tablo 1'de, ham verinin sınıflandırma performansının, ön işleme yapılmış sınıflandırma performansına göre daha düşük olduğu görülmektedir.

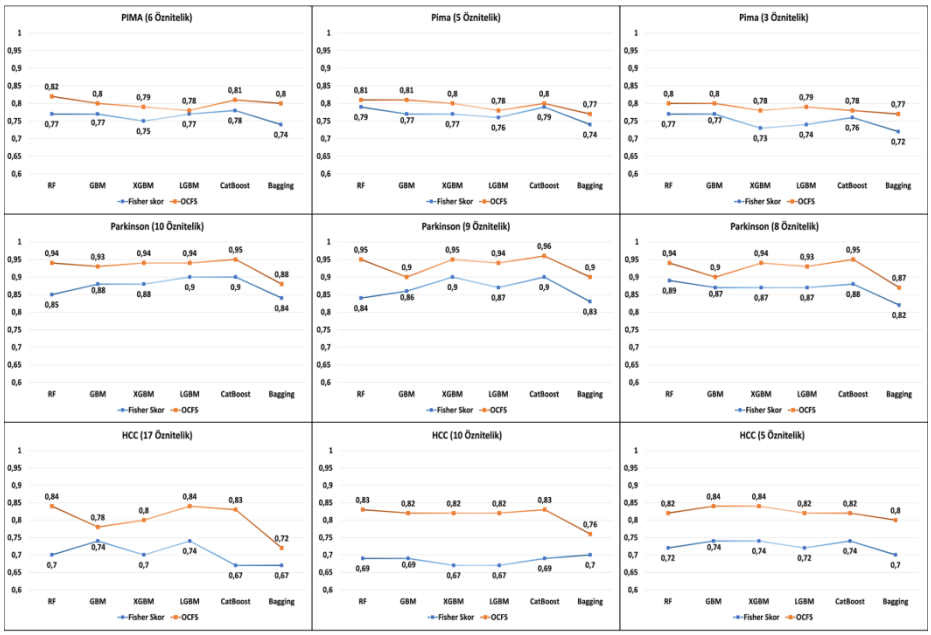
Tablo 1: Ham veri ve ön işleme yapılmış verilerin performans kıyaslaması

		Ham Veri					**Ön İşlemli Veri**				
Veri Setleri	**Algoritma**	**ACC**	**SEN**	**PRE**	**F**	**Kappa**	**ACC**	**SEN**	**PRE**	**F**	**Kappa**
Pima	**RF**	0,65	0,66	0,67	0,65	0,24	0,80	0,81	0,80	0,80	0,61
	GBM	0,66	0,66	0,68	0,68	0,27	0,78	0,78	0,78	0,78	0,56
	XGBM	0,64	0,64	0,65	0,64	0,23	0,79	0,80	0,79	0,79	0,58
	LightBoost	0,64	0,63	0,64	0,63	0,24	0,80	0,82	0,80	0,80	0,61
	CatBoost	0,67	0,67	0,67	0,67	0,30	0,79	0,78	0,79	0,79	0,58
	Bagging	0,62	0,63	0,63	0,63	0,15	0,76	0,76	0,76	0,76	0,52
Parkinson	**RF**	0,62	0,62	0,63	0,62	0,14	0,90	0,90	0,90	0,90	0,81
	GBM	0,67	0,68	0,68	0,67	0,28	0,90	0,90	0,90	0,90	0,81
	XGBM	0,67	0,67	0,68	0,67	0,29	0,94	0,94	0,94	0,94	0,90
	LightBoost	0,69	0,71	0,70	0,70	0,31	0,89	0,89	0,89	0,89	0,79
	CatBoost	0,66	0,67	0,67	0,66	0,22	0,94	0,94	0,94	0,94	0,88
	Bagging	0,71	0,72	0,71	0,71	0,36	0,89	0,89	0,89	0,89	0,79
HCC	**RF**	0,68	0,68	0,68	0,68	0,34	0,73	0,73	0,73	0,73	0,53
	GBM	0,68	0,68	0,68	0,68	0,35	0,74	0,74	0,74	0,74	0,47
	XGBM	0,72	0,73	0,72	0,72	0,42	0,75	0,76	0,75	0,75	0,52
	LightBoost	0,60	0,60	0,60	0,60	0,18	0,77	0,77	0,77	0,77	0,53
	CatBoost	0,68	0,69	0,68	0,68	0,34	0,72	0,72	0,72	0,72	0,44
	Bagging	0,62	0,62	0,62	0,62	0,23	0,72	0,73	0,72	0,72	0,44

Şekil 1'de, farklı veri setlerinde yapılan çalışmalarda, OCFS yöntemi, standart Fisher Skor yöntemine göre her algoritmada ve her öznitelik sayısında daha yüksek doğruluk

değeri göstermiştir ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,0001).

Şekil 1: OCFS ve Fisher yöntemlerinin veri setlerinde doğruluk değeri karşılaştırması



4 Tartışma ve Sonuç

Literatürde yer alan Fisher Skor yöntemi, aykırı gözlem ve korelasyon durumunu göz ardı etmekte, yapılan çalışmalarda hatalı sonuçlar vermektedir. Çalışmada kullanılan OCFS yöntemi, Fisher Skor yöntemine göre daha yüksek performans göstermiştir. Önerilen yeni yöntem, sadece bağımlı değişkenin iki sınıflı olduğu durumda çalışmaktadır. Sonraki çalışmalarda ikiden çok sınıf için yaklaşımların geliştirilmesi planlanmaktadır. Sonuç olarak, sınıflandırma yaparken topluluk öğrenme algoritmalarını kullanmadan önce, veri ön işleme adımları uygulandıktan sonra uygun öznitelik seçim yönteminin veriye uygulanması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Bolón-Canedo, V., Sánchez-Maroño, N., & Alonso-Betanzos, A. (2013). A review of feature selection methods on synthetic data. *Knowledge and information systems*, *34*(3), 483-519.
2. Zhao, X. S., Bao, L. L., Ning, Q., Ji, J. C., & Zhao, X. W. (2018). An improved binary differential evolution algorithm for feature selection in molecular signatures. *Molecular informatics*, *37*(4), 1700081.
3. Maronna, R. A., Martin, R. D., & Yohai, V. J. (2006). Robust Statistics Theory and Methods John Wiley & Sons. *Inc., USA*

The Utility of "Good Clinical Practice via Telemedicine" in Pandemic Era

Pinar Bostan[1][0000-0001-5312-083X], Nazli Cetin[2][0000-0002-9077-0580], Goksel Altinisik[2][0000-0001-6869-1301]

[1] Istanbul Bilgi University, Faculty of Health Sciences, İstanbul, Turkey
[2] Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Denizli, Turkey

Abstract. *One of the fundamental changes in the world health systems due to the ongoing COVID-19 Pandemic has been the widespread use of telemedicine. We aimed to examine the patient population managed by telemedicine performed by solely one physician in that university hospital between between 1st of June (the first day of 'normalization period' of the country) to 30th of September 2020. A total of 183 patients (an average of 3 patients a day; at least 1 and at most 6 patients in a day) were evaluated online. From the patient files, the patient's demographic characteristics (age, gender, location, occupation and their enable status), their disease information (new or previously diagnosed) and the need for physical examination/face-to-face examination after online conselling, pre-diagnostic and diagnostic processes made in the hospital, the number or proportion of online controls, and final status such as hospitalization has been received. Also duration of the online counselling was noted from Skype. This comprehensive and systematically recorded experience is intended to contribute to the development of the telemedicine system as a model, based on good clinical practice.*

Keywords: COVID-19, good clinical practices, telemedicine, telehealth

1. Background and Objective

COVID-19 is a human-to-human transmissible, associated with high morbidity, and potentially fatal disease and may intensify the perception of personal danger for both physicians and patients. Being in front-line is stressful to physicians and most of them expect full support of personal protective equipment and safe environments while contacting to the patients for all health care activities. Even all the protective measures had applied to the clinical wards, the risk for contagion was a concern resulted avoidance of spending more than 5 minutes with patient to talk and unfortunately making physical examination. Since medical anamnesis is a golden tool and physical examination adds value on differential diagnosis, it deserves to spare adequate time, which was addressed as 20 minutes (for chronical diseases 25 minutes) by Musellim et al. before pandemic [1].

The solidarity of technology and medicine is an ongoing issue for hundred years. The rhythm and pace depend on the level of improvement for each part. Laënnec's stethoscope put the value on listening the lungs via ear, but first it should be recognized what was the importance of lung sounds in clinical practice [2]. In the history of medicine, there are countless examples of that process, observe-notice-realize-search-find-apply-advance. First of all, the improvement requires the realization of the necessity

which is not a stabile concept, and it needs ongoing awareness. Accumulation of knowledge and experience should be incorporation technical support without forgetting the principles of ‘good clinical practice’.

One of the fundamental changes in the world health systems due to the ongoing COVID-19 Pandemic has been the widespread use of telemedicine [3]. According to personal observations, the methods are varying, even some are not a proper substitution of medical practice, i.e., telephone calls, texts, etc. Beyond that, it should be aimed to find a reasonable substitute for face-to-face, real-time, physical co-presence of patient-doctor interaction during medical assessment.

Telemedicine implementation can be used for triage performed to reduce the patient crowd, and shorten waiting times in hospitals, also for taking patient’s medical anamnesis with isolation (thus the contact time of healthcare workers and the risk of transmission could be reduced), and for consultations also [4].

In a university hospital, the physicians were asked about their preferences to use the telemedicine system via an official appointment system at the last days of May 2020. Recent study is on the move from that experience with the motivation to suggest implementing telemedicine into the good clinical practice approach where it would be a good alternative during state of emergencies as pandemics in appropriate areas of medical practice. After defining an applicable model, it might be used as a part of hybrid system consist of traditional method, and telemedicine added for counselling, follow-up controls, consultation, and similar settings suitable for it.

This study aims to investigate the patient population that was managed by telemedicine for counselling in that university hospital, performed solely by one physician between 1st of June (the first day of ‘normalization period’ of the country) to 30rd of September 2020.

2. Methods

The process of telemedicine application in a chest out-patient clinic of the university hospital is based on a technical support of information technology department and personal effort to shape the practical part. According to the official paper sent by Ministry of Health, the university hospital organized an internet-based appointment system. At the very beginning of ‘normalisation’ period, by knowing the impossibility that the known meaning of being ‘normal’ again in the middle of pandemic was not reasonable, a pulmonologist who worked in front-line for first 3 months had decided to use that system to spare appropriate (defined as needed for each individual patient’s situation) time for patients’ evaluation safely and somehow face-to-face via online Skype program. Although there was a learning

curve at the beginning, both physicians and her patients would have insisted on using and improving it with the virtue of observing the favors of that method.

Evaluating the patient via telemedicine was completely free of charge. Since it was strictly illegal to make registration for patient in their physical absence, there was no way for payment. Because of that rule, ordering investigations and giving prescriptions were also not possible in telemedicine. If the patient required to came to the hospital, then the registration made and physical examination, investigations and after all, the prescription had become feasible. No recording was allowed during telemedicine process unless partners agreed.

During the doctor-patient meeting, patient might stay at home, at garden, inside the car, wherever the real-time place was. Doctor was in the office to make at least one side of meeting official since it was reasonable to create confidence. It should be emphasized that taking detailed medical records is one of the essential parts of that counselling practice as same as traditional medical practice. To put the pen on the paper clarifies the mental functions, but furthermore following the patient out of physical environment may cause ‘estrangement’ to the profession. It should be guaranteed that the data protection was achieved in safety. From the patient view, being in usual natural environment might increase the comfort and protect the fear caused by being in a hospital. By sparing enough time, all the principles of ‘good clinical practice’ during anamnesis, and only a part of inspection as a part of whole physical examination could be achieved, additionally checking the previous laboratory findings and radiological images in detail. At the same time, discussing all those findings with the patient was possible and to create an interactive atmosphere was a goal oriented to include the patient into the decision process. In summary, during the online process, whole steps of ‘good clinical practices’ such as taking a detailed medical anamnesis, using the inspection examination method (with the awareness of its limitations), and examining the previous laboratory and radiological findings via internet together with the patient if they gave the permission to reach their investigations online.

At the end of the online procedure, patients needed for physical examination and further investigations were asked to meet the physician at out-patient clinic of University Hospital. At given time, patient came to the hospital and stayed for a short time just for physical examination and to get the investigation requests (some as getting appointment previously during online meeting or by telephone call afterwards as guided by the physician). For sure, the physician had full personal protection equipments and patient had face mask, and both were in a well-ventilated via opened window. The results of all investigations were also evaluated via online counselling when patient had returned to home after blood sampling or having radiograph, pulmonary function tests,etc.

For this observational descriptive study, the health records of patients who had online counselling by the physician (a pulmonologist) between 1st of June (the first day of ‘normalization period’ of the country) to

30th of September 2020 and all the patient files formed by the physician during online counselling were examined by the researchers after the patient's identity information was hidden. From the files, the patient's demographic characteristics (age, gender, location, occupation and their enable status), their disease information (new or previously diagnosed) and the need for physical examination/face-to-face examination after online conselling, pre-diagnostic and diagnostic processes made in the hospital, the number or proportion of online controls, and final status such as hospitalization has been received. Also duration of the online counselling was noted from Skype.

A comparison could not be made as there were no patients who were applied a different method among the patients. Only descriptive statistics were used and the results was rendered as percentages.

3. Results

A total of 183 patients (an average of 3 patients a day; at least 1 and at most 6 patients in a day) were counselled online, solely by one physician between the dates from 06.01.2020 to 09.30.2020. The median age of the patients was 57 and the most frequent (%13.7) age group that experienced online counsellling was 65-69 years old age group. 43.7% of all patients was over 65 years old. Approximately 30% of the patients was living in a different place from where the hospital exist in. 66.1% of the patients were not having jobs needed undergraduate education and 38.8% of them were working active.

The demographic characteristics of the patients who had online counselling during particular four months of pandemic period were showed in Table 1.

Nearly half of the patients (43.2%) were the ones who previously followed up by the physician who made online counselling and much more than half (60.7%) of them were having previously diagnosed diseases. Among the previously diagnosed patient group, asthma patients were the most frequently online counselled group (%45.0). The patients who had new pre-diagnosis after online counselling and investigations made in the hospital were mostly in the intestitial lung disease group with the frequency of 19.5% (n=14). This is the special patient group that the counselling physician deals with mostly in her routine clinical management. After this group, the newly diagnosed asthma disease was the second with the frequency of 15.3% (n=11) and lung malignacy was the third in the order of first 3 newly diagnosed group with the frequency of 12.5% (n=9). Distrubution of all diseases (both new and previously diagnosed) were seen in Table 2.

In this study, the average conselling time was 11.8 ± 5.6 (3-37) min. 29.5% (n=54) of patients had only online counselling; there was no need to face-to-face examination and/or further investigation. 59.3 % (n=32) of this group were the old patients of the physician; that means they were previously diagnosed and at least once controlled by the physician. Some of them (13.0%) were the patients who were

previously diagnosed and controlled by other pulmonologists in the hospital. 92.3 % of this group was counselled for their previously diagnosed diseases. There was 4 patient in this group who had new pre-diagnosis during the online counselling but the physician didn't found reasonable for them to come hospital for further investigations. The four pre-diagnosis is: drug adverse effect (pulmonary symptoms related to piyoloseptyle adverse effect) benign pulmonary nodule; postcovid symptoms; interstitial lung disease of Romatoid Arthritis under treatment.

7.1% of online counselled patients were hospitalized. 35.4% of all patients had online counselling controls after the first counselling and in 86.1 % of the controls, the physician had no need to physically face-to-face examination/physical examination. The final consequences of the patients were seen in Table 3.

Table 1. The demographic characteristics of the patient population

	N (%)
Gender	
Women	75 (41)
Men	59 (59)
Age (median)	57 (20-88)
Age Groups	
‹40	24 (13.2)
40-44	11 (6.0)
45-49	15 (8.2)
50-54	20 (10.9)
55-59	17 (9.3)
65-69	25 (13.7)
70-74	24 (13.1)
75-79	22 (12.0)
≥80	9 (4.9)
Location	
The city which the hospital exist	128 (70.3)
Cities from Egean Region*	44 (24.2)
Cities from other regions	6 (5.5)
Occupation	
House wife	32 (17.5)
Healthcare workers	10 (5.5)
Jobs needed undergraduate education	48 (26.2)
Others (mostly farmers)	89 (48.6)
Enabled State	
Retired	43 (23.5)
Active working	71 (38.8)
Unemployed/disabled	65 (35.5)

*the region which the hospital exist

Table 2. The information of the diseases among the patients who had online counselling

Hospital Registration	
First registration to the university hospital	78 (42.6)
Previously followed up by the university hospital	105 (57.4)
• Previously followed up by the physician who made online counselling	79 (43.2)
Diseases	
Previously diagnosed	111 (60.7)
New diagnosed	72 (39.3)
Distribution of diseases	
Asthma	66 (35.5)
Interstitial Lung Diseases	35 (19.1)
COPD	23 (12.5)
Malignancy	23 (12.5)
Lower airway infections	5 (2.7)
Sarcoidosis	6 (3.2)
Pulmonary Nodule	4 (2.1)
Pleural Diseases	3 (1.6)
Tuberculosis	2 (1.0)
Pulmomary Embolism	2 (1.0)
Others	15 (8.1)
Telemedicine	
Only online counselling	54 (29.5)
Online counselling + physical examination and/or investigation in the hospital	129 (70.5)
Investigation Requirement	
Any investigation requirement	120 (65.6)
No further investigation requirement	63 (34.4)
Physical Examination Need After First Online Counsellling	
On the same day with the first online counselling	77 (42.0)
On another day with an appointment	42 (23.0)
No need	55 (30.0)
Diagnosed and hospitalised in another hospital	9 (5.0)

Table 3. The final consequences of the patients who had online counselling

Hospitalization	
Inpatient treatment	13 (7.1)
Outpatient treatment	167 (92.2)
Reassigned to another department	3 (1.6)
Online controls of the patients who had online counsellling	
Once	48 (26.2)
Twice	13 (7.1)
Three times	4 (2.1)
None/face to face controls	118 (64.4)
Physical Examination in the online controls (n=65)	
None	56 (86.1)
Once	9 (13.8)

4. Discussion

COVID-19 Pandemic is a unique event which raised numerous challenges all around the world and brought some solutions together with the previous challenges in each topic. The use of technology in medicine is one of that areas. While the health care system is at breaking point even in some developed countries, it is an emergency to implement applicable and widespread tools for reconfiguration of medical services.

Telemedicine seems as a right and optimum method to think about the convenient application areas and user friendly (for both side) methods, to adapt it without compromising from good clinical practice principles, and to carry forward in philosophical, scientific and technological aspects.

This comprehensive and systematically recorded experience is intended to contribute to the development of the telemedicine system as a model, based on good clinical practice.

By meeting COVID-19 or non-COVID-19 patients, during the full working time in hospital, the physicians are carrying potential risk for their out-patient clinic patients for COVID-19 transmission because of asymptomatic period of disease. And *visa versa*, the patients being examined in any specialty is a potential risk for physicians who are fundamental for health care system. Anamnesis and physical examination are among the major diagnostic tools of many diseases but on the other side social distancing and the time passed together are important issues for COVID-19 human-to human contagion effect [5]. During the pandemic period, it became difficult and stressful to obtain detailed anamnesis in

the examination room together with a patient. It has been shown that the average time required for an adequate examination in pulmonology outpatient clinic is 20 minutes and that duration is not reasonable for pandemic period. In this study, the average conselling time was 11.8 ± 5.6 (3-37) min, and many information such as occupation, exposure, and drug history were recorded in detail in the patient files and there were patients who were diagnosed with hypersensitivity pneumonia and drug-induced lung disease due to a history of exposure.

So it is a fact that the fear and risk perception of the physicans are obstacles in front of the traditional health care during pandemic. In this situation, there should be some other alternatives for both patients' and phsicians'sake and telemedicine may pioneer to many alternatives that should be decided by related health professionals in each speciality. In pulmonary diseases we may use it for triage, for detailed questioning of patients, consulting the patient with experts, smoking cessation counselling, follow-up for chronic diseases and perhaps many others.

References

1. Musellim, B., Borekci, S., Uzan, G., Ali Sak, ZH., Ozdemir, SK., Altinisik, G., Altunbey, SA., Sen, N., Kilinc, O., Yorgancioglu, A.; Duration for Patient Examination Working Group of Turkish Thoracic Society.: What should be the appropriate minimal duration for patient examination and evaluation in pulmonary outpatient clinics? Ann Thorac Med. 12(3), 177-182 (2017).
2. Roguin, A.: Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826): the man behind the stethoscope. Clin Med Res. 4(3), 230-235 (2006).
3. HHS, Health Resources and Services Administration (HRSA). Telehealth programs. https://www.hrsa.gov/rural-health/telehealth/index.html. Last accessed 2021/1/15.
4. Lurie, N., Carr, BG.: The Role of Telehealth in the Medical Response to Disasters. JAMA Intern Med. 1;178(6):745-746 (2018).
5. Delikhoon, M., Guzman, MI., Nabizadeh, R., Norouzian Baghani, A.: Modes of Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and Factors Influencing on the Airborne Transmission: A Review. Int J Environ Res Public Health. 18(2), 395 (2021).

DEEP LEARNING SEGMENTATION OF ORBITAL AND PERIORBITAL LESIONS DETECTED IN ORBITAL MRI IN ADULT PATIENTS

NEVIN AYDIN[1]

1. ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, RADYOLOJİ ANABİLİM DALI
drnevinaydin@gmail.com, ORCHID : 0000-0002-7765-4323

ABSTRACT:

INTRODUCTION: Magnetic resonance imaging (MRI) has a special place in the evaluation of orbital and periorbital lesions. Segmentation is one of the deep learning methods. In this study, we aimed to perform manual segmentation in orbital and periorbital lesions.

MATERIAL-METHOD: Contrast-enhanced orbital MRIs performed between 2010 and 2019 were retrospectively screened, and 302 cross-sections of contrast-enhanced fat-suppressed T1-weighted axial MRI images of 95 patients obtained using 3T and 1.5 T devices were included in the study. The data set was divided into three as training, test, and validation. The number of training and validation data was increased four times by applying data augmentation (horizontal, vertical, and both). Pytorch Unet was used for training with 100 epochs. The Intersection over Union (IOU) statistic (the Jaccard index) was selected as 50%, and the results were calculated.

RESULTS: The 77th epoch model provided the best results; true positives, 23; false positives, 4; and false negatives, 8. The precision, sensitivity, F1 score were determined as 0.85, 0.74, and 0.79, respectively.

CONCLUSION: Our study proved to be successful in manual segmentation. It is one of the pioneering studies on this subject and will shed light on further segmentation studies to be performed in orbital MR images.

ERİŞKİN HASTALARDA ORBİTA MR İNCELEMEDE TESPİT EDİLEN ORBİTAL VE PERİORBİTAL LEZYONLARIN DERİN ÖĞRENME YÖNTEMİ İLE SEGMENTASYONU

ÖZET:

GİRİŞ: Orbital ve periorbital lezyonların değerlendirilmesinde manyetik rezonansın (MR) ayrı bir yeri vardır. Segmentasyon derin öğrenme yöntemlerinden biri olup çalışmamızda orbital ve periorbital lezyonlarda manuel segmentasyonu hedefledik.

MATERYAL-METOD: 2010-2019 yılları arasında çalışılan kontrastlı orbital MR incelemeler retrospektif olarak tarandı. 3T ve 1.5 T MR'da çalışılan 95 hastanın kontrastlı yağ baskılı T1-ağırlıklı aksiel MR görüntülerinden 302 kesit çalışmaya dahil edildi. Veri seti train - test - validation olarak ayrıldı. Train ve validation verilerine augmentation uygulanarak sayıları 4 kat arttırıldı (Horizontal, Vertical, Both). Pytorch Unet ile 100 epoch eğitim yapıldı. Birleşim Üzerinde Kesişim (The Intersection over Union, IoU, Jaccard Endeksi) istatistiğinin eşik değeri olarak %50 seçilerek sonuçlar hesaplandı.

BULGULAR: En iyi sonuç veren 77. epoch modelinde sonuçlar; IoU Threshold %50, Doğru Bulunan: 23, Yanlış Bulunan: 4, Bulunamayan: 8 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızın Precision, Sensitivity, F1 Score değerleri sırasıyla 0.85, 0.74, 0.79 idi.

SONUÇ: Çalışmamız manuel segmentasyonda başarı sağlamıştır. Bizim çalışmamız bu konuda öncü çalışmalardan biridir. Çalışmamız ileride orbital MR görüntülerde yapılacak segmentasyon çalışmalarına ışık tutacaktır.

GİRİŞ:

Orbital ve periorbital-perioküler lezyonların değerlendirilmesinde belli başlı yöntemler orbital ultrasound, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR)'dır (1). Orbital ve periorbital lezyonların değerlendirilmesinde orbita MR'ın önemli bir yeri vardır. MR'ın radyasyon içermemesi, lezyonun iç yapısı hakkında daha çok bilgi vermesi, çevre dokulara invazyonu daha iyi göstermesi tercih sebebidir. Konvansiyonel orbital MR incelemelerde kontrastlı yağ baskılı T1 ağırlıklı sekanslar olmazsa olmazdır. Kontrastlı orbital MR incelemelere ek olarak kullanılan multiparametrik görüntülemeler tanıya yardımcıdır (2,3). Orbital lezyonlar için, orbital kompartmanlarda yerleşimi tanıyı yönlendirebilir (4). Derin öğrenme yöntemlerinin radyolojide daha fazla oranda kullanılmaya başlanmasıyla saptama, sınıflama ve segmentasyon gibi özelliklerin görüntüye entegrasyonu sağlanmıştır. Convolutional neural networks (CNNs) bu basamaklarda sık kullanılan bir algoritmadır (5,6).
Hacimsel girişi işlemek için genişletilen geleneksel UNet mimarisinin [7] iki aşaması vardır: ağın farklı ölçeklerde temsili özellikleri öğrendiği ve bağlamsal bilgileri topladığı kodlayıcı kısmı ve ağın gözlemlenen bağlamdan ve daha önce öğrenilen özelliklerden bilgi çıkardığı kod çözücü kısmı. Karşılık gelen kodlayıcı ve kod çözücü katmanları arasında kullanılan atlama bağlantıları, ağın derin bölümlerinin verimli bir şekilde eğitilmesini ve aynı alıcı özelliklerin farklı alıcı alanlarla karşılaştırılmasını sağlar (8).
Segmentasyon genellikle görüntü analizinin ilk aşamasında kullanılır. Görüntü segmentasyonu, bir görüntüyü her biri içerisinde farklı özelliklerin tutulduğu anlamlı bölgelere ayırmak olarak tarif edilebilir (9). Biz çalışmamızda orbital ve periorbital lezyonlarda derin öğrenme yöntemleri ile manuel segmentasyonu hedefledik.

MATERYAL-METOD:

Çalışmamıza Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı. Picture Archieving and Communication Systems (PACS)'da bulunan 2010-2019 yılları arasında çekilen kontrastlı orbital MR incelemeler retrospektif olarak tarandı. Çekimler 3T (General Electric, Discovery 750W with GEM Suit) ve 1.5 T(Siemens, Magnetom Avanto) MR 'da yapılmış olup 95 hastanın aksiyel kontrastlı T1

ağırlıklı sekansları incelendi. Birden fazla incelemesi olan hastalarda, hastanın tek incelemesi çalışmaya dahil edildi. Görüntülerin özellikleri pixel resolution: 672X672, TE: 10.704 msn, TR:744 msn Window Center(WC) /Window Width(WW):2514/5028 idi. 95 hastadan toplamda elde edilen 302 aksiyel kesit görüntü çalışmaya dahil edildi. Tüm görüntüler 512x512 boyutlarına resize edildi. Görüntülerin etiketlenen bölgelerinin mask görüntüleri oluşturulup aynı isimlerle kaydedildi. Veri seti train - test - validation olarak ayrıldı. Toplamda 302 görüntünün 232'si train, 35'i validation, 35'i test aşamasında kullanıldı. Train ve validation verilerine augmentation uygulanarak sayıları 4 kat arttırıldı (Horizontal, Vertical, Both). Train sayısı: 928, Validation sayısı: 140' a ulaşıldı.

Pytorch Unet ile 100 epoch eğitim yapıldı, en iyi model olan 77. epoch kaydedildi.

Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM), medikal görüntüleme cihazlarından alınan 2 ve 3 boyutlu bilimsel verilerin depolanması, görüntülenmesi ve analizinde kullanılmak maksadıyla geliştirilmiş olan bir dijital veri formatı standardıdır (10). Bu çalışmada, gri renk uzaylı DICOM görüntülerinden oluşan ham veri setinde 302 adet görüntü vardı. Bu görüntüler 672x 672 piksel ölçüsünde kare formunda iken çalışmada segmentasyon işleminin daha iyi sonuç vermesi için tüm görüntüler 512x512 piksel standardına dönüştürülmüştür.

Görüntülerin etiketlenen bölgelerinin mask görüntüleri oluşturulup aynı isimlerle kaydedildikten sonra veri seti 80-10-10% oranlarında eğitim-doğrulama-test olacak şekilde 3 parçaya bölündü. Eğitim ve doğrulama veri setlerindeki örneklem hacmi augmentation yöntemi uygulanarak 4 katına çıkarılarak model güvenilirliği artırıldı. Augmentation yöntemi olarak her bir görüntünün yatay, dikey ve hem yatay hem de dikey simetrileri alınmıştır. Bu sayede eğitim veri seti hacmi 232'den 928'e, doğrulama veri seti hacmi 35'ten 140'a yükseltilmiştir.

Hacimsel girişi işlemek için genişletilen geleneksel Pytorch U Net mimarisi ile 100 epoch eğitim yapılmıştır. Karşılık gelen kodlayıcı ve kod çözücü katmanları arasında kullanılan atlama bağlantıları, ağın derin bölümlerinin verimli bir şekilde eğitilmesini ve aynı alıcı özelliklerin farklı alıcı alanlarla karşılaştırılmasını sağlar (7). Sonlu örnek kümeleri arasındaki benzerliği ölçen ve kesişme boyutunun örnek kümelerinin birleşiminin boyutuna bölünmesi olarak tanımlanan (11) Birleşim Üzerinde Kesişim (The Intersection over Union, IoU, Jaccard Endeksi) istatistiğinin eşik değeri olarak %50 seçilerek sonuçlar hesaplanmıştır.

BULGULAR:

Toplamda 95 orbital lezyonu olan hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 56'sı radyolojik ve patolojik tanı almış olup 39 hasta patolojik tanı almamıştı. Bir hastanın tek bir görüntülemesinden multiple sayıda kesit alınmıştır. Her hastanın tek bir lezyonu bulunmaktadır. Orbital lezyonlardan 12'si göz kapağından ve göz çevresinden kaynaklanan derinin bazal hücreli karsinomu ve skuamöz karsinom, 20'si orbital multiple myelom, 15'i kavernöz venöz malformasyon, 9'u kist idi. Geri kalanı takipsiz hastaydı. Lezyonlara manuel segmentasyon yapıldı. En iyi sonuç veren 77. epoch modeli kaydedildi. Buna göre sonuçlar; IoU Threshold %50, Doğru Bulunan: 23, Yanlış Bulunan: 4, Bulunamayan: 8 olarak tespit edilmiştir. Doğru bulunan lezyonlardan Figure 1 ve Figure 2'de segmentasyon ve UNet mimarisi örneği gösterilmiştir. Çalışmamızda Precision, Sensitivity, F1 Score değerleri Tablo 1'de verilmiştir (Tablo 1). Modele ait akış şemeası çıkarılmıştır (Figure 3).

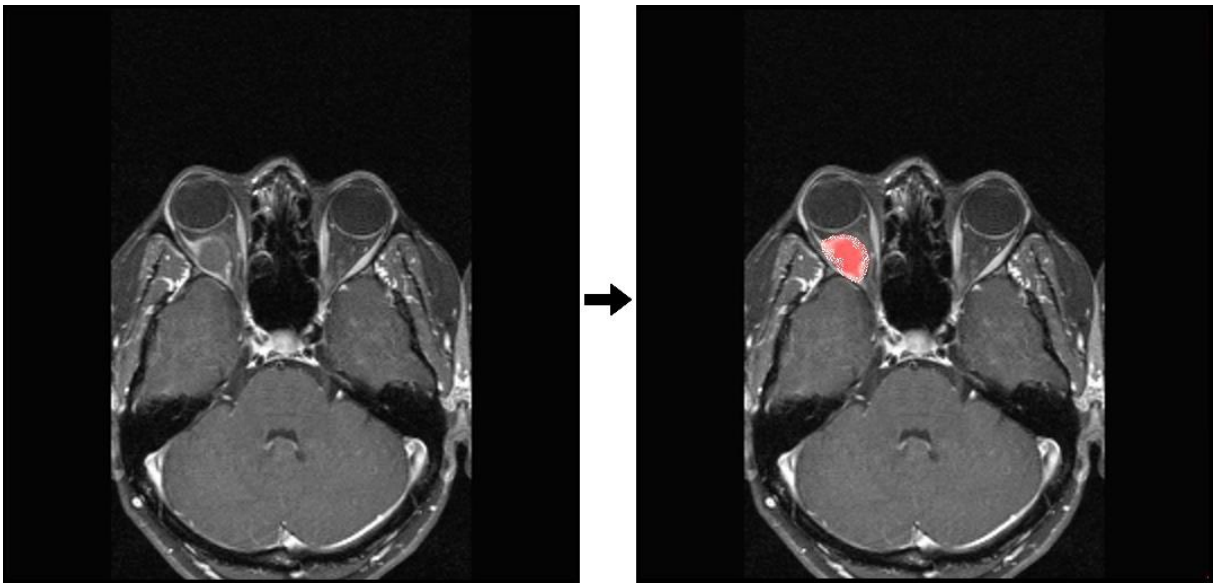


Figure 1. Kontrastlı T1 ağırlıklı yağ baskılı aksiyel kesitte yağı baskılayan öncelikle dermoid lehine düşünülen patolojik tanısı bulunmayan hastanın ham görüntü verisi ve segmantasyon çıktısı.

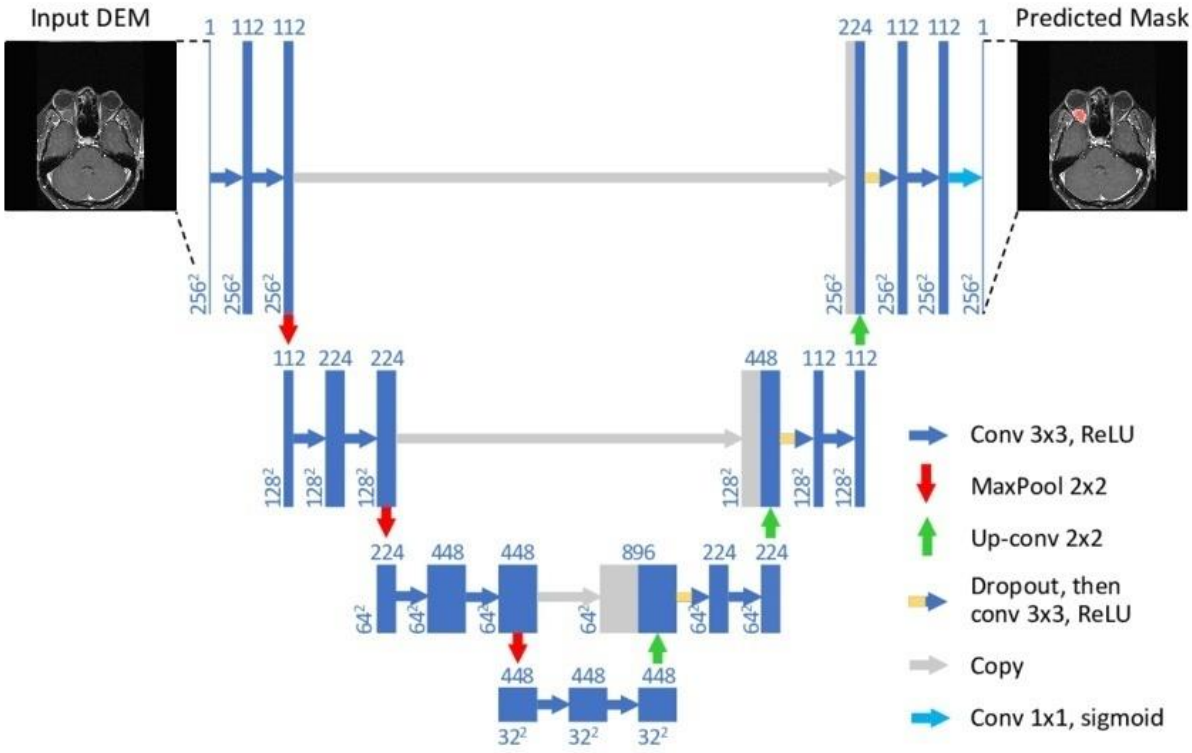


Figure 2. Segmentasyon örneğine ait UNet mimarisi.

Tablo 1. 77. Epoch Modelinin Sonuçları

İstatistik	Değer (%)
True-positives	23
False-negatives	8
False-positives	4
Precision	0.85
Sensitivity	0.74
F1 Score	0.79

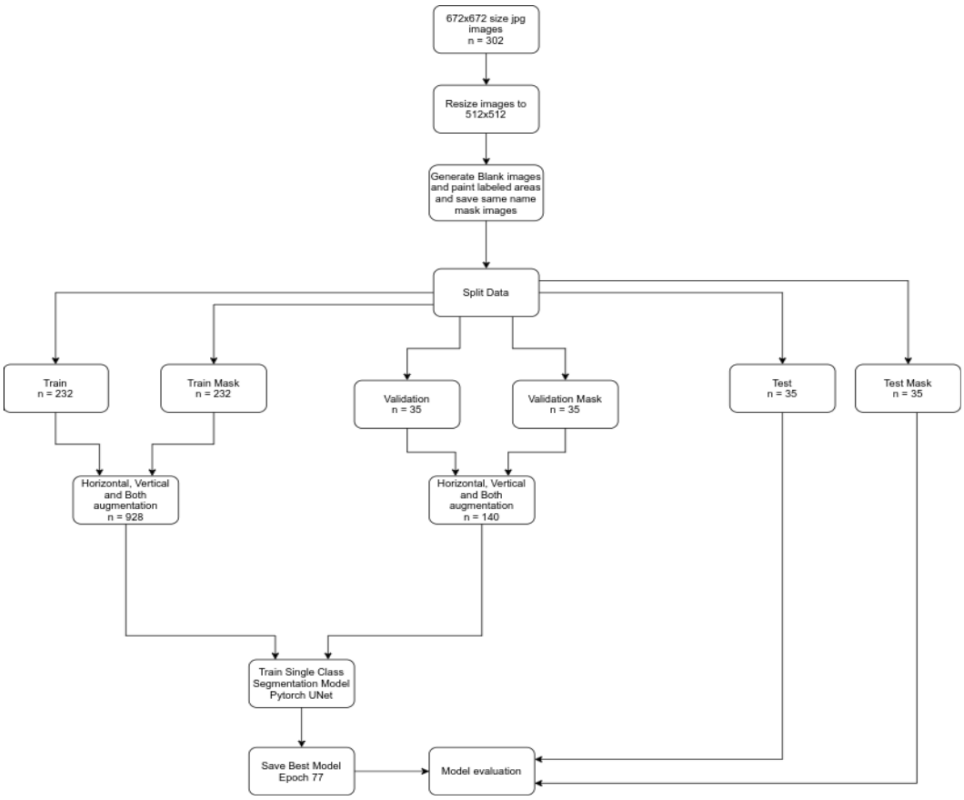


Figure 3. Flow chart of the data sets

TARTIŞMA:

Çalışmamız orbital ve periorbital lezyonların manuel segmentasyonuna göre dizayn edildi. Manuel segmentasyon bir çok klinikte yaygın olarak kullanılmakta olup zaman alıcı ve dikkat gerektiren bir iştir. Ayrıca operatörler arası çeşitlilik göstermektedir. CT üzerinde yapılan bir çok segmentasyon çalışması mevcuttur. Radyasyon onkolojisinde de tedavi aşamasında yaygın olarak kullanılmaktadır (12,13). Özellikle kontrastsız CT'de yapılan segmentasyon işleminde düşük yumuşak doku kontrastı nedeniyle zorluk yaşanabilmektedir (14). MR tetkikinin yumuşak doku kontrast rezolüsyonu CT'ye göre daha iyidir (15). Bu sebeple segmentasyon işlemi MR incelemelerde daha başarılı olarak gerçekleştirilebilir. Segmentasyon literatür verilerine göre bir çok radyoloji çalışmasında kullanılmış olup orbita MR'da segmentasyon çalışmasına rastlanmamıştır. Literatürde birkaç çalışmada orbita ile ilgili olarak segmentasyon çalışması vardır. Bunlardan ikisinde segmentasyon optik kohorens tomografide yapılmıştır(16,17). Bir çalışmada da segmentasyon işlemi oygen-induced retinopathy görüntülerinde yapılmıştır. Bu çalışmada segmentasyon işlemi bizim çalışmamızın aksine

otomatik olarak yapılmıştır (18). Segmentasyon ya tüm volüm görüntülerden ya da kesit görüntülerden elde edilir (19). Bizim yaptığımız segmentasyon lezyonların kesit görüntülerinden oluşmaktadır. Hastanemizdeki MR görüntülerin aksiel kesitleri kullanıldı. Volümetrik MR çalışmaları çekimlerde daha fazla sürede alınabildiğinden elimizde her hastanın volüm görüntüleri mevcut değildi. MR'da gelişen teknolojilerle volüm görüntüler daha yaygın kullanılmaktadır (20). Bu sekanslarla MR'da volüm görüntüler daha yaygın kullanıldığında orbital lezyonlara yönelik segmentasyon işlemi volüm görüntüler üzerinden ileride yaygınlaşabilir. Çalışmamızda 95 orbital ve preiorbital lezyondan elde edilen 302 aksiel kesit görüntüde yapılmış 3T ve 1.5 T'dan alınan görüntüler kullanılmıştır. Lezyon açısından kategorizasyon yapılmamış olup lezyonlar tek bir grupta toplanmıştır. Homojen dağılım gösteren benzer sayıda gruplar olmadığından tek bir grup oluşturulmuştur. Bu çalışmamızın limitasyonlarındandır. Brown ve arknın yaptığı çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde 3T ve 1.5 T MR görüntüleri kullanılarak T1 ağırlıklı görüntüler üzerinden orbital yağ doku üzerinde manuel ve otomatik segmentasyon yaparak bunları kıyaslamış ve kalibrasyon amaçlı kullanmışlardır (21). Literatürde bizim çalışmamızda olduğu gibi orbital ve periorbital lezyonlar üzerinde MR'da segmentasyonu kullanan çalışmaya rastlanmadı. Gelecekte yeterli ve homojen dağılım gösteren gruplar oluşturulduğunda segmentasyon işlemi gruplar arasında da yapılabilir. Çalışmamızda lezyonlarda manuel segmentasyon sonucu en başarılı epoch modeli 77 olarak tespit edilmiş olup bu modelde IoU Threshold %50 olmak üzere, doğru bulunan: 23, yanlış bulunan: 4, bulunamayan: 8 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızın Precision, Sensitivity, F1 Score değerleri sırasıyla 0.85, 0.74, 0.79 idi.

Çalışmamızda augmentasyon işlemiyle veri hacmi artırıldı. Çalışmamızda Pytorch Unet ile eğitim yapıldı. Çalışmamız manuel segmentasyonda başarı sağlamıştır. Orbital ve periorbital lezyonlarda aynı patolojiye sahip veri setleri elde edildiğinde segmentasyon işleminde MR görüntüleri ile patolojik tanı arasında korelasyona bakılabilir. Bizim çalışmamız bu konuda öncü çalışmalardan biridir. İleride orbital MR görüntülerde yapılacak segmentasyon çalışmalarına ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR:

1. Héran F. Imaging of orbital masses. Neurochirurgie 2010;56(2-3):89-120.

2. Sun B, Song L, Wang X et al. Lymphoma and inflammation in the orbit: diagnostic performance with diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI. J Magn Reson Imaging. 2017;45(5):1438-45.
3. Sun B, Song L. Orbital malignant lesions in adults: multiparametric MR imaging. Jpn J Radiol. 2017;35(8):454–462.
4. Goh PS, Gi MT, Charlton A, Tan C, Gangadhara SJK and Amrith S. Review of orbital imaging Eur J Radiol. 2008;66(3): 387–95.
5. Moeskops P, Viergever MA, Mendrik AM, Vries LS, Benders MJNL, Isgum I . Automatic segmentation of MR brain images with a convolutional neural network. IEEE Trans Med Imaging 2016; 35:1252-1261.
6. Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE. ImageNet classification with deep convolutional neural networks, NIPS'12: Proceedings of the 25th International Conference on Neural Information Processing Systems - Volume 1December 2012 Pages 1097–1105.
7. Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-Net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention-MICCAI 2015 pp 234-241 Springer.
8. Lachinov D, Vasiliev E, Turlapov V. Glioma Segmentation with Cascaded UNet. In: Crimi A., Bakas S., Kuijf H., Keyvan F., Reyes M., van Walsum T. (eds) Brainlesion: Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries. BrainLes 2019. Lecture Notes in Computer Science, vol 11384. Springer, Cham
9. Hasan, T., & Kavzoğlu, T. Nesne-Tabanlı Sınıflandırmada Segmentasyon (Bölütleme) Kalitesinin Sınıflandırma Doğruluğu Üzerine Etkisinin İncelenmesi. AKU J. Sci. Eng. 2017;17(4), 118-125.
10. Mildenberger P, Eichelberg M, Martin E. Introduction to the DICOM standard. European Radiology 2002;12(4), 920-927.
11. Tan PN, Steinbach M, Kumar V (2005), Introduction to Data Mining. ISBN 0-321-32136-7.
12. Brouwer CL, Steenbakkers RJ, Heuvel EVD et al. 3D variation in delineation of head and neck organs at risk. Radiat Oncol 2012; 7:32
13. Ibragimov B, Xing L. Segmentation of organs-at-risks in head and neck CT images using convolutional neural networks. Med Phys. 2017; 44(2):547-557.
14. Liang S, Tang F, Huang X et al. Deep-learning-based detection and segmentation of organs at risk in nasopharyngeal carcinoma computed tomographic images for radiotherapy planning. Eur Radiol. 2019; 29(4):1961-1967

15. Edelman RR, Wielopolski PA. Fast MRI. In: Edelman RR, Hessellink JR. eds. Clinical Magnetic Resonance Imaging. Second ed. W.B Saunders Company, Phileadelphia 1996: 302.
16. Fauw JD, Ledsam JR, Romera-Paredes B et al. Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease Nature Medicine 2018;24:1342–1350.
17. Lu D, Heisler M and Lee S et al. Deep-learning based multiclass retinal fluid segmentation and detection in optical coherence tomography images using a fully convolutional neural network. Medical Image Analysis 2019;54: 100–110.
18. Xiao S, Bucher F, Wu Y et al. Fully automated, deep learning segmentation of oxygen-induced retinopathy images. JCI Insight. 2017;24:e97585.
19. Sahiner B, Pezeshk A, Hadjiiski LM et al. Deep learning in medical imaging and radiation theraphy. Med Phys. 2019; 46 (1): e1-e36.
20. Delacoste J, Feliciano H, Yerly J et al. A black-blood ultra-short echo time (UTE) sequence for 3D isotropic resolution imaging of the lungs. Magn Reson Med. 2019;81(6):3808-3818.
21. Brown RA, Fetco D, Fratila R et al. Deep learning segmentation of orbital fat to calibrate conventional MRI for longitudinal studies. Neuroimage. 2020; 208:116442.

Meme ve Cilt Kanserleri için Ağ Benzerliğine Dayalı İlaç Yeniden Konumlandırma Yaklaşımı

Ülkü ÜNSAL[1[0000-0002-8363-1806]], Ali CÜVİTOĞLU[2[0000-0002-3280-1908]], Kemal TURHAN[1[0000-0001-7871-3025]], Zerrin IŞIK[2[0000-0003-1779-1681]]

1 Karadeniz Teknik Üniversitesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi ABD, Trabzon
[2] Dokuz Eylül Üniversitesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, İzmir
zerrin@cs.deu.edu.tr

Özet.

Yeni bir ilaç geliştirme süreci karmaşık, uzun, pahalı ve riskli bir yatırımdır. Bir ilaç en az bir protein üzerinde ve yüksek ihtimalle henüz bilinmeyen birden fazla protein üzerinde de etkiye sahiptir. Birden fazla protein hedeflerini göz önüne alarak ilaçların yeniden konumlandırılması (İYK) kapsamında, klinikte kullanımı daha önce FDA tarafından onaylanan ilaçların yeni hastalık tedavilerinde yer alma önerileri yapılmaya çalışılır. İYK oldukça etkili, düşük maliyetli ve risksiz bir yatırımdır [1]. İYK için kullanılabilecek farklı yaklaşımlar söz konusudur. Bu yaklaşımlardan hesaplamalı yaklaşımlar altında kullanılan yöntemlerden biri de ağ-tabanlı yaklaşımlardır. Ağ-tabanlı yaklaşımlarda iki protein arasındaki fiziksel ilişki ve proteinler arasındaki fonksiyonel benzerlikler kullanılır.

Bu çalışma kapsamında proteinler arasındaki etkileşim bilgisini içeren Fonksiyonel Bağlantı Ağı (FBA) alanyazından elde edilmiştir [2]. Etkileşim bilgisi 0-1 arasında bir değer almaktadır. 0-0,1 arasındaki protein etkileşimleri çok düşük biyolojik benzerliğe sahip olduğundan çıkarılmış ve sonuçta 15.002 tekil proteine ve 334.255 proteinler arası bağlantıya sahip bir protein-protein etkileşim ağı elde edilmiştir.

Çalışmada kullanılan ilaç listesi LINCS L1000 projesinden alınmıştır [3]. İlaç veri seti mRNA ekspresyon değerlerinin z-değerine dönüştürülmüş halini içermektedir. Meme ve cilt kanserleri için 12 ve 24 saatlik gözlem süresi olan, 1.11µm ve 3.33 µm dozajlarda uygulanmış ilaç örnekleri seçilmiştir. İlaç uygulamasından sonra ekspresyon seviyesi anlamlı miktarda değişen genler |z-değeri|>1 kuralına göre seçilmiştir. Elde edilen tüm ilaçların anlamlı gen listeleri alınarak, her ilaç için özel bir ağ elde edilmiştir. Meme ve cilt kanserlerine sebep olan genlerin listesi alanyazından alınmıştır [4]. Kanser oluşumuna sebep olan bu genler FBA üzerinde haritalanarak, her bir kanser türüne özel hastalık ağı oluşturulmuştur.

Bu çalışmada geliştirilen İYK yaklaşımı ağ tabanlı modül benzerliğini hesaplamaktadır. Bu yöntem, verilen iki modül arasındaki (ilaç ağı ve hastalık ağı) etkileşim bilgisini kullanarak bir benzerlik puanı hesaplamaktadır [5]. Benzerlik puanı hesaplanırken her bir protein arasındaki en kısa mesafe kullanılarak genler arasında ortalama bir ilişki değeri hesaplanır. Daha sonra iki modül arasındaki ilişki değerleri normalleştirilir ve modüllerin benzerlik puanı hesaplanır.

Önerilen bu İYK yaklaşımı, kadınlarda en sık görülen ikinci kanser türü olan ve kansere bağlı ölümlerin %14'ünü oluşturan meme kanseri ve cilt kanseri türlerinden en az görülen ancak en tehlikelisi olan melanom için uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre meme kanseri için halen klinik tedavide kullanılan 25 ilaçtan 4'ü en yüksek benzerlik puanlarına bakıldığında ilk 15 ilaç içinde yer almaktadır. Cilt kanseri sonuçlarına göre klinikte kullanılan 5 ilaçtan 2'si en yüksek puanı ilk 15 ilaç arasında yer almaktadır.

Bu deneysel sonuçlardan yola çıkarak önerilen İYK yaklaşımının protein etkileşim bilgilerini kullanarak umut verici sonuçlar ürettiği gözlenmiştir. Gelecek çalışmalarda modül benzerliğinin hesaplanmasında farklı yöntemlerin geliştirilerek daha iyi sonuçlar elde edilmesi planlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İlaç yeniden konumlandırma, Fonksiyonel bağlantı ağı, Modül benzerliği, Meme kanseri, Cilt kanseri.

Teşekkür: Bu çalışma TÜBİTAK 318S276 nolu proje tarafından desteklenmektedir.

Drug Repositioning Approach Based on Network Similarity for Breast Cancer and Melanoma

Ulku UNSAL[1[0000-0002-8363-1806]], Ali CUVITOGLU[2[0000-0002-3280-1908]], Kemal TURHAN[1[0000-0001-7871-3025]], Zerrin IŞIK[2[0000-0003-1779-1681]]

[1] Karadeniz Technical University, Department of Biostatistics and Health Informatics, Trabzon
[2] Dokuz Eylül University, Department of Computer Engineering, İzmir
zerrin@cs.deu.edu.tr

Abstract .
New drug discovery process is complex, time consuming, expensive, and risky investment. One drug has effect at least one protein and most likely more than one protein. In drug repositioning (DR) approaches by considering multiple protein targets, suggestions are made for new disease treatments to include drugs previously approved by the FDA. Drug repositioning is considerably effective, lower cost and risk-free investment [1]. There are different approaches for drug repositioning. One of them is network-based approaches which are used under the computational approaches. Network-based approaches apply physical interaction between two protein and functional similarities between proteins.

In this study, Functional Linkage Network (FLN) that has interaction information between proteins, was obtained from the literature [2]. Interaction information takes value in the range of 0-1. Protein interactions between 0-0.1 are deduced as they have very low biological similarity. Final protein-protein interaction network has 15.002 unique proteins and 334.255 interactions between proteins.

Drug lists were attained from LINCS L1000 project [3]. Drug data set includes z-scores that transformed from mRNA expression value. We chose drug samples that have 12- and 24- hours observation period, 1.11 μm and 3.33 μm dosage for breast cancer and melanoma. Genes whose expression level changed significantly after drug administration were selected according to the cut-off | z-score| > 1. Significant gene lists of all drugs were obtained, and a special network was created for each drug.

Genes which cause breast cancer and melanoma are taken from literature [4]. Caused cancer formation genes by mapping on FLN, a disease-specific network has been created for each cancer type.

The drug repositioning approach developed in this study calculates network-based module similarity. This method calculates a similarity score using interaction information between the given two modules (drug and disease modules) [5]. While calculating the similarity score an average correlation value between genes is calculated using the shortest distance between each protein. Then the relationship between the two modules is normalized and the similarity score of the modules is calculated.

The proposed DR approach has been applied to breast cancer which is the second most common type of cancer in woman and constitutes 14% of cancer-related deaths and melanoma which is the least common but the most dangerous type of skin cancer. According to results when drug similarity scores are ranked as increasing 4 out of 25 drugs currently used in clinical treatment for breast cancer are among in the first 15 drugs. According to skin cancer results, there are 2 out of 5 drugs used in clinical treatment in the first 15 drugs.

Based on these experimental results, it has been observed that the proposed DR approach produces promising results by using protein interaction information. In future studies, it is planned to obtain better results by developing different methods in calculating module similarity.

Keywords: Drug repositioning, Functional linkage network, Module similarity, Breast cancer, Skin cancer

Acknowledgment: This study is supported by TÜBİTAK 318S276 project.

References

[1] Xue H., Li J., Xie H., Wang Y. Review of drug repositioning approaches and resources. International Journal of Biological Sciences 14(10): 1232-1244 (2018)

[2] Linghu B., Snitkin E.S., Hu Z., Xia Y., Delisi C. Genome-wide prioritization of disease genes and identification of disease-disease associations from an integrated human functional linkage network. Genome Biology. 10(9): R91 (2009)

[3] Linghu B., Snitkin E.S., Holloway D.T., Gustafson A.M., Xia Y., DeLisi C. High-precision high-coverage functional inference from integrated data sources. BMC Bioinformatics 9:119 (2008)

[4] https://www.proteinatlas.org/ (Last Accessed: December 1, 2020)

[5] Ni P., Wang J., Zhong P., Li Y., Wu F.X., Pan Y. Constructing disease similarity networks based on disease module theory. IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics: 20 (10), 30 (2017)

Classification of Medical Transcriptions with Explanations

Abdul razak Zakieh[1][0000-0003-4974-9795] and Adil Alpkocak[2][0000-0001-7695-196X]

Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey

Abstract. Researchers and developers are using neural networks and deep neural networks widely in many fields. Even though those artificial intelligent models provide high performance, the way they work is not clear and users cannot understand its logic behind a specific decision. That is why we cannot use AI models in real applications in the medical field for example. In this paper, we focused on the importance of providing explanations, provided a brief review about the field of Explainable AI, XAI, and used three different ways to provide explanations for users by doing experiments on a medical-transcriptions dataset. We used the self-explainable decision trees, different neural network models with separate explainers, and lastly, we used bidirectional LSTM model with attentions as explanations.

Keywords: Explainable Artificial Intelligence, Explainability with Attentions, Self-Explainable Models

1 Introduction

These days, we are using machine learning in most of the fields and the results we are getting are excellent. However, the way most machine learning models work, especially neural networks and deep neural networks, is not clear and researchers do not know the reasons beyond its success or failure. Besides, the end-users cannot trust the decision of AI programs because they do not provide explanations especially in sensitive cases such as the medical or security field. That is why researchers are focusing on explaining the behavior of machine learning models to make them able to provide explanations for their decisions. This field of study is called Explainable AI, or XAI. Researchers have defined explainability in different ways and some of them have divided it into more than one term. Miruna A. Clinciu and Helen F. Hastie distinguished between four terms; transparency, intelligibility, interpretability, and explainability, and tried to establish a set of standard terms [1]. Without digging into the details of those terms, we can say that the ultimate goal of XAI is to make the artificial intelligence model understandable by the user.

1.1 Types of Explainable Models

According to [2] we can divide explainable models by two factors: (i) the scope of the explanation and (ii) the source of it. Local scope means the explanation is for a single prediction while global means the explanation is for the whole prediction scope. The source of explanation can be the model itself, we call it self-explaining model, or from further post-processing where we call it posthoc-explaining model. Therefore, we have four types of explanation models: (I) Local Post-Hoc, (II) local Self-Explaining, (III) Global Post-Hoc, and (IV) Global Self-Explaining. L. A. Hendricks et al. [3] proposed a model that provides explanations of a visual classifier. We can consider their model as a local posthoc explaining model where explanations are for each example and the model generates explanations by a novel model after a visual classifier. Rule-based models such as Decision Trees are self-explaining models and we can say that they are global and local since we can understand the generated model and we can generate an explanation for a specific prediction. N. Liu et al. proposed a scheme to interpret any type of embedding method and the scheme they proposed is global posthoc scheme [4]. H. Liu et al. made a novel model that make classification and provide fine-grained explanations as well [5]. In this paper, we provide explanations for medical transcription classification problem using three methods: decision trees as self-explaining model, attention values as local self-explaining method and lastly we used LIME [6] that explains the prediction of any classifier by learning an interpretable model locally around the prediction. We wanted to apply the novel method by [5] but their model depends on using fine-grained information and we do not have them in our dataset.

1.2 Visualization Techniques

Visualizing the explanation is so important in explainable models. Visualizing the explanations depends on the model we have and the data we treat. White-box models can provide visualization easily. In decision trees, for example, we can plot the tree as an explanation. In other cases, we can plot a heatmap of specific features, like plotting the heatmap of attention values. For NLP models, we can also highlight the important words with high attention instead of plotting the heatmap [7].

In the following sections, we talk about the materials and methods we used, how we preprocessed the dataset, and the technical details about the models we used. Then we talk about the conclusions and results of our experiments and the notices we found.

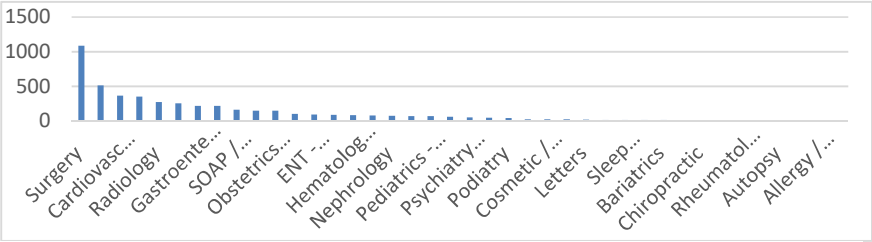


Fig. 1. Number of transcriptions for each category

2 Material and Methods

The dataset we have consists of textual medical transcriptions and the category each transcription belongs to. In our tests, we did not use accuracy as a metric to compare different models because the data is imbalanced. We used F1-Score that represents the harmonic mean of precision and recall. Equation (1) shows the formula of F1-Score.

$$F_1 = 2 \times (Precision \times Recall) / (Precision + Recall) = 2TP / (2TP + FP + FN) \quad (1)$$

2.1 Dataset

Medical Transcriptions[1] is a dataset that offers medical transcription samples with their categories. The dataset has originally 40 different categories with 2348 transcripts.

2.2 Preprocessing

First, we processed the data and removed any invalid entries that have either of the transcription and/or the category empty. Then we transformed all the texts to lower case, deleted punctuations, and removed stop words. For representing the textual data, we chose Word2Vec [8] with an embedding dimension equals to 100. The dataset was highly imbalanced as we can see in Fig.1 so we deleted the categories that have less than 100 transcriptions and then oversampled the data using SMOTE [8] over-sampler

2.3 Classification

To classify the transcriptions we used four different models; decision trees, artificial neural network (ANN), convolutional neural network (CNN), and Bidirectional-Long-Short-Term-Memory (Bi-LSTM). The ANN, CNN, and Bi-LSTM models are the same ones proposed in [10] except that we used Bi-LSTM cells instead of LSTM ones. We used Bi-LSTM because it gives better performance with textual data. Figures 2, 3, and 4 show the ANN, CNN, and Bi-LSTM models respectively.

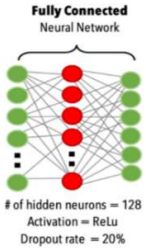


Fig. 2. ANN Model

[1] https://www.kaggle.com/tboyle10/medicaltranscriptions

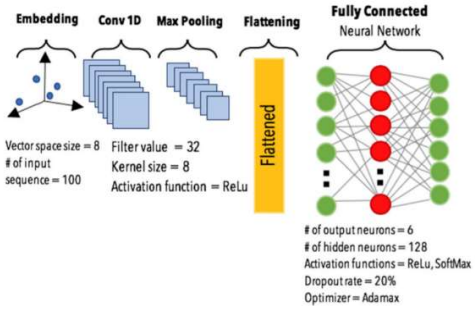


Fig. 3. CNN Model

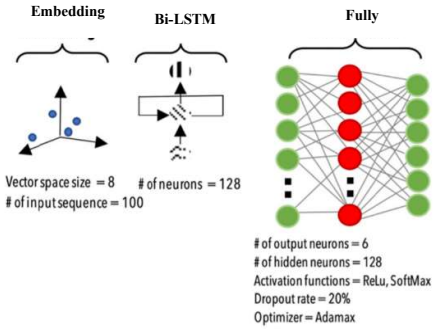


Fig. 4. Bi-LSTM Model

2.4 Explanations and Visualizations

We aimed in our experiments not only to do classification but to make explanations as well. Decision trees are open-box models, self-explained, so we did not have to do extra processing. For visualizing the explanations, we plotted the decision tree. Fig 5 shows the plotted tree. For the Bi-LSTM model, we used LIME [6], which produces a local explanation for a specific prediction by training a separate surrogate model. Fig. 6 shows an explanation for correctly classified transcriptions and fig. 7 shows an explanation for wrongly classified transcriptions where we used text highlighting to visualize the explanations. Finally, we used attentions with the Bi-LSTM model to enable explanations. For each word in the input, we have a value that represents how it affects the output. We used those attentions values as local explanations and plotted them as heatmap. Fig. 8 shows the attention model we used and fig. 9 shows parts of two heat maps for correctly and incorrectly classified examples.

3 Experiments and results

We did all the experiments using Keras framework. We split the data randomly as 80% for training and 20% for testing. After preprocessing the data, we generated the

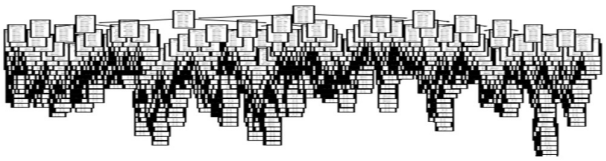


Fig. 5. The decision tree used to classify transcriptions

chief complaint abdominal pain history present illness patient year old female patient dr x patient presented emergency room last evening approximately day history abdominal pain persistent seen days ago abc er underwent evaluation discharged ct scan time told normal given oral antibiotics cipro flagyl nausea vomiting persistent associated anorexia passing flatus obstipation symptoms last bowel movement two days ago denies bright red blood per rectum history recent melena last colonoscopy approximately years ago dr definite fevers chills history jaundice patient denies significant recent weight loss past medical history significant history atrial fibrillation good control normal sinus rhythm metoprolol also premarin hormone replacement past surgical history significant cholecystectomy appendectomy hysterectomy long history known grade bladder prolapse seen past dr chip winkel believe consulted allergies allergic sensitive macrodantin social history drink smoke review systems otherwise negative recent febrile illnesses chest pains shortness breath physical examination general patient elderly thin white female pleasant acute distress vital signs temperature vital signs stable within normal limits heent head grossly atraumatic normocephalic sclerae anicteric conjunctivae non injected neck supple chest clear heart regular rate rhythm abdomen generally nondistended soft focally tender left lower quadrant deep palpation palpable fullness mass focally tender rebound tenderness cva flank tenderness although minimal left flank tenderness pelvic currently deferred history grade urinary bladder prolapse extremities grossly neurovascularly intact laboratory values white blood cell count hemoglobin platelet count normal alkaline phosphatase elevated liver function tests otherwise normal electrolytes normal glucose bun creatinine diagnostic studies ekg shows normal sinus rhythm impression plan year old female greater one week history abdominal pain localized left lower quadrant currently nonacute abdomen working diagnosis would sigmoid diverticulitis history distant past sigmoid diverticulitis would recommend repeat stat ct scan abdomen pelvis keep patient nothing mouth patient seen years ago dr colorectal surgery consult also evaluation patient need repeat colonoscopy near

Fig. 6. Explanation for correctly classified transcription by Bi-LSTM model (Correctly predicted as "Consult - History and Phy")

embedding vectors using Word2Vec class from Gensim library with min_count = 1 and embedding size equals 100. Then we converted the input texts to their relevant word indices that map each word to its embedding vector. We vectorized the labels and binarized them to make them ready to use with SMOTE oversampler. The next step was oversampling the data where we got 4902 examples. For the neural network models, we used categorical cross-entropy as a loss function and Adam optimizer with learning rate equals to 0.001. Table 1. shows the accuracy, recall, precision, and f1-score for each of the classifiers we have in addition to the Bi-LSTM with Attention model. We see that the Bi-LSTM model has the best f1-score. However, in our evaluation, we need to consider the explainability. Decision Trees are straightforward and clear but their performance in classification is very low. ANN, CNN, and Bi-LSTM models are like black boxes and are not understandable at all but they provide very good performance compared to decision trees. However, using decision trees to make a prediction and provide an explanation as well, the user will have more confidence in the model if he sees a logical explanation. On the other hand, even if the Bi-LSTM model has very good performance it still has an error rate and the user will not know whether the model is giving correct or incorrect prediction because it has no explanation. The attention model, which we can apply to ANN, CNN, or Bi-LSTM, can provide high performance with good and logical explanations. When providing a prediction with an explanation, the end-user can decide whether to trust the prediction or not based on the provided explanation. Finally, we can use a posthoc model and get it trained to provide explanations for any model we have. However, we believe that explanations provided by a classifier itself are more accurate than explanations provided by other posthoc functions.

Table 1. Performance metrics for decision tree, ANN, CNN, Bi-LSTM, and Bi-LSTM with Attention models

Model	Precision	Recall	F1-Score	Accuracy
Decision Tree	0.271464	0.286241	0.277782	0.238974
ANN	0.998974	0.228718	0.372216	0.228718
CNN	0.762953	0.518974	0.612205	0.518974
Bi-LSTM	0.712139	0.571282	0.617014	0.571282
Bi-LSTM with Attention	0.841395	0.559633	0.654027	0.559633

chief complaint palpitations chest pain unspecified angina pectoris history patient relates recent worsening chronic chest discomfort quality pain sharp problem started years ago pain radiates back condition best described severe patient denies syncope beyond baseline present time past work included hour holter monitoring echocardiography holter showed pvcs palpitations history palpitations frequent x per week caffeine etoh stress change inderal valvular disease history patient documented mitral valve prolapse echocardiography past medical history significant past medical problems mitral valve prolapse family medical history cad ob gyn history patients last child birth para gravida social history denies using caffeinated beverages alcohol use tobacco products allergies known drug allergies intolerances current medications inderal prn review systems generally healthy patient good historian ros head eyes denies vision changes light sensitivity blurred vision double vision ros ear nose throat patient denies ear nose throat symptoms ros respiratory patient denies respiratory complaints cough shortness breath chest pain wheezing hemoptysis etc ros gastrointestinal patient denies gastrointestinal symptoms anorexia weight loss dysphagia nausea vomiting abdominal pain abdominal distention altered bowel movements diarrhea constipation rectal bleeding hematochezia ros genitourinary patient denies genito urinary complaints hematuria dysuria frequency urgency hesitancy nocturia incontinence ros gynecological denies gynecological complaints vaginal bleeding discharge pain etc ros musculoskeletal patient denies past present problems related musculoskeletal system ros extremities patient denies extremities complaints ros cardiovascular per hpi examination exam abdomen flank abdomen soft without tenderness palpable masses guarding rigidity rebound tenderness liver spleen palpable bowel sounds active normal exam extremities lower extremities normal color touch temperature ischemic changes noted range motion normal cyanosis clubbing edema general healthy appearing well developed patient acute distress exam skin negative inspection palpation obvious lesions new rashes noted non diaphoretic exam ears canals clear throat injected tonsils swollen injected exam neck

Fig. 7. Explanation for incorrectly classified transcription by Bi-LSTM model (Predicted as "Consult - History and Phy" instead of "Cardiovascular / Pulmonary")

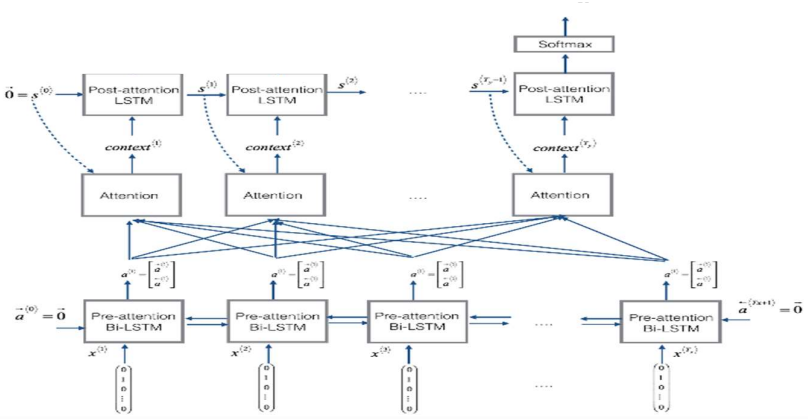
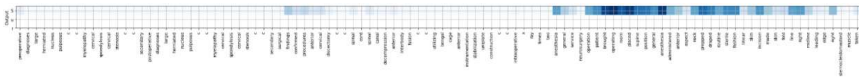


Fig. 8. Bi-LSTM with Attention Model



Incorrectly classified prescription. (Classified as Surgery instead of Orthopedic)

Correctly classified prescription. (Classified as History and Phy.)

Fig. 9. Attention as plotted as heatmap

4 Conclusion

In this paper, we explored different ways to provide and visualize explanations for AI models. We saw that black-box models, neural networks, and deep neural networks, give better performance than white-box models. However, white-box models are more clear and understandable by users that make them more explainable. To overcome this problem, we modify the deep neural networks to make them able to provide explanations for their decisions or we can train another different model to do so. We noticed that most of the previous works focus on making neural models explainable from the end-user point of view and the provided explanations help slightly in making the researcher understand the model he built and how to improve it. For example, we noticed from the explanations provided by Bi-LSTM with the Attention model that

our model provides wrong decisions for short transcriptions and we have also to enhance the classifier part, fully connected layers, of our model rather than the Bi-LSTM and attention part. However, we cannot understand the real functionality of each layer, when to add an extra layer or delete one, whether we have to add more neurons or delete some of them and so on. In order to make the AI field more practical and trustworthy, we encourage working on XAI models and not using AI without explanations at all.

Acknowledgment

The researcher *Abdul razak Zakieh* is pursuing his master's degree as a scholarship student that is provided by "Presidency for Turks Abroad and Related Communities (YTB)". For the experiments, we used the public Python notebook "Oversampling SMOTE and ADASYN" as a starter, and for the attention model, we got great benefit from the "Neural Machine Translation with Attention" lab in "Sequence Models by DeepLearning.AI" course on Coursera where we modified the model and the code to fit our experiment.

References

1. M. A. Clinciu and H. F. Hastie, "A Survey of Explainable AI Terminology," *Edinburgh Centre for Robotics.*
2. M. Danilevsky, K. Qian, R. Aharonov, Y. Katsis, B. Kawas and P. Sen, "A Survey of the State of Explainable AI for Natural Language Processing," *IBM Research – Almadem.*
3. L. A. Hendricks, Z. Akata, M. Rohrbach, J. Donahue, B. Schiele and T. Darrell, "Generating Visual Explanations," 2016.
4. N. Liu, X. Huang, J. Li and X. Hu, "On Interpretation of Network Embedding via Taxonomy Induction," 2018.
5. H. Liu, Q. Yin and W. Y. Wang, "Towards Explainable NLP: A Generative Explanation Framework for Text Classification," *Association for Computational Linguistics,* no. Proceedings of the 57th Annual Meeting of the Association for Computational Linguistics, p. 5570–5581, 2019.
6. M. T. Ribeiro, S. Singh and C. Guestrin, ""Why Should I Trust You?": Explaining the Predictions of Any Classifier," 2016 .
7. J. Mullenbach, SarahWiegreffe, J. Duke and Jimeng, "Explainable prediction," *Proceedings of the 2018 Conference of the North American ,* vol. 1, no. Chapter of the Association for Computational Linguistics: Human Language Technologies, p. 1101–1111, 2018.
8. T. Mikolov, K. Chen, G. Corrado and J. Dean, "Efficient Estimation of Word Representations in Vector Space," 2013 .
9. N. V. Chawla, K. W. Bowyer, L. O. Hall and W. P. Kegelmeyer, "SMOTE: Synthetic Minority Over-sampling Technique," 2002.
10. M. A. TOCOGLU, O. OZTURKMENOGLU and A. ALPKOCAK, "Emotion Analysis From Turkish Tweets Using Deep Neural Networks," 2019.

Protein Temsil Yöntemlerinin Sayısal Değerlendirmesi İçin Bir Ölçüm Aracı Tasarımı

Serbulent Unsal[1,2][0000-0002-1986-3485] Heval Atas[1][0000-0003-3180-7010]

Muammer Albayrak[2][0000-0002-5946-6310] Kemal Turhan[2][0000-0001-7871-3025] Aybar Can Acar[1][0000-0002-1298-9763] Tunca Doğan[3][0000-0001-5694-8675]

[1] Middle East Technical University, Ankara, Turkey

[2] Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

[3] Hacettepe University, Ankara, Turkey

tuncadogan@gmail.com

Özet. Proteinlerin işlevleri, biyofiziksel özellikleri, hücre içi konumları ve etkileşimleri gibi karakterize edilmemiş yönlerinin aydınlatılması için kullanılan tahmin edici yöntemler geliştirmede veri merkezli yaklaşımlar kullanılmaktadır. Bununla birlikte, araştırmalar, biyotıp ve biyoteknolojideki karmaşık sorunları etkili bir şekilde çözmek için bu yöntemlerin performansının daha da iyileştirilmesi gerektiğini göstermektedir. Bir veri temsili (data representation) yöntemi, daha sonra nicel modelleme görevlerinde kullanılmak üzere, bir veri kümesindeki örnekler için sayısal özellik vektörlerini hesaplayan bir algoritma olarak tanımlanabilir. Veri temsili öğrenme yöntemleri bunu, istatistiksel ve makine/derin öğrenme algoritmalarını kullanan bir modeli eğiterek ve kullanarak yapar. Proteomik alanında güncel veri temsil yöntemleri, çoğunlukla, doğal dil işleme alanında çığır açan gelişmeler sağlayan veriye dayalı dil modellerinden ilham almaktadır. Son zamanlarda, bu öğrenilen veri temsilleri proteomik alanına uygulanmış ve sekans-yapı-fonksiyon ilişkileri göz önüne alındığında, proteinlerin karmaşık özelliklerinin çıkarılması açısından oldukça umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. Bizler de bu çalışmamızda farklı protein temsillerinin (i) "Proteinler İçin Semantik Benzerlik Hesaplanması", (ii) "Fonksiyon Tahmini" (iii) "İlaç Hedefi Protein Ailelerinin Tahmini" görevlerindeki performanslarını ölçerek karşılaştırmak için bir uygulama tasarladık. Bu uygulamayı kullanarak 11 farklı protein temsilini test ederek sonuçları paylaştık.

Anahtar Kelimeler: Protein Temsili, Proteomik, Derin Öğrenme, Makine Öğrenmesi, Veri Temsili

Design of a Benchmarking Tool for Quantitative Assessment of Protein Representation Techniques

Abstract. Data-centric methods are used to reveal unknown features of proteins, such as functions, subcellular locations and interactions. Recent work shows that these methods are required to be improved for solving complex problems in biomedicine and biotechnology. A data representation model can be defined as an algorithm which calculates numerical feature vectors for samples in a dataset. Statistical and machine/deep learning approaches can be leveraged by these representation learning methods. Recently, representation learning algorithms, which are normally used in state-of-the-art natural language processing models, have been applied to the field of proteomics, and produced promising results in terms of discovering complex relationships between sequence, structure and function of proteins. In this study, we designed a computational tool (a benchmarking platform) which evaluates performance of protein representation methods on (i) semantic similarities between proteins, (ii) prediction of protein functions, and (iii) classification of drug target protein families. Using our tool, we evaluated and discussed the performance of 11 state-of-the-art protein representation methods.

Keywords: Protein Representation, Proteomics, Deep Learning, Machine Learning, Data Representation.

Mezuniyet Öncesi Dönemde Teletıp Eğitim Programları: Sistematik Bir Derleme

Işıl İrem Budakoğlu[1[0000-0003-1517-3169]], Mustafa Ünal Sayılır[1[0000-0002-4862-2322]], Yavuz Selim Kıyak[1[0000-0002-5026-3234]], Özlem Coşkun[1[0000-0001-8800-4433]], Serdar Kula[1[0000-0002-0728-1648]]

[1] Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye
isilirem@gazi.edu.tr

Özet. Teletıp günümüzde gittikçe önem kazanan bir sağlık hizmeti sunum yoludur. Bu öneme rağmen, mezuniyet öncesi tıp eğitiminde teletıp eğitim programlarının varlığının düzeyi ve etkililiği bilinmemektedir. Bu çalışmada, mezuniyet öncesi tıp eğitimi dönemindeki teletıp eğitim programlarına dair sistematik derleme yapmak amaçlanmıştır. Anahtar kelimelerle Web of Science, PubMed ve Scopus'ta 1 Ocak 2000 ve 1 Şubat 2020 tarihleri arasını içerecek şekilde arama yapıldı. Eğitim programlarıyla ilgili olarak ülkeler, katılımcı sayıları, programın amaçları veya hedefleri, kullanılan öğretim yöntemleri, etkililiğinin nasıl değerlendirildiği gibi özellikler ortaya koyuldu. Ayrıca "Joanna Briggs Institute Qualitative Appraisal and Review Instrument" kullanılarak çalışmaların kalitesi de değerlendirildi. Toplamda erişilen 461 çalışmadan yedi makale, ileri inceleme için kriterlere uygundu. Eğitim programlarının katılımcı sayıları yedi ile 268 arasındaydı. Öğretim yöntemi olarak pek çok yöntem kullanılmıştı ama ders anlatımı ve hekim hasta görüşmeleri en önde gelen yöntemlerdi. Eğitim programlarının etkililiği, dört çalışmada sadece memnuniyet anketleri kullanılarak değerlendirilmişti ve memnuniyet düzeyleri tatmin ediciydi. Bir çalışma, öğrencilerin beceri kazandığını tespit etmişti. Çalışmamızda ulaşılan sonuç, mezuniyet öncesi dönemde güçlü bir teletıp eğitim programının olmadığıdır. Bununla beraber, kullanılan pek çok yaklaşım olsa da bu yaklaşımların etkililiğine dair güçlü kanıtlar sunulamamıştır. Tıp fakültelerinin, etkili olduğu sağlam bilimsel verilerle gösterilmiş bir teletıp müfredatına ihtiyacı olduğu açıktır.

Anahtar Kelimeler: Teletıp, Eğitim Programı, Tıp Eğitimi, Mezuniyet Öncesi.

1 Giriş

Teletıp, telesağlık uygulamalarının bir alt grubudur ve uzaktan sağlık hizmeti vermek için iletişim ağlarını kullanmayı ifade eder [1]. Yapılan bir araştırmada, teletıpla yapılan hekim-hasta görüşmelerinin sayısının yüz yüze görüşmelerin sayısını geçtiği gösterilmiştir [2]. Bununla kalmamış, bir merkezde teletıp ile yapılan hekim-hasta görüşmeleri COVID-19 pandemisi ile birlikte %683'lük bir oranda artış göstermiştir [3].

Hastaların sağlık kuruluşlarına başvurmaya çekindiği pandemi günlerinde teletıpın önemi daha da artmıştır. Teletıp eğitimi konusundaki çalışmaları derleyen çok sayıda

sistematik derleme olmadığı gibi, mezuniyet öncesi dönemdeki (ilk 6 yıl) teletıp eğitimine odaklanmış olan bir sistematik derleme de yoktur. Bir çalışma, mezuniyet öncesi tıp eğitimi dönemine odaklanmıştır ancak sadece Amerika Birleşik Devletleri'ndeki programlarla sınırlıdır [4]. Diğer çalışmalar ise mezuniyet öncesi döneme odaklanmamakta; bütün sağlık meslekleri eğitimini (hemşirelik vb.) de dâhil etmekte [5,6] veya tıp eğitiminin her üç evresini de (mezuniyet öncesi, mezuniyet sonrası, sürekli tıp eğitimi) içermektedir [7].

Çalışmaların geniş kapsamı bir yandan olumlu olsa da bu geniş kapsam, birbirinden çok farklı dönemleri ve sağlık mesleklerini içerdiğinden, konunun derinlemesine tartışılmasına engel olabilmektedir. Bu yüzden, teletıp eğitiminin mezuniyet öncesi dönemdeki eğitim programlarına odaklanan bir sistematik derleme açığının olduğu söylenebilir. Bu çalışma, söz konusu açığın kapanmasını amaçlamaktadır.

2 Yöntem

Bu çalışma PRISMA rehberine [8] göre gerçekleştirilmiştir.

Araştırma soruları şu şekildedir: (1) Teletıp eğitim programı tıp fakültesinin hangi yıllarında uygulanmaktadır?, (2) Amaç ve hedefleri nelerdir?, (3) Uygulanırken kullanılan yöntemler nelerdir?, (4) Ne kadar etkilidir?

Araştırma stratejisi ve dâhil etme kriterleri şu şekildedir. Web of Science, PubMed ve Scopus veritabanları ve "(telemedicine) AND (medical edu*) AND (curriculum*)" anahtar kelimeleri kullanılarak 1 Ocak 2000 ve 1 Şubat 2020 arası yayın tarihi sınırlamasıyla taranmıştır. Bulunan 461 çalışma arasından, katılımcıları mezuniyet öncesi tıp öğrencileri olan ve teletıp eğitim programı/dersi müdahalesinde bulunulan çalışmalar dâhil edilmiştir. Bu aşamada 104 çalışma kalmıştır. Bunlardan 78'i, söz konusu kriterleri karşılamadığından ileri incelemede dışlanmış, tekrar eden makaleler de çıkarılınca geriye yedi çalışma kalmıştır. İki yazar birlikte çalışarak, gerektiğinde tam metinlere de başvurarak çalışmaları söz konusu kriterlere göre incelemiştir.

Çalışmaların kalitesi "Joanna Briggs Institute Qualitative Appraisal and Review Instrument (JBI QARI) Critical Appraisal checklist for Interpretive and Critical Research" kullanılarak değerlendirilmiştir [9].

3 Bulgular

İncelenen yedi çalışmadan altısı 2016 ve sonrasında yayınlanmıştı. Teletıp eğitim programları; tıp eğitiminin 2., 3. veya 4. yılında veya bu yıllardaki öğrenciler bir arada iken gerçekleştirilmişti. Çalışmaların JBI QARI kontrol listesi ile değerlendirilmesinde iki çalışma yedi üzerinden yedi puan [10,11], bir çalışma altı puan [12], bir çalışma dört puan [13], iki çalışma üç puan [14,15], bir çalışma bir puan [16] almıştır.

Dört çalışma doğrudan teletıp öğretimine odaklanmıştı. Diğer çalışmalar ise (1) teletıp üzerinden iletişim becerilerini öğretmeyi [11], (2) teletıp üzerinden öğretim ile yüz yüze öğretimi karşılaştırmayı [12], (3) teletıp üzerinden etik davranışı öğretmeyi [16] amaçlamıştı.

Dört çalışma, yöntem olarak ders anlatımına yer vermiştir [10, 13-15]. Dört çalışmada ise hekim-hasta görüşmesi yöntemi vardır [10,11,15,16]. Eğitimlerin süresi bir saat [16] ile 13 hafta [11] arasında değişmektedir. Çalışmalardaki eğitimlere katılan öğrenci sayısı yedi [13] ile 268 [11] arasındadır.

Eğitimlerin etkililiğinin değerlendirilmesinde altı çalışma ankete yer vermiştir [10-12, 15, 16]. Bunlardan dördü, etkililikle ilgili veriyi sadece öğrencinin tatmin düzeyinin ölçülmesi amaçlı yapılan anketlerden sağlamıştır [13-16]. Anketler, eğitimlerin öğrenciler tarafından tatmin edici bulunduğunu göstermiştir [10, 12-16].

İki çalışmada katılımcıların bilgi düzeyini ölçmek için çoktan seçmeli sorularla ön test ve son test yapılmış, eğitimin öğrencilerin bilgi düzeyini %10,1 artırdığı [10] ve anlamlı artışa sebep olduğu [12] tespit edilmiştir. Bir çalışma, öğrencilerin teletıp araçları ile hekim-hasta görüşmesi yapma açısından beceri elde ettiğini göstermiştir [10].

4 Tartışma

Bulgular, tıp fakültelerindeki eğitim programlarında teletıp ile ilgili eğitimlerin sınırlı sayıda ülkede, sınırlı yöntemlerle gerçekleştirildiğini göstermektedir. Öğrencilerin teletıp eğitimine bakışları olumludur ve öğrenciler bu eğitimlerin kendileri için yararlı olduğunu düşünmektedir [10-12, 15, 16]. Öğrenciler uygulamalı olan ve hekim-hasta görüşmesine yer verilen eğitim programlarına daha çok ilgi göstermiştir. Dolayısıyla, mezuniyet öncesi dönemde uygulamalı teletıp eğitim programlarına katılım konusunda motivasyon eksikliğinin asgari seviyede olmasını beklemek mümkündür.

Bulgular, çok sayıda öğretim yönteminin kullanıldığını göstermiştir. En önde gelen ikisi ders anlatımı ve hekim-hasta görüşmesidir. Bir başka sistematik derlemede, mezuniyet sonrası tıp eğitimi ve sürekli tıp eğitimi dönemleri için de benzer yöntemler kullanıldığı görülmüştür [7]. Ders anlatımı, öğrencilerin sınırlı bilgisinin bulunduğu konular hakkında temel kavramların tanıtımı için uygunken, hasta görüşmeleri bilgileri uygulamaya dökmek açısından elverişlidir. Erişkinlerin uygulama yaparak daha iyi öğrendikleri gerçeği [17] göz önüne alındığında, öğrencilere teletıp öğretimi sırasında hasta görüşmesi yaptırmanın uygun bir seçim olduğu söylenebilir.

Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, bir eğitim programının etkililiğinin güçlü bilimsel yöntemlerle kanıt toplanarak gösterilmesi zorunludur. Buna rağmen, çalışmaların yarısından fazlası, eğitimin etkililiğini sadece öğrenci tatmin düzeyini ölçerek göstermeye çalışmıştır. [13-16]. Oysa, öğrencilerin tatmin düzeyinin, bir eğitim programının etkililiğini göstermede çok zayıf kanıtlar oluşturduğu çok iyi bilinen bir gerçektir [18]. Bunun yerine bilgi düzeyinde artış, davranış değişikliği ve eğitimin uzun dönemdeki etkilerinin ölçülmesi, etkiliği göstermede daha güçlü kanıtlar oluşturur [18]. Sadece iki çalışma (10,11) öğrencilerin tatmin düzeyinden daha güçlü kanıtları toplama yoluna gitmiştir.

Çalışmamızın bulgularından yola çıkılarak varılabilecek iki sonuç şudur: (1) Mezuniyet öncesi tıp eğitiminde teletıp öğretimi açısından sınırlı sayıda program vardır ve (2) bu eğitim programlarının etkililiği güçlü kanıtlara sahip değildir. Bu bulgulara benzer sonuçlar, tıp eğitiminin diğer dönemleri ve diğer sağlık meslekleri ile ilgili teletıp öğretim yaklaşımları incelendiğinde de görülmektedir [5,7].

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. 2020 yılının Mart ayında dünyayı etkisine alan COVID-19 pandemisi sırasında teletıp uygulamalarına gösterilen yüksek rağbet [3], araştırmacıları teletıp ile ilgili eğitim programlarına dair yeni çalışmalar yapmaya itmiş olabilir. Çalışmamızda 1 Şubat 2020 sonrasında yayınlanmış makaleler ele alınmadığından, bu durum bir sınırlılık olarak görülebilir.

5 Sonuç

Bu sistematik derlemenin gösterdiği genel tablo, mezuniyet öncesi tıp eğitimi için geliştirilmiş, iyi kurgulanmış ve güçlü temelleri olan herhangi bir teletıp eğitimi programının mevcut olmadığıdır. Pek çok yaklaşım olsa da bunların çoğu, etkililik açısından zayıf kanıtlara sahiptir. Teletıp'ın sağlık hizmeti sunumuna oldukça güçlü bir şekilde entegre olacağı [19] düşünüldüğünde, dünyanın dört bir yanındaki tıp fakültelerinin tıp öğrencileri için iyi kurgulanmış ve etkili olduğu güçlü kanıtlarla gösterilmiş bir teletıp eğitim programına her zamankinden daha fazla ihtiyaçlarının olduğu açıktır.

References

1. Sood, S., Mbarika, V., Jugoo, S., Dookhy, R., Doarn, C. R., Prakash, N., Merrell, R. C.: What is telemedicine? A collection of 104 peer-reviewed perspectives and theoretical underpinnings. Telemedicine and e-Health, 13(5), 573-590 (2007).
2. Owens, B.: Telemedicine on the rise but lagging in Canada. CMAJ, 190 (38), E1149-E1150 (2018).
3. Mann, D. M., Chen, J., Chunara, R., Testa, P. A., Nov, O.: COVID-19 transforms health care through telemedicine: evidence from the field. Journal of the American Medical Informatics Association (2020). https://doi.org/10.1093/jamia/ocaa072
4. Waseh, S., Dicker, A. P.: Telemedicine training in undergraduate medical education: mixed-methods review. JMIR medical education, 5(1), e12515 (2019).
5. Edirippulige, S., Armfield, N. R.: Education and training to support the use of clinical telehealth: a review of the literature. Journal of telemedicine and telecare, 23(2), 273-282 (2017).
6. Chike-Harris, K. E., Durham, C., Logan, A., Smith, G., DuBose-Morris, R: Integration of Telehealth Education into the Health Care Provider Curriculum: A Review. Telemedicine and e-Health (2020). https://doi.org/10.1089/tmj.2019.0261
7. Stovel, R. G., Gabarin, N., Cavalcanti, R. B., Abrams, H.: Curricular needs for training telemedicine physicians: a scoping review. Medical teacher, 42(11), 1234-1242 (2020).
8. Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P., ... , Moher, D.: The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Journal of clinical epidemiology, 62(10), e1-e34 (2009).
9. Joanna Briggs Institute.: Joanna Briggs Institute Qualitative Assessment and Review Instrument (QARI). JBI QARI Critical Appraisal Checklist For Interpretive & Critical Research (2014).
10. Jonas, C. E., Durning, S. J., Zebrowski, C., Cimino, F.: An interdisciplinary, multi-institution telehealth course for third-year medical students. Academic Medicine, 94(6), 833-837 (2019).

11. Liu, C., Lim, R. L., McCabe, K. L., Taylor, S., Calvo, R. A.: A web-based telehealth training platform incorporating automated nonverbal behavior feedback for teaching communication skills to medical students: a randomized crossover study. Journal of medical Internet research, 18(9), e246 (2016).
12. Poland, S., Frey, J. A., Khobrani, A., Ondrejka, J. E., Ruhlin, M. U., George, R. L., ... , Ahmed, R. A.: Telepresent Focused Assessment With Sonography for Trauma Examination Training Versus Traditional Training for Medical Students: A Simulation-Based Pilot Study. Journal of Ultrasound in Medicine, 37(8), 1985-1992 (2018).
13. Bulik, R. J., Shokar, G. S.: Integrating telemedicine instruction into the curriculum: expanding student perspectives of the scope of clinical practice. Journal of Telemedicine and Telecare, 16(7), 355-358 (2010).
14. Brockes, C., Grischott, T., Dutkiewicz, M., Schmidt-Weitmann, S.: Evaluation of the education "Clinical Telemedicine/e-Health" in the curriculum of medical students at the University of Zurich. Telemedicine and e-Health, 23(11), 899-904 (2017).
15. Walker, C., Echternacht, H., Brophy, P. D.: Model for medical student introductory telemedicine education. Telemedicine and e-Health, 25(8), 717-723 (2019).
16. Bramstedt, K. A., Prang, M., Dave, S., Shin, P. N. H., Savy, A., Fatica, R. A.: Telemedicine as an ethics teaching tool for medical students within the nephrology curriculum. Progress in Transplantation, 24(3), 294-297 (2014).
17. Taylor, D. C., Hamdy, H.: Adult learning theories: Implications for learning and teaching in medical education: AMEE Guide No. 83. Medical teacher, 35(11), e1561-e1572 (2013).
18. Frye, A. W., Hemmer, P. A.: Program evaluation models and related theories: AMEE guide no. 67. Medical teacher, 34(5), e288-e299 (2012).
19. Wosik, J., Fudim, M., Cameron, B., Gellad, Z. F., Cho, A., Phinney, D., ..., Katz, J. N.: Telehealth Transformation: COVID-19 and the rise of Virtual Care. Journal of the American Medical Informatics Association, 27(6), 957-962 (2020).

SARS-CoV-2 Spike, Main protease ve Nucleocapsid Proteinlerinin Molnupiravir ile Etkileşim Mekanizmasının Moleküler Kenetlenme Yöntemi ile İncelenmesi

Ezgi Özyurt[1][0000-0002-9754-6346], Gizem Tatar[1][0000-0001-6642-6870]

[1]Department of Biostatistics and Medical Informatics, Karadeniz Technical University, Trabzon, 61080, Turkey
ezgiozyurt13@gmail.com
gizemtatar@ktu.edu.tr

Investigation of the Interaction Mechanism of SARS-CoV-2 Spike, Main protease and Nucleocapsid Proteins with Molnupiravir by Molecular Docking Method

Abstract. The COVID-19 (Coronavirus disease) pandemic caused by SARS-CoV-2, which emerged in late 2019 and was spreading rapidly, threatens human health and public safety. It caused nearly 100 million cases worldwide and the deaths of more than 2 million people. Increases in the number of cases and deaths continue at full speed. None of the treatments applied to date have the ability to completely stop the virus. In a recent study, it was reported that MK-4482 / EIDD-2801 (Molnupiravir), a nucleoside analogue developed for influenza treatment, showed a strong antiviral effect to SARS-CoV-2 with *in vitro* and *in vivo* studies. In this study, molecular docking analysis was performed to provide prediction about the inhibitory activity of Molnupiravir onSARS-CoV-2 Spike, Main Protease and Nucleocapsid proteins, which are vital in maintaining the life cycle of the virus. According to the results of this study, the interaction mechanism of three main proteins for SARS-CoV-2 and Molnupiravir was elucidated at molecular level and amino acids that play an important role in ligand affinity were specified. This information will provide a promising strategy for the treatment of COVID-19 with the development of more potent and effective antiviral drugs for SARS-CoV-2.
Keywords: SARS-CoV-2, drug repurposing, molecular docking, Molnupiravir

Özet. 2019'un sonlarında ortaya çıkan ve hızla yayılan SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 (Koronavirus hastalığı) pandemisi insan sağlığı ve kamu güvenliğini tehdit etmektedir. Dünya çapında yaklaşık 100 milyona yakın vakaya ve 2 milyondan fazla insanın ölümüne sebep oldu. Vaka ve ölüm sayılarındaki artışlar tüm hızıyla devam etmektedir. Bugüne kadar uygulanan tedavilerin hiçbiri virüsü tamamen durdurabilecek özelliğe sahip değildir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada influenza (grip) tedavisi için geliştirilmiş bir nükleosid analogu olan MK-4482/EIDD-2801 (Molnupiravir)'in, *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar ile SARS-CoV-2'ye güçlü antiviral etki gösterdiği bildirildi. Bu çalışma-

da, Molnupiravir'in, virüsün yaşam döngüsünü devam ettirmesinde hayati öneme sahip SARS-CoV-2 Spike, Main Protease ve Nucleocapsid proteinleri üzerindeki inhibisyon aktivitesi hakkında öngörü sağlamak üzere moleküler kenetlenme (docking) analizi yapıldı. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, SARS-CoV-2'ye yönelik 3 ana protein ile Molnupiravir'in etkileşim mekanizması moleküler düzeyde aydınlatılarak ligand affinitesinde önemli rol oynayan aminoasitler belirtildi. Bu bilgiler, SARS-CoV-2'ye yönelik daha güçlü ve etkin farmasötik ilaçlarının geliştirilmesi ile COVID-19 tedavisi için ümit vaat eden bir strateji sağlayacaktır.
Anahtar kelimeler: SARS-CoV-2, molecular docking, ilaç yeniden konumlandırma

1 Giriş

2019'un sonlarında Çin'de orataya çıkan ve yayılma hızı çok yüksek olan yeni tip koronavirusün (SARS-CoV-2) sebep olduğu COVID-19 pandemisi insan sağlığını ve kamu güvenliğini tehdit etmektedir [1]. Hastalığın bulaşma hızının ve ağır hastalık oluşturma potansiyelinin yüksek olması sağlık sistemlerinin kapasitesini zorlamaktadır (Dünya Sağlık Örgütü). COVID-19 pandemisine yönelik birçok ilaç ve aşı çalışmaları yapılmaktadır ancak henüz tedavisi mevcut değildir. Pandeminin kontrolü; ancak ilaç, aşı veya doğal yolla gelişen toplum bağışıklığı oluşana kadar bulaş zincirinin kesilmesi ile mümkün olacaktır [2]. Acil tedavisi gereken pandemi gibi süreçlerde ilaç yeniden konumlandırma çalışmaları daha önemli hale gelmektedir. Hali hazırda başka hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların mevcut biyolojik bilgiler ışığında yeniden konumlandırılması, hızlı ve ekonomik çözümler olarak değerlendirilmektedir [3].

Bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2'nin replikaz geni, replikasyon ve transkripsiyon için gerekli olan iki örtüşen poliproteini (pp1a ve pp1ab) kodlar. Bu poliproteinler ayrıca dört ana yapısal protein Spike (S), Membran (M), Zarf glikoproteini (E) ve Nucleocapsid (N) ile 16 yapısal olmayan protein üretmek için işlenir [4]. Virüsün membranında yer alan S proteini, virüsün yaşamına devam edebilmesi için insan ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme-2) reseptörüne bağlanarak membran füzyonu ile konak hücreye girişi sağlamaktadır. Bu durum, viral enfeksiyon için kritik öneme sahiptir [5]. M^{pro}, ppa1 ve ppa1ab'den kapsamlı proteolitik işlem ile fonksiyonel polipeptidlerin salınmasını gerçekleştirmektedir. Salınan polipeptidlerin çoğu viral replikasyon/transkripsiyon kompleksinin bir parçasını oluşturduğundan M^{pro}, replikasyon/transkripsiyon boyunca anahtar rol oynamaktadır[6]. N proteini, NTD (N-Terminal Domain) ile RNA'ya bağlanarak viral replikasyon ve transkripsiyonun başlamasında, membran proteini ile etkileşerek virion oluşumu için üretilen bileşenlerin bir araya getirilmesinde rol oynamaktadır [7, 8]. Ayrıca, N proteini, virüsün canlılığı için kritik öneme sahip viral RNA genomunun paketlenmesi sırasında ribonükleoprotein kompleksinin oluşturulmasından ve enfekte hücre metabolizmasının modüle edilmesinden sorumludur [9, 10].

Moleküler modelleme ve hesaplamalı kimya, ilaç-reseptör etkileşimlerinin temelini anlamada ve yeni terapötik ajanların tasarımında tıbbi kimyaya önemli katkılar sun-

maktadır [11]. İlaç endüstrisi modern tıbbi kimya metotlarını, yapı-aktivite ilişkisinin incelenmesinde etkin araçlar olarak günden güne daha fazla kullanmaktadır. Bu çerçevede, yapı temelli ilaç tasarımı (SBDD) yöntemleri (biyolojik makromolekülerin üç boyutlu yapısal bilgisi temelinde) modern tıbbi kimyanın önemli bir bileşenidir. Modern ilaç tasarımında yaygın olarak kullanılan moleküler kenetlenme (docking) yöntemi, makromoleküler hedeflerin bağlanma bölgelerine yerleşen ligand konformasyonlarını araştırmakta ve aynı zamanda ligand-reseptör arasındaki serbest bağlanma enerjisini de tahmin etmektedir [12]. Deneysel yöntemlerle yapılan ilaç geliştirme çalışmaları zaman ve yoğun emek gerektiren pahalı bir süreçtir. İlaç tasarımında kullanılan hesaplamalı yöntemler ile bu süreç, daha az zaman ve emek harcanarak daha uygun maliyetlerle yürütülebilmektedir [13].

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, daha önce influenza (grip) tedavisinde kullanılan antiviral ajan "Molnupiravir/MK-4482/EIDD-2801"in SARS-CoV-2'ye karşı yapılan hücre kültürü ve hayvan deneyinde viruse karşı etkili olduğu ve bulaşı engellediği gösterilmiştir [2]. Bu çalışmada, Molnupiravir'in, SARS-CoV-2'nin üç ana proteini (S, M^{pro} ve N) arasındaki etkileşim mekanizmasının aydınlatılması için SBDD yöntemi olan moleküler docking çalışması yapıldı. Bu çalışma sayesinde, COVID-19 tedavisine yönelik yeni ilaç molekülerin geliştirilmesine katkı sağlanması beklenmektedir.

2 Yöntem

2.1 Ligandın ve proteinlerin yapı hazırlığı

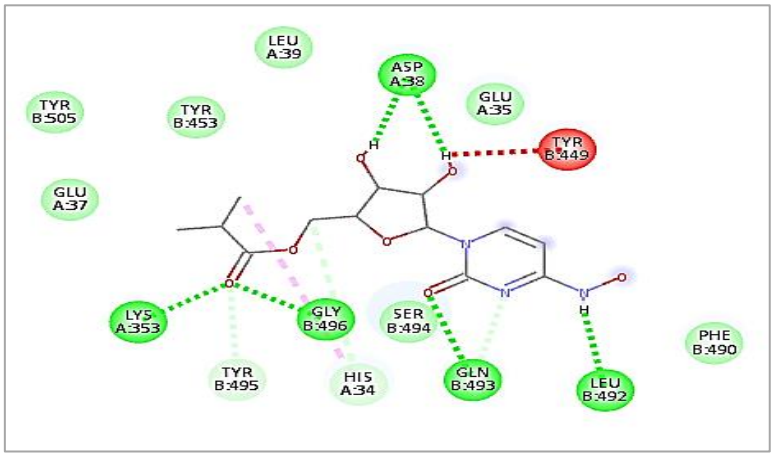
SARS-CoV-2'ye ait S, M^{pro} ve N proteinlerinin üç boyutlu kristal yapıları http://www.rcsb.org/pdb adresindeki PDB web sitesinden elde edildi (pdb kodları: 6m0j, 6lu7ve 6vyo; çözünürlükler: 2.45Å, 2.16Å ve 1.7Å, sırasıyla). Bu yapılar sırasıyla, 319-542, 3264-3569 ve 47-173 aminoasit aralığındadır. Bu kristal yapılardan su ve iyon molekülleri uzaklaştırıldı. Yapılar daha sonra kristal yapıdaki eksik hidrojen atomları, atomik yükler APBS-PDB2PQR[14] ile yeniden yapılandırıldı. Moleküler docking çalışmaları için Molnupiravir bileşiği, PubChem'den SDF formu olarak elde edildi ve bu bileşiklerin 3-boyutlu (3D) yapıları BIOVIA Discovery Studio[15] ile .pdb formatında hazırlandı.

2.2 Molecular Docking

Molnupiravir'in SARS-CoV-2 S, M^{pro} ve N proteinlerinin terapötik hedeflerine bağlanma affinitesini tahmin etmek için docking çalışmaları AutoDock 4.2 [16] kullanılarak gerçekleştirildi. Önceki adımda hazırlanan protein ve ligandların PDB dosyaları, PDBQT formatına dönüştürüldü. Tüm molecular docking çalışmaları için Lamarckian Genetik algoritma kullanıldı ve 0,375 Å grid aralığı belirlendi. Her bir ligand ve enzim yapısı için 100 çalışma adımı ile docking analizi tamamlandı. En düşük bağlanma enerjisine sahip enzim-ligand kompleks bileşiklerinin 2-boyutlu etkileşim analizi gerçekleştirildi.

3 Bulgular

Yapılan moleküler docking analizine göre, SARS-CoV-2 Spike-ACE2 ile Molnupiravir bileşiği arasındaki bağlanma enerjisi -6.92 kcal/mol ve inhibisyon katsayısı 8.47 uM olarak hesaplandı. Ayrıca bileşiğin, SARS-CoV-2 Spike-ACE2 yapısındaki Asp38, Lys353, Leu492, Gln493, Tyr495 ve Gly496 aminoasitleri ile hidrojen, His34 ile hem hidrojen hem de pi-alkil bağı etkileşimi oluşturduğu gözlemlendi (Şekil1 ve Tablo1).

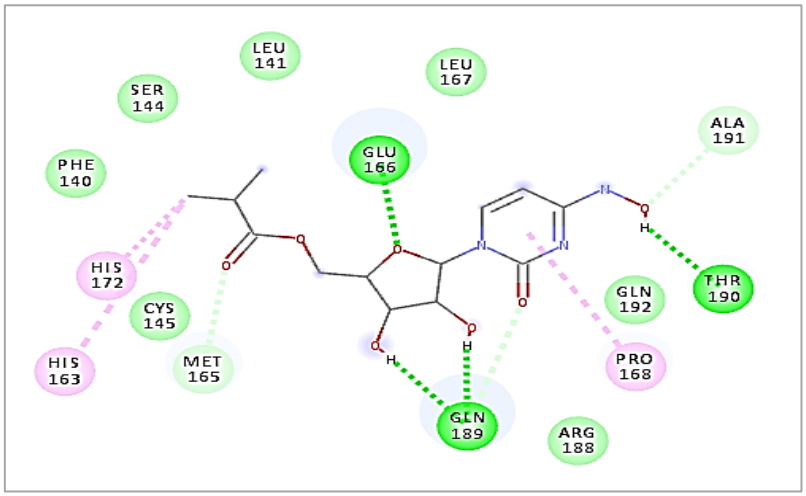


Şekil 1. Spike-ACE2 -Molnupiravir kompleksinin 2 boyutlu etkileşim analizinin gösterimi

Tablo1: Molnupiravir bileşiği ile S proteini arasındaki etkileşim analizi

Etkileşime giren atomlar	Bağ Uzunluğu	Bağ Kategorisi	Bağ Türü
LYS353:HZ3-Molnupiravir:O	2,14839	Hidrojen bağı	Geleneksel Hidrojen bağı
GLN493:HE21-Molnupiravir:O	2,34223	Hidrojen bağı	Geleneksel Hidrojen bağı
GLY496:HN-Molnupiravir:O	1,92904	Hidrojen bağı	Geleneksel Hidrojen bağı
Molnupiravir:H-LEU492:O	2,05128	Hidrojen bağı	Geleneksel Hidrojen bağı
Molnupiravir:H-ASP38:OD2	2,07574	Hidrojen bağı	Geleneksel Hidrojen bağı
Molnupiravir:H-ASP38:OD2	2,07666	Hidrojen bağı	Geleneksel Hidrojen bağı
GLN493: H-Molnupiravir:N	2,58447	Hidrojen bağı	Karbon Hidrojen bağı
TYR495: H-Molnupiravir:O	2,51161	Hidrojen bağı	Karbon Hidrojen bağı
Molnupiravir:C-HIS34:O	3,78436	Hidrojen bağı	Karbon Hidrojen bağı
HIS34-Molnupiravir:C	4,79029	Hidrofobik	Pi-Alkil

SARS-CoV-2 Main protease ile Molnupiravir bileşiği arasındaki bağlanma enerjisi -6.01 kcal/mol ve inhibisyon katsayısı 39.57 uM olarak hesaplandı. Ayrıca bileşiğin, SARS-CoV-2 Main protease enziminin Met165, Glu166, Gln189, Thr190 ve Ala191 aminoasitleri ile hidrojen, His163, Pro168 ve His172 ile pi-alkil bağı etkileşimi yaptığı gözlemlendi (Şekil2 ve Tablo 2).

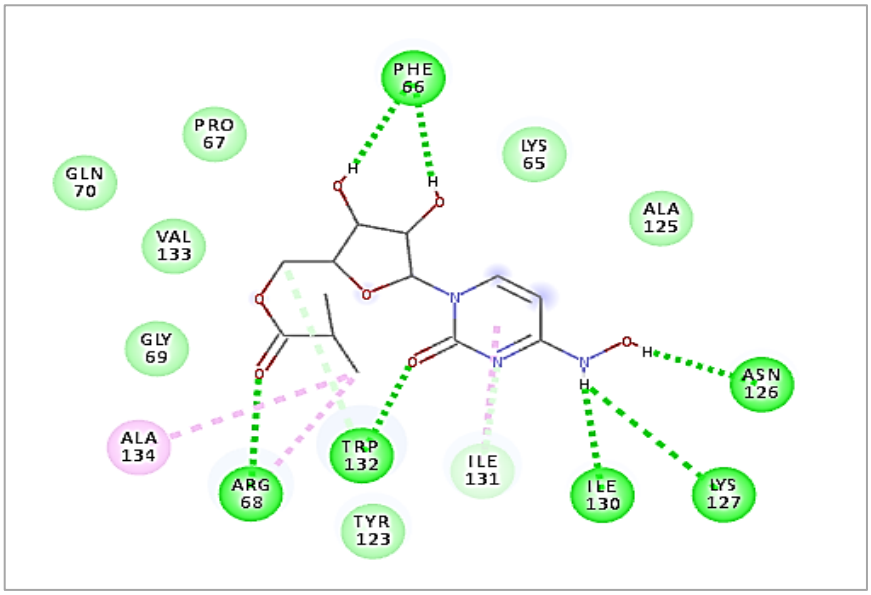


Şekil 2. Main protease -Molnupiravir kompleksinin 2 boyutlu etkileşim analizinin gösterimi

Tablo2: Molnupiravir bileşiği ile M^{pro} proteini arasındaki etkileşim analizi

Etkileşime Giren Atomlar	Bağ Uzunluğu	Bağ Kategorisi	Bağ Türü
GLU166:HN-Molnupiravir:O	1,72302	Hidrojen bağı	Geleneksel Hidrojen bağı
Molnupiravir:H-THR190:O	1,82314	Hidrojen bağı	Geleneksel Hidrojen bağı
Molnupiravir:H-GLN189:OE1	1,74007	Hidrojen bağı	Geleneksel Hidrojen bağı
Molnupiravir:H-GLN189:OE1	2,21927	Hidrojen bağı	Geleneksel Hidrojen bağı
MET165:HA-Molnupiravir:O	2,62148	Hidrojen bağı	Karbon Hidrojen bağı
GLN189:HA-Molnupiravir:O	2,54116	Hidrojen bağı	Karbon Hidrojen bağı
ALA191:HA -Molnupiravir:O	2,18225	Hidrojen bağı	Karbon Hidrojen bağı
HIS163 -Molnupiravir:C	4,20662	Hidrofobik	Pi-Alkil
HIS172 - Molnupiravir:C	4,2755	Hidrofobik	Pi-Alkil
Molnupiravir -PRO168	5,09369	Hidrofobik	Pi-Alkil

SARS-CoV-2 Nucleocapsid ile Molnupiravir bileşiği arasındaki bağlanma enerjisi -7.44 kcal/mol ve inhibisyon katsayısı 3.49 uM olarak hesaplandı. Ayrıca bileşiğin, SARS-CoV-2 Nucleocapsid Phe66, Arg68, Asn126, Lys127, Ile130, Ile131 ile hidrojen, Ala134 ile pi-alkil, Trp132 ile hem hidrojen hem de pi-alkil bağı etkileşimi yaptığı gözlendi.



Şekil 3. Nucleocapsid -Molnupiravir kompleksinin 2 boyutlu etkileşim analizinin gösterimi

Tablo3. Molnupiravir bileşiği ile N proteini arasındaki etkileşim analizi

Etkileşime giren atomlar	Bağ Uzunluğu	Bağ kategorisi	Bağ türü
ARG68: HE-Molnupiravir:O	2,29176	Hidrojen bağı	Geleneksel Hidrojen bağı
TRP132:HN - Molnupiravir:O	1,88118	Hidrojen bağı	Geleneksel Hidrojen bağı
Molnupiravir:H -LYS127:O	3,06009	Hidrojen bağı	Geleneksel Hidrojen bağı
Molnupiravir:H -ILE130:O	2,19277	Hidrojen bağı	Geleneksel Hidrojen bağı
Molnupiravir:H -ASN126:OD1	1,97697	Hidrojen bağı	Geleneksel Hidrojen bağı
Molnupiravir:H -PHE66:O	1,85486	Hidrojen bağı	Geleneksel Hidrojen bağı
Molnupiravir:H -PHE66:O	2,19812	Hidrojen bağı	Karbon Hidrojen bağı
ILE131:HA -Molnupiravir:N	2,36794	Hidrojen bağı	Karbon Hidrojen bağı
Molnupiravir:C -TRP132:O	3,00972	Hidrofobik	Pi-Alkil
ALA134 - Molnupiravir:C	3,73879	Hidrofobik	Pi-Alkil

4 Sonuç

Yapılan bu çalışmada, yapı temelli ilaç tasarımı yöntemi kullanılarak Molnupiravir bileşiği ile SARS-CoV-2 spike, main protease ve nucleocapsid proteinlerinin enerjitik olarak en uygun 3B konformasyonlarındaki bağlanma serbest enerjisi ve moleküler seviyede bağlanma mekanizması tahmin edildi. Moleküler kenetlenme sonuçlarına göre, Molnupiravir bileşiği, spike ve main protease proteinlerine göre nucleocapsid proteini üzerinde daha etkin bağlanma affinitesi göstermektedir (N, S ve M^{pro} inhibisyon katsayıları; 3.49 uM, 8.47 uM ve 39.57 uM, sırasıyla). Ayrıca, yapılan hücre kültürü çalışmaları ile de Molnupiravir bileşiğinin SARS-CoV-2'ye yönelik etkinliğinin EC_{50}=3,4 uM inhibisyon konsantrasyonu ile oldukça etkin olduğu belirtilmiştir [2].

Bunun yanı sıra, bu çalışma SARS-CoV-2'nin yaşam döngüsünde önemli role sahip olan üç ana proteini ile Molnupiravir bileşiğinin bağlanma bölgesinde önemli role sahip aminoasitler moleküler düzeyde belirlenerek deneysel olarak açıklanamayan etkileşimi mekanizması moleküler seviyede aydınlatıldı.

Bu bilgiler, COVID-19 tedavisinde kullanılmak üzere tasarlanacak daha etkin yeni antiviral ilaçların zaman, maliyet açısından tasarruf sağlayarak geliştirilmesine yön gösterecektir.

References

1. Hu, B., Guo, H., Zhou, P., Shi, Z.-L.: Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nature Reviews Microbiology. 1-14 (2020). https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7
2. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets | Nature Microbiology, https://www.nature.com/articles/s41564-020-00835-2
3. Soylu, M., Özbek, E.N., YetiK Anacak, G.: Drug Repurposing in the Treatment of COVID-19. Bezmialem Science. 8, 84-93 (2020). https://doi.org/10.14235/bas.galenos.2020.4925
4. Wu, A., Peng, Y., Huang, B., Ding, X., Wang, X., Niu, P., Meng, J., Zhu, Z., Zhang, Z., Wang, J., Sheng, J., Quan, L., Xia, Z., Tan, W., Cheng, G., Jiang, T.: Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. Cell Host & Microbe. 27, 325-328 (2020). https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001
5. Ali, A., Vijayan, R.: Dynamics of the ACE2–SARS-CoV-2/SARS-CoV spike protein interface reveal unique mechanisms. Scientific Reports. 10, 14214 (2020). https://doi.org/10.1038/s41598-020-71188-3
6. Jin, Z., Du, X., Xu, Y., Deng, Y., Liu, M., Zhao, Y., Zhang, B., Li, X., Zhang, L., Peng, C., Duan, Y., Yu, J., Wang, L., Yang, K., Liu, F., Jiang, R., Yang, X., You, T., Liu, X., Yang, X., Bai, F., Liu, H., Liu, X., Guddat, L.W., Xu, W., Xiao, G., Qin, C., Shi, Z., Jiang, H., Rao, Z., Yang, H.: Structure of M pro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. Nature. 582, 289-293 (2020). https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y

7. McBride, R., Van Zyl, M., Fielding, B.C.: The Coronavirus Nucleocapsid Is a Multifunctional Protein. Viruses. 6, 2991-3018 (2014). https://doi.org/10.3390/v6082991
8. Fung, T.S., Liu, D.X.: Post-translational modifications of coronavirus proteins: roles and function. Future Virology. 13, 405-430 (2018). https://doi.org/10.2217/fvl-2018-0008
9. Kang, S., Yang, M., Hong, Z., Zhang, L., Huang, Z., Chen, X., He, S., Zhou, Z., Zhou, Z., Chen, Q., Yan, Y., Zhang, C., Shan, H., Chen, S.: Crystal structure of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein RNA binding domain reveals potential unique drug targeting sites. Acta Pharmaceutica Sinica B. 10, 1228-1238 (2020). https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.009
10. Chen, C.-Y., Chang, C., Chang, Y.-W., Sue, S.-C., Bai, H.-I., Riang, L., Hsiao, C.-D., Huang, T.: Structure of the SARS Coronavirus Nucleocapsid Protein RNA-binding Dimerization Domain Suggests a Mechanism for Helical Packaging of Viral RNA. Journal of Molecular Biology. 368, 1075-1086 (2007). https://doi.org/10.1016/j.jmb.2007.02.069
11. Marshall, G.R.: Computer-Aided Drug Design. Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 27, 193-213 (1987). https://doi.org/10.1146/annurev.pa.27.040187.001205
12. Ferreira, L.G., Dos Santos, R.N., Oliva, G., Andricopulo, A.D.: Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. Molecules. 20, 13384-13421 (2015). https://doi.org/10.3390/molecules200713384
13. Eren, D., Yalçin, İ.: THE AIM OF IMPLEMENTATION OF THE MOLECULAR MECHANIC AND THE MOLECULAR DYNAMIC METHODS IN RATIONAL DRUG DESIGN. Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi. 334-355 (2020). https://doi.org/10.33483/jfpau.688351
14. Jurrus, E., Engel, D., Star, K., Monson, K., Brandi, J., Felberg, L.E., Brookes, D.H., Wilson, L., Chen, J., Liles, K., Chun, M., Li, P., Gohara, D.W., Dolinsky, T., Konecny, R., Koes, D.R., Nielsen, J.E., Head-Gordon, T., Geng, W., Krasny, R., Wei, G.-W., Holst, M.J., McCammon, J.A., Baker, N.A.: Improvements to the APBS biomolecular solvation software suite. Protein Sci. 27, 112-128 (2018). https://doi.org/10.1002/pro.3280
15. Dassault Systèmes BIOVIA, Discovery Studio Modeling Environment, Release 2017, San Diego: Dassault Systèmes, 2016.
16. Morris, G.M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M.F., Belew, R.K., Goodsell, D.S., Olson, A.J.: AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. Journal of Computational Chemistry. 30, 2785-2791 (2009). https://doi.org/10.1002/jcc.21256

LEGAL PERSPECTIVE ON TELEHEALTH SERVICES: CERTAIN DETERMINATIONS AND EVALUATIONS WITHIN THE SCOPE OF INFORMATICS LAW

TELE SAĞLIK HİZMETLERİNE HUKUKİ BAKIŞ: BİLİŞİM HUKUKU KAPSAMINDA BAZI TESPİT VE DEĞERLENDİRMELER

Saide Begüm FEYZİOĞLU[1], Nihat Barış SEBİK[1], Mustafa Mahir ÜLGÜ[1]

[1] T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü, Ankara.
begum.feyzioglu@saglik.gov.tr, nihatbaris.sebik@saglik.gov.tr, mahir.ulgu@saglik.gov.tr

Özet. Tele sağlık hizmetlerinde hastayla hekim arasındaki iletişim, bilişim sistemleri (akıllı telefon, bilgisayar, tablet vb.) ve internet aracılığıyla sağlanmaktadır. Tele sağlık hizmetleriyle sağlık hizmeti sunumunda fiziksel bariyerler aşılmakta; alternatif ve maliyet efektif metotlar üretilmekte, sağlık hizmeti sunumunun gerek fiziksel gerekse de finansal erişilebilirliği arttırılmaktadır. COVID-19 pandemisi döneminde tele sağlık hizmetlerinin arz ve talep oranlarında dünya genelinde artış olmuştur. Tele sağlık hizmetleri sağlık hizmeti sunumunda erişilebilirliği arttıran bir uygulamadır. Tele sağlık hizmetlerinde veri güvenliği açısından önlemler alınması gerekmektedir. Bu çalışmada tele sağlık hizmetlerinde veri güvenliği kapsamında bazı tespit ve değerlendirmelerde bulunulacaktır.

Anahtar kelimeler: tele sağlık hizmetleri, hasta hakları, veri güvenliği

Abstract. In telehealth services, patients and physicians communicate via information systems (smart phone, computer, tablet, etc.) and the Internet. Telehealth is a tool to overcome physical barriers in healthcare services delivery and offers an alternative and cost-effective method. Hence, physical and financial accessibility of healthcare services are increased. During the COVID-19 pandemic, supply and demand rates of telehealth services increased worldwide. Telehealth services increase accessibility. Precautions need to be taken in terms of cybersecurity. In this study, some determinations and evaluations will be made in telehealth services within the scope of data security.

Keywords: telehealth services, patient rights, data security

1. GİRİŞ

1.1 Bir Çatı Kavram Olarak "eSağlık" ve Birleşmiş Milletler Sürdürülebilir Kalkınma için 2030 Gündemi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), sağlık ile ilgili konularda güvenli ve maliyet etkin bilişim ve iletişim sistemlerinin kullanılmasına yönelik tüm sağlık hizmeti sunumu ile sağlık takibi, okuryazarlığı, eğitim ve araştırma faaliyetlerini "eSağlık" (eHealth) çatı terimi altında tanımlamakta ve düzenli olarak ölçümlemektedir. "Birleşmiş Milletler Sürdürülebilir Kalkınma için 2030 Gündemi" içerisinde belirlenen 17 hedeften biri olan "Sağlıklı ve Kaliteli Yaşamı Her Yaşta Güvence Altına Almak" amacının altında "Evrensel Sağlık Güvencesi'ni fiilen uygulamaya geçirmek" hedefi yer almaktadır [1]. Evrensel Sağlık Güvencesi DSÖ tarafından, kişilerin koruyucu, tedavi edici ve rehabilite edici sağlık hizmetlerine erişiminde finansal, çevresel, sosyoekonomik bariyerleri kaldırmak olarak tanımlanmaktadır [2]. DSÖ, kişilerin sağlıklı yaşam hakkını dünya genelinde koruyabilmek ve evrensel sağlık güvencesi sağlayabilmek için modern bilişim ve iletişim sistemlerinden yararlanmanın zorunluluk olduğunun altını çizmektedir [2]. eSağlık hizmetlerinin dünya genelindeki kullanımına ilişkin DSÖ tarafından son anket çalışması 2016 yılında yapılmıştır. Anket sonuçları, DSÖ üye devletlerinin yarısından fazlasının eSağlık stratejilerinin bulunduğunu, eSağlık Stratejilerinin %90'ının ya Evrensel Sağlık Güvencesi Hedefi'ne veya onun anahtar kavramlarına atıf yaptığını göstermektedir. Ayrıca sağlık verilerinin yönetilmesine ilişkin düzenlemelerin de dünya genelinde yaygınlaştığı görülmektedir [2].

1.2 Tele Sağlık Hizmetleri: Sağlık Hizmeti Sunumunda eSağlık

Tele sağlık hizmetleri, sağlık personeli ile hastanın fiziksel olarak aynı ortamda bulunduğu; hekimin hastayı görerek, dokunarak ve diğer tüm duyu organlarının yardımıyla muayene ettiği; bir başka deyişle alışılageldik olan sağlık hizmeti sunumuna alternatif bir yöntemdir.

"eSağlık", sağlık ile ilişkili tüm hizmet sunumu, eğitim, araştırma gibi faaliyetlerde bilişim ve iletişim sistemlerinin kullanılmasını tanımlamak için kullanılan bir çatı terim iken, "tele sağlık" bunun bir alt kümesi olarak karşımıza çıkmakta; hekim ile hasta arasındaki teşhis, tedavi ve rehabilitasyon amacına yönelik sağlık hizmetlerinde bilişim ve iletişim sistemlerinin kullanıldığı durumları tanımlamaktadır [1].

Daha net ifade edilecek olur ise; tele sağlık uygulamalarında hekim ile hasta fiziksel olarak aynı ortamda bir araya gelmemektedir. Hasta ile hekim arasındaki iletişim teknolojik altyapı (akıllı telefonlar, bilgisayarlar, tabletler vb.) ve internet aracılığıyla sağlanmaktadır. Tele sağlık hizmetleri ile sağlık hizmeti sunumunda fiziksel bariyerler aşılmakta, hasta ile uzman sağlık personelini bir araya getirmek için alternatif ve maliyet efektif metotlar üretilmekte; sonuç olarak da sağlık hizmeti sunumunun gerek fiziksel gerekse de finansal erişilebilirliği arttırılmaktadır.

DSÖ'nün 2016 tarihli raporunda tele sağlık hizmetlerinin sağlık hizmeti sunumundaki payının arttığı, tele sağlık hizmetlerinde en yaygın olarak kullanılan branşın %77'lik

bir oran ile "teleradyoloji" olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, 2019 yılında ortaya çıkan ve DSÖ tarafından "küresel salgın" yani pandemi olarak ilan edilen COVID-19 hastalığı ile birlikte hekim ile hastanın fiziksel olarak bir araya gelmesinin riskli olabileceği durumlarda hızlı ve öngörülmedik bir artış yaşanmıştır. Bu sebeple, "tele sağlık hizmetleri" her ne kadar 2020 yılından önce de bazı ülkelerde etkin şekilde kullanılmakta ise de COVID-19 pandemisi ile birlikte önemi ve sağlık hizmeti sunumundaki payı hızla artmıştır [3].

1.3 Türkiye'de eSağlık ve Tele sağlık Hizmetleri

Türkiye'de Sağlıkta Dönüşüm Programı. Sağlıkta Dönüşüm Programı (SDP), Türkiye'de 2003 yılında sunulmuştur. SDP'nin amacı; *"Herkes için ulaşılabilir, nitelikli ve sürdürülebilir sağlık hizmetinin, etkili, kaliteli, verimli ve hakkaniyete uygun bir şekilde sunulması"* olarak tanımlanmaktadır. SDP'nin temel hedefleri arasında *"kurulacak sağlık bilgi sistemi ile karar sürecinde etkili bilgiye erişimin sağlanması"* yer almaktadır. 2003 yılından itibaren Türkiye'de sağlık alanında bilişim ve iletişim sistemlerinin kullanılmasına yönelik projeler hız kazanmıştır. Sağlık-Net projesi hayata geçirilmiş, ardından e-Nabız uygulaması devreye alınmıştır. E-Nabız uygulaması ile sağlık hizmeti sunucularından sağlık verileri toplanmakta, sağlık hizmeti alıcılarına sağlık verileri internet ve mobil cihazlar üzerinden erişime açılmakta, hekimler hastalarının sağlık verilerine güvenli bir altyapı üzerinden erişebilmektedir. Merkezi Hekim Randevu Sistemi ("MHRS"), İlaç Takip Sistemi ("İTS"), tıbbi karar verme süreçlerinde hekimlere yardımcı olmak amacı ile Karar Destek Sistemi ("KDS"), Sosyal Güvenlik Kurumu için MEDULA hayata geçirilmiştir. Özetle, Türkiye'de "eSağlık" alanında önemli adımlar atılmış olup halen de atılmaya devam edilmektedir [4].

Türkiye'de Sağlık Hizmeti Sunumuna ilişkin COVID-19 Önlemleri. Türkiye'de 2020 öncesine kadar hekim ile hastanın fiziksel olarak bir araya geldiği, hekimin hastayı fiziksel olarak muayene ettiği sisteme alternatif bir "tele sağlık hizmeti sunumu sistemi", seyir halindeki deniz araçlarında meydana gelen acil durumlar gibi istisnai haller haricinde, bulunmamaktadır. COVID-19 salgınının hızla tüm dünyayı etkisi altına alması ve DSÖ tarafından "pandemi" olarak ilan edilmesiyle birlikte Türkiye'de de halk sağlığını korumak için olağanüstü önlemler alınması gerekmiştir. "Hayat Eve Sığar" kampanyası, belirli yaş gruplarına yönelik sokağa çıkma kısıtlamaları, belirli şehir ve bölgelerde veya Türkiye genelinde uygulanan sokağa çıkma yasakları alınan bu olağanüstü önlemlere örnek olarak verilebilir. Ayrıca T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından, ülkede salgının yayılmasının önüne geçilmesi saiki ile sağlık kuruluşlarına yönelik birtakım önlemler alınmıştır. Bu önlemler arasında; acil durumu olmayan hastaların hastaneye başvurmamalarının teşvik edilmesi, aciliyeti olmayan elektif cerrahi işlemlerin ve diş hekimliği uygulamalarının mümkün olduğunca ertelenmesi, kronik hastalığı olan kişilerin takip aralıklarının mümkün olduğunca uzatılması gibi hastanede hasta yoğunluğunu azaltacak uygulamalar yer almaktadır [5].

COVID-19 Pandemisi Sonrası Gelişen Tele Sağlık Hizmetleri. Kişilerin pandemi döneminde hekimlere erişiminin kısıtlanması ve sağlık riskleri içermesi sebebiyle T.C. Sağlık Bakanlığı ile sağlık kurum ve kuruluşları COVID-19 pandemisine hızlı adapte olarak yapıcı çözümler üretmişlerdir. Böylece Türkiye'de önceden çok istisnai hallerde

ve kısıtlı bir alanda uygulanan "tele sağlık hizmetleri" yeni bir sağlık hizmeti sunum modeli olarak geniş kitlelerce kullanılmaya başlanmıştır. T.C. Sağlık Bakanlığı, hastaların izolasyon bölgelerini terk etmeden sağlık hizmetlerine erişim ihtiyaçlarını karşılamak amacı ile Dr. e-Nabız adı altında tele sağlık hizmeti sunmaya başlamıştır. Dr. e-Nabız Sistemi üzerinden COVID-19 pozitif tanısı almış veya temaslı bulunan hastalar ile hekim arasında görüntülü muayene hizmeti sunulmaktadır. Hastalara randevular Merkezi Hekim Randevu Sistemi (MHRS) üzerinden verilmektedir.

2. PROBLEM

COVID-19 pandemisinin sebep olduğu olağanüstü koşullarda, tele sağlık hizmetlerinin hızla hayatımıza girmesi ile sağlık hizmeti sunumu bilişim ortamına aktarılmıştır. Tele sağlık hizmetlerinin pandemi döneminde yaygınlaşması ile birlikte, sağlık hizmeti sunumundaki tüm paydaşlar fayda görmektedir. Bununla birlikte hastaların sağlık verilerinin bilişim sistemleri aracılığıyla hekim ve hasta arasında aktarılması, veri güvenliği açısından birtakım önlemlerin alınmasını gerektirmektedir. Tele sağlık hizmetinin etkinliğinin sağlanabilmesi için bilişim sistemlerinin güvenliğinin sağlanması ve özelikle sunucuların hizmet sağlayıcılarının kendi kontrolünde bulunması önem arz etmektedir.

3. YÜRÜRLÜKTEKİ BİLİŞİM HUKUKU MEVZUATI KAPSAMINDA BAZI TESPİT VE DEĞERLENDİRMELER

Tele Sağlıkta Mahremiyet Kaygısı. Kişisel sağlık verilerinin internet üzerinden paylaşılmasını gerekli kılan "tele sağlık hizmetleri", veri güvenliğine ilişkin bazı riskleri de beraberinde getirmekte, hasta ile hekim arasındaki mahremiyetin korunmasına yönelik ek önlemler alınmasını gerektirmektedir. Dünya örneklerine bakıldığında, tele sağlık hizmeti yararlanıcılarının, hekim-hasta arasındaki mahremiyete ilişkin kaygı yaşadıkları gözlemlenmektedir [6]. Bu kaygının sebeplerinden biri olarak, tele sağlık hizmetlerinin, yeni bir sağlık hizmet sunum yöntemi olması ve hasta-hekim arasındaki etik kurallara ilişkin yerleşik hukuk kurallarının, etik kuralların, rehberlerin, standartların dünya genelinde bulunmaması görülmektedir [7, 8, 9].

Kişisel Verilerin Korunması Kanunu Kapsamında Değerlendirme. 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'nun 6. maddesi uyarınca kişiye ait sağlık verileri "özel nitelikli kişisel veri" kapsamındadır:

"Kişilerin ırkı, etnik kökeni, siyasi düşüncesi, felsefi inancı, dini, mezhebi veya diğer inançları, kılık ve kıyafeti, dernek, vakıf ya da sendika üyeliği, sağlığı, cinsel hayatı, ceza mahkûmiyeti ve güvenlik tedbirleriyle ilgili verileri ile biyometrik ve genetik verileri özel nitelikli kişisel veridir."

Özel nitelikli kişisel veriler içinde de ayrım yapılmış, sağlık verilerinin işlenmesine ve paylaşımına ilişkin kurallar madde 6(3)'te sıkılaştırılmıştır:

"Birinci fıkrada sayılan sağlık ve cinsel hayat dışındaki kişisel veriler, kanunlarda öngörülen hâllerde ilgili kişinin açık rızası aranmaksızın işlenebilir. Sağlık ve cinsel hayata ilişkin kişisel veriler ise ancak kamu sağlığının korunması, koruyucu hekimlik, tıbbî teşhis, tedavi ve bakım hizmetlerinin yürütülmesi, sağlık hizmetleri ile finansmanının planlanması ve yönetimi amacıyla, sır saklama yükümlülüğü altında bulunan kişiler veya yetkili kurum ve kuruluşlar tarafından ilgilinin açık rızası aranmaksızın işlenebilir."

Özel nitelikli kişisel veriler içerisinde dahi ayrıcalıklı bir konumu olan kişisel sağlık verilerinin işlenmesi, paylaşılması ve yurt dışına aktarılması sıkı kurallara tabidir. Bunun sebebi 6698 sayılı kanunun gerekçesinde de açıklandığı üzere, sağlık verilerine yetkisiz üçüncü kişilerce erişilmesi halinde kişinin sosyal yalnızlaşmaya itilme, ayrımcılığa uğrama riskinin yüksek olmasıdır.

06.07.2020 tarih ve 30823 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Cumhurbaşkanlığı Genelgesi kapsamında Kişisel Sağlık Verileri [10]. Yukarıda açıklanan sebepler ile, özel nitelikli kişisel veri statüsünde olan sağlık verilerinin güvenliğine ilişkin kurallar Cumhurbaşkanlığı tarafından 2019/12 sayılı Genelge ile de düzenlenmiştir. Buna göre;

- Kişisel sağlık verileri, gizliliği, bütünlüğü, erişilebilirliği bozulduğunda milli güvenliği tehdit edebilecek ve kamu düzeninin bozulmasına yol açabilecek kritik türdeki veriler arasında sayılmıştır.
- Sağlık verilerinin, biyometrik verilerin ve genetik verilerin yurt dışında değil, yurt içinde depolanması gerektiği ifade edilmiştir.

Üçüncü Parti Uygulamalar ile Tele Sağlık Hizmeti Sunumunda Sağlık Verilerinin Yurt Dışına Aktarılması. Kişisel sağlık verilerinin üçüncü parti uygulamalar aracılığıyla yurt dışına aktarılması veri güvenliği risklerini de beraberinde getirmektedir. Bu sebeple yayımlanan Cumhurbaşkanlığının 2019/12 sayılı genelgesi, sağlık verilerinin yurt içinde depolanması gerektiğini düzenlemiştir. Buna karşın, COVID-19 pandemisi ile birlikte, bazı özel hastanelerin Zoom, WhatsApp, FaceTime gibi üçüncü parti uygulamalar üzerinden hekimler ile hastaları bir araya getirmeye başladıkları bilinmektedir.

Üçüncü parti uygulamalar aracılığıyla yapılan hekim-hasta arasındaki görüşmelerde sunucuları yurt dışında bulunan üçüncü parti uygulamaların kullanılması sağlık verilerinin yurt dışına aktarılması anlamına gelmekte olup mevzuata aykırıdır ve veri güvenliği açısından risklidir. Sunucuları yurt dışında olan üçüncü parti hizmet sağlayıcılarının kullanılmasının "verilerin yurt dışına aktarılması" anlamına geldiği ve hukuken bu kapsamda değerlendirilmesi gerektiği 6698 sayılı kanunla kurulan Kişisel Verileri Koruma Kurulu'nun aşağıda özeti alıntılanan 31/05/2019 tarih ve 2019/ 157 sayılı kararında da ifade edilmiştir [11]:

"Veri sorumlusunun ücretsiz bir kurumsal e-posta hizmeti sunan açık kaynak kodlu Zimbra aracılığıyla ..... uzantılı kurumsal e-posta adreslerinin, Google (gmail) üzerinden yine aynı uzantıya sahip olarak kullanılıp kullanılamayacağı hususunda Kurumumuz görüşlerini talep eden yazısının incelenmesi neticesinde Kurul tarafından,

- *Google firmasına ait G-mail e-posta hizmeti altyapısının kullanılması durumunda gönderilen ve alınan e-postaların dünyanın çeşitli yerlerinde bulunan veri merkezlerinde tutulması söz konusu olacağından, böyle bir durumda kişisel verilerin yurt dışına aktarılmış olacağına ve veri sorumlularının söz konusu uygulamayı 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanununun (Kanun) "Kişisel verilerin yurt dışına aktarılması" başlıklı 9 uncu maddesi hükümlerine uygun olarak gerçekleştirmesine;*
- *"Server"ları yurt dışında bulunan veri sorumlularından/veri işleyenlerden temin edilen saklama hizmetlerinin de Kanunun 9 uncu maddesi hükümlerine uygun olarak gerçekleştirilmesine*

karar verilmiştir."

T.C. Sağlık Bakanlığı Uygulamaları ve Veri Güvenliği. T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından hizmete açılan Dr. e-Nabız Sistemi'nde COVID-19 pozitif tanısı alan veya temaslı olan risk grubu hastalar, "Randevu No" veya "e-Devlet Kullanıcı Bilgisi" ile e-Nabız sistemi üzerinden giriş yaparak görüntülü randevu alabilmektedir. Hekim girişi de benzer şekilde, Dr. e-Nabız üzerinden e-Devlet, Sağlık Bakanlığı kullanıcı adı ve şifresi veya e-imza ile sağlanmaktadır. Bir başka deyişle, tele sağlık hizmetinde veriler hiçbir şekilde yurt dışına aktarılmamakta, tüm kişisel sağlık verileri bakanlık bünyesindeki sunucularda kalmaktadır. Gerek 06.07.2020 tarih ve 30823 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Cumhurbaşkanlığı Genelgesindeki, gerekse özel nitelikli kişisel verilerin işlenmesine ilişkin 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanununda belirtilen kurallara uygun hareket edilmektedir.

Bilişim Teknolojileri Okuryazarlığı Sorunları. Bilişim teknolojilerine hâkim olmayan, teknoloji okuryazarlığı düşük olan kişilerin dahi COVID-19 pandemisinin desteklediği "eve kapanma" ve "işleri internet üzerinden devam ettirme" davranışları, daha önceden siber güvenlik konusunda bilgisi olmayan, teknolojik okuryazarlığı olmayan veya düşük olan kesimlerin en değerli kişisel verilerini internet üzerinden paylaşmalarına yol açmıştır. Gerek internet üzerinden paylaşılan verinin hacim olarak artması, gerek paylaşılan verinin mahremiyet seviyesinin yükselmesi, gerekse teknolojiye ilişkin bilgisi yüksek olmayan kesimlerin de internet üzerinden veri paylaşımı yapmaya yönlenmesi ile Avrupa genelinde siber suç oranlarında COVID-19 Pandemisi döneminde artış kaydedildiği Europol'ün Kasım 2020 tarihli raporunda ifade edilmiştir [12]. Benzer bir değerlendirme Interpol tarafından da yapılmış, Ağustos 2020 tarihli Interpol raporunda COVID-19 pandemisi döneminde siber saldırılarda yaşanan hızlı artışa dikkat çekilmiştir [13].

Sağlık Verilerine Yönelik Siber Güvenlik Tehditleri. COVID-19 döneminde özel olarak yaşanan siber saldırı artışları endişe vericidir. Ancak sağlık sektörüne yönelik siber saldırılar incelendiğinde, sektörün depolamakta olduğu verilerin kıymeti dolayısıyla yalnızca COVID-19 pandemisi döneminde değil, genel olarak siber saldırılara yoğun olarak maruz kaldığı görülmektedir. Almanya'nın Düsseldorf kentinde Eylül

2020'de bir hastanenin bilişim sistemlerinin siber saldırıya maruz kalması üzerine, hasta dosyalarına erişilememiş, hastalardan durumu ağır olanların civar hastanelere nakledilmesi gerekmiştir. Hastalardan birinin 30 kilometre ötedeki hastaneye nakledilmesini takiben hasta yaşamını kaybetmiştir. Olay sonrasında savcılık kasten adam öldürme suçundan soruşturma başlatmıştır [14]. Sağlık hizmetlerinde konu insan sağlığı ve yaşama hakkı olduğu için, güvenlik açıklarının telafi edilemez, para ile ölçülemez, nakde çevrilemez sonuçları olabilmektedir. Tüm bu örnekler, tele sağlık hizmeti sunumunda bilişim güvenliğinin önemini ortaya koymaktadır.

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

"Güvenliğin Sağlanması
Madde 37- *Herkesin, sağlık kurum ve kuruluşlarında güvenlik içinde olmayı bekleme ve bunu istemek hakları vardır.*
Bütün sağlık kurum ve kuruluşları, hastaların ve ziyaretçi ve refakatçi gibi yakınlarının can ve mal güvenliklerinin korunması ve sağlanması için gerekli tedbirleri almak zorundadırlar.
Tutuklu ve hükümlerin sağlık kurum ve kuruluşlarında muhafazaları ile ilgili özel mevzuat hükümleri saklıdır."

Yukarıdaki alıntı, Hasta Hakları Yönetmeliği'nin 37. maddesine aittir. Madde güvenliğin sağlanmasının bir hasta hakkı olduğunu düzenlemektedir. Hasta Hakları Yönetmeliği 1/8/1998 tarihli ve 23420 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe girdiğinde kastedilen güvenliğin, "fiziksel güvenlik"ten başkası olmadığı aşikardır.

Bununla birlikte, sağlık hizmeti sunumunda yeni bir dönem başlamış, COVID-19 pandemisi ile birlikte sağlıkta dijitalleşme hız kazanmıştır. Geldiğimiz noktada, hastalar için yalnızca fiziksel güvenliğin sağlanması yetmemekte, bilişim sistemlerinin siber saldırılara karşı güvence altına alınması önem kazanmaktadır. Bu konuda, sağlık hizmeti yararlanıcılarının da teknoloji okuryazarlıklarını geliştirmeleri, bilinçli davranmaları gerekmektedir.

Sağlık hizmeti sunucularının veri güvenliğine ilişkin gerekli tedbirleri alması ve sağlık hizmeti yararlanıcılarının da bilinçli hareket etmesi halinde, tele sağlık hizmetleri pandemi sonrasında da sağlık hizmetinde verimliliği ve devamlılığı sağlayacak bir sağlık hizmeti sunum modeli olarak hayatımızı kolaylaştırmaya devam edebilir.

KAYNAKÇA

1. UN (2020). SDG Indicators, Global indicator framework for the Sustainable Development Goals and targets of the 2030 Agenda for Sustainable Development https://unstats.un.org/sdgs/indicators/indicators-list/ Erişim Tarihi: 01.06.2020
2. World Health Organization. (2016). Global diffusion of eHealth: making universal health coverage achievable: report of the third global survey on eHealth. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/252529. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
3. Monaghesh, E., & Hajizadeh, A. (2020). The role of telehealth during COVID-19 outbreak: a systematic review based on current evidence. BMC Public Health, 20(1). https://doi.org/10.1186/s12889-020-09301-4
4. T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı (2019), Sürdürülebilir Kalkinma Amaçlari - Türkiye 2. Ulusal Gözden Geçirme Raporu 2019, "Ortak Hedefler için Sağlam Temeller"
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Elektif İşlemlerin Ertelenmesi ve Diğer Alınacak Tedbirler konulu yazı. https://shgmhastahakdb.saglik.gov.tr/Eklenti/36865/0/elektif-islemlerin-ertelenmesi-ve-diger-tedbirlerpdf.pdf Erişim 7.02.2020.
6. Langarizadeh M, Moghbeli F, Aliabadi A. Application of Ethics for Providing Telemedicine Services and Information Technology. Med Arch. 2017 Oct;71(5):351-355. doi: 10.5455/medarh.2017.71.351-355. PMID: 29284905; PMCID: PMC5723167.
7. Kon AA, Garcia M. Telemedicine as a tool to bring clinical ethics expertise to remote locations. HEC Forum. 2015 Jun;27(2):189-99. doi: 10.1007/s10730-015-9272-x. PMID: 26036433.
8. Parimbelli E, Bottalico B, Losiouk E, Tomasi M, Santosuosso A, Lanzola G, Quaglini S, Bellazzi R. Trusting telemedicine: A discussion on risks, safety, legal implications and liability of involved stakeholders. Int J Med Inform. 2018 Apr;112:90-98. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2018.01.012. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29500027.
9. T.H.F. Broens, R.M.H.A.H. in't Veld, M.M.R. Vollenbroek-Hutten, H.J. Hermens, A.T. van Halteren, L.J.M. Nieuwenhuis, Determinants of successful telemedicine implementations: a literature study, J. Telemed. Telecare 13 (2007) 303–309, http://dx.doi.org/10.1258/135763307781644951.
10. 06.07.2020 tarih ve 30823 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Cumhurbaşkanlığı Genelgesi. https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/07/20190706-10.pdf Erişim: 07.02.2020
11. Kişisel Verileri Koruma Kurulu'nun 31/05/2019 tarih ve 2019/ 157 sayılı kararı. https://www.kvkk.gov.tr/Icerik/5493/2019-157 . Erişim: 7.02.2021
12. Europol (2020). How COVID-19-related crime infected Europe during 2020. Europol. https://www.europol.europa.eu/publications-documents/how-covid-19-related-crime-infected-europe-during-2020 Erişim: 07.02.2021
13. Interpol (2020). Cybercrime: COVID-19 Impact. Interpol. https://www.interpol.int/News-and-Events/News/2020/INTERPOL-report-shows-alarming-rate-of-cyberattacks-during-COVID-19 Erişim: 07.02.2021
14. Reporter, G. S. (2020, September 18). Prosecutors open homicide case after cyber-attack on German hospital. The Guardian. https://www.theguardian.com/technology/2020/sep/18/prosecutors-open-homicide-case-after-cyber-attack-on-german-hospital Erişim : 08.02.2021

E-SAĞLIK UYGULAMALARININ GÖRME ENGELLİ VATANDAŞLAR İÇİN ERİŞİLEBİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Nedime Başak KIRÇIL ve Doç. Dr. Neşe ZAYİM

[1, 2] Akdeniz Üniversitesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi, Antalya, Türkiye
kircilbasak@gmail.com

Özet. Web erişilebilirliği, engelli bireylerin de engelli olmayan kişiler kadar internet ağına erişebilmeleri ve bu ağı etkili bir şekilde kullanabilmeleri durumudur. Bu çalışmanın amacı, Türkiye'deki e-Sağlık hizmetleri arasında en çok kullanılan e-Nabız ve MHRS uygulamalarının görme engelli bireyler için erişilebilirlik düzeyinin otomatik test araçları ile değerlendirilmesidir. Otomatik test araçları ile gerçekleştirilen değerlendirmeler sonucunda, e-Nabız'da WCAG 2.1 kriterlerinin yaklaşık %80'inin, MHRS'de ise yaklaşık %75'inin karşılandığı bildirilmiştir

Anahtar Kelimeler: erişilebilirlik, görme engelli, W3C, WAVE, Accessibility Insights for Web

Abstract. Web accessibility means that web can be accessed and used by people with disabilities just as effectively as people without any disabilities. The aim of this study is to evaluate the accessibility levels of the most commonly used e-Health applications in Turkey, e-Nabız and MHRS, via automatic tools, for people with visual disabilities. As a result of the assessments carried out with Evaluation Tools, it was reported that WCAG 2.1 criteria was met by approximately 80% in e-Nabız and 75% in MHRS.

Keywords: accessibility, visually impaired, W3C, WAVE, Accessibility Insights for Web

1 Genel Bilgiler

1.1 Web Erişilebilirliği

Web erişilebilirliği web sitelerinin, araçların ve teknolojilerin, engelli kullanıcılar tarafından kullanabilecek şekilde tasarlandığı ve geliştirildiği anlamına gelmektedir. Erişimi etkileyen tüm engelleri kapsamaktadır [1].

Erişilebilirlik yalnızca yasal nedenlerden değil, daha da önemlisi etik nedenlerden dolayı kritik bir öneme sahiptir. Web de dahil olmak üzere bilgi ve iletişim

teknolojilerine erişim, Türkiye'nin de taraf olduğu Birleşmiş Milletler Engellilerin Haklarına İlişkin Sözleşmesinde temel bir insan hakkı olarak tanımlanmaktadır [2].

Bir uygulamanın erişilebilir olarak hazırlanması için gereken teknik bilgiler, çözümler ve yönergeler mevcuttur, bunlar web standartlarını oluşturan kurumlar tarafından hazırlanmaktadır [3]. Web erişilebilirliği kılavuzlarının çeşitleri vardır ancak en önemlileri ISO 9241-151, ABD Rehabilitasyon Yasası'nın 508. Bölümü ve W3C tarafından geliştirilen Web İçeriği Erişilebilirlik Yönergeleridir [4].

Web erişilebilirlik değerlendirmesi, web'in engelli kişiler tarafından ne kadar iyi kullanılabileceğinin bir değerlendirmesidir [5]. Erişilebilirlik değerlendirmelerinde kullanılan yöntemler erişilebilirlik problemlerini belirlemek için kullanılan bilgilere göre farklılık göstermektedir. Bazı metotlar kullanıcı davranışlarının gözlemlerine, bazıları ise kullanıcılar veya değerlendiriciler tarafından ifade edilen görüşlere dayanmaktadır [6].

Erişilebilirlik değerlendirme yöntemlerinden biri olan otomatik test araçları, olası erişilebilirlik sorunlarının hızlı bir şekilde belirlenmesini sağlamaktadır. Otomatik test araçları, web site ve uygulamalarda tüm erişilebilirlik kriterlerini kontrol edemediği için sorunları tam olarak belirleyememektedir fakat problemlerin belirlenmesinde yardımcı olabilmektedir. Bu nedenle sorunların tam olarak belirlenebilmesi için manuel değerlendirmeye de ihtiyaç duyulmaktadır [7].

Uygunluk değerlendirmesi, bir web sitesinin ya da e-servisin erişilebilirlik standardına uygun olup olmadığını belirlemek için kapsamlı bir yaklaşımdır. Bu çalışmanın amacı, e-Sağlık hizmetlerinin, görme engelli bireyler için uluslararası erişilebilirlik kriterlerine uygunluğunu değerlendirmek ve test araçlarının performansını karşılaştırmaktır.

2 Yöntem

Değerlendirme tek bir uzman tarafından yapılmış olup Firefox ve Chrome uzantısı olan "WAVE" ve "Accessibility Insights for Web" otomatik araçları kullanılmıştır. WebAIM tarafından geliştirilen ve belirli bir web sayfasının erişilebilirliğini kontrol eden ücretsiz bir araçtır. Bir web sayfasına, kullanıcıların ve uzmanların olası erişilebilirlik sorunlarını kontrol etmesini sağlayan simgeler eklemektedir. Accessibility Insights for Web ise tek tek web sayfalarını kontrol eden, Chrome ve Microsoft Edge Insider için iki tür analiz sağlayan bir uzantıdır. WCAG 2.1 kılavuzlarının üç uyumluluk seviyesinin (A, AA ve AAA) başarı kriterleri değerlendirmeye dahil edilmiştir W3C, bir web sitesinin tüm web sayfaların değerlendirilmesinin mümkün olduğu durumlarda, örnekleme yöntemleri ile değerlendirilecek web sayfalarının seçimi yerine tüm web sitesinin değerlendirilmesini önermektedir [8]. Bu nedenle değerlendirilen e-Sağlık servisleri web sitelerinde örneklem seçimi yapılmamış, tüm anahtar web sayfaları ve alt sayfaları

değerlendirmeye dahil edilmiştir. Değerlendirilen e-Sağlık hizmetleri, kişisel sağlık kaydı sistemi olan e-Nabız ve Merkezi Hekim Randevu Sistemi (MHRS)'dir.

3 Bulgular

Yapılan değerlendirme sonucunda her iki test aracının e-Nabız ve MHRS için verdiği sonuçlar karşılaştırılmıştır. e-Nabız uygulamasının değerlendirme kapsamındaki 39 başarı kriterinden 8'ini karşılamadığı, MHRS'nin ise değerlendirme kapsamındaki 39 başarı kriterinden 10'unu karşılamadığı görülmüştür. WAVE'in e-Nabız uygulaması için bulduğu toplam hata sayısı 528 iken Accessibility Insights for Web'in bulduğu toplam hata sayısı 257'dir. En yakın sonuç Randevu sayfasında, en farklı sonuç ise Ana Sayfada alınmıştır. Her bir sayfa için WAVE, Accessibility Insights for Web'e göre daha fazla sayıda hata bildirmiştir.

Aynı şekilde, WAVE'in MHRS uygulaması için bulduğu toplam hata sayısı 355 iken Accessibility Insights for Web'in bulduğu toplam hata sayısı 407'dir. Ana Sayfa, Hakkımızda, Anket, Sıkça Sorulan Sorular ve Soru, Görüş ve Öneriler sayfalarında iki test aracı da aynı sayıda hata bulmuştur. Duyurular, Üye Giriş, Randevu Arama sayfalarında da hata sayılarının yakın olduğu görülmüştür.

4 Sonuç

Bu çalışmada, Türkiye'deki e-Sağlık uygulamalarından en çok kullanıcıya sahip olan e-Nabız ve MHRS web sitelerinin web içeriği erişilebilirliği değerlendirilmiştir. Değerlendirme, otomatik test araçları olan WAVE ve Accessibility Insights for Web ile gerçekleştirilmiştir. Kişilerin sağlık kayıtlarını görüntüleyebildiği e-Sağlık uygulamalarının değerlendirildiği benzer çalışmalarda olduğu gibi e-Nabız ve MHRS'nin de WCAG 2.1 erişilebilirlik kriterlerinin tamamını karşılamadığı söylenebilmektedir [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

Yapılan değerlendirmelerde iki uygulama için de 4 kriterde farklı sonuç alınmış olup değerlendirmede kullanılan test araçlarının genel olarak benzer sonuçlar verdiği söylenebilmektedir. Otomatik test araçlarının buldukları hata sayılarının ise oldukça farklı olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra e-Nabız'da WAVE daha fazla hata bulurken MHRS'de ise Accessibility Insights for Web daha fazla hata bildirmiştir. Otomatik test araçlarının değerlendirildiği çalışmalarda da belirtildiği üzere otomatik test araçlarının erişilebilirlik değerlendirmesinde yeterli olmadığı ve güvenilir sonuçlar alabilmek için manuel değerlendirme yönteminin de kullanılması gerektiği görülmüştür [16, 17, 18].

References

1. W3C, https://www.w3.org/WAI/fundamentals/accessibility-intro/, erişim tarihi 2020/05/16.

2. The United Nations. (2006). Convention on the Rights of Persons with Disabilities. Treaty Series, 2515,3.
3. Pekgöz. (2006). Web'de Erişilirlik, XHTML ve CSS (s. 1-5). İstanbul: Pusula Yayıncılık
4. Sohaib, O., & Kang, K. (2016). Assessing Web Content Accessibility of E-Commerce Websites for People with Disabilities. 25th International Conference on Information Systems Development. Katowice.
5. Harper, S., & Yesilada, Y. (2008). Web Accessibility: A Foundation for Research. Springer
6. Brajnik, G. (2008). Beyond Conformance: The Role of Accessibility Evaluation Methods. Springer, 63-80.
7. W3C, https://www.w3.org/WAI/test-evaluate/tools/selecting/, erişim tarihi: 2020/05/16.
8. W3C, https://www.w3.org/TR/WCAGEM/#step3, erişim tarihi: 2020/05/20.
9. Milne, L. R., Bennett, C. L., & Ladner, R. E. (2014). The Accessibility of Mobile Health Sensors for Blind Users. Journal on Technology and Persons with Disabilities, 166-175.
10. Bąkała, A. M., & Korczak, K. (2010). Accessibility of e-Health Services for People with Disabilities. Informatyka Ekonomiczna, 31-41.
11. Johansson, A. (2015). Patient Empowerment and Accessibility in e-Health Services. Accessibility Evaluation of a Mobile Web Site for Medical Records Online. Uppsala, Sweden: Uppsala University.
12. Youngblood, N. E., & Brooks, M. (2018). Website Accessibility: U.S. Veterans Affairs Medical Centers as a Case Study. SAGE Journals, 440-461.
13. Zeng, X., & Parmanto, B. (2004). Web Content Accessibility of Consumer Health Information Web Sites for People with Disabilities: A Cross Sectional Evaluation. Journal of Medical Internet Research, 6(2), e19.
14. Basdekis, I., Sakkalis, V., & Stephanidis, C. (2012). Towards an Accessible Personal Health Record. International Conference on Wireless Mobile Communication and Healthcare (s. 61-68). Kos Island, Greece: Springer.
15. Karavite, D., Goldberg, L., Rothberg, M., Freed, G., & Frontino, L. (2012). Accessible Designs for Personal Health Records: Project Report and Initial Findings. Accessible Personal Health Records: http://healthitaccess.wgbh.org/report.html adresinden alındı
16. Gohin, B., & Vinod, V. (2013). A Study on web accessibility in perspective of evaluation. International Review on Computers and Software, 2648-2654.
17. Alsaeedi, A. (2020). Comparing Web Accessibility Evaluation Tools and Evaluating the Accessibility of Webpages: Proposed Frameworks. MDPI.
18. Padure, M., & Pribeanu, C. (2020). Comparing Six Free Accessibility Evaluation Tools. Informatica Economică, 15-25.

PROPENSITY SKOR EŞLEŞTİRME YÖNTEMLERİNDE MAKİNE ÖĞRENMESİ ALGORİTMALARININ KULLANILMASI

Gülden Hakverdi[1[0000-0002-8078-0451]], Timur Köse[1[0000-0002-5238-9738]],

Cemil Çolak[2[0000-0001-5406-098X]]

[1] Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye
[2] Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, İnönü Üniversitesi, Malatya, Türkiye

gulden.hakverdi@ege.edu.tr, timur.kose@ege.edu.tr

USING OF MACHINE LEARNING ALGORITHMS IN PROPENSITY SCORE MATCHING METHODS

Abstract. Propensity score matching is widely used in medical literature. Propensity score; is the probability of assigning the individual to the treatment group depending on the covariates observed. Logistic regression analysis is used as the classical method for propensity score estimation. Alternatively, machine learning algorithms can be used. Heart failure data set from Kaggle database was used in this study. The aim of the study was to balance the units with and without cancer in terms of observed covariates. These covariates are; age, gender, hypertension, diabetes and mental health. In the first stage of study; Balance control of common variables was made. Then, propensity scores were estimated using logistic regression, random forest and generalized boosted model (gbm) algorithms. Caliper and nearest neighbor matching were made according to the scores obtained from these predictions. The results of the algorithms were evaluated with standardized mean differences and variance ratio. According to the standardized mean differences and variance ratio, the groups were balanced in terms of covariates.
R 3.6.3 program was used in all statistical analyses. According to the matching results, the results of all algorithms are similar. Only two cases did not match in caliper matching in the random forest algorithm.
As a result; machine learning algorithms can be used as an alternative to logistic regression analysis. These algorithms can be compared in large data sets.

Keywords: Heart Failure, Propensity Score, Matching, Machine Learning.

Özet. Propensity skor eşleştirmesi tıp literatüründe yaygın olarak kullanılmaktadır. Propensity skor; gözlenen ortak değişkenlere bağlı olarak bireyin tedavi grubuna atanma olasılığıdır. Propensity skor tahminlenmesinde klasik yöntem olarak lojistik regresyon analizi kullanılmaktadır. Buna alternatif olarak makine öğrenmesi algoritmaları kullanılabilir. Bu çalışmada Kaggle veri tabanından kalp yetmezliği veri seti kullanılmıştır. Çalışmada kanser olan ve olmayan birimlerin gözlenen ortak değişkenler bakımından dengelenmesi amaçlanmıştır. Bu ortak değişkenler; yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet ve mental sağlıktır. Çalışmada ilk olarak; ortak değişkenlerin denge kontrolü yapılmıştır. Sonrasında lojistik regresyon, rastgele orman (random forest) ve genelleştirilmiş boosted model (gbm) algoritmaları kullanılarak propensity skorları tahmin edilmiştir. Bu tahminlerden elde edilen skorlara göre kaliper ve en yakın komşu eşleştirmesi (nearest neighbor) yapılmıştır. Algoritmaların sonuçları standartlaştırılmış ortalama farklar ve varyans oranı ile değerlendirilmiştir. Standartlaştırılmış ortalama farklar ve varyans oranına göre ortak değişkenler bakımından gruplarda denge sağlanmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde R 3.6.3 programı kullanılmıştır. Eşleştirme sonuçlarına göre tüm algoritmaların sonuçları benzer çıkmıştır. Sadece random forest algoritmasında kaliper eşleşmesinde iki vaka eşleşmemiştir.
Sonuç olarak; makine öğrenmesi algoritmaları lojistik regresyon analizine alternatif olarak kullanılabilir. Büyük veri setlerinde bu algoritmalar karşılaştırılabilir.

Anahtar Kelime: Kalp Yetmezliği, Propensity Skoru, Eşleştirme, Makine Öğrenmesi.

1 Giriş

Gözlemsel çalışmalarda, vaka ve kontrol grupları arasında ortak değişkenler açısından büyük farklılıklar olabilir. Bu farklılıklar nedeniyle nedensel çıkarım yapmak zordur. Bu durumda, vaka ve kontrol grupları arasındaki gözlemlenen özelliklerin dağılımlarındaki farklılıkları dengelemek gerekir. Bireyin ortak değişkenleri göz önüne alındığında şartlı tedavi olasılığı olarak tanımlanan bir birey için propensity skoru, iki gruptaki ortak değişkenleri dengelemek ve böylece yanlılığı azaltmak için kullanılabilir [7,8]. Propensity skor tahminlemesinde kullanılan klasik yöntemlerden biri lojistik regresyon analizidir. Son yıllarda bu yönteme alternatif olarak makine öğrenmesi algoritmaları kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, çalışma gruplarındaki (vaka ve kontrol) bireyler arasındaki gözlemlenen ortak değişkenleri dengelemede klasik yöntemler ve makine öğrenmesi yöntemlerini kullanmaktır.

2 Yöntem

Çalışmada Kaggle makine öğrenmesi veri tabanından, kalp yetmezliği veri seti kullanılmıştır [2]. Sonuç değişkeni kanser (kanser olan ve olmayanlar) olup ortak

değişkenler; yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon ve akıl sağlığı varlığı olarak belirlenmiştir.

İlk aşamada; ortak değişken bakımdan vaka ve kontrol grupları arasında denge kontrolü omnibus test ile yapılmıştır [9]. İkinci aşamada; binary (ikili) lojistik regresyon, Random Forest ve GBM (genelleştirilmiş boosting machines) algoritmaları ile propensity skor tahminleri hesaplanmıştır. Üçüncü aşamada, vaka ve kontrol grupları kaliper ve en yakın komşu eşleştirmesi yöntemleri ile tahmin edilen propensity skorlarına göre 1:1 oranında eşleştirilmiştir [6]. Kaliper eşleştirme, birimlerin propensity skorları arasındaki fark belirli bir çapın içinde olduğu durumda vaka ve kontrol birimlerini eşleştirmektedir. En yakın komşu eşleştirmesi ise, propensity skorları arasındaki fark minimum olan birimleri eşleştirmektedir [6].

Son olarak; eşleştirme sonucunda ortak değişkenler bakımından dengenin sağlanıp sağlanmadığı standartlaştırılmış ortalama farklar ve varyans oranı metriklerine göre değerlendirilmiştir [1]. Algoritmaların performansı standartlaştırılmış ortalama farklar ve varyans oranı metriklerine göre değerlendirilmiştir. Standartlaştırılmış ortalama farklar <0.1 ise denge sağlanmıştır. Varyans oranı 2'den küçük olduğu durumda dengenin sağlandığını ifade etmektedir [1]. Tüm istatistiksel analizlerde R 3.6.3 programı kullanılmıştır.

3 Bulgular

Örneklem sayısı 1000 olan kalp yetmezliği veri setinde (949 kanser+51 kanser olmayan) olarak belirtilmiştir. Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet ve mental hastalık ortak değişkenlerine göre vaka ve kontrol eşleştirmesi yapılmıştır.Tablo1, 2 ve 3'te bu algoritmalara göre tahminlenen propensity skorlarla kaliper ve en yakın komşu eşleştirmesi verilmiştir. Buna göre tüm algoritmaların sonuçları benzer bulunmuştur. Sadece rastgele orman (random forest) algoritmasında kaliper eşleştirmesinde iki vaka eşleşmemiştir.

Tablo1. Lojistik Regresyon Analizine Göre Eşleştirme Sonuçları

	En Yakın Komşu		En Yakın Komşu ve Kaliper (0.25)		En Yakın Komşu ve Kaliper (0.1)	
	Kontrol	Vaka	Kontrol	Vaka	Kontrol	Vaka
Toplam	949	51	949	51	949	51
Eşleşen	51	51	51	51	51	51
Eşleşmeyen	898	0	898	0	898	0

Tablo2. Random Forest Algoritmasına Göre Eşleştirme Sonuçları

	En Yakın Komşu		En Yakın Komşu ve Kaliper (0.25)		En Yakın Komşu ve Kaliper (0.1)	
	Kontrol	Vaka	Kontrol	Vaka	Kontrol	Vaka
Toplam	949	51	949	51	949	51
Eşleşen	51	51	49	49	49	49
Eşleşmeyen	898	0	900	2	900	2

Tablo3. GBM Algoritmasına Göre Eşleştirme Sonuçları

	En Yakın Komşu		En Yakın Komşu ve Kaliper (0.25)		En Yakın Komşu ve Kaliper (0.1)	
	Kontrol	Vaka	Kontrol	Vaka	Kontrol	Vaka
Toplam	949	51	949	51	949	51
Eşleşen	51	51	51	51	51	51
Eşleşmeyen	898	0	898	0	898	0

Standartlaştırılmış ortalama farklar ortak değişkenler için <0.1 olarak elde edilmiştir. Varyans oranı ise <2 bulunmuştur. Ortak değişkenlerin herbirinde denge sağlanmıştır.

4 Tartışma ve Sonuç

Literatüre bakıldığında propensity skor tahminleme yöntemlerinde genelde lojistik regresyon kullanılmaktadır. Son yıllardaki çalışmalarda makine öğrenmesi algoritmalarına da yer verilmiştir [1,3,4]. Gelişen teknoloji ile birlikte büyük verilerin kulanımına bağlı olarak propensity skor tahminlemesinde makine öğrenmesi algoritmaları lojistik regresyon analizine alternarif olarak kullanılabilir. Kaliper ve en yakın komşu eşleştirmesi için tüm algoritmalar 1:1 oranında benzer şekilde eşleştirmiştir. Sadece random forest algoritmasında kaliper eşleştirmesinde iki vaka eşleşmemiştir. Ortak değişkenler bakımından her değişken için; standartlaştırılmış ortalama fark ve varyans oranı denge ölçütleri incelendiğinde tüm ortak değişkenler için denge sağlanmıştır.
Sonuç olarak, propensity skor eşleştirmesi vaka ve kontrol grupları arasında ortak değişken bakımından dengenin sağlanmasında etkili olmaktadır.

Kaynaklar

1. Zhang, Z., Kim, H. J., Lonjon, G., & Zhu, Y. (2019). Balance diagnostics after propensity score matching. Annals of Translational Medicine, 7(1), 16–16. https://doi.org/10.21037/atm.2018.12.10.
2. www.kaggle.com
3. Austin, P. C. (2014). A comparison of 12 algorithms for matching on the propensity score. Statistics in Medicine, 33(6), 1057–1069. https://doi.org/10.1002/sim.6004
4. Cannas, M., & Arpino, B. (2019). A comparison of machine learning algorithms and covariate balance measures for propensity score matching and weighting. Biometrical Journal, 61(4), 1049–1072. https://doi.org/10.1002/bimj.201800132
5. D'Agostino, R. B. (1998). Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. Statistics in Medicine, 17(19), 2265–2281. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19981015)17:19.
6. Guo, X. S., & Fraser, M. W. (2015). Propensity score analysis: Statistical methods and applications (2nd ed.). Thousand Oaks, CA:Sage Publications, Inc
7. Rosenbaum, P. R., & Rubin, D. B. (1983). The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. Biometrika, 70(1), 41–55. https://doi.org/10.1093/biomet/70.1.41
8. Rosenbaum, P. R., & Rubin, D. B. (1984). Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. Journal of the American Statistical Association, 79(387), 516–524. https://doi.org/10.1080/01621459.1984.10478078.
9. Hansen, B. B., & Bowers, J. (2008). Covariate balance in simple, stratified and clustered comparative studies. Statistical Science, 23(2), 219-236. doi:10.1214/08-STS254.

Convolutional Neural Networks for Classification of Colorectal Cancer on Whole Slide Images

M.Arda Temena[1+[0000−0002−1588−3016]], Ulas Isildak[1+[0000−0001−6497−6254]], and Ahmet Acar[1*[0000−0002−2478−8029]]

[1] Department of Biological Sciences, Middle East Technical University, 06800, Ankara, Turkey

[+] These authors contributed equally to this work.

[*] Correspondence: acara@metu.edu.tr

Abstract. Diagnosis of cancer is typically performed by medical pathologist visually inspecting hematoxylin and eosin (H&E) stained whole slide images. Although the early detection of various cancer types is crucial for a successful treatment, it is a challenging work due to inter- and intra-personal variability and it may often result in a disagreement between pathologists. Visual inspection of medical specimen is a well- established method for cancer diagnosis, but digital transformation is now inevitable fact, whereby conventional microscopic examinations with bare-eyes have been replaced by artificial learning (AI)- based digital pathology applications in last years. For this reason, AI-driven solutions are now helping to operate on biospecimen images mostly to assist pathologists. Moreover, deep learning-based diagnosis systems have showed a potential for reducing the cost and improving the accuracy. In this work, we aimed to develop a automated pipeline for colorectal cancer diagnoses by applying Convolutional Neural Network (CNN) based models to classify whole slide images in two classes, carcinoma and non-carcinoma. We included several previously developed deep learning classifiers in our pipeline, where a data set with more than 300 annotated and accessible whole-slide images for colorectal cancer will be used to evaluate model performances.

Keywords: Digital pathology · Deep learning · Colorectal cancer · Whole slide image

1 Introduction

Over the last few decades, advances in oncology have accelerated the demand for predictive assessments that enable the categorization and selection of patients for diagnosis and a specific treatment [2]. Although massively parallel next-generation sequencing (NGS and multi-omics approaches) has resulted in a dramatic expansion with regard to diagnostic testing and prognostic values [21, 22] it still relies on histopathological examinations under a microscope as a gold standard [10]. On the other hand, the developing area of pathology does not solely rely on conventional examinations under a light microscope. Rather,

digital technology shapes and enhances the workflows in pathology laboratories especially for diagnostics purposes in cancer by visualizing tumor slides with digital scanners [9]. In spite of numerous biomarkers that ease the choosing the best treatment option for cancer patients, the complexity and the timing of decision-making processes dramatically remains as an issue in clinical routine applications. Therefore, deep learning methods are now adopting available clinical data to extract hidden information for precision medicine. In particular, image data coming from digital scanners, called as whole-slide images (WSI), contains a great deal of information, enabling them ideal for analysis with deep learning methods [5].

As a general rule, every tumor specimen is subjected to an elaborate analysis by pathologists, validating the presence of cancerous tissue and they can also provide additional information such as grade and subtype. However, deep learning applications also approach or outperform human performance not only for subtyping and grading but also for further information to assist treatment options in oncology [17]. Prediction of genotype or expressional changes, survival prediction and response prediction are the most desired advanced applications of deep learning methods in digital pathology [5].

Normal cells transform into malignant cancer cells by oncogenic driver mutations, changing the cellular organization and behavior fundamentally. Such mutations introduce morphological differentiation in tissue such as size, shape and texture. Additionally, cancer cells also have a potential to alter the responses in surrounding non-malignant tissue formed by lymphocytes and fibroblasts [19, 16]. There are several studies that shows genetic alterations like MSI status, RAS proto-oncogenes and B-raf proto-oncogene can be detected by deep learning algorithms. As the prediction of the mutational profile of a tumor is crucial for targeted therapy, more training on larger data sets are needed and expected to strengthen the performance of these algorithms [13, 11]. Differentiation based on stromal abundance, vascular invasion, perineural invasion and change in neutrophil-to-lymphocyte ratio takes place in almost all solid tumors and survival can be deduced from those different biomarkers [5, 20]. Similarly, deep learning based some studies have demonstrated an improvement in overall survival prediction and prognosis depending on some biomarkers in patients with different cancers [3, 12].

In this study, we focus on developing a pipeline to automate the prediction of colorectal cancers from H&E stained WSIs. Particularly, we aimed to apply previously-developed convolutional neural network based classifiers on our dataset to evaluate their performances. Moreover, we will also employ different normalization strategies to investigate their role in effective cancer prediction.

2 Proposed Method

In this work, we aimed to deploy deep neural network based classifier in order to predict the label of slide image. Specifically, we aimed to perform a binary classification, where each sample is either classified as *negative* (0) or *positive*

(1) for colorectal cancer. In brief, our proposed method includes two main steps: (i) image processing, and (ii) convolutional neural network based classification.

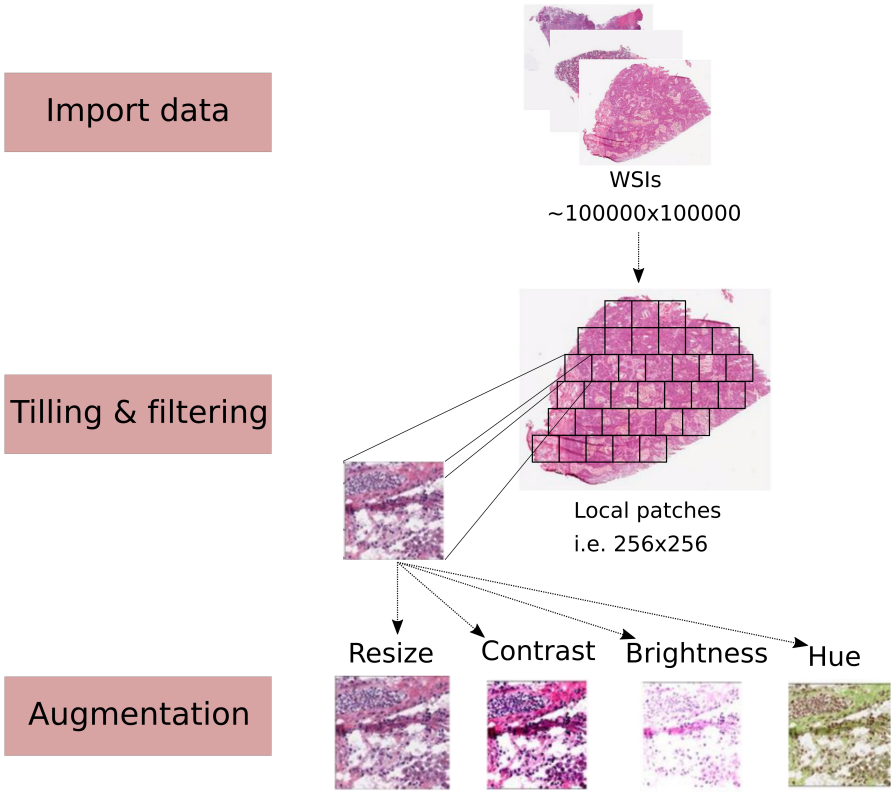


Fig. 1. Overview of main processing steps.

2.1 Image processing

Fig. 1 shows the overview of main processing steps. While whole slide images are extremely useful for machine learning pipelines in the detection and classification of various types of histological objects, they are typically multi-gigabyte images having a typical resolutions of 100, 000 × 100, 000 pixels. Moreover, they may contain different types of artifacts and may display morphological heterogeneity. These factors make the direct use of deep learning models on WSIs unfeasible. Therefore, some pre-processing steps should be performed prior to

applying deep learning algorithms. First, we extracted smaller non-overlapping square tiles (i.e., 256x256) from WSIs (as described in [4]). Importantly, we only considered tissue regions during tilling and ignored any regions corresponding non-tissue regions (e.g., background of the slide). Next, we performed image filtering and color normalization. Specifically, we filtered images containing artifacts, such as smudges, some pen marks and water droplets. Moreover, it is important for a deep learning model to be robust against color variability in staining. Therefore, we also performed color normalization [14].

2.2 Deep learning model

In this work, we aimed to develop a pipeline that can apply different deep learning based classifiers to diagnose colorectal cancer. Therefore, we included several previously developed convolutional neural network based classifier that can be used for the classification task. While some of these models were developed from scratch (such as [1, 6, 15]), some of them were developed for different purposes and configured to perform cancer prediction (such as Inception [7] and ResNet [8, 18]). Importantly, some of these models were not developed to perform binary classification. Thus, we configured those to perform binary classification. These models were used to as patch-level classifiers performing classification on individual patches, while the final slide-level classification will be obtained by combining the classification results of all the image patches.

To evaluate performances of different models, we used H&E stained histology images of colorectal cancer retrieved from The Cancer Genome Atlas (TCGA). The whole slide images were processed as described in Section 2.1. Then, we deployed different models on the patch-level images and examined the prediction performances of each model.

3 Future Perspectives

Although we aimed to generate with more than 300 annotated WSIs to be used to evaluate available models, it is important to note that the method presented in this paper has not yet been applied to our dataset. After having the independent dataset, the final model performances will be evaluated by using standard machine-learning evaluation metrics of accuracy, precision, recall, and F1 score and their 95% confidence intervals.

Computer-aided diagnosis is the main promise of digital transformation in pathology. Hundreds of images can be analyzed with digital scanners at the same time and thousands of them can be trained to determine the features for diagnosis, prognosis and even for a treatment response prediction. Even though these scanners are not commonly used in all clinical pathology labs, it is certain that the use will increase in coming years and digital pathology analysis based on deep learning algorithms are subsequently will take place in these labs to assist pathologists. In addition, personalized medicine will be established by integrating genomic data with many phenotypic features that are hidden in

the histopathology slides for better treatment options and beneficial predictive outputs.

References

1. AbdulJabbar, K., Raza, S.E., Rosenthal, R., Jamal-Hanjani, M., Veeriah, S., Akarca, A., Lund, T., Moore, D.A., Salgado, R., Al Bakir, M., Zapata, L., Hiley, C.T., Officer, L., Sereno, M., Smith, C.R., Loi, S., Hackshaw, A., Marafioti, T., Quezada, S.A., McGranahan, N., Le Quesne, J., Swanton, C., Jamal-Hanjani, M., Le Quesne, J., Hackshaw, A., Quezada, S.A., McGranahan, N., Rosenthal, R., Hiley, C.T., Veeriah, S., Moore, D.A., Bakir, M.A., Marafioti, T., Salgado, R., Ngai, Y., Sharp, A., Rodrigues, C., Pressey, O., Smith, S., Gower, N., Dhanda, H., Riley, J., Primrose, L., Martinson, L., Carey, N., Shaw, J.A., Fennell, D., Wilson, G.A., Birkbak, N.J., Watkins, T.B., Escudero, M., Stewart, A., Rowan, A., Goldman, J., Van Loo, P., Stone, R.K., Denner, T., Nye, E., Ward, S., Lim, E.L., Boeing, S., Greco, M., Litchfield, K., Nicod, J., Puttick, C., Enfield, K., Colliver, E., Campbell, B., Abbosh, C., Wu, Y., Skrzypski, M., Hynds, R.E., Georgiou, A., Sunderland, M.W., Reading, J.L., Peggs, K.S., Hartley, J.A., Gorman, P., Lowe, H.L., Ensell, L., Spanswick, V., Karamani, A., Biswas, D., Razaq, M., Beck, S., Huebner, A., Dietzen, M., Naceur-Lombardelli, C., Akther, M.A., Zhai, H., Kannu, N., Manzano, E., Bola, S.K., Ghorani, E., de Massy, M.R., Hoxha, E., Hatipoglu, E., Ogwuru, S., Chain, B., Price, G., Dubois-Marshall, S., Kerr, K., Palmer, S., Cheyne, H., Miller, J., Buchan, K., Chetty, M., Khalil, M., Ezhil, V., Prakash, V., Anand, G., Khan, S., Lau, K., Sheaff, M., Schmid, P., Lim, L., Conibear, J., Schwarz, R., Tugwood, J., Pierce, J., Dive, C., Brady, G., Rothwell, D.G., Chemi, F., Kilgour, E., Blackhall, F., Priest, L., Krebs, M.G., Crosbie, P., Nakas, A., Rathinam, S., Nelson, L., Ryanna, K., Tuffail, M., Bajaj, A., Brozik, J., Morgan, F., Kornaszewska, M., Attanoos, R., Adams, H., Davies, H., Carter, M., Lindsay, C.R., Gomes, F., Szallasi, Z., Csabai, I., Diossy, M., Aerts, H., Kirk, A., Asif, M., Butler, J., Bilanca, R., Kostoulas, N., MacKenzie, M., Wilcox, M., Busacca, S., Dawson, A., Lovett, M.R., Shackcloth, M., Feeney, S., Asante-Siaw, J., Gosney, J., Leek, A., Totten, N., Hodgkinson, J.D., Waddington, R., Rogan, J., Moore, K., Monteiro, W., Marshall, H., Blyth, K.G., Dick, C., Kidd, A., Lim, E., De Sousa, P., Jordan, S., Rice, A., Raubenheimer, H., Bhayani, H., Hamilton, M., Ambrose, L., Devaraj, A., Chavan, H., Begum, S., Mani, A., Kaniu, D., Malima, M., Booth, S., Nicholson, A.G., Fernandes, N., Wallen, J.E., Shah, P., Danson, S., Bury, J., Edwards, J., Hill, J., Matthews, S., Kitsanta, Y., Rao, J., Tenconi, S., Socci, L., Suvarna, K., Kibutu, F., Fisher, P., Young, R., Barker, J., Taylor, F., Lloyd, K., Light, T., Horey, T., Papadatos-Pastos, D., Russell, P., Lock, S., Gilbert, K., Lawrence, D., Hayward, M., Panagiotopoulos, N., George, R., Patrini, D., Falzon, M., Borg, E., Khiroya, R., Ahmed, A., Taylor, M., Choudhary, J., Shaw, P., Janes, S.M., Forster, M., Ahmad, T., Lee, S.M., Herrero, J., Carnell, D., Mendes, R., George, J., Navani, N., Scarci, M., Bertoja, E., Stephens, R.C., Hoogenboom, E.M., Holding, J.W., Bandula, S., Naidu, B., Langman, G., Robinson, A., Bancroft, H., Kerr, A., Kadiri, S., Ferris, C., Middleton, G., Djearaman, M., Patel, A., Ottensmeier, C., Chee, S., Johnson, B., Alzetani, A., Shaw, E., Lester, J., Summers, Y., Califano, R., Taylor, P., Shah, R., Krysiak, P., Rammohan, K., Fontaine, E., Booton, R., Evison, M., Moss, S., Novasio, J., Joseph, L., Bishop, P., Chaturvedi, A., Doran, H., Granato, F., Joshi, V., Smith, E., Montero, A., Swanton, C., Yuan, Y.: Geospatial immune variability

illuminates differential evolution of lung adenocarcinoma. Nature Medicine **26**(7), 1054–1062 (2020). https://doi.org/10.1038/s41591-020-0900-x

2. Bera, K., Schalper, K.A., Rimm, D.L., Velcheti, V., Madabhushi, A.: Artificial intelligence in digital pathology — new tools for diagnosis and precision oncology. Nature Reviews Clinical Oncology **16**(11), 703–715 (2019). https://doi.org/10.1038/s41571-019-0252-y, https://doi.org/10.1038/s41571-019-0252-y
3. Courtiol, P., Maussion, C., Moarii, M., Pronier, E., Pilcer, S., Sefta, M., Manceron, P., Toldo, S., Zaslavskiy, M., Le Stang, N., Girard, N., Elemento, O., Nicholson, A.G., Blay, J.Y., Galateau-Sallé, F., Wainrib, G., Clozel, T.: Deep learning-based classification of mesothelioma improves prediction of patient outcome. Nature Medicine **25**(10), 1519–1525 (2019). https://doi.org/10.1038/s41591-019-0583-3, https://doi.org/10.1038/s41591-019-0583-3
4. Dimitriou, N., Arandjelović, O., Caie, P.D.: Deep Learning for Whole Slide Image Analysis: An Overview. Frontiers in Medicine **6**(November), 1–7 (2019). https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00264
5. Echle, A., Rindtorff, N.T., Brinker, T.J., Luedde, T., Pearson, A.T., Kather, J.N.: Deep learning in cancer pathology: a new generation of clinical biomarkers. British Journal of Cancer **124**(4), 686–696 (2021). https://doi.org/10.1038/s41416-020-01122-x, https://doi.org/10.1038/s41416-020-01122-x
6. Gecer, B., Aksoy, S., Mercan, E., Shapiro, L.G., Weaver, D.L., Elmore, J.G.: Detection and classification of cancer in whole slide breast histopathology images using deep convolutional networks. Pattern Recognition **84**, 345–356 (2018). https://doi.org/10.1016/j.patcog.2018.07.022, https://doi.org/10.1016/j.patcog.2018.07.022
7. Golatkar, A., Anand, D., Sethi, A.: Classification of Breast Cancer Histology Using Deep Learning. Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics) pp. 837–844 (2018)
8. Graham, S., Vu, Q.D., Raza, S.E.A., Azam, A., Tsang, Y.W., Kwak, J.T., Rajpoot, N.: HoVer-Net: Simultaneous Segmentation and Classification of Nuclei in Multi-Tissue Histology Images. arXiv (2019)
9. Griffin, J., Treanor, D.: Digital pathology in clinical use: where are we now and what is holding us back? Histopathology **70**(1), 134–145 (jan 2017). https://doi.org/https://doi.org/10.1111/his.12993, https://doi.org/10.1111/his.12993
10. Jansen, I., Lucas, M., Savci-Heijink, C.D., Meijer, S.L., Marquering, H.A., de Bruin, D.M., Zondervan, P.J.: Histopathology: ditch the slides, because digital and 3D are on show. World Journal of Urology **36**(4), 549–555 (2018). https://doi.org/10.1007/s00345-018-2202-1, https://doi.org/10.1007/s00345-018-2202-1
11. Kather, J.N., Krisam, J., Charoentong, P., Luedde, T., Herpel, E., Weis, C.A., Gaiser, T., Marx, A., Valous, N.A., Ferber, D., Jansen, L., Reyes-Aldasoro, C.C., Zörnig, I., Jäger, D., Brenner, H., Chang-Claude, J., Hoffmeister, M., Halama, N.: Predicting survival from colorectal cancer histology slides using deep learning: A retrospective multicenter study. PLoS Medicine (2019). https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002730
12. Kather, J.N., Pearson, A.T., Halama, N., Jäger, D., Krause, J., Loosen, S.H., Marx, A., Boor, P., Tacke, F., Neumann, U.P., Grabsch, H.I., Yoshikawa, T., Brenner, H., Chang-Claude, J., Hoffmeister, M., Trautwein, C., Luedde, T.: Deep learning can

predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer. Nature Medicine (2019). https://doi.org/10.1038/s41591-019-0462-y
13. Kim, R.H., Nomikou, S., Dawood, Z., Jour, G., Donnelly, D., Moran, U., Weber, J.S., Razavian, N., Snuderl, M., Shapiro, R., Berman, R.S., Coudray, N., Osman, I., Tsirigos, A.: A Deep Learning Approach for Rapid Mutational Screening in Melanoma (2019). https://doi.org/10.1101/610311
14. Magee, D., Treanor, D., Crellin, D., Shires, M., Smith, K., Mohee, K., Quirke, P.: Colour normalisation in digital histopathology images. Optical Tissue Image Analysis in Microscopy, Histopathology and Endoscopy: OPTIMHisE pp. 100–111 (2009)
15. Morkunas, M., Treigys, P., Bernatavičiene, J., Laurinavičius, A., Korvel, G.: Machine learning based classification of colorectal cancer tumour tissue in whole-slide images. Informatica (Netherlands) **29**(1), 75–90 (2018). https://doi.org/10.15388/Informatica.2018.158
16. Mueller, M.M., Fusenig, N.E.: Friends or foes — bipolar effects of the tumour stroma in cancer. Nature Reviews Cancer **4**(11), 839–849 (2004). https://doi.org/10.1038/nrc1477, https://doi.org/10.1038/nrc1477
17. Niazi, M.K.K., Parwani, A.V., Gurcan, M.N.: Digital pathology and artificial intelligence. The Lancet Oncology **20**(5), e253–e261 (may 2019). https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30154-8, https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30154-8
18. Pinckaers, H., Bulten, W., van der Laak, J., Litjens, G.: Detection of prostate cancer in whole-slide images through end-to-end training with image-level labels. arXiv pp. 1–8 (2020)
19. Schneider, G., Schmidt-Supprian, M., Rad, R., Saur, D.: Tissue-specific tumorigenesis: context matters. Nature Reviews Cancer **17**(4), 239–253 (2017). https://doi.org/10.1038/nrc.2017.5, https://doi.org/10.1038/nrc.2017.5
20. Templeton, A.J., McNamara, M.G., Šeruga, B., Vera-Badillo, F.E., Aneja, P., Ocaña, A., Leibowitz-Amit, R., Sonpavde, G., Knox, J.J., Tran, B., Tannock, I.F., Amir, E.: Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis (2014). https://doi.org/10.1093/jnci/dju124
21. Yalcin, G.D., Danisik, N., Baygin, R.C., Acar, A.: Systems biology and experimental model systems of cancer. Journal of Personalized Medicine **10**(4) (2020). https://doi.org/10.3390/jpm10040180, https://www.mdpi.com/2075-4426/10/4/180
22. Zehir, A., Benayed, R., Shah, R.H., Syed, A., Middha, S., Kim, H.R., Srinivasan, P., Gao, J., Chakravarty, D., Devlin, S.M., Hellmann, M.D., Barron, D.A., Schram, A.M., Hameed, M., Dogan, S., Ross, D.S., Hechtman, J.F., DeLair, D.F., Yao, J., Mandelker, D.L., Cheng, D.T., Chandramohan, R., Mohanty, A.S., Ptashkin, R.N., Jayakumaran, G., Prasad, M., Syed, M.H., Rema, A.B., Liu, Z.Y., Nafa, K., Borsu, L., Sadowska, J., Casanova, J., Bacares, R., Kiecka, I.J., Razumova, A., Son, J.B., Stewart, L., Baldi, T., Mullaney, K.A., Al-Ahmadie, H., Vakiani, E., Abeshouse, A.A., Penson, A.V., Jonsson, P., Camacho, N., Chang, M.T., Won, H.H., Gross, B.E., Kundra, R., Heins, Z.J., Chen, H.W., Phillips, S., Zhang, H., Wang, J., Ochoa, A., Wills, J., Eubank, M., Thomas, S.B., Gardos, S.M., Reales, D.N., Galle, J., Durany, R., Cambria, R., Abida, W., Cercek, A., Feldman, D.R., Gounder, M.M., Hakimi, A.A., Harding, J.J., Iyer, G., Janjigian, Y.Y., Jordan, E.J., Kelly, C.M., Lowery, M.A., Morris, L.G.T., Omuro, A.M., Raj, N., Razavi, P., Shoushtari, A.N., Shukla, N., Soumerai, T.E., Varghese, A.M., Yaeger, R., Coleman, J., Bochner, B., Riely, G.J., Saltz, L.B., Scher, H.I., Sabbatini, P.J.,

Robson, M.E., Klimstra, D.S., Taylor, B.S., Baselga, J., Schultz, N., Hyman, D.M., Arcila, M.E., Solit, D.B., Ladanyi, M., Berger, M.F.: Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. Nature Medicine **23**(6), 703–713 (2017). https://doi.org/10.1038/nm.4333, https://doi.org/10.1038/nm.4333

Sağlık Alanındaki Türkçe Doğal Dil İşleme Çalışmalarına Bir Bakış — *A Quick Look at Turkish Natural Language Processing in Health*

Ozan Akçay[1][0000-0002-4296-7960], Elif Çalık[2][0000-0002-9203-7550], Oğuz Dicle[3][0000-0001-5269-4903]

[1] Dokuz Eylül Üniversitesi, Biyomühendislik Doktora Programı, İzmir
[2] Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Bilgisayar Mühendisliği Doktora Programı, Ankara
[3] Dokuz Eylül Üniversitesi, Medikal İnformatik Anabilim Dalı, İzmir
ozan.akcay@gmail.com

Özetçe. Bu çalışmada 2000 yılından beri sağlık alanında yapılmış Türkçe doğal dil işleme (DDİ) çalışmalarındaki eğilimler incelendi. Bu amaçla konuyla ilgili tezler ve yayınlar, ulusal ve uluslararası önde gelen bilimsel indekslerinde tarandı ve belirlenen kriterlere uyan 28 tanesi araştırmaya dahil edildi. Bu yayınlar, yayın türü ve amacı, DDİ yöntemi, ortaya çıkan ürünün kullanım alanı gibi özelliklerine göre tasnif edilerek listelendi ve bu liste üzerinden tanımlayıcı istatistik yardımı ile bir çözümleme yapıldı. Ulaşılan bulgular ışığında, alanda yapılan çalışmaların günün genel DDİ trendlerine uymakla birlikte yeterli olgunluğa ulaşmadığı, yayın sayısının fazla olmadığı, ancak sayının ve çeşitliliğin artmakta olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Türkçe, Doğal Dil İşleme, Sağlık, Trend Analizi.

Abstract. In this study, trends in Turkish natural language processing (NLP) studies conducted in health domain since 2000 were examined. For this purpose, theses and publications related to the subject were scanned in leading national and international scientific indexes and 28 of them that met the required criteria were included in the study. These publications were classified and listed according to their features such as the type and purpose of the publication, NLP implementation methodology, and the area of use of the resulting product, then an analysis was made with the help of descriptive statistics over this list. In the light of the findings, it was concluded that the studies in the field does not reach sufficient maturity, although they are in line with the general NLP trends of the day, the number of publications is not high, but their quantities and varieties are increasing.

Keywords: Turkish, Natural Language Processing, Health, Trends' Analysis.

1 Giriş

Günümüzde kişiler veya kurumlar arası iletişimin, bilimsel veya günlük hayattaki bilgi üretimi ve iletiminin büyük çoğunluğu halen anlatı formunda yapılmaktadır.

Sağlık alanında da, üretilen bilgilerin çoğunluğu metin şeklinde düzenlenerek, bilimsel yayınlar aracılığıyla paylaşılmakta, hastaya özgü klinik not ve izlemler düz yazı olarak veritabanlarında saklanmaktadır. Bu form, insanlar için bile anlaşılması zahmetli ve zaman alan, makineler içinse üzerinde uygun tekniklerle işleme yapılıp dönüştürülmeksizin değerlendirilmesi ve kullanılması mümkün olmayan bir karakter yığını niteliğindedir. Yapay zeka uygulamalarının bir alt başlığı olan doğal dil işleme (DDİ) , serbest metin formundan, yapılandırılmış veri modeline uygun bilgi çıkarma ve işleme tekniklerine verilen genel addır.

Sağlık alanındaki DDİ çalışmaları, büyük miktardaki biyomedikal verinin işlenmesine dayalı bilgi keşfi, yapılandırılmış rapor üretimi, klinik karar destek sistemleri, ilaç etkinlik araştırmaları, sağlıkta kalite yönetimi, halk sağlığı uygulamaları ve salgın hastalık takibi, kanıta dayalı tıp uygulamaları, kişiselleştirilmiş sağlık uygulamaları vb pek çok alana doğrudan ve dolaylı katkı sağlamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, sağlık alanında 2000 yılından günümüze kadar yapılmış olan Türkçe DDİ çalışmalarındaki eğilimleri belirlemek, böylece, hangi yıllarda hangi konuların çalışıldığını, yapılan bu çalışmalarda kullanılan DDİ yöntemleri ve kullanım alanlarını ortaya koymaktır.

2 Yöntem

Üzerinde arama yapılan kaynaklar, tezler için YÖK tez merkezi [1], diğer yayınlar için, Web of Science (WOS) indeksleri (SCI-EXPANDED, CPCI-S, BKCI-S, ESCI), Association for Computing Machinery yayın indeksi [2], Uluslararası Elektrik-Elektronik Mühendisleri Odası (IEEE) yayın indeksi [3], Elsevier yayınevi veritabanı [4], Springer yayınevi veritabanı [5], ResearchGate indeksi [6] ve Dergi Park veritabanı [7] olarak seçildi.

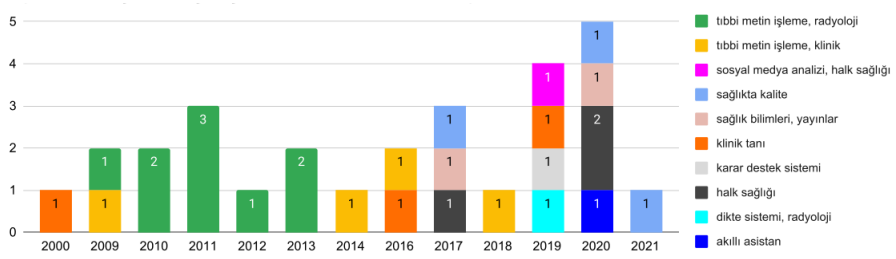
Veritabanlarındaki yayınların mümkün olanlarında tam metin, olmayanlarında başlık, özet ve anahtar sözcükler alanlarında yapılacak arama için, yayınların İngilizce özetlerinin de mutlaka bulunması gerekliliği göz önüne alınarak şu şekilde bir arama cümleciği belirlendi: *Turkish AND ("natural language processing" OR "information retrieval" OR "text processing")*

Belirlenen arama kriteri doğrultusunda erişilen yayınlar üç aşamalı bir değerlendirmeye tabi tutuldu. Birinci aşamada; yayınların başlığı, özeti ve yöntemi ele alınarak konuyla ilişkisi belirlendi ve ilişkisiz sonuçlar değerlendirme dışı bırakıldı. İkinci aşamada, yayın adı, yayın dili, yazar adı, yazar diploma alanı, DDİ açısından yayının konusu ve uygulama yöntemi, yayında yapılan çalışmanın kullanım alanı, ortaya çıkan yazılımın/ürünün açık erişimli olup olmadığı, çalışmanın yapıldığı kurum, şehir ve yayınlandığı platform ve yayın türü belirlenerek farklı kaynaklardan bulunan aynı sonuçlar tekil bir şekilde listelendi. Üçüncü aşamada ise bu liste üzerinde alana özgü tanımlayıcı kesitsel bir çözümleme gerçekleştirildi.

3 Bulgular

YÖK veritabanında yapılan arama 255 sonuç döndürdü. Diğer bilimsel indekslerde ise, IEEE'den 368 adet, ACM'den 1062 adet, Elsevier'den 1727 adet, Springer'den 1240 adet, PubMed'ten 8 adet, WOS'tan 268 adet ve Dergipark'tan 156 adet yayına ulaşıldı. Tüm bu sonuçlardan, *Türkçe için yapılmış* ve *sağlık alanına özgü* olması kriterlerine uygun olduğu belirlenen, tezler dahil toplam 28 adedi araştırmaya dahil edildi.

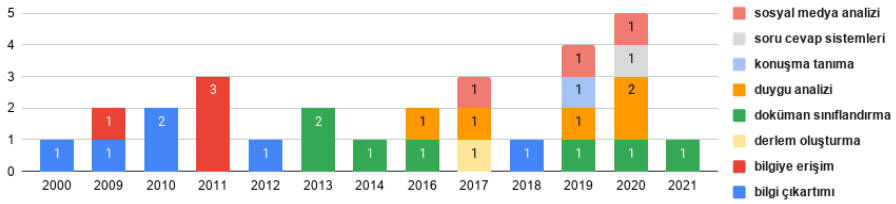
Araştırma kapsamına alınan yayınların %35,7'si (*n=10*) *tez* [8, 10, 12, 15, 16, 18, 21, 27-29], %35,7'si (*n=10*) *bildiri* [9, 13, 14, 17, 19, 20, 22, 24, 26, 31] ve %28,6'sı (*n=8*) ise *makale*dir [11, 23, 25, 30, 32-35]. Yayın sayılarının yıllara göre dağılımı incelendiğinde geçmiş son 3 yılda sürekli artış olduğu ve en çok 2020 yılında (*%17,9; n=5*) yapıldığı, ve çoğunlukla İngilizce dilinde (*%67,9; n=19*) yayınlandığı izlendi.



Şekil 1. Sağlık alanındaki Türkçe DDİ çalışmalarında çözüm önerisi sunulan alanların yıllara göre yayın sayılarının dağılımı

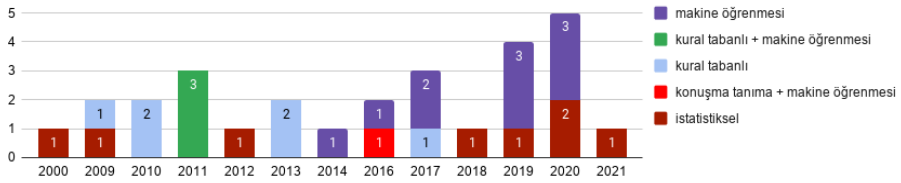
Yapılan çalışmaların hedeflenen kullanım alanlarına göre dağılımları incelendiğinde %32,1 (*n=9*) ile *radyoloji alanındaki tıbbi metinlerin işlenmesi* konusunun [9, 11-18] öne çıktığı, bunu %14,3 (*n=4*) ile *klinikte tıbbi metin işleme*nin takip ettiği [10, 19, 21, 25] gözlemlendi (Şekil-1).

Uygulama amacına göre ele alındığında ise, %25,0 (*n=7*) oranıyla en çok *doküman sınıflandırma* konusunun çalışıldığı [17-19, 21, 27, 30, 35], bunu %21,4 (*n=6*) ile *bilgi çıkartımı*nın [8, 10-12, 16, 25] ve %17,9 (*n=5*) ile *duygu analizi*nin [20, 22, 26, 32, 34] takip ettiği görüldü (Şekil-2).



Şekil 2. Sağlık alanındaki Türkçe DDİ çalışmalarında uygulama amacına göre yıllar içindeki yayın sayılarının dağılımı

Çalışmalar, uygulanan DDİ yöntemine göre ele alındığında ise yayınların %50,0'sinde (*n=14*) *makine öğrenmesi* yönteminin [13-15, 19-23, 27-30, 33, 34], %28,6'sında (*n=8*) istatistiksel yöntemlerin [8, 10, 16, 25, 26, 31, 32, 35], %32,1'inde (*n=9*) *kural tabanlı* yöntemlerin [9, 11-15, 17, 18, 24], (tek başına veya diğer yöntemlerle karşılaştırma yapmak amacıyla birlikte) kullanıldığı izlendi (Şekil-3). Bununla birlikte, ilgilenilen 10 tezden 3 tanesinin [12, 15, 18] (*%30,0*) aynı adla yayına dönüştüğü (1 makale, 2 bildiri) ve 2 tanesinin de konusu açısından ele alındığında tez yazarının sonradan yayınladığı bir çalışmaya kaynak sağladığı gözlemlendi [10, 21]. Yapılan yayınlardan, sadece bir tanesinde (*%3,6*) o çalışma için derlenmiş veya çalışmanın sonucu olarak ortaya çıkarılmış veri kümesinin, doğrudan



Şekil 3. Sağlık alanındaki Türkçe DDİ çalışmalarında kullanılan algoritmik yönteme göre yıllar içindeki yayın sayılarının dağılımı

erişilebilir olarak paylaşımı yapılmış [24].

4 Tartışma

Elde edilen bulgular ışığında şu önermelerde bulunulabilir:

- Bu alanda yapılan çalışmaların çoğunluğu genel sınıflandırma yöntemleri kullanılarak, metinlerdeki özgün bilgiye erişmek veya metinleri istenen kriterlere göre tasnif etmek amacıyla yapılmış. Bunun nedeni, sınıflandırma algoritmalarının, uzaklık ölçümü veya varlık adı saptama gibi yöntemlerle, dilden ve uzmanlık alanından görece bağımsız bir şekilde sonuç çıkartabilmeleridir. Böylece, Türkçe metinler üzerinde ve fakat *özellikle* Türk dilinin yapısına göre geliştirilmiş olmayan algoritmalar aracılığıyla sonuçlar alınabilmektedir. Ne var ki, elde edilen başarım düzeyi uygulama alanı için tartışmaya açıktır.
- Sağlık alanındaki DDİ çalışmalarında kullanılması amacıyla oluşturulmuş Türkçe tıp terimleri listesi veya sözlüğünün eksikliğinin yanında, alana özgü Türkçe ontoloji ve leksikon oluşturma çalışmalarının da halen beklenen nicelikte olmadığı, kolaylıkla erişilebilir ve kullanılabilir bir dağıtım yöntemi veya uygun veri yapısı formunda kullanıma sunulmadığı gözlemlendi.
- Bununla ilişkili olarak, yayınlarda konu edinilen yöntem ve yazılımların başarımının sınanması için genellikle o çalışmaya özgü oluşturulmuş veri kümesi ve derlemlerin de, yayınla birlikte, hem yapısının hem de içeriğinin açık kaynaklı bir şekilde erişime açılması beklenmektedir. Ancak, gerek gerçek hasta kayıtları içeren tıbbi verilere erişim izinlerinin alınma zorluğu, gerekse bu kayıtların kullanıma hazırlanması için geçmesi gereken ön işleme süreçlerinin emek yoğun bir nitelik taşıması nedeniyle, aynı zamanda bu verilerin konu uzmanları tarafından

makineler tarafından okunabilir uygun anotasyonlarının yapılmış olması ve nicelik bakımından da yeterli miktarlarda bulunmaların gerekliliği gibi zorluklar yüzünden, sayıları halen alanın ihtiyacını karşılamaktan çok uzaktadır.

- Tez dışındaki yayınların çoğunluğunun bildiri niteliğinde olması ve yapılan tezlerin de sadece %10,0'unun makale olarak yayınlanmış olması, yapılan çalışmaların yeterli olgunluğa erişemediğinin bir göstergesi olarak yorumlanarak halen bu konuda yeterince araştırma ve yayın yapılmamış olduğunu düşündürmektedir.
- Son 5 yılda, çözüm önerileri sunulan ilgi alanlarındaki çeşitliliğin artmış olduğu görülüyor. Son yıllardaki trendin önceden üzerinde sıklıkla çalışılan hastane içindeki hizmetleri konu edinen klinik ve radyoloji gibi klasik alanlardan uzaklaşarak, kişisel sağlık asistanı ve sosyal medya analizi üzerinden halk sağlığı takibi, ve duygu analizi üzerinden sağlıkta kalite gibi hastane dışını veya sonrasını konu edinen alanlara doğru kaydığı görülmektedir.
- DDİ yöntemi olarak, istatistiksel yöntemler bütün zamanlarda denenmiş. Bunun yanında, yıllar geçtikçe kural tabanlı yöntemler yerine, makine öğrenmesine dayalı yöntemlerin tercih edildiği görülmektedir.
- Uygulama amacına göre, önceden yapılan çalışmaların neredeyse yalnızca bilgiye erişim ve bilgi çıkartımı üzerine olduğu, ama son yıllarda bunun da çeşitliliğinin arttığı, duygu ve sosyal medya analizinin yükselen trendler olduğu söylenebilir. Bilgi çıkartımı ve doküman sınıflandırma konuları çalışılmaya devam edilecektir, ancak en az çalışılan konulardan olan derlem oluşturma işinin artan ihtiyaçla beraber ileride daha çok gündeme geleceği öngörülmektedir.
- Listelenen yayınların yarısından çoğunluğunun İngilizce dilinde yapılmış olması, hatta Türkiye dışındaki araştırmacıların da çalışmalarına rastlanıyor olunması, konunun bilimsel alanda rağbet gören bir başlık olduğunu göstermektedir. Bu durum, yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçların evrensel açıdan tartışılabilir ve paylaşılabilir olduğunu da göstermesi açısından önemlidir.

5 Sonuç

Sağlık alanında Türkçe DDİ konusunda yapılan çalışmaların henüz yeterli olgunluğa ulaşmadığı, yeni çalışmalarda kullanılabilir veri setleri ve derlemlerin istenen sayıda bulunmadığı, alanda yapılan çalışmaların günün genel DDİ trendlerine uymakla birlikte yeterli olgunluğa ulaşmadığı görülmekle birlikte son yıllarda alandaki potansiyelin ve ihtiyacın fark edildiği, yapılan çalışmalarda sayıca artış olduğu ve bu konuya gösterilen ilginin daha da artacağı öngörülmektedir.

Kaynakça

1. Yükseköğretim Kurulu Yayın ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı Ulusal Tez Merkezi, https://tez.yok.gov.tr/ , son erişim 2021/2/21.
2. The ACM Digital Library, https://dl.acm.org/ , son erişim 2021/2/21.
3. IEEE Xplore Digital Library, https://ieeexplore.ieee.org/ , son erişim 2021/2/21.

4. Elsevier yayınevi bilimsel yayınlar veritabanı, https://www.sciencedirect.com/ , son erişim 2021/2/21.
5. Springer Nature yayınevi bilimsel yayınlar veritabanı, https://link.springer.com/ , son erişim 2021/2/21.
6. ResearchGate bilimsel sosyal ağı, https://www.researchgate.net/ , son erişim 2021/2/21.
7. TÜBİTAK ULAKBİM Dergi Sistemleri, https://dergipark.org.tr/ , son erişim 2021/2/21.
8. Külekci, M.O.: An intelligent diagnostic system from the clinical narratives in Turkish, Master's thesis, Boğaziçi University, Istanbul, (2000).
9. Berber, T., Alpkoçak, A.: Mamografi raporları için mantıksal bilgi erişim sistemi-A boolean information retrieval system for mammography reports. 14th National Biomedical Engineering Meeting, Izmir, doi: 10.1109/BIYOMUT.2009.5130275, (2009).
10. Oğuz B.: Metin madenciliği teknikleri kullanılarak kulak burun boğaz hasta bilgi formlarının analizi, Yüksek Lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi, Antalya, (2009).
11. Soysal, E., Cicekli, I., Baykal, N.: Design and evaluation of an ontology-based information extraction system for radiological reports. Computers in Biology and Medicine, 40(11-12), pp.900-911, doi: 10.1016/j.compbiomed.2010.10.002, (2010).
12. Soysal, E.: Ontology based information extraction on free text radiological reports using natural language processing approach, Master's thesis, METU, Ankara, (2010).
13. Hadımlı, K., Yöndem, M.T.: October. Information retrieval from Turkish radiology reports without medical knowledge. In International Conference on Flexible Query Answering Systems (pp. 210-220). Springer, Berlin, Heidelberg, doi: 10.1007/978-3-642-24764-4_19, (2011).
14. Hadimli, K. Yöndem, M.T.: Two alternate methods for information retrieval from Turkish radiology reports. In Computer and Information Sciences II (pp. 527-532). Springer, London, doi: 10.1007/978-1-4471-2155-8_67, (2011).
15. Hadımlı, K.: Processing Turkish radiology reports, Master's thesis, METU, Ankara, (2011).
16. Deniz, O., 2012. Ontology based text mining in Turkish radiology reports Master's thesis, METU, Ankara, (2012).
17. Kocatekin, T., Ünay, D.: Türkçe radyoloji raporlarında metin madenciliği-Text mining in radiology reports, 21st Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU), pp. 1-4, Haspolat, Istanbul/Turkey, doi: 10.1109/SIU.2013.6531400, (2013).
18. Kocatekin, T.: Text mining in Turkish radiology reports. Master's thesis, Bahcesehir University, Istanbul, (2013).
19. Arifoğlu, D., Deniz, O., Aleçakır, K. Yöndem, M.: CodeMagic: semi-automatic assignment of ICD-10-AM codes to patient records. In Information Sciences and Systems 2014 (pp. 259-268). Springer, Cham, doi: 10.1007/978-3-319-09465-6_27, (2014).
20. Halfon, S., Oktay, E.A., Salah, A.A.: Assessing affective dimensions of play in psychodynamic child psychotherapy via text analysis. In International workshop on human behavior understanding (pp. 15-34). Springer, Cham, doi: 10.1007/978-3-319-46843-3_2, (2016).
21. Parlak, B.: Classification of medical documents according to diseases, Master's thesis, Anadolu University, Eskişehir, (2016).
22. Ceyhan, M., Orhan, Z., Domnori, E.: Health service quality measurement from patient reviews in Turkish by opinion mining. In CMBEBIH 2017 (pp. 649-653). Springer, Singapore, doi: 10.1007/978-981-10-4166-2_97, (2017).
23. Küçük, E.E., Yapar, K., Küçük, D., Küçük, D.: Ontology-based automatic identification of public health-related Turkish tweets. Computers in biology and medicine, 83, pp.1-9, doi: 10.1016/j.compbiomed.2017.02.001, (2017).

24. Demir, M.Ç., Sulubulut, M.K., Aral, A.: Sağlık bilimleri Türkçe derlemi. Proceedings of the 11th Turkish National Software Engineering Symposium (UYMS 2017), Alanya/Turkey, October 18-20, (2017).
25. Yolcular, B.O., Bilge, U., Samur, M.K.: Extracting association rules from Turkish otorhinolaryngology discharge summaries, Bilişim Teknolojileri Dergisi, 11(1), pp.35-42, doi: 10.17671/gazibtd.319690, (2018).
26. Orhan, Z., Mercan, M., Gökgöl, M.K.: A new digital mental health system infrastructure for diagnosis of psychiatric disorders and patient follow-up by text analysis in turkish. In International Conference on Medical and Biological Engineering (pp. 395-402). Springer, Cham, doi: 10.1007/978-3-030-17971-7_59, (2019).
27. Bardız, A.: Turkish medical text parsing and classification. Master's thesis, Galatasaray University, Istanbul, (2019).
28. Kurbaloğlu, R.A.: Twitter verisi ile Türkiye'de influenza trendlerinin takibi. Yüksek lisans tezi, Bahçeşehir Üniversitesi, (2019).
29. Uslu, Z.G.: Sesli tıbbi raporların yazıya dönüştürülmesi. Yüksek lisans tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, (2019).
30. Parlak, B., Uysal, A.K.: On classification of abstracts obtained from medical journals. Journal of Information Science, 46(5), pp.648-663, doi: 10.1177/0165551519860982, (2020).
31. Uğurlu, Y., Karabulut, M., Mayda, İ.: COVID-19 hakkındaki soruları cevaplayan bir akıllı sanal asistan-A smart virtual assistant answering questions about COVID-19. In 2020 4th International Symposium on Multidisciplinary Studies and Innovative Technologies (ISMSIT) (pp. 1-6). IEEE, doi: 10.1109/ISMSIT50672.2020.9254350, (2020).
32. Özçift, A.: Medical sentiment analysis based on soft voting ensemble algorithm. Yönetim Bilişim Sistemleri Dergisi, 6(1), pp.42-50, (2020).
33. Öztürk, A., Durak, Ü., Badıllı, F.: Twitter verilerinden doğal dil işleme ve makine öğrenmesi ile hastalik tespiti. Konya Mühendislik Bilimleri Dergisi, 8(4), pp.839-852, doi: 10.36306/konjes.650150, (2020).
34. Silahtaroğlu, G., Baykal, E., Canbolat, Z.N.: Weekly emotional changes amidst covid-19: turkish experience. Ekonomi İşletme ve Maliye Araştırmaları Dergisi, 2(3), pp.280-304, doi: 10.38009/ekimad.825285, (2020).
35. Kurban, H.: Metin madenciliği ile tıbbi tedavi alanlarının yakınlıklarının ölçülmesi. Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi, (21), pp.518-526, doi: 10.31590/ejosat.833199, (2021).

PERFORMANCE OF MACHINE LEARNING ALGORITHMS FOR THE DIFFERANTIAL DIAGNOSIS OF DEMENTIA

Erva Sümeyra Kırat[1][0000-0001-9917-2571], Celal Şener[1], Adil Alp Koçak[1], Oğuz Dicle[1], Pembe Keskinoğlu[1][0000-0002-3459-1828]

Dokuz Eylul University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Informatics

Abstract. Today, with technological developments, data can be stored and accessed digitally in medicine and health, as in many other fields. These developments have increased the amount of data that can be stored and processed. At this point, data mining has come into play. Data mining is the process of revealing meaningful information by processing large-scale data, finding unknown relationships and creating models based on this prediction. In the field of health, data mining is mostly used in improving decision support systems, controlling and directing administrative purposes. In the field of health using machine learning techniques, there are mostly studies for DSS. In this study, some of the machine learning techniques will be used for differential diagnosis of dementia and non-dementia. Demantia can be defined as the progressive loss of cognitive functions such as orientation, memory, perception, attention, judgment, and reality assessment at a rate that disrupts daily life activity. Machine learning is the general name for computer algorithms that model a problem to achieve the highest performance according to the data of the problem. Some of the machine learning techniques are: k-nearest neighbor are the naive Bayesian classifier, decision trees, logistic regression, k-means, support vector machines and artificial neural networks. Our aim in this study is to evaluate the performance of machine learning techniques on the demographic characteristics of individuals over 65 years of age with machine learning techniques, their high accuracy discrimination with the results obtained from risk assessments and neurocognitive tests on the group without dementia and dementia. It is thought that our study can be used in different areas of health care (primary care, telemedicine, etc.) as a support system in clinical decisions.

Keywords: Machine Learning, Differantial Diagnosis, Dementia

1 INTRODUCTION

On present, with the information systems and technological developments, as in many other fields, data can be stored and accessible in digital media in the field of medicine and health. Developing computer technology and databases have increased the amount of data that can be stored and processed. Data mining is the process of revealing meaningful information by processing large-scale data, finding unknown relationships and creating models based on this prediction [1].

Data mining evaluation process; data collection, data cleaning and transformation of data in different formats, model building and evaluation of model performances [2].Analytically in the field of health; between different classes, data mining practice is mostly applied in improving clinical decision support and controlling and steering administrative purposes. In a data mining application, the dataset being studied is large. If the data set being studied is small and does not contain latent relationships, a result similar to the results of classical statistical data analysis is obtained with data mining.

Machine learning is the general name for computer algorithms that model a problem to achieve the highest performance according to the data of the problem. Some of the machine learning methods; k-nearest neighbor are the naive Bayesian classifier, decision trees, logistic regression, k-means, support vector machines and artificial neural networks. Some of these methods are prediction and estimation, some are clustering and some are classification [3]. Machine learning algorithms are examined in two categories as supervised and unsupervised learning methods. In the field of health using machine learning techniques, there are mostly studies for DSS [4-6].

1.1 Support Vector Machine

The support vector machine (SVM) is a controlled classification algorithm that is capable of separating data into two or more classes with mechanisms of separating linearly in two-dimensional space, planar in three-dimensional space and hyperplanar in multi-dimensional space. The separation of a data set classified using a support vector machine with a single line is called linear separation [7]. The best nonlinear performance is obtained from SVM functions. SVM is effective in high dimensional spaces when the number of dimensions is higher than the number of samples. Training points are used in the decision function ("support vectors"). Different kernel functions can be used for the versatile decision function.

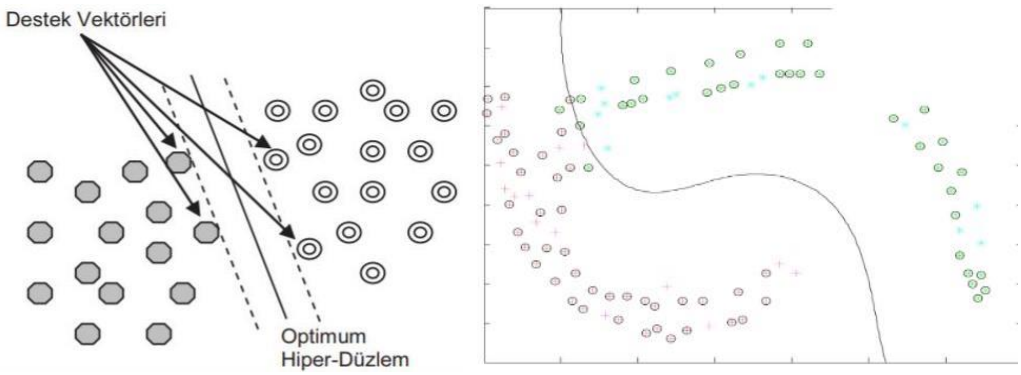


Figure 1. Graphical representation of linear and nonlinear support vectors

Artificial neural networks (ANNs) are structures that can learn the relationship between a set of input and output variables through an iterative learning process. These networks use simple computational operations such as addition and multiplication, but can solve complex, nonlinear problems. Once the network has been properly trained, it is used to predict the result variable based on the independent dataset with minimal changes. The main components of ANNs are neurons that are organized in layers and fully connected to the next layer by a set of weights. Each ANN consists of an input layer, an output layer, and at least one hidden layer. The simplest form of ANN is called perceptron. As a perceptron, each input is multiplied by a corresponding weight and then summed up by a mathematical function called "neuron activation." Another function then calculates the output. ANNs are a set of layers created by aggregating predictions [8].

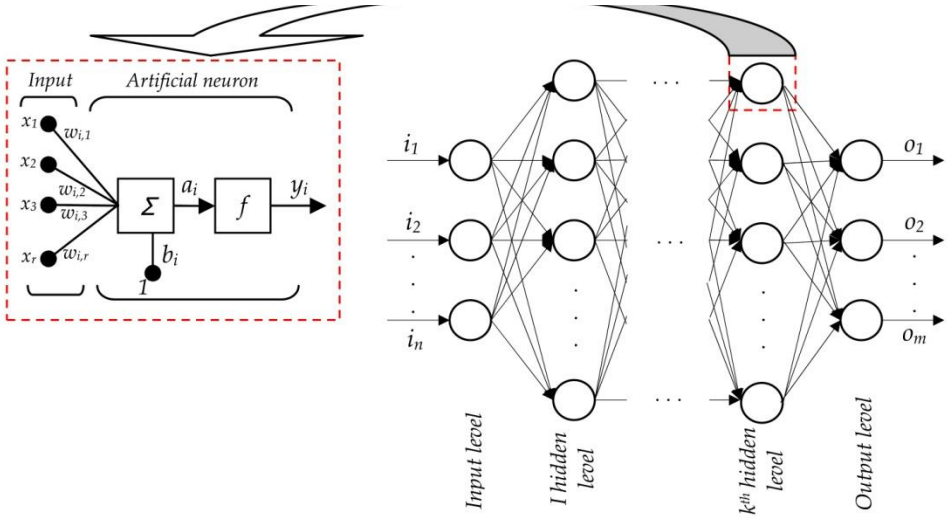


Figure 2. Artificial neural cell structure and structure of multilayer artificial neural network https://www.analyticsvidhya.com/blog/2016/03/introduction-deep-learning-fundamentals-neural-networks/

Decision trees are constructed by analyzing a set of training examples for which the class labels are known. They are then applied to classify previously unseen examples. If trained on high-quality data, decision trees can make very accurate predictions.

1.2 Random Forest

Random Forest (RF) is a method that produces many classifiers and collects their results. RF will create multiple classification and regression (CART) trees, each searching through original training data, trained and a randomly selected subset of input variables to determine division. They are binary decision trees built by repeatedly dividing the data on a node into sub-nodes, starting with the root node containing the entire learning instance. Each tree in RF will give a vote for some X entry, then the output of the classifier is determined by the majority vote of the trees. The difference of Random Forest from traditional classification and regression trees is that it creates a large number of decision trees and makes an evaluation by combining these trees. RF can handle high dimensional data and use multiple trees in the community. It is an effective method for predicting missing data [9].

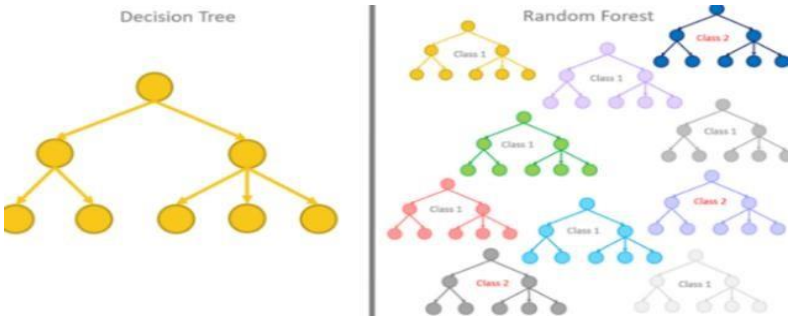


Figure 3. Decision tree and random forest

https://zcognition.com/algorithms/machine-learning-algorithms-for-beg

1.3 Naive Bayes

Naive Bayes is a predictive and descriptive classification algorithm that analyzes the relationship between the target variable and the independent variables [10]. Naive Bayes does not perform well when applied to databases with lots of continuous data. Therefore, dependent or independent variables that contain continuous values should be categorized. Calculates how many times each output occurs in the learning set during the learning of the model. This value found is called the priority probability. It also finds the occurrence frequency of each independent variable and dependent variable combination. These frequencies are used in estimation by combining with priority probabilities [10].

While applying machine learning models, data is divided into traning and test sets. In one part of the data, models are trained and in the other part the model's predictions are developed on the test data set. The choice of training and test sets can affect the prediction of models. In the validation method, some of the training sample are used for validation. Cross validation technique has been developed to deal with this problem.

1.4 Cross Validation Technique

The basic idea of cross validation is to separate the model assembly and adjustment process from the model evaluation process by using separate data sets for each [11]. Rather than requiring new data on its own, cross validation works by dividing an existing data set into non-overlapping "training" and "test" parts, fitting the candidate model to the old one and evaluating the latter for its accuracy in predicting. This process of splitting, training and estimation is often iterated several times in the same dataset to obtain a combined or average measure of accuracy between different arbitrary segments of the data. Various possible errors in cross validation experiments are well known: If these errors are avoided, cross validation generally works well for comparison between single feature methods and in some cases for multi-feature methods [12].

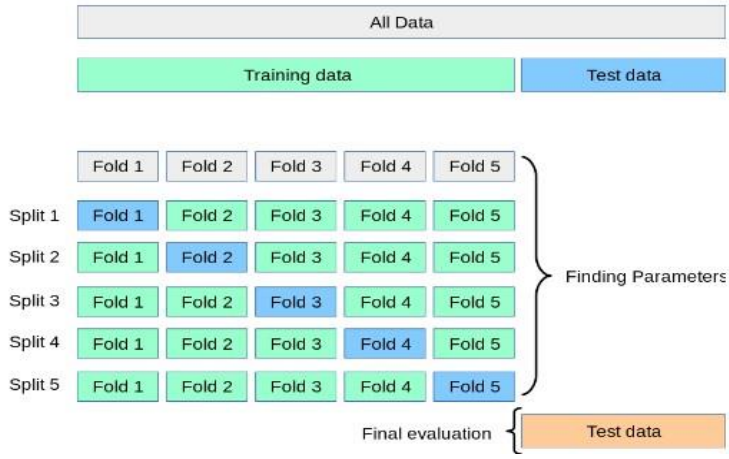


Figure 4. Cross validation technique
https://morioh.com/p/a071ab33635c

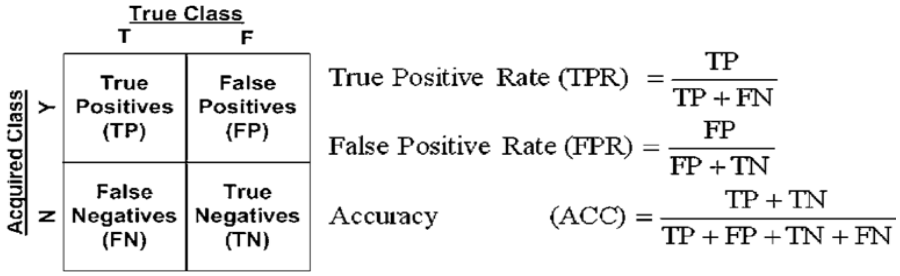


Figure 5.Confusion matrix and ratios

F1: For a given class, certainty is defined as the ratio of the number of observations correctly assigned by a classifier to the number of observations.

In this study, some of the machine learning techniques described above will be used differential diagnosis between dementia and non-dementia.

Demantia can be defined as the progressive loss of cognitive functions such as orientation, memory, perception, attention, judgment, and reality assessment at a rate that disrupts daily life activity. WHO predicts that by 2030 there will be approximately 70 million people with dementia. The most known is Alzheimer Disease (50-60%) and others; vasculer demantia, Lewy bodies and frontotemporal dementia. General risk factors for dementia; age, female gender, low education, nutrition-obesity, genetics, lack of social relationships, smoking, and depression, hypertension, physical inactivity, diabetes, heavy alcohol consumption, air pollutants [14].

2 OBJECTİVE

In this study, the performance of support vector machine, decision tree, random forest, naive bayes, artificial neural network for differential diagnosis of machine learning techniques for the differential diagnosis of dementia in a real patient database (n = 491) was evaluated. The reason for choosing support vector machine, decision tree, random forest, naive bayes models: For SVM, when the number of dimensions is greater than "n", for DT, in categorical data and for NB, on the condition of independence of variables, they perform well, but for RF these performance criteria are not required. The data set does not have these features. In addition, data completeness and standardization are good. It was chosen to test these assumptions for machine learning algorithms. The performance criteria of the methods used in a situation such as dementia database, which has a variety of data of machine learning techniques, are evaluated and superiorities are discussed. The main questions of the research:

1. Can dementia and non-dementia group be distinguished with high accuracy with the results obtained from demographic characteristics, risk assessments and neurocognitive cognitive tests of individuals over 65 years of age with machine learning techniques?
2. What are the performances of machine learning techniques according to the data set characteristics analyzed?
3. How are the performances of machine learning methods according to classical multivariate (logistic regression) analysis test scores?

3 METHOD

The answers to the above questions were sought in the database of the TÜBİTAK Project numbered SBAG-HD-145 (106S131). Necessary permission has been obtained for the use of project data.

Characteristics of the data: This database includes demographic characteristics of 491 elderly people aged 65 and over, disease information in their history and depression scale score, Mini Mental Test (MMSE) score and dementia diagnosis variables according to neurologist diagnosis. The Turkish validity and reliability study of the MMSE test used was applied [15].
There are both categorical and continuous variables in the database. The target variable to be predicted is the presence and absence of dementia.

Categorical Variables: Gender, marital status, occupation, the elder's own income, chronic disease, cardiovascular disease, hypertension, diabetes, cholesterol, cerebrovascular disease, COPD, musculoskeletal disease, osteoporosis, gastrointestinal system, cancer, neurodegenerative disease, psychiatric disease, organ failure is a head injury.

Numerical Variables: MMSE score, age, years of education, Barthell index score, geriatric depression score.

Data analysis: Descriptive analysis of all variables to be included in the model was performed. Categorical data were presented as descriptive with frequency and percentage distributions, numerical variables with mean deviation in parametric condition and median (minimum-maximum value) in nonparametric condition.

Machine learning methods were applied using the orange 3.27.1 program and the cross validation (10 fold = 7 training, 3 test sets) technique. If the larger the training set, the model learns better and the ratio between training and testing also varies with the total "n" and number of features. Ideally, 20-30% is recommended for the test set [16]. Model results were evaluated by sensitivity (recall), PPV (precision), AUC.

4 RESULTS

The average age of the 491 elderly in the database is 71.8 ± 6.5 years. Other sociodemographic and health features are shown in Table 1 below.

Table 1. Sociodemographic and health features of the elderly by dementia status

Features	dementia (yes)	dementia (no)
Gender	N (%)	N (%)
man	14 (7.0)	186 (93.0)
Woman*	50 (17.2)	241 (82.8)
Lonely life		
not alone	57 (13.2)	375 (86.8)
alone	7 (11.7)	52 (88.1)
Work		
no	63 (13.6)	400 (86.4)
yes	1 (3.6)	27 (96.4)
Own income		
no	23 (17.2)	111 (82.8)
yes	41 (11.5)	316 (88.5)
occupation		
No*	61 (18.1)	276 (81.9)
yes	3 (1.9)	151 (98.1)
Chronic disease		
no	5 (6.1)	77 (93.9)
Yes*	59 (14.4)	350 (85.6)
Cardiovasculer disease (CaVD)		
no	42 (11.3)	330 (88.7)
yes*	22 (18.5)	97 (81.5)
Hypertension		
no	26 (11.5)	201 (88.59
yes	38 (14.4)	226 (85.6)

Diabetes		
no	53 (13.2)	349 (86.8)
yes	11 (12.4)	78 (87.6)
cerebrovasculer disease (CeVD)		
no	49 (10.6)	414 (89.4)
Yes*	15 (53.6)	13 (46.4)
Chronic obstructive pulmonary disease		
no	56 (12.6)	389 (87.4)
yes	8 (17.8)	37 (82.29

*dementia, the group with significantly higher

The prevalence of dementia is higher in women, the elderly who do not have a occupation, those with cardiovascular, serovascular, neurological diseases, and those with any chronic diseases (**Table 1**).

Table 2. Years of education, disability, depression and MMSE scale scores in the elderly with and without dementia

	Dementia yes Median (min-max)	**Dementia no Median (min-max)**
Education(years)	0 (0-11)	5 (0-17)
Barthell score	80 (0-100)	100 (0-100)
Depretion score	7 (1-14)	3 (0-14)
MMSE score	15 (0-28)	26 (10-30)

The elderly with dementia had higher ages, years of education, barthel score, depression score and MMSE score were significantly lower ($p < 0.001$ for all five variables).

The socio-demographic variable, chronic diseases and test scores in the tables above were taken as features in machine learning models.

Performance of Machine Learning Techniques

Table 3. Test results of machine learning techniques

Sampling type:	**10-folds Cross Validation**			**Scores**	
Method	**AUC**	**CA**	**F1**	**Precision**	**Recall**
Tree	0,779	0,912	0,907	0,906	0,912
SVM	0,928	0,916	0,905	0,908	0,914
Random Forest	0,954	0,927	0,923	0,922	0,927

Neural Network	0,943	0,927	0,922	0,924	0,927
Naive Bayes	0,944	0,900	0,906	0,916	0,900

Considering the areas under the curve and the accuracy rates, it was determined that the other four methods, except the decision tree, showed high and similar performance, and the performance of the decision tree was not very sufficient for differential diagnosis.

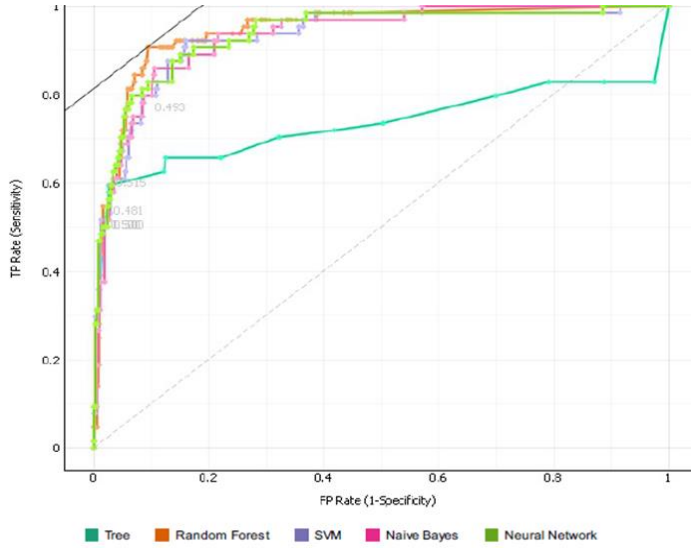
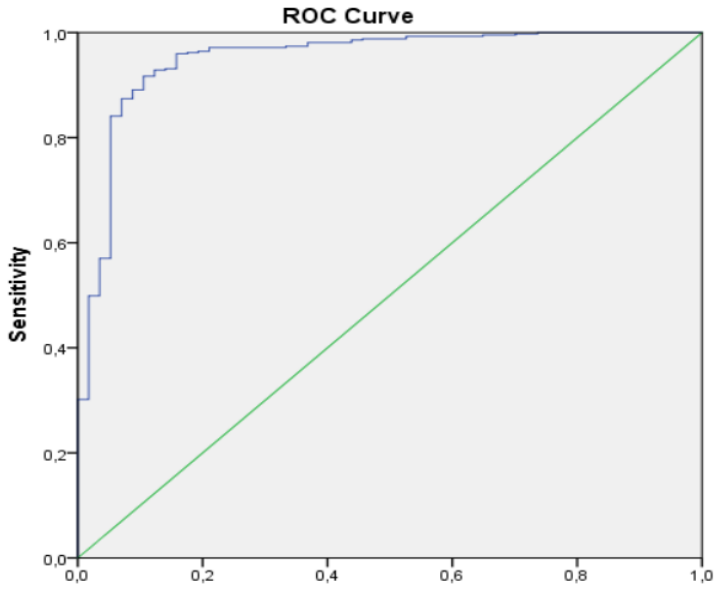


Figure 6. ROC curves for machine learning techniques

Classical multivariate logistic regression (LR) analysis was modeled with variables in machine learning methods and probabilities were recorded for each "n". The area under the ROC curve (0.951) obtained with LR-probabilities was found to be similar to the machine learning techniques area (Fig.7)



Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Predicted probability

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,951	,017	,000	,917	,984

Figure 7. ROC curve and statistics with classical logistic regression analysis probabilities

5 DISCUSSION AND CONCLUSION

In this study, the performance of supervised machine learning techniques in a database with n=491 and k = 20 variables in the field of health was investigated. The data consists of data for the diagnosis of dementia, including demographic, disease information and neurocognitive test results of the elderly 65 years and older.

There are no missing observations in the database. Standardization in data collection, recording and application of tests has been controlled at a high level. Data were collected by creating standard methods, the same practitioners. The performance of machine learning methods has also been found to be very high. The sensitivities of the methods vary between 0.89 and 0.92.

In the literature, the performance of machine learning techniques, including demographic characteristics and neurocognitive test scores, was found to be high, similar to our study [17,18].

This study is the lowest estimate of the performance of the decision tree algorithm. It has been reported that good performances have been achieved in decision trees with categorical characteristics other than the C4.5 method. The recently developed C4.5 method of decision tree methods provides a limited solution to this problem. The data set in this study includes categorical and continuous data [19].

Another issue that affects the performance of Decision Trees is that for data containing categorical variables with a different number of levels, information acquisition in Decision Trees is biased in favor of more level attributes. Since categorical variables are usually at two levels in our dataset, we believe that this does not affect the performance of the decision tree, continuous variables can contribute to the result [20].

The differential diagnosis of dementia was achieved at a rate of 90% by using machine learning algorithms including demographic and health history and neurocognitive tests in our study. If this diagnosis rate can be increased above 95% with other laboratory and imaging techniques, it is thought that it can be used in different areas of health care (primary health care, telemedicine, etc.) as a support system for clinical decisions.

REFERENCES

1.Bhatla N, Jyoti K. (2012). An analysis of heart disease prediction using different data mining techniques. International Journal of Engineering Research & Tecnology, 1(8), 1–4.)

2.Tang, Z., MacLennan, J.”Data Miningwith Sql Server 2005”, Wiley, 2005.

3.Garry Choy, MD, MBA, Omid Khalilzadeh, MD, MPH, Mark Michalski, MD, Synho Do, PhD, Anthony E. Samir, MD, MPH, Oleg S. Pianykh, PhD, J. Raymond Geis, MD, Pari V. Pandharipande, MD, MPH, James A. Brink, MD, and Keith J. Dreyer, DO, PhD, Current Applications and Future Impact of Machine Learning in Radiology, Radiology. August 2018; 288(2): 318–328.

4.Ashenafi Zebene Woldaregay, MSc,Eirik Årsand, PhD,Taxiarchis Botsis, PhD,David Albers, PhD,Lena Mamykina, PhD and Gunnar Hartvigsen, PhD, Data-Driven Blood Glucose Pattern Classification and Anomalies Detection: Machine-Learning Applications in Type 1 Diabetes, J Med Internet Res. 2019 May; 21(5)

5.Ikechukwu Ohu, PhD, Paul Kummannoor Benny, Steven Rodrigues, and Jestin N. Carlson, MD, Applications of machine learning in acute care research, J Am Coll Emerg Physicians Open. 2020 Oct; 1(5): 766–772.

6.Paolo Fusar-Poli, Dominic Stringer, Alice M. S. Durieux, Grazia Rutigliano, Ilaria Bonoldi, Andrea De Micheli and Daniel Stahl, Clinical-learning versus machine-learning for transdiagnostic prediction of psychosis onset in individuals at-risk, Transl Psychiatry. 2019; 9: 259.

7.Cortes C., Vapnik V. (1995): "Support-vector networks", Machine Learning, Cilt 20, No. 3,s.273., 2001).

8.Bolfazl Mollalo, Kiara M. Rivera ve Behzad Vahedi, Artificial Neural Network Modeling ofNovel Coronavirus (COVID-19) Incidence Rates across the Continental United States, Int J Environ Res Public Health. 2020 Jun; 17(12): 4204.Published online 2020 Jun 12. doi: 10.3390/ijerph17124204

9.Mohammed Khalilia, Sounak Chakraborty, Mihail Popescu ,Predicting disease risks from highly imbalanced data using random forest, BMC Medical Informatics and Decision Making volume 11, Article number: 51 (2011)

10.Mette Sagbakken, Ragnhild Storstein Spilker , T Rune Nielsen , Dementia and immigrant groups: a qualitative study of challenges related to identifying, assessing, and diagnosing dementia,BMC Health Serv Res 2018 Nov 29;18(1):910.

11.Hastie T., Tibshirani R., and Friedman J., 2009. The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction, Ed. 2 Springer, New York, NY: 10.1007/978-0-387-84858-7

12.Daniel Runcie and Hao Cheng, Pitfalls and Remedies for Cross Validation with Multitrait Genomic Prediction Methods, G3 (Bethesda). 2019 Nov; 9(11): 3727–3741.Published online 2019 Sep 11. doi: 10.1534/g3.119.400598

13.Martin Prince , Gemma-Claire Ali, Maëlenn Guerchet , A Matthew Prina, Emiliano Albanese , Yu-Tzu Wu, Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia, Alzheimers Res Ther. 2016 Jul 30;8(1):23. doi: 10.1186/s13195-016-0188-8.

14.Keskinoglu P, Giray H, Pıcakçıefe M, Bilgiç N, Uçku R. The prevalence and risk factors of dementia in the elderly population in a low socio-economic region of Izmir, Turkey. Archives of Gerontology and Geriatrics Volume 43, Issue 1, July–August 2006, Pages 93-100

15. Keskinoglu P, Ucku R, Yener G, Yaka E, Kurt P, Tunca Z. Reliability and validity of revised Turkish version of Mini Mental State Examination (rMMSE-T) in community-dwelling educated and uneducated elderly. Int J Geriatr Psychiatry. 2009 Nov;24(11):1242-50. doi: 10.1002/gps.2252.

16. Juan D. Rodriguez; Aritz Perez; Jose A. Lozano. Sensitivity Analysis of k-Fold Cross Validation in Prediction Error Estimation. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence (Volume: 32, Issue: 3, March 2010)

17.Fubao Zhu, Xiaonan Li, Haipeng Tang, Zhuo He, Chaoyang Zhang, Guang-UeiHung, Pai-Yi Chiu, ve Weihua Zhou, Machine Learning for the Preliminary Diagnosis of DementiaVolume 2020 |ArticleID 5629090 | https://doi.org/10.1155/2020/56290902.

18. Aram So Danial Hooshyar Kun Woo Park and Heui Seok Lim,Early Diagnosis of Dementia from Clinical Data by Machine Learning Techniques, June 2017Applied Sciences 7(7):651DOI: 10.3390/app7070651

19. Gareth, James; Witten, Daniela; Hastie, Trevor; Tibshirani, Robert (2015). An Introduction to Statistical Learning. New York: Springer. pp. 315. ISBN 978-1-4614-7137 (Crosref).

20. Deng, H.; Runger, G.; Tuv, E. (2011). Bias of importance measures for multi-valued attributes and solutions. Proceedings of the 21st International Conference on Artificial Neural Networks (ICANN). pp. 293–300.

Rfam ve Pubmed Veritabanlarından Elde Edilen Veriler Üzerinde Metin Madenciliği ve Veri Görselleştirme Tekniklerinin Uygulanması

Nihat Burak Zihni[1][0000-0002-3757-9154] ve Kemal Turhan[0000-0001-7871-3025]

[1] Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO. Trabzon,
[2] Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Bilişimi ve Biyoistatistik ABD. Trabzon, Türkiye
nbzihni@ktu.edu.tr

Application of Text Mining and Data Visualization Techniques on Data Obtained from Rfam and Pubmed Databases

Abstract. Biological databases are contents that contain big data in which biological information is stored in an orderly and organized manner. Researchers can easily access these contents on computers with an internet connection. Because these databases such as "Pubmed" and "Rfam" provide open access services that are generally accessible to everyone. Web scraping, web harvesting, or web data extraction is a method for extracting data from websites. Text mining, also called text data mining, is the process of deriving high quality information from text, similar to text analytics. In this study, family data and published article data belonging to all RNA family types in Rfam biological database were downloaded from the open access ftp server. The downloaded data was enriched by adding additional data with the web scraping method. Afterwards, these data were processed with text mining methods and various findings were obtained, which are thought to be useful in visualizing the existing data of the database that can be used in the Rfam database. One of the main objectives of the study, to have the word clouds similar to the "word cloud" in the "miRBase" database were obtained and reported by using the summary texts of the articles related to all genres in the Rfam database and the keywords information. In addition, it is aimed to make the information on the site easier to interpret by visualizing the information of the RNA family types in the Rfam database with various graphics.

Keywords: Rfam, Pubmed, Web scraping, Text mining, Word cloud, Regular expressions.

Özet. Biyolojik veritabanları, biyolojik bilgilerin düzenli ve organize edilmiş bir şekilde depolandığı içerisinde büyük veri barındıran içeriklerdir. Araştırmacılar bu içeriklere internet bağlantısı olan bilgisayarlar üzerinden kolaylıkla erişebilir. Çünkü bu veritabanları örneğin "*Pubmed"* ve "*Rfam"* genellikle herkesin erişimine açık olacak şekilde ücretsiz hizmet vermektedirler. Web kazıma, web hasadı veya web veri çıkarma, web sitelerinden veri çıkarmak için kullanılan bir yöntemdir. Metin veri madenciliği olarak da adlandırılan metin madenciliği, metin analitiğine benzer şekilde, metinden yüksek kaliteli bilgi türetme sürecidir. Bu çalışmada Rfam biyolojik veritabanında yer alan tüm RNA aile türlerine ait aile verisi ve yayınlanmış makale verileri erişime açık olan ftp sunucusu üzerinden indirilmiştir. İndirilen veriler içerisine web hasadı yöntemi ile ilave veriler eklenerek zenginleştirme yapılmıştır. Daha sonra elde edilen bu veriler metin madenciliği yöntemleri ile işlenmiş ve içerisinde Rfam veritabanında kullanılabilecek veritabanının mevcut verilerini görselleştirmeye yarayabileceği düşünülen çeşitli bulgular elde edilmiştir. Çalışmanın ana hedeflerinden biri olan "*miRBase"* veritabanında yer alan "*kelime bulutu*" na benzer kelime bulutları Rfam veritabanında yer alan tüm türlerle alakalı makalelerin özet metinleri ile anahtar kelimleler bilgileri kullanılarak elde edilmiş ve raporlanmıştır. Bunun yanında Rfam veritabanında yer alan RNA ailesi türlerine ait bilgiler çeşitli grafiklerle görselleştirilerek, sitede yer alan bilgilerin daha kolay yorumlanabilir hale getirilmesi hedeflenmiştir.

Anahtar kelimeler: Rfam, Pubmed, Web kazıma, Metin madenciliği, Kelime bulutu, Düzenli ifadeler.

1 Giriş

Veritabanı, genellikle bir bilgisayar sisteminde elektronik olarak depolanan ve erişilen organize bir veri koleksiyonudur [1]. Biyolojik veritabanları, bilimsel deneylerden, yayınlanmış literatürden, yüksek verimli deney teknolojisinden ve hesaplamalı analizden toplanan biyolojik bilgi depolarıdır [2]. Biyolojik veritabanları genel olarak sekans, yapı ve fonksiyonel veritabanları olarak sınıflandırılabilir. Nükleik asit ve protein dizileri, sekans(dizi) veri tabanlarında depolanırken; RNA ve proteinlerin çeşitli yöntemlerle keşfedilmiş ve bilinen yapıları (2 boyutlu ve 3 boyutlu vb.) ise yapı veri tabanları olarak adlandırılan veritabanlarında depolanmaktadır [2]. "Nucleic Acids Research" dergisi düzenli olarak biyolojik veri tabanları üzerine özel sayılar yayınlar ve bu dergide veri tabanlarının bir listesi yer almaktadır. Derginin 2021 sayısında yapılan son güncellemeler sonucunda mevcut veritabanı sayısı 1641 olarak belirtmiştir [3].

Rfam, kodlamayan RNA (ncRNA) aileleri ve diğer yapılandırılmış RNA öğeleri hakkında bilgi içeren bir veritabanıdır. Orijinal olarak Wellcome Trust Sanger Enstitüsü'nde Janelia Farm ile işbirliği içinde geliştirilen ve şu anda Avrupa Biyoinformatik Enstitüsü'nde barındırılan açıklamalı, açık erişimli bir veritabanıdır. Rfam, protein ailelerine açıklama eklemek için Pfam veritabanına benzer olacak şekilde tasarlanmıştır [4].

PubMed, MEDLINE veritabanına erişen ve öncelikle yaşam bilimleri ve biyomedikal konulardaki yayınları referanslayıp özetleyen ücretsiz bir arama motorudur.

Bünyesinde, Ulusal Sağlık Enstitüleri'ndeki Birleşik Devletler Ulusal Tıp Kütüphanesi (NLM), veritabanını Entrez bilgi erişim sisteminin bir parçası olarak muhafaza etmektedir [5].

Dosya Aktarım Protokolü (FTP), bilgisayar dosyalarının bir sunucudan bir bilgisayar ağındaki bir istemciye aktarılması için kullanılan standart bir ağ protokolüdür. Erişime açık sitelerde verilen tanımın tersini de söylemek mümkündür. Yani ifade etmek istediğimiz olay erişime açık veritabanı sitelerinin ftp sunucularında yer alan dosyaların kendi bilgisayarımızın yerel diskine indirilebileceğidir.

Web kazıma, web hasadı veya web veri çıkarma, web sitelerinden veri çıkarmak için kullanılan bir yöntemdir. Günümüzde Web kazıma yönteminin uygulama alanları olarak, web madenciliği ve veri madenciliği, çevrimiçi fiyat değişikliği izleme ve fiyat karşılaştırması yapma, ürün incelemesi kazıma (rekabeti izlemek için), emlak listelerini toplamak, hava durumu verileri için kullanılan uygulamaların bir bileşeni olarak kullanılması söylenebilir [6].

Metin veri madenciliği olarak da adlandırılan metin madenciliği, metin analitiğine benzer şekilde, metinden yüksek kaliteli bilgi elde etme sürecidir. *"Farklı yazılı kaynaklardan otomatik olarak bilgi çıkararak yeni, önceden bilinmeyen bilgilerin bilgisayar tarafından keşfedilmesini"* içerir [7]. Metin madenciliğinde kullanılan yazılı kaynaklara örnek olarak web siteleri, e-kitaplar, e-postalar, dijital incelemeler ve makaleler verilebilir.

Bir etiket bulutu (kelime bulutu veya kelime bulutu veya görsel tasarımda ağırlıklı liste), genellikle web sitelerinde anahtar kelime meta verilerini (etiketleri) tasvir etmek veya serbest biçimli metni görselleştirmek için kullanılan, metin verilerinin yenilikçi bir görsel temsilidir [8].

Düzenli ifade (*regex* veya *regexp* olarak kısaltılmıştır; [9] ayrıca rasyonel ifade [10, 11] olarak da anılır), bir arama modelini tanımlayan bir karakter dizisidir. Genellikle bu tür modeller dizge arama algoritmaları tarafından dizeler üzerinde *"bul"* veya *"bul ve değiştir"* işlemleri için veya girdi doğrulaması için kullanılır. Teorik bilgisayar bilimi ve biçimsel dil teorisinde geliştirilmiş bir tekniktir.

Halka Grafik, Çok Düzeyli Pasta Grafiği ve Radyal Ağaç Haritası olarak da bilinen *Sunburst* (Güneş Patlaması) Grafiği, genellikle hiyerarşik veri yapılarını görselleştirmek için kullanılır. *Sunburst* (Güneş Patlaması) Grafiği, daha derin hiyerarşi seviyelerinin halkalarıyla çevrili bir iç daireden oluşmaktadır [12].

Bu çalışmanın amacı biyoinformatik alanında yapılan çalışmalar için temel oluşturan biyolojik veritabanlarından birisi olan Rfam veritabanına ait RNA aile üyesi bilgileri ve bu aile üyelerinin belirlenmesine öncülük olan literatürde yayınlanmış ve Pubmed indeksinde yer alan makalelere ait bazı metin içeriklerini (makale özeti ve anahtar kelimeleri) harmanlayan bir analiz yapabilmektir.

2 Yöntem

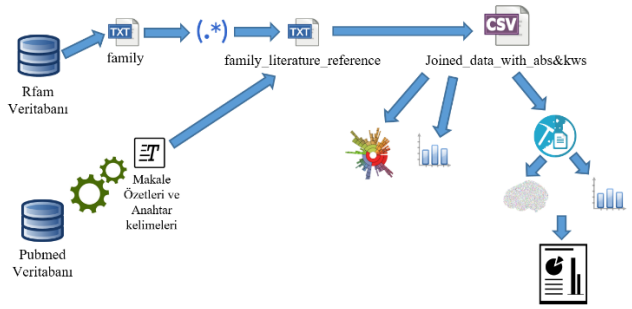
Giriş kısmında belirtilen analizin yapılabilmesi için Rfam veritabanına ait ftp sunucusunda yer alan metin dosyaları kullanılmış ve bu dosyaların içeriğinde bulunan Pubmed veritabanına [5] ait indeks bilgileri alınarak web kazıma yöntemi ile ilgili makalelerin özet metinleri ile anahtar kelimeler bilgileri elde edilmiştir. İlk başta okunması zor ve karmaşık olan metinsel veriler, veritabanı formunda düzenlenerek sonraki analizlerde kullanılmak üzere anlaşılır ve yorumlanır düzene getirilmiştir. Veritabanı formuna getirilen verilerden metin madenciliği teknikleri ile ilave bilgi çıkarımları yapılmış ve metin bulutu görselleri türetilmiştir.

Bu amaçla öncelikle Rfam veritabanında [4] yer alan toplamda 3941 adet olan çeşitli RNA türlerü üyelerinin her biriyle alakalı yayınlanmış olan makalelerin özet metinleri ile anahtar kelimeleri web kazıma yöntemi ile elde edilmiş ve bu veri üzerinden kelime bulutu ve en çok tekrar eden kelime sayılarını gösteren sütun grafikleri çizdirilmiştir. Çizdirilen bu grafiklere ait dosyalar ile birlikte ilgili makale özetlerinde geçen toplam cümle sayısı bilgisi, Rfam indeksi ve bu indeksle alakalı yayınlanmış olan Pubmed indeksleri ile birlikte "*html*" [13] dosyası olarak raporlanmıştır. Raporlamış olduğumuz dosya bir sayfaya sığmayacak kadar büyük olduğu için temsili bir görseli burada verilmiştir (bkz Resim 1). Dileyen okuyucuya talep etmesi durumunda "*pdf*" [14] formatında gönderilebilir.

Bu çıktıya ek olarak tüm makalelerin yayınlanma yılı bilgisi ve yayınlandığı dergi bilgisi "*Regex*" tekniği [9-11] ile metin dosyalarından çekilerek veritabanına eklenmiş ve bu veriler de sütun grafikleri ile görselleştirilmiştir. Daha sonra sitede yer alan ve indirmiş olduğumuz RNA aile üyeleri bilgileri kullanılarak her bir RNA aile türüne göre kaç adet makale yayınlandığına ait bilgi de sütun grafiği olarak verilmiştir. Bunlara ilave olarak Rfam veritabanında yer alan RNA türlerine ait bilgiler sitedeki içeriğe uygun olarak hiyerarşik yapıya göre düzenlenmiş "*sunburst*" [12] ve sütun grafikleriyle aile bilgileri görselleştirilmiştir.

Burada bahsedilen yöntemlerin gerçekleştirilmesi için *Phyton* yazılımı ve ilgili paketleri (Selenium, Plotly, Wordcloud, NLTK, Re, Pandas, Numpy) kullanılmıştır [15-22]. Çalışmada kullanılan yöntemin daha iyi anlaşılabilmesi için; yönteme ait işlem adımlarını içerecek şekilde hazırlamış olduğumuz görseli de inceleyebilirsiniz (bkz Resim 2).

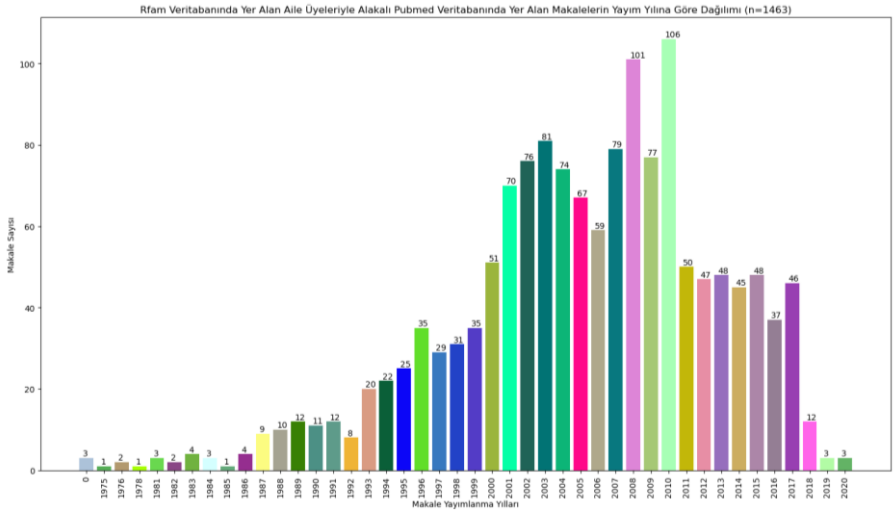
Resim. 1. Elde edilen html raporuna ait temsili resim (tablonun tamamı 3941 adet satır içermektedir).



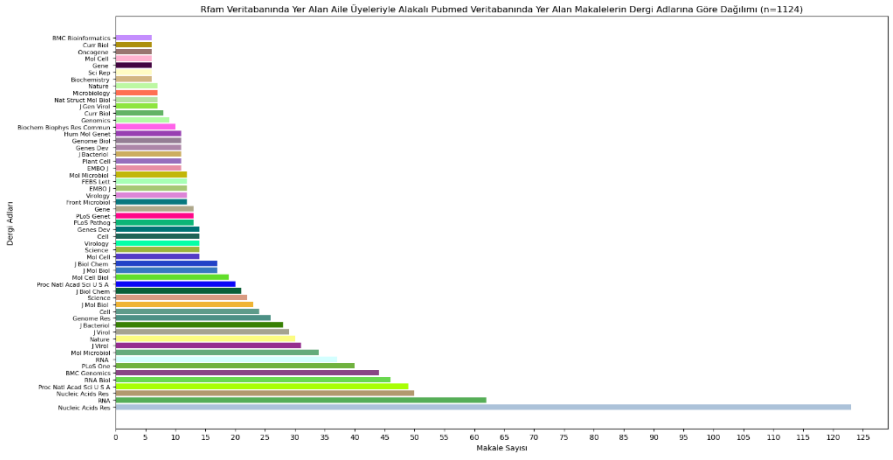
Resim. 2. Çalışmada kullanılan yöntemin grafik şeklindeki özet gösterimi

3 Bulgular

Çalışmada elde edilen analizlere ait bulgular grafik çıktıları olarak verilmiştir. Bunun nedeni üzerinde çalıştığımız verilerin grafiksel çıktılarla yorumlanmasının daha anlaşılır olacağının düşünülmesidir.



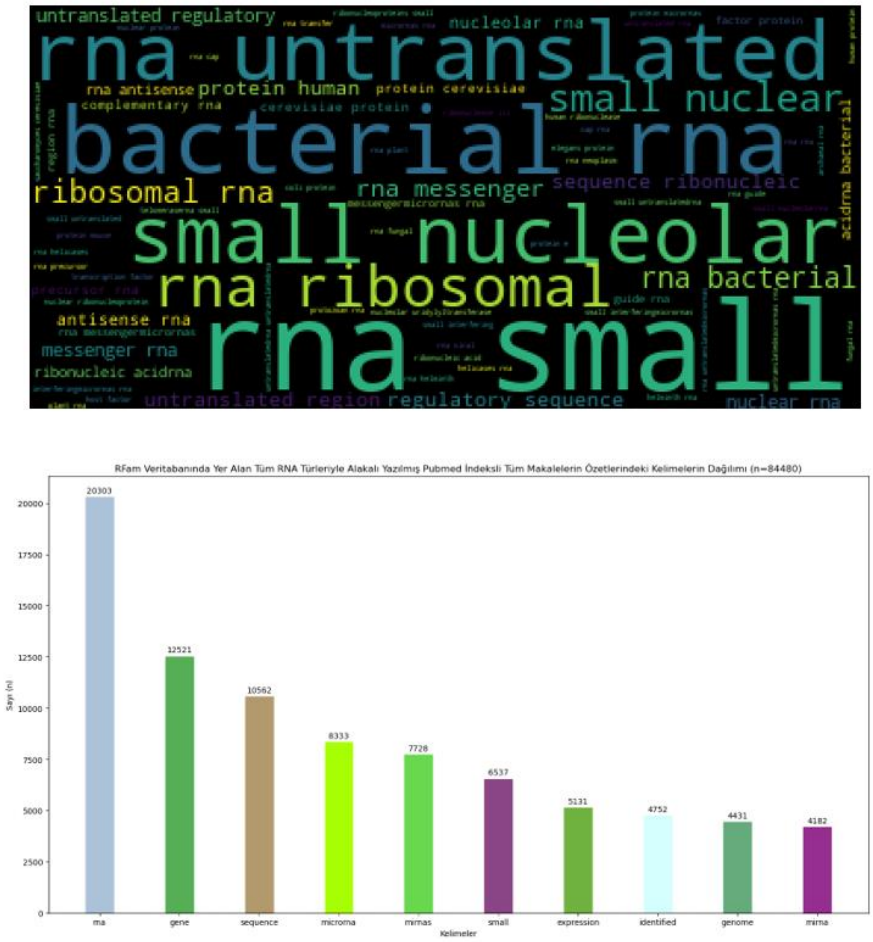
Resim. 3. Rfam veritabanı üyeleri için yayınlanmış ve Pubmed indeksi olan makalelerin, yayınlanma yılına göre dağılımı ("0" yıl bilgisi olmayan makaleleri ifade eder)



Resim. 4. Rfam veritabanı üyeleri için yayınlanmış ve Pubmed indeksi olan makalelerin, yayınlanmış olduğu dergi ismine göre dağılımı

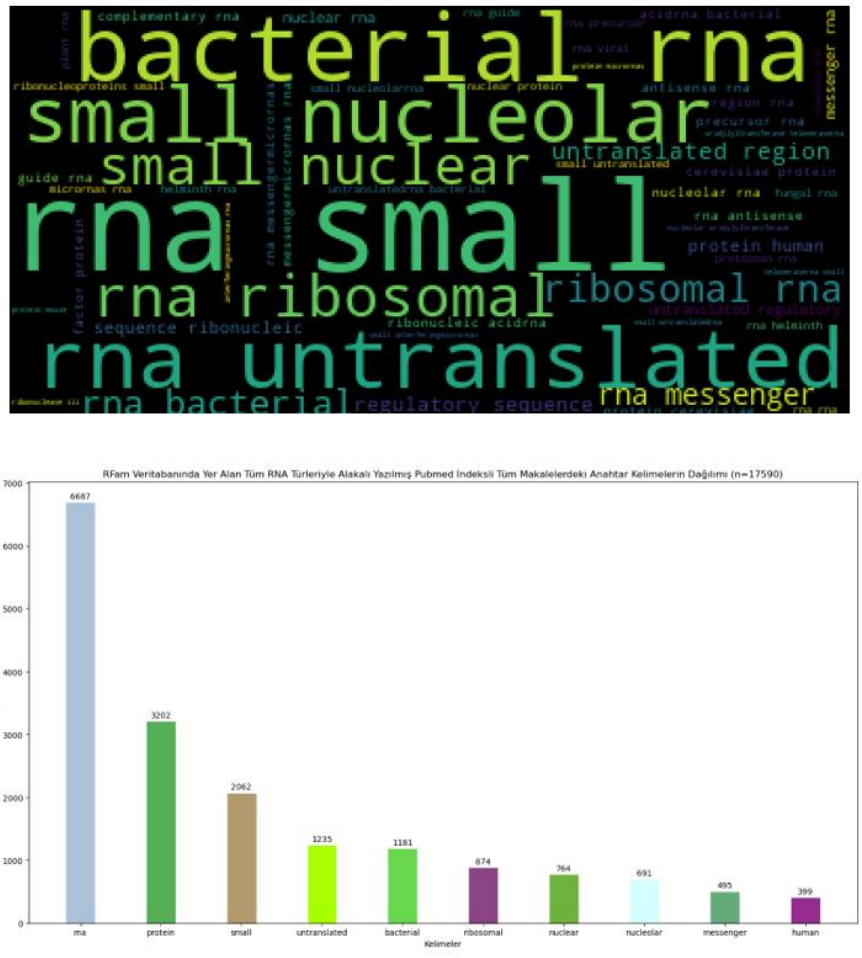
Resim 3 incelendiğinde en çok makalenin 2010 yılında yayınlandığı görülmektedir (n=106). 2020 yılına kadar olan süreçte yayınlanmış olan toplam makale sayısısının ise 1463 olduğu görülmektedir.

Resim 4 incelendiğinde en çok makalenin "Nucleic Acid Research" adlı dergide yayınlandığı görülmektedir (n=123). 2020 yılına kadar olan süreçte en az 5 adet makale yayınlanmış olan toplam dergi sayısısının ise 1124 olduğu görülmektedir. Beşten az makale yayınlanmış olan dergiler grafik boyutunu artırmamak için analiz dışında bırakılmıştır (n=339).



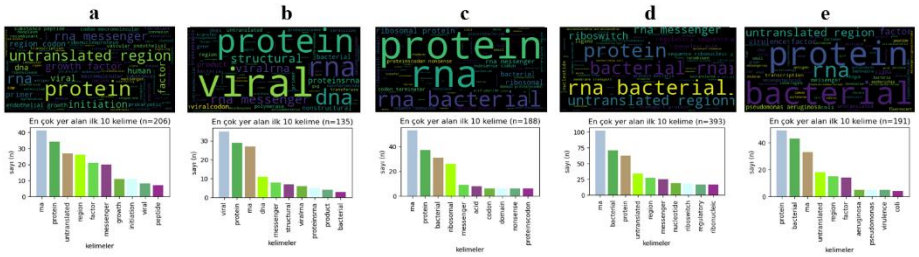
Resim. 5. Rfam veritabanı üyeleri için yayınlanmış ve Pubmed indeksi olan makalelerin, özetleri içersinde yapılan metin madenciliği analizi çıktıları

Resim 5 incelendiğinde tüm makale özetleri içerisinde en çok yer alan kelimenin "rna" olduğu görülmüştür (n=20303). Metin madenciliği analizi sonucunda özet metinlerinden çıkarılan toplam kelime sayısı ise 84480 adettir.



Resim. 6. Rfam veritabanı üyeleri için yayınlanmış ve Pubmed indeksi olan makalelere ait, anahtar kelimeler içersinde yapılan metin madenciliği analizi çıktıları

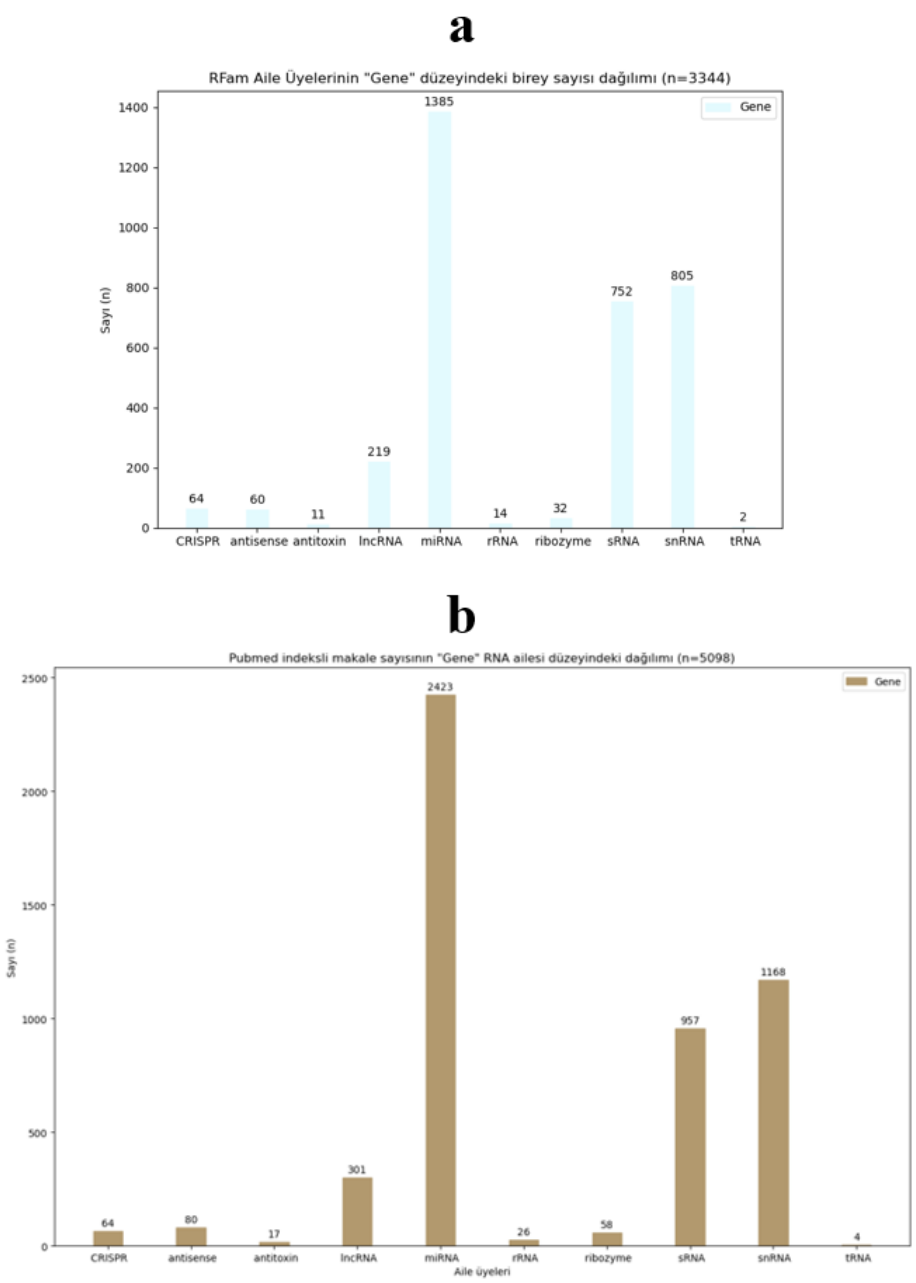
Resim 6 incelendiğinde tüm makalerdeki anahtar kelimeler içerisinde en çok yer alan kelimenin "rna" olduğu görülmüştür (n=6687). Metin madenciliği analizi sonucunda anahtar kelimelerden çıkarılan toplam kelime sayısı ise 17590 adettir.



Resim. 7. Rfam veritabanındaki "Cis-reg" ailesinde yer alan rna türleri için yayınlanmış ve Pubmed indeksi olan makalelere ait, anahtar kelimeler içersinde yapılan metin madenciliği analizi çıktıları (**a:** "IRES", **b:** "frameshift_element", **c:** "leader", **d:** "riboswitch" ve **e:** "thermoregulatory" rna türünü ifade etmektedir.

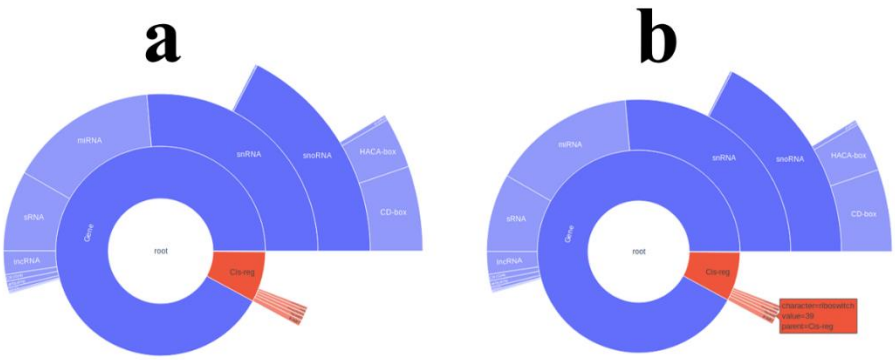
Resim 6'da genel olarak yapılmış olan analiz daha sonra her bir aileye ait altsoylar içinde yapılmıştır. Görsel sayısının fazlalığı ve yer kısıtlılığından dolayı sadece "Cis-reg" düzeyindeki aileye ait altsoylar için analiz sonucu verilmiştir. Dileyen okuyucu için diğer aile soyları için yapılmış olan analizlere ait görseller paylaşılabilir.

Resim 7 incelendiğinde sırasıyla, Üst soyu "Cis-reg" olan; "IRES" rna türündeki makalelere ait anahtar kelimeler içerisinde en çok tekrar eden kelimenin "rna", "frameshift_element" rna türündeki makale özetlerinde en çok tekrar eden kelimenin "viral", "leader" rna türündeki makale özetlerinde en çok tekrar eden kelimenin "rna", "riboswitch" rna türündeki makale özetlerinde en çok tekrar eden kelimenin "rna" ve "thermoregulator" rna türündeki makale özetlerinde en çok tekrar eden kelimenin "protein" olduğu görülmüştür.



Resim. 8. Rfam veritabanında yer alan "Gene" ailesi ve alt soylarına ait grafik çıktıları (**a:** alt-soyların dağılımını **b:** "Gene" türü ile alakalı yazılmış toplam makale sayısının alt-soylarına dağılımını gösterir).

Resim 8 incelendiğinde sırasıyla “Gene” türündeki rna sayısının 3344 olduğu; bu türle alakalı yazılmış Pubmed indeksli makale sayısının ise 5098 olduğu görülmüştür. Altsoylar arasında en çok birey (üye) “miRNA” türünde yer almaktadır (n=1385). Yayınlanan makale sayısı dikkate alındığında benzer şekilde yine “miRNA” alt türünün en çok makale sayısına sahip olduğu görülmüştür (n=2423). Bahsi geçen sayıların “Gene” türünün diğer alt soylarına dağılımı okuyucuya bırakılmıştır.



Resim. 9. Rfam veritabanında yer alan rna ailesi türleri için çizdirlen “sunburst” grafiği (**a:** grafiğin varsayılan haldeki (etkileşimsiz) görünümü **b:** Grafiğin kullanıcı ile etkileşime girdikten sonraki örnek görünümü).

4 Tartışma ve Sonuç

Çalışma sonucunda hedeflenen çıktılar elde edilmiştir. Elde edilen çıktılardan biri olan ve “*miRBase*” [23] biyolojik veritabanında da kullanılan “kelime bulutu” [24] grafikleri Rfam veritabanında yer alan rna türleri içinde elde edilmiş olup bu içeriklerin Rfam veritabanına eklenerek mevcut içeriğin zenginleştirilmesine katkı sunacağı düşünülmektedir.

Çalışma sonucunda ayrıca eksik veiler barındırmasına ragmen Rfam veritabanındaki hiyerarşik ilişkileri temsil eden “*sunburst*” grafiği başarıyla çizdirilmiştir. Literatürde bu şekilde eksik verilere sahip ve birden çok alt kırım içeren veriler için “*sunburst*” grafiği çizdirmenin şu an için mümkün olmadığını ifade eden görüşler olmasına ragmen [25, 26], biz literatürde yer alan örnekten hareket ederek geliştirdiğimiz yöntem üzerinden yola çıkarak Resim 9’da yer alan grafik çıktılarını başarıyla elde etmiş olduk [27].

Biyolojik veritabanları karmaşık ve birden çok dış veritabanı ile bağlantılı bilgileri bize düzenli bir formda sunmaya çalışan önemli veri kaynaklarıdır. Bu kaynakların web kazıma teknikleri ile toplu şekilde çekilebilmesi, çekilen bu kaynaktan istenilen verilerin “düzenli ifadeler” ile kolaylıkla elde edilebilmesi, elde edilen bu verilere metin madenciliği vb. teknikler kullanarak yeni bazı bilgilerin çıkarılabileceğinin gösterilmesinin, biyoinformatik alanında yapılacak olan çalışma ve analizlere yeni bir boyut katabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Database
2. https://en.wikipedia.org/wiki/Biological_database
3. Daniel J Rigden, Xosé M Fernández, The 2021 Nucleic Acids Research database issue and the online molecular biology database collection, Nucleic Acids Research, Volume 49, Issue D1, 8 January 2021, Pages D1–D9, https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1216.
4. Ioanna Kalvari, Eric P Nawrocki, Nancy Ontiveros-Palacios, Joanna Argasinska, Kevin Lamkiewicz, Manja Marz, Sam Griffiths-Jones, Claire Toffano-Nioche, Daniel Gautheret, Zasha Weinberg, Elena Rivas, Sean R Eddy, Robert D Finn, Alex Bateman, Anton I Petrov, Rfam 14: expanded coverage of metagenomic, viral and microRNA families, Nucleic Acids Research, Volume 49, Issue D1, 8 January 2021, Pages D192–D200, https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1047.
5. https://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed.html
6. https://en.wikipedia.org/wiki/Web_scraping
7. https://people.ischool.berkeley.edu/~hearst/text-mining.html
8. Martin Halvey and Mark T. Keane, An Assessment of Tag Presentation Techniques Archived 2017-05-14 at the Wayback Machine, poster presentation at WWW 2007, 2007.
9. Goyvaerts, Jan. "Regular Expression Tutorial - Learn How to Use Regular Expressions". www.regular-expressions.info. Archived from the original on 2016-11-01. Retrieved 2016-10-31.
10. Mitkov, Ruslan (2003). The Oxford Handbook of Computational Linguistics. Oxford University Press. p. 754. ISBN 978-0-19-927634-9. Archived from the original on 2017-02-28. Retrieved 2016-07-25.
11. Lawson, Mark V. (17 September 2003). Finite Automata. CRC Press. pp. 98–100. ISBN 978-1-58488-255-8. Archived from the original on 27 February 2017. Retrieved 25 July 2016.
12. https://www.anychart.com/chartopedia/chart-type/sunburst-chart/#:~:text=Description,rings%20of%20deeper%20hierarchy%20levels.
13. https://tr.wikipedia.org/wiki/HTML
14. https://tr.wikipedia.org/wiki/PDF
15. Van Rossum G, Drake FL. Python 3 Reference Manual. Scotts Valley, CA: CreateSpace; 2009.
16. https://github.com/SeleniumHQ/selenium/
17. Plotly Technologies Inc. Collaborative data science. Montréal, QC, 2015. https://plot.ly.
18. https://amueller.github.io/word_cloud/
19. Bird, Steven, Edward Loper and Ewan Klein (2009). Natural Language Processing with Python. O'Reilly Media Inc.
20. Van Rossum G. The Python Library Reference, release 3.8.2. Python Software Foundation; 2020.
21. McKinney W, others. Data structures for statistical computing in python. In: Proceedings of the 9th Python in Science Conference. 2010. p. 51–6.
22. Oliphant TE. A guide to NumPy. Vol. 1. Trelgol Publishing USA; 2006.
23. miRBase: from microRNA sequences to function. Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. Nucleic Acids Res 2019 47:D155-D162.
24. http://www.mirbase.org/cgi-bin/mirna_entry.pl?acc=mmu-let-7g.
25. https://community.plotly.com/t/sunburst-chart-repeated-labels-missing-values/39066.
26. https://stackoverflow.com/questions/62831296/plotly-sunburst-chart-with-null-values.
27. https://plotly.com/python/sunburst-charts/#rectangular-data-with-missing-values.

Veri Madenciliğine Dayalı Kalp Hastalığı Tahmin Uygulaması

Data Mining-Based Heart Disease Prediction Application

Hüseyin Kutlu[1,2][0000-0003-0091-9984] and Cemil Çolak[1][0000-0001-5406-098X]

[1] İnönü University, Faculty of Medicine, Dept. of Biostatistics and Med. Inf., Malatya, Turkey
[2] Adıyaman University, Besni Vocational School, Dept. of Computer Tech., Turkey
hkutlu@adiyaman.edu.tr

Özet. Veri Madenciliği (VM), veriden bilgi bulma veya çıkarma sürecidir. VM, veriden bilgi keşfi sürecinde çeşitli yöntemler kullanır. Bu çalışmada bilgi keşfi sürecindeki yöntemlerden faydalanılarak California Üniversitesi, Irvine Makine öğrenimi deposunun kamuya açık paylaştığı bir veri kümesinden faydalanılarak kalp hastalığı tahmin uygulaması yapılmıştır. Veri kümesi 14 öznitelikten oluşmaktadır. Bu öznitelikler modellenerek hastalığın olup olmadığı tahmin edilmiştir. Çalışmada Lojistik Regresyon ve Random Forest Sınıflandırıcı test verisinde %74,5 sınıflandırma doğruluğuna ulaşmıştır. Ayrıca Random Forest model tabanlı öznitelik önemliliğinde thalach ve oldpack özniteliklerinin kalp hastası tahmininde en önemli iki değişken olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Çalışmanın tüm aşamalarında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalının geliştirdiği Web tabanlı uygulamadan faydalanılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Rastgele Orman, Kalp Hastalığı Tahmini, Model Tabanlı Öznitelik Önemliliği

Abstract. Data Mining (VM) is the process of finding or extracting information from data. VM uses various methods in the process of discovering information from data. In this study, using the methods in the knowledge discovery process, a heart disease prediction application was made using a data set publicly shared by the University of California, Irvine Machine Learning repository. The dataset consists of 14 features. It was estimated whether the disease was present by modeling these features. In the study, Logistic regression and Random Forest Classifier reached a classification accuracy of 74.5% in test data. It was concluded that the thalach and oldpack features are the two most important variables in the prediction of cardiac patients in the random forest model-based feature importance. In all stages of the study, the web-based application developed by Inonu University Faculty of Medicine Biostatistics and Medical Informatics Department was used.

Keywords: Random Forest, Heart Disease Prediction, Feature İmportance.

1 Giriş

Kalp vücudumuzun en önemli öğelerindendir. Canlıların yaşamı, kalbin verimli çalışmasına bağlıdır. Kalp çalışmasındaki problem beyin, böbrek veya vücudun her- hangi bir kısmını önemli derecede etkileyebilir [1,2]. Bu çalışmada kalp hastalığına sebep olabilecek değişkenlerin önemlilik derecesi verilerek kalp hastalığı tahmin modeli uygulaması gerçekleştirilmiştir.

Veri Madenciliği (VM) veriden faydalı bilgi elde etme sürecidir. Veriden elde edilen bilgiler bilgi yönetimi, sorgulama çalışmaları ve karar verme süreç kontrolünden oluşan alanlarda kullanılabilir. Veri tabanı sistemleri, bilgi tabanı sistemleri, yapay zekâ, makine öğrenimi, veri edinme, istatistik, mekânsal veri tabanları ve verilerin görsel- eştirilmesi alanlarında çalışan çok sayıda araştırmacı veri madenciliğine büyük ilgi göstermektedir [3,4]. Veri madenciliği, özellikle sağlık alanında hayati öneme ve potansiyele sahiptir.

Bu çalışmada, yaş, cinsiyet, göğüs ağrısı tipi, açlık şekeri vb. bilgilerden kişinin kalp hastası olup olmadığını tahmin eden bir model önerilmiştir.

2 Metot

2.1 Veri Kümesi

Bu çalışmada California Üniversitesi, Irvine Makine öğrenimi deposunda genel kullanıma açık halde bulunan [5] veri kümesi kullanılmıştır. Bu veritabanı 76 öznitelik içermektedir, ancak bu çalışmada birçok çalışmada olduğu gibi özniteliklerin 13 tanesi kullanılarak kalp hastalığının varlığı ve yokluğu tahmin edilmiştir. Veri setinin son hali 08.02.2020 tarihinde (https://www.kaggle.com/bulentsiyah/heart-disease-prediction- using-neural-networks) linkinden elde edilmiştir. Veri kümesinde bulunan değişkenler ile ilgili detaylı açıklamalar Tablo 1'de verilmiştir.

Table 1.. Veri kümesindeki değişkenlerin / özniteliklerin ayrıntılı açıklaması.

Değişken	Açıklama	Modeldeki Rolü
age	yaş bilgisi	girdi
sex	cinsiyet (1 = erkek; 0 = kadın)	girdi
cp	ağrısı tipi (1=Tipik anjina (ağrı); 2=atipik anjina; 3=anjinal olmayan; 4=asemptomatik)	girdi
trestbps	Dinlenme kan basıncı (hastaneye kabulde mm Hg)	girdi
chol	mg / dl cinsinden serum kolestoral	girdi
fbs	(açlık kan şekeri> 120 mg / dl) (1 = doğru; 0 = yanlış)	girdi
restecg	İstirahat elektrokardiyografik sonuçlar (0=normal; 1= ST-T dalgası anormalliği var (T dalgası inversiyonları ve / veya ST yükselmesi veya> 0,05 mV depresyonu); 2= Estes kriterlerine göre olası veya kesin sol ventrikül hipertrofisi	girdi
thalach	Ulaşılan maksimum kalp atış hızı	girdi
exang	Egzersize bağlı anjina (ağrı) (1 = evet; 0 = hayır)	girdi
oldpeak	Dinlenmeye göre egzersizin neden olduğu ST depresyonu	girdi
slope	Tepe egzersiz ST segmentinin eğimi (1=yukarı eğimli; 2: düz; 3: aşağı eğim)	girdi
ca	Florosopi ile renklendirilen ana damarların sayısı (0-3)	girdi
tal	3 = normal; 6 = sabit kusur; 7 = tersine çevrilebilir kusur	girdi
num	Kalp hastalığı teşhisi (anjiyografik hastalık durumu) (0= <% 50 çap daralması; 1=>% 50 çap daralması)	çıktı

2.2. Veri Tabanında Bilgi Keşfi (VBKS)

VBK sürecinde, veri seçimi (çıktı ve girdiler: Tablo 1'deki faktörler), veri ön işleme (yerel aykırı değer faktörü (LOF) ile aykırı / aşırı gözlem ve rastgele orman ile kayıp değer analizi), veri dönüşümü, istatistiksel analizler, veri madenciliği, değerlendirme (performans ölçütleri) ve sonuçların yorumlanması çalışma boyunca gerçekleştirilmiştir. Bu aşamada İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalının geliştirdiği Web tabanlı uygulamadan faydalanılmıştır [6]. Yapılan analizlere göre veri kümesinde kayıp değer yoktur. Veri kümesinde 26 örnekte aykırı değer tespit edilmiştir. Bu değerler veri kümesinden kaldırılmıştır. Veri boyutu indirilmemiştir. Verilere Z-Dönüşümü Standardizasyonu uygulanmıştır.

3 Sonuçlar

Yapılan çalışmada sınıflandırıcılar 10 kat çapraz doğrulama ile kullanılmışlardır. Veri Kümesinin %80'I eğitim, %20'si test verisi olarak kullanılmıştır. Sınıflandırıcıların test verisi üzerindeki performansı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Table 2. Sınıflandırıcı Performansları

Sınıflandırıcı	Sınıflandırma Doğruluğu (%)
Naive Bayes [7]	70
SVM [8]	73
Random Forest [9]	74,5
Lojistik Regresyon [10]	74,5

Tablo 2'deki sonuçlara göre klasik istatistiksel yöntemler dışındaki en başarılı yöntemin random forest olduğu gözlenmiştir. Sınıflandırıcının eğitim ve test verilerindeki başarımı, Sınıflandırma Matrisi ve metrikleri Fig. 1'de gösterilmiştir.

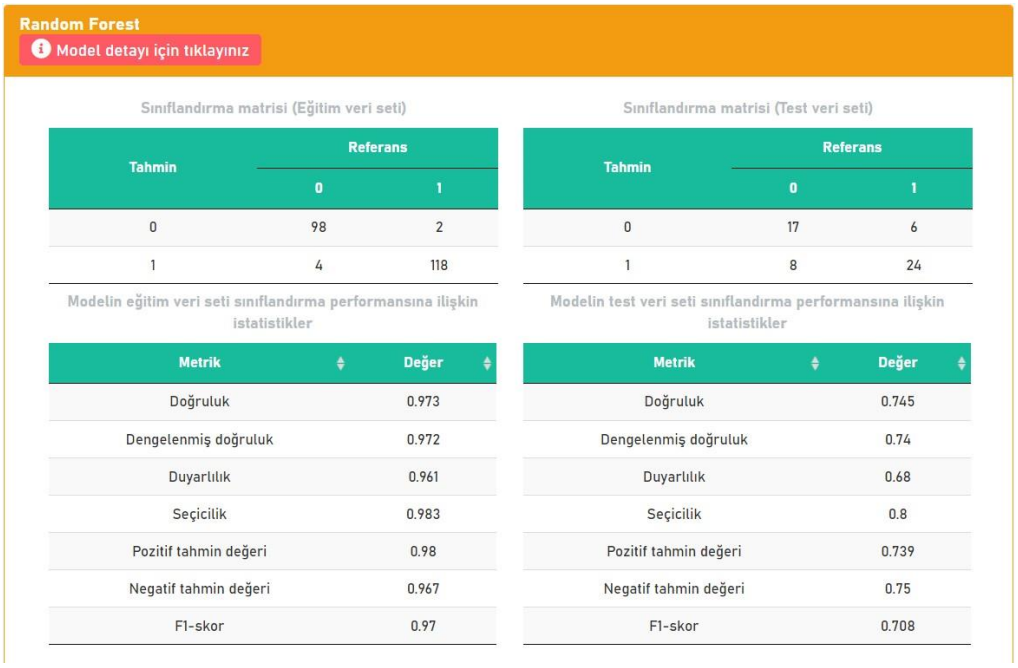


Fig. 1. Random Forest sınıflandırıcının eğitim ve test verisindeki sınıflandırma başarımı.

Fig. 2'de Random Forest Model bazlı öznitelik önemlilikleri gösterilmiştir. Bu verilere göre Maksimum kalp atış hızı, ST depresyonu kalp hastalığı belirlemede en önemli iki değişken olmuşlardır.

Fig. 2. Random Forest sınıflandırıcı modeline göre değişkenlerin önemlilik sıralaması

Fig. 3'de %95 güven aralığına göre modelin başarım metrikleri gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre modelin doğruluğu %74,5, Duyarlılık %68, seçicilik ise %80 dir.

	Gercek Pozitif (True Positive)	Gercek Negatif (True Negative)	Toplam (Sum)
Test Pozitif (Test Positive)	17	6	23
Test Negatif (Test Negative)	8	24	32
Toplam (Sum)	25	30	55

	Prediction Value (	%95 Guven Araligi Alt Sinir (Confidence interval lower limit)	%95 Guven Araligi Ust Sinir (Confidence interval upper limit)
Dogruluk (Accuracy)	0.745	0.63	0.861
F1-Score	0.708	0.588	0.828
MCC	0.485	0.352	0.617
Prevalans (Prevalence)	0.418	0.287	0.559
Gerçek Prevelans (True Prevalence)	0.455	0.32	0.594
Duyarlılık (Sensitivity)	0.68	0.465	0.851
Seçicilik (Specificity)	0.8	0.614	0.923
Tanısal Doğruluk (Diagnostic Accuracy)	0.745	0.61	0.853
Tanısal odds oranı (Diagnostic Odds Ratio)	8.5	2.491	29.004
Tanı için gerekli kişi sayısı (Number needed to diagnose)	2.083	1.293	12.605
Youden Indeksi (Youden's index)	0.48	0.079	0.773
Pozitif Tahmin Değeri (Positive Predictive Value)	0.739	0.516	0.898
Negatif Tahmin değeri (Negative Predictive Value)	0.75	0.566	0.885
Pozitif Olabilirlik Oranı (Positive Likelihood Ratio)	3.4	1.583	7.303
Negatif Olabilirlik Oranı (Negative Likelihood Ratio)	0.4	0.22	0.728

Fig. 3. Modelin başarım metrikleri [11]

4 Tartışma

Bu çalışmada kullanılan veri kümesi üzerinde farklı sınıflama modelleri kullanılmıştır. Bu sınıflama modelleri içeresinde en yüksek doğruluk oranına %74,5 ile Lojistik regresyon ve Random Forest sınıflandırıcısı ulaşmıştır. Ayrıca random forest model tabanlı öznitelik önemliliğinde thalach ve oldpack özniteliklerinin kalp hastası tahmininde en önemli iki değişken olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

References

1. Rani, K.,: Analysis of heart diseases dataset using neural network approach. Inter- national journal of data mining & knowledge management process (ijdkp), vol. 1, September (2011). doi: 10.5121/ijdkp.2011.1501.
2. Phatil, P., Thube, S., Bhaki, R., Rajeswari, K.,: Analysis of different data mining tools using classification, clustering and association rule mining, International journal of computer application, vol. 93, (2014) doi: https://doi.org/10.5120/16238-5766

3. Chen, M., Han, H., Yu, P. S.,: Data mining: an overview from a database perspective, IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering, vol. 8, no. 6, pp. 866-883, Dec. (1996), doi: https://doi.org/10.1109/69.553155.

4. Flawley, W., J., Piatetsky-Shapiro G., Matheus, C., J.,: Knowledge discovery in databases: An Overview, MIT press, vol. 13, no.3, fall (1992) doi: https://doi.org/10.1609/aimag.v13i3.1011.
5. UCI Machine Learning Repository Homepage, http://archive.ics.uci.edu/ml/datasets/Heart+Disease, last accessed 2021/3/18.
6. İnönü Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Web Page, https://biostatapps.inonu.edu.tr/, last accessed 2021/3/18.
7. Webb, G., I., Sammut, C.,: Encyclopedia of Machine Learning, Publisher, Springer (1999). ISBN-10: 0387307680
8. Köse, U.,: Zeki Optimizasyon Tabanlı Destek Vektör Makineleri ile Diyabet Teşhisi, Politeknik Dergisi, vol. 22, pp 557-566, (2019), doi: https://doi.org/10.2339/politeknik.418851
9. Breiman, L.,: Random Forests, Machine Learning, vol. 45, pp. 5-32 (2001) doi: https://doi.org/10.1023/A:1010933404324
10. Erdoğdu, H., Erdem, N., . Konut Memnuniyetinin Sıralı Lojistik Regresyon Analizi İle Araştırılması: Osmaniye İli Örneği, Geomatik, vol. 5 (2) , pp. 146-159. doi: 10.29128/geomatik.597781
11. Yasar, S., Yagın, F. H., Arslan, A. K.,Yologlu, S., Colak, C., A Developed Interactive Web Application for Statistical Analysis: Statistical Analysis Software, Middle Black Sea Journal of Health Science, vol. 6(2), pp. 227-239, (2020) doi: https://doi.org/10.19127/mbsjohs.704456

Using Incremental Shuttle Walk and Endurance Shuttle Walk Tests in remote assessment of Tele-Pulmonary Rehabilitation: Two Cases during the COVID-19 Pandemic

Runing head: Tele-Pulmonary Rehabilitation, remote assessment

Ipek Candemir, Pulmonologist * ORCID: 0000-0002-9877-3516

Pinar Ergun, Pulmonologist * drpinarergun@gmail.com ORCID: 0000-0001-7259-1223

Seher Satar, Pulmonologist* sehersatar@yahoo.com ORCID: 0000-0003-2896-6723

Filiz Tasdemir, Physiotherapist* filizakbay@hotmail.com

*Ataturk Chest Diseases and Surgery Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

Corresponding author

Ipek Candemir, MD

Ataturk Chest Diseases and Surgery Education, Research Hospital, Kecioren, Ankara, Turkey

e-mail: ipekcayli@yahoo.com

phone: +905326753935

Abstract

Tele-pulmonary rehabilitation (PR) has been found as effective as conventional PR in terms of improvements in exercise capacity and respiratory symptoms and also, more efficient in program completion. Beside optimum content, duration, the optimum remote assessment tests have not been defined for tele-PR. We aimed to present two patients who were performed incremental shuttle walk test (ISWT) and endurance shuttle walk test (ESWT) according to the remote assessment of tele-PR program.

Keywords: Tele-pulmonary rehabilitation, remote assessment, shuttle walk test

Introduction

Pulmonary rehabilitation (PR) is an effective intervention in semptomatic chronic respiratory patients [1]. Since Covid-19 pandemic, face to face PR programs have been suspended and tele-health systems have been using more all around the world. One of important and recommended practice of tele-health is tele-pulmonary rehabilitation (Tele-PR). Tele-PR has been found as effective as conventional PR in terms of improvements in exercise capacity and respiratory symptoms and also, more efficient in program completion [2-4]. Beside optimum content, duration, the optimum remote assessment tests have not been defined for tele-PR.

The field tests, which are simple and require little equipment, are commonly used for PR assessment. The incremental shuttle walk test (ISWT), which is one of the field tests, has been shown to be valid and repeatable in chronic lung diseases and used to evaluates changes in exercise capacity after an intervention [5-9]. The endurance walk test (ESWT) is a walking test at a constant pace, the intensity of ISWT is calculated from distance of ISWT [10]. They have been found to have similar physiological response to cardiopulmonary exercise test [10,11].

We aimed to present two patients who were performed incremental shuttle walk test (ISWT) and endurance shuttle walk test (ESWT) according to the remote assessment of tele-PR program.

Case reports: Case-1

History:A 28 year old female was diagnosed as Cystic Fibrosis (CF) with genetic confirmation and history of recurrent pneumonia in childhood. She had no history of smoking. In last one year, she had recurrent hospitalization and needed for long term oxygen therapy (LTOT). She was refered from lung transplantation (LTX) center. She was on lung transplantation waiting list. She had dyspnea with Mmrc 3 and lost 10 kg in a previous year.On examination, she looked cachectic and bilateral diffuse crackles were heard.

Investigations and treatment: She was using long-acting beta-agonists (LABA) and inhaler corticosteroid. In pulmonary functional tests, FEV1 was 37 % of predicted, FVC was 55% of predicted and an FEV1 / FVC ratio of 53. Chest X-ray revealed reticular and cystic opacities in the bilateral middle and lower zones (Figure 1). Initial assessments were performed in our

PR center (table-1). Exercise capacity was assessed with ISWT and ESWT under 2 lt/min nasal oxygen. She was prescribed oral nutritional supplement treatment. She had puls-oximeter, sphygmomanometer, dumbells and 10 m nasal cannula at home. After approval was taken, she underwent a comprehensive, multidisciplinary, synchronous videoconferencing tele-PR program via internet, twice per week for 18 weeks. The PR program consisted of exercise training, nutritional, psychosocial evaluation and support, and education. Educational sessions consisting of information about disease, self-management, exercise training, breathing retraining, airway clearance techniques, energy conservation, dietary advice, psychological issues, and lung transplantation issues were provided by a chest physician, two physiotherapists, a dietician, a nurse, and a psychologist. The exercise training program consists of warm-up, stretching, cool-down and resistance training for the upper and lower extremities and endurance training. For resistance training, the initial weight was 0.5 kg, which was increased to 1 kg for upper extremity muscles, and the 1 kg load was increased to 2 kg for lower extremity muscles. Increases were arranged according to the patent's tolerance. For endurance training, she walked initially 75% of the patient's VO2 peak as calculated from ISWT and increased gradually every 3-5 sessions, when dyspnea: modified Borg <3 and leg fatigue Borg <13. Patient's oxygen saturations, blood pressures, walk distance and pause times were recorded intermittently. After program completed, ISWT and ESWT were performed remotely via internet. ISWT distance increased from 240 to 350m and endurance time increased from 7 to 20 min.

Case-2

History: a 44 year old female was diagnosed as pulmonary hemosiderosis and underwent bilateral LTX. Diagnosis of pulmonary hemosiderosis was confirmed by pathology through explantation of the lung. She was hospitalized for 20 days after LTX. She was refered to our PR center 3 months after LTX. She had complaint of fatigue and lower leg pain when walking fast. On examination, breath sounds diminished in the basal of left lung.

Investigations and treatment: She was under immunosuppressive treatment including tacrolimus, mycophenolate mofetil, systemic steroids, and prophylactic anti-fungal, anti-bacterial, and anti-viral treatment. In pulmonary functional tests, FEV1 was 71 % of predicted, FVC was 70% of predicted and an FEV1 / FVC ratio of 90. Blunting of the left costophrenic angle was seen in Chest X-ray (Figure 2). Initial assessments were performed in

our PR center (table-2). She had puls-oximeter, sphygmomanometer, elastic exercise bands, dumbells, treadmill at home. After approval was taken, she underwent a comprehensive, multidisciplinary, synchronous videoconferencing tele-PR program via internet, twice per week for 18 weeks. Content of PR porgram was similar to other patient. For resistance training, the initial weight was 1 kg for upper and lower extremity muscles and due to the patient intolerance, the weights did not increased. Exercises were performed with initially 70% of the patient's VO2 peak (3.5 km/h) as calculated from the ISWT for the treadmill and and increased gradually up to 90% (4.5 km/h). After program completed, ISWT and ESWT were performed remotely via internet. ISWT distance increased from 340 to 420m and endurance time increased from 12 to 20 min.

Discussion

PR as a corner stone of integrated care and an evidenced-based effective approach is recommended for not only for advanced chronic lung disease but also for LTX recipients, so it should take place in peri-operative period of LTX. Despites benefits, it has been still underutilized approach with low attandance and completion rates. It was recommended for alternative approaches to PR, such as tele-rehabilitation, in an attempt to increase uptake and make PR available to more patients [12]. Additionally, due to the increased the number of patients, suspended face to face programs and high contagenous nature of COVID-19 infection, tele-PR programs have come to front-line.

Tele-PR has been found to be as effective as face to face programs in terms of improvement in exercise capacity in COPD patients [2-4] and it is recommended for COVID-19 survivours [13]. One of our patients was CF onLTX waiting list and other was LTX recipient. Both of the patients had improvements in exercise capacity over minimal clinical significant difference [14,15].

Tele-PR programs can be conducted by using telephone, web-based programs, telemonitoring with telephone support, and video conferencing. Altough the optimal content has not been defined, it has been shown that tele-PR programs, consisting essential components of multidisciplinary PR such as exercise training, education and support, were sucessful [4, 16,17]. In our tele-PR model consisted of all the component of conventional PR programs.

We suggested that the evident improvement in exercise capacity could be due to multicomponent of tele-PR.

After the covid-19 pandemic, PR remote evaluation has came to the fore and it is recommended [18]. The validity of remotely assessing exercise capacity has not been investigated in patients with chronic lung disease, but the validity of remote assessment of the three minute step test was investigated in 10 adults with cystic fibrosis [19] and the validity and reliability of the six minute walk test (6MWT) were studied in 17 patients with chronic heart failure [20]. Although there was no clear recommendation as a result of these studies, it is important to comply with the standards of the applied tests. For 6MWT, difficult to find a 30m space at patients' home can be obstacle. Giving no encouragement throughout the ISWT is another advantage in the remote assessment. We used ISWT, which is performed in a 10m space, for assessing exercise capacity. The test was carried out in accordance with the standards [5]. The CD of shuttle tests were played at hospital and the patients were told to follow instructions and monitorized closely via internet. We suggested that ISWT and ESWT were more practical and feaseble in remote assessment.

Since ISWT and ESWT are validated in several chronic respiratory disease and it has been proven that they are responsible to PR applications. Furthoremore they are pratical to use, we suggested that these tests were more convenient to use in remote assessment.

Table legends:

Table-1: Initial assessments of case-1

Table-2: Initial assessments of case-2

Figure legends:

Figure-1: Chest X-Ray of case-1

Figure-2: Chest X-Ray of case-2

References

1.Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: e13–e64.

2. Bourne S, DeVos R, North M, Chauhan A, Green B, Brown T, et al. Online versus face-to-face pulmonary rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled trial. BMJ Open. 2017;7(7):e014580.

3. Chaplin E, Hewitt S, Apps L, Bankart J, Pulikottil-Jacob R, Boyce S, et al. Interactive web-based pulmonary rehabilitation programme: a randomised controlled feasibility trial. BMJ Open. 2017;7(3):e013682

4. Hansen H, Bieler T, Beyer N, Kallemose T, Wilcke JT, Ostergaard LM, et al. Supervised pulmonary tele-rehabilitation versus pulmonary rehabilitation in severe COPD: a randomised multicentre trial. Thorax. 2020;75(5):413-21.

5-Singh J, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE.Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. Thorax 1992; 47: 1019–24

6.Newall C, Stockley RA, Hill SL. Exercise training and inspiratory muscle training in patients with bronchiectasis. Thorax 2005; 60: 943–8.

7.Evans RA, Singh SJ, Collier R, Loke I, Steiner MC, Morgan MD. Generic, symptom based, exercise rehabilitation; integrating patients with COPD and heart failure. Respir.Med. 2010; 104: 1473–81.

8.Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S. Validity of a modified shuttle test in adult cystic fibrosis. Thorax 1999; 54: 437–9.

9. Majd S, Hewitt SM, Apps LD, Murphy AC, Bradding P, Singh SJ, et al. Understanding the measurement properties of the incremental shuttle walk test in patients with severe asthma. Respir 2019; 24: 752-757

10. Revill SM, Morgan MDL, Singh SJ, Williams J, Hardman A. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999;54(3):213–222.

11. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandes NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. Eur Respir J 2014; 44: 1447–1478.

12. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau SC, Marciniuk DD, Puhanet MA, et al. An official American thoracic Society/European respiratory Society policy statement: enhancing implementation,use, and delivery of pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med2015;192:1373–86.

13. COVID-19: Interim Guidance on Rehabilitation in the Hospital and Post-Hospital Phase from aEuropean Respiratory Society and AmericanThoracic Society-coordinated International TaskForce.

14. Evans RA, Singh SJ.Minimum important difference of the incremental shuttle walk test distance in patients with COPD. Thorax 2019;74:994–995.

15. Zatloukal J, Ward S, Houchen-Wolloff L, Harvey-Dunstan T, Singh S. The minimal important difference for the endurance shuttle walk test in individuals with chronic obstructive pulmonary disease following a course of pulmonary rehabilitation.Chronic Respir Dis 2019; 16: 1–7

16. Stickland M, Jourdain T, Wong EY, Rodgers WM, Jendzjowsky NG, Macdonald GF. Using Telehealth technology to deliver pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients. Canadian Respiratory Journal. 2011;18(4):216-20.

17. Tsai LL, McNamara RJ, Moddel C, Alison JA, McKenzie DK, McKeough ZJ. Home-based telerehabilitation via real-time videoconferencing improves endurance exercise capacity in patients with COPD: The randomized controlled TeleR Study. Respirology. 2017;22(4):699-707.

18. British Thoracic Society Pulmonary Rehabilitation Remote Assessment. 30 July 2020 V1.1. www.brit-thoracic.org.uk›document-library›covid-19

19. Cox NS, Alison JA, Button BM, Wilson JW, Holland AE. Assessing exercise capacity using telehealth: a feasibility study inadults with cystic fibrosis. Respiratory care 2013;58(2):286-90.

20. Hwang R, Mandrusiak A, Morris NR, Peters R, Korczyk D, Russell T. Assessing functional exercise capacity using telehealth: Is itvalid and reliable in patients with chronic heart failure? Journal of telemedicine and telecare2017;23(2):225-32.

Table-1: Initial assessments of case-1

Parameters	Before PR
BMI (kg /m^2)	16.4
FFMI (kg /m^2)	14.6
mMRC	3
SGRQ total	68.60
CRQ	57
Anxiety score	9
Depression score	10

BMI: body mass index, FFMI: fat-free mass index, mMRC: modified Medical Research Council, SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire, CRQ: chronic respiratory questionnaire, anxiety and depression scores were of Hospital Anxiety- Depression Scale

Table-2: Initial assessments of case-2

Parameters	Before PR
BMI (kg /m^2)	22.3
FFMI (kg /m^2)	15.5
mMRC	0
SGRQ total	31.03
CRQ	106
Anxiety score	8
Depression score	7

BMI: body mass index, FFMI: fat-free mass index, mMRC: modified Medical Research Council, SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire, CRQ: chronic respiratory questionnaire, anxiety and depression scores were of Hospital Anxiety- Depression Scale

Figure-1: Chest X-Ray of case-1

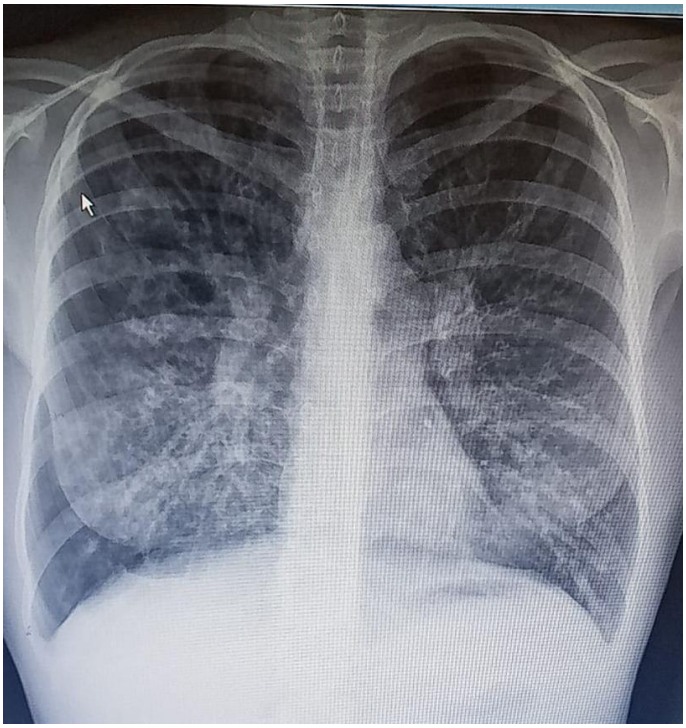
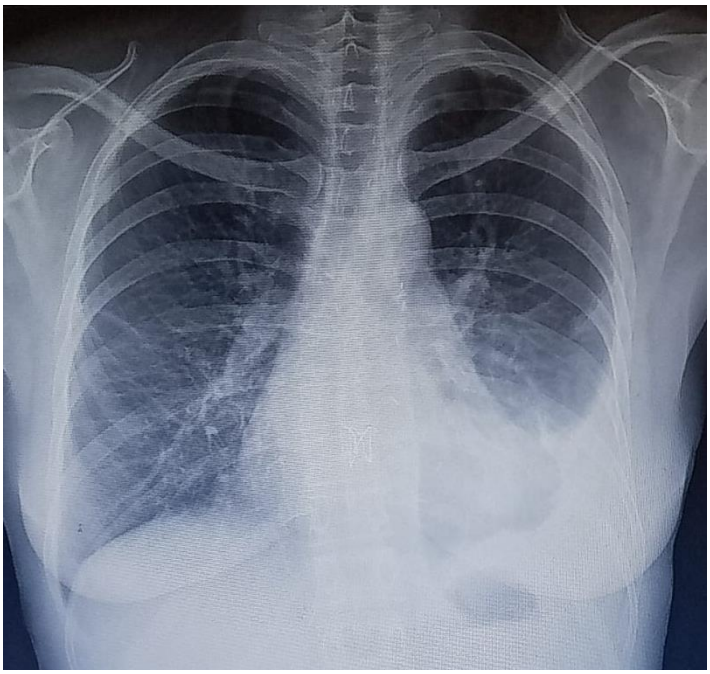


Figure-2: Chest X-Ray of case-2



Preeklampsinin Erken Teşhisine Yönelik Bir Tahmin Modeli Önerisi

Neslihan Baki[1] , Seda Keskin[2] , Nurhan Gürsel Özmen[3]

[1] Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon, Türkiye
[2]Ordu Üniversitesi, Ordu, Türkiye
[3] Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon, Türkiye

Özet

Giriş-Amaç: Preeklampsi, ülkemizde ve dünyada anne ve bebeğin morbidite ve mortalitesinin başlıca nedenlerinden biridir. Preeklampsi tüm gebelerin % 5 ile % 14'ünü etkiler ve dünyadaki her yıl anne ölümlerinin yaklaşık % 14'ünden sorumludur. Preeklampsinin erken tespiti, dünya çapında ele alınması gereken önemli bir sorundur. Preeklampsinin uygun yönetimi ile anne ve yenidoğan morbidite ve mortalitesi önlenebilmektedir. Bu çalışmanın amacı, gebelikte değişiklik gösteren bazı temel paremetreler kullanılarak, preeklampsinin erken teşhisine yardımcı olabilecek bir tahmin modeli geliştirmektir.

Yöntem: Bu amaç doğrultusunda geriye dönük olarak yapılan çalışmada gebeliğinde, 125 preeklampsi gelişen ve 40 preeklampsi gelişmeyen hasta verileri; yaş, gravide, pariete, doğum kilosu, doğum haftası, spot protein, kreatin, albumin, sodyum, potasyum vb. açısından değerlendirildi. R programlama kullanılarak makine öğrenmesi yöntemlerinden Destek Vektör Makinesi (DVM) sınıflandırma algoritması ile linear çekirdek fonksiyonu kullanılarak bir model geliştirilmiştir.

Bulgular: DVM linear çekirdek fonksiyonu ile duyarlılık % 90, özgüllük % 62 ve AUC % 78 olarak elde edilmiştir.

Sonuç: Preeklampsinin erken dönemde tespitine yönelik geliştirilen nesnel tabanlı DVM algoritması modeli başarılı bir sonuç vermiştir.

Anahtar Kelimeler: destek vektör makinesi, preeklampsi, klinik karar destek sistemleri

A Predictive Model Proposal for Early Detection of Preeclampsia

Neslihan Baki[1] , Seda Keskin[2] , Nurhan Gürsel Özmen[3]

[1] Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey
[2] Ordu University, Ordu, Turkey
[3] Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

Abstract

Introduction-Objective: Preeclampsia is one of the main causes of maternal and fetal morbidity and mortality in our country and in the world. Preeclampsia affects between 5% and 14% of all pregnant women and is responsible for approximately 14% of maternal deaths each year in the world. Early detection of preeclampsia is an important issue that needs to be addressed worldwide. Maternal and neonatal morbidity and mortality can be prevented with appropriate management of preeclampsia. The aim of this study is to develop a prediction model that can help early diagnosis of preeclampsia using the basic parameters that vary during pregnancy.

Method: In this retrospective study, the data of 125 patients who developed preeclampsia during pregnancy and 40 patients who did not develop preeclampsia were evaluated in terms of age, gravide, parity, birth weight, gestational week, spot protein, creatine, albumin, sodium, potassium etc. The model was developed by the support vector machine (SVM) classification algorithm, one of the machine learning methods with R programming, using linear kernel function.

Findings: Following rates were obtained with support vector machine linear core function; sensitivity 90 %, specificity 62 %, AUC 78.

Results: The objective-based model developed for early detection of preeclampsia has yielded a successful result with the DVM algorithm.

Keywords: Support vector machine, preeclampsia, clinical decision support system.

References

1. Mol, B. W., Roberts, C. T., Thangaratinam, S., Magee, L. A., De Groot, C. J., & Hofmeyr, G. J. (2016). Pre-eclampsia. *The Lancet*, *387*(10022), 999-1011.

2. Saleem, S., McClure, E. M., Goudar, S. S., Patel, A., Esamai, F., Garces, A., ... & Goldenberg, R. L. (2014). A prospective study of maternal, fetal and neonatal deaths in low-and middle-income countries. *Bulletin of the World Health Organization*, *92*, 605-612.

3. Ananth, C. V., Keyes, K. M., & Wapner, R. J. (2013). Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *Bmj*, *347*.

4. von Dadelszen, P., Payne, B., Li, J., Ansermino, J. M., Pipkin, F. B., Côté, A. M., ... & PIERS Study Group. (2011). Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *The Lancet*, *377*(9761), 219-227.

5. Akşehirli, Ö. Y., Ankarali, H., Aydin, D., & Saraçli, Ö: Tıbbi Tahminde Alternatif Bir Yaklaşım: Destek Vektör Makineleri. *Turkiye Klinikleri Journal of Biostatistics*, *5*(1), (2013).

6. Alpaydin, E: *Introduction to machine learning*. MIT press, (2009).

7. Poon, L. C., & Nicolaides, K. H. (2014). Early prediction of preeclampsia. Obstetrics and gynecology international, 2014.

Hangi Riboşalter Uyumlu Sekansa Sahip Organizmalar İnsan Tamamlayıcı Sistem Proteinleri ile Uyumlu Moleküllere Sahiptir?

Kemal Turhan[1][0000-0001-7871-3025] ve Nihat Burak Zihni[2][0000-0002-3757-9154]

[1] Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Bilişimi ve Biyoistatistik ABD. Trabzon, Türkiye
[2] Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO. Trabzon, Türkiye
kemalturhan@ktu.edu.tr

Which RiboSwitch-Compatible Sequence Organisms Have Molecules Compatible with Human Complementary System Proteins?

Abstract. The complementary system consists of a series of small proteins synthesized by the liver and circulating in the blood as inactive precursors. Rfam is a database containing information about non-coding RNA (ncRNA) families and other structured RNA elements, and riboswitches are one of the family members in this database. BLAST (basic local alignment search tool) is an algorithm and program used to compare primary biological sequence information such as amino acid sequences of proteins or nucleotides of DNA and / or RNA sequences. The aim of this study is to search for sequences compatible with protein sequences belonging to complementary system molecules (C1-C9) expressed with the prefix "C". Sequence files belonging to the riboswitch family were used for the BLAST process in the Rfam database, and the best matching results were shown. Based on the results found; Referring to the feature of using riboswitches as a drug target, it is aimed to find similar structures that support the complementary system as an alternative treatment in ongoing pandemic process.

Keywords: Complementary system, riboswitch, ncRNA, BLAST, Rfam.

Özet. Tamamlayıcı sistem, karaciğer tarafından sentezlenen ve kanda inaktif öncüler olarak dolaşan bir dizi küçük proteinden oluşur. Rfam, kodlamayan RNA (ncRNA) aileleri ve diğer yapılandırılmış RNA öğeleri hakkında bilgi içeren bir veritabanıdır ve riboşalterler de bu veritabanı içinde yer alan aile üyelerinden biridir. BLAST (temel yerel hizalama arama aracı), proteinlerin amino asit dizileri veya DNA ve / veya RNA dizilerinin nükleotidleri gibi birincil biyolojik dizi bilgilerini karşılaştırmak için kullanılan bir algoritma ve programdır. Bu çalışmanın amacı "C" öneki ile ifade edilen (C1-C9) tamamlayıcı sistem moleküllerine ait protein sekansları ile uyumlu sekansların aranmasıdır. Arama işlemi için Rfam veritabanında riboşalter ailesine ait sekans dosyaları kullanılmış ve en iyi eşleşme gösteren sonuçlar gösterilmiştir. Bulunan sonuçlardan hareketle; riboşalterlerin ilaç hedefi olarak da kullanılma özelliğine atfen, günümüz pandemi sürecinde alternatif tedavi olarak tamamlayıcı sistemi destekleyici benzer yapıların bulunması hedeflenmiştir.

Anahtar kelimeler: Tamamlayıcı sistem, riboşalter, ncRNA, BLAST,Rfam.

1 Giriş

Kompleman sistem veya Komplement sistemi olarak da bilinen tamamlayıcı sistem, antikorların ve fagositik hücrelerin bir organizmadan mikropları ve hasarlı hücreleri temizleme, iltihabı düzenleme ve patojenin hücre zarına, saldırma kabiliyetini artıran (tamamlayan) bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. Açıklamasını yaptığımız tamamlayıcı sistem; doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçasıdır, [1] uyarlanabilir değildir ve bir bireyin yaşamı boyunca değişmez. Bununla birlikte, tamamlayıcı sistem, uyarlanabilir bağışıklık sistemi tarafından üretilen antikorlar tarafından göreve çağrılabilir ve harekete geçirilebilir.

Tamamlayıcı sistem, normalde zimogenler diye bilinen, kanda dolaşan inaktif olarak bulunan proteinlerinin küçük miktarını içerir. Serum proteinleri, serozal proteinler ve hücre yüzeyi proteinlerini kapsayan 20'nin üzerinde protein ve protein parçaları kompleman sistemini düzenler. Bu proteinler ana olarak karaciğer tarafından sentezlenirler ve kan serumunun globulin yüzdesinde %5'lik bir orana sahiplerdir.

Moleküler biyolojide riboswitch (bu noktadan sonra riboşalter olarak ifade edceğiz), küçük bir molekülü bağlayan haberci bir RNA molekülünün düzenleyici bir bölümüdür ve mRNA tarafından kodlanan proteinlerin üretiminde kendine has yapısından dolayı bir değişikliğe neden olur [2-5]. Bu nedenle, bir riboşalter içeren bir mRNA, efektör molekülünün konsantrasyonlarına yanıt olarak kendi aktivitesini düzenlemede doğrudan yer alır.

Bilinen riboswitchlerin çoğu bakterilerde bulunmaktadır ancak arkealar, bitkiler ve bazı mantarlarda bir tipte (TPP riboswitch) fonksiyonel riboswitchler keşfedilmiştir. TPP riboswitchleri arkealarda da tahmin edilmiş [6] ancak deneysel olarak test edilmemiştir.

Modern organizmaların küçük molekülleri bağlamak ve yakından ilişkili analogları ayırt etmek için RNA'yı kullandığının keşfi, RNA'nın bilinen doğal yeteneklerini proteinleri kodlama, reaksiyonları katalize etme veya diğer RNA veya protein

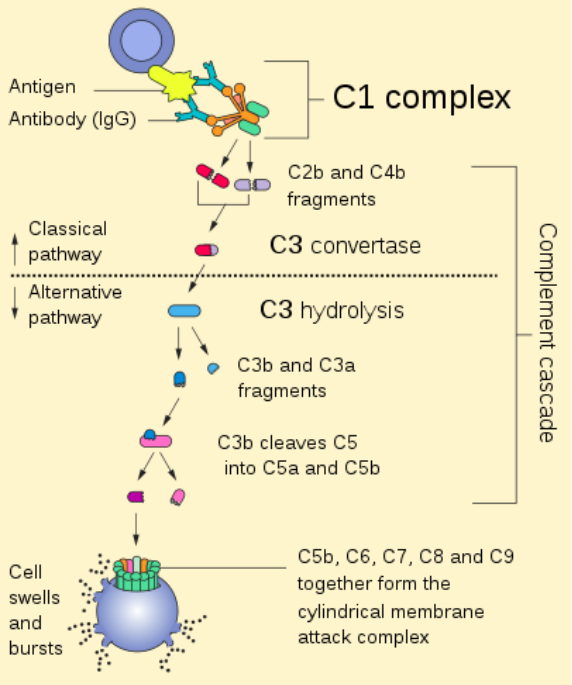
makromoleküllerini bağlama yeteneğinin ötesine genişletti. Bununla birlikte Riboşalterler yeni antibiyotikler için bir hedef olabileceği de düşünülmektedir. Ayrıca uzun zamandır etki mekanizması bilinmeyen bazı antibiyotiklerin riboşalterleri hedef alarak çalıştığı gösterilmiştir [7]. Örneğin, antibiyotik piritiamin hücreye girdiğinde, piritiyamin pirofosfata metabolize olur. Piritiyamin pirofosfatın TPP riboswitch'i bağlayıp aktive ederek hücrenin TPP'nin sentezini ve hücre içine alınımını durdurmasına neden olduğu gösterilmiştir. Piritiamin pirofosfat, TPP'nin bir koenzim olarak ikame edilmediğinden, hücre ölür.

Rfam, kodlamayan RNA (ncRNA) aileleri ve diğer yapılandırılmış RNA öğeleri hakkında bilgi içeren bir veritabanıdır. Orijinal olarak Wellcome Trust Sanger Enstitüsü'nde Janelia Farm ile [8-11] işbirliği içinde geliştirilen ve şu anda Avrupa Biyoinformatik Enstitüsü'nde [12] barındırılan, açıklamalı, açık erişimli bir veritabanıdır. Rfam, protein ailelerine açıklama eklemek için Pfam veritabanına benzer olacak şekilde tasarlanmıştır.

Biyoinformatikte, BLAST (temel yerel hizalama arama aracı) [13], proteinlerin amino asit dizileri veya DNA ve / veya RNA dizilerinin nükleotidleri gibi birincil biyolojik dizi bilgilerini karşılaştırmak için kullanılan bir algoritma ve programdır. Bir BLAST araştırması, bir araştırmacının konu olan bir proteini veya nükleotid dizisini (sorgu olarak adlandırılır) bir dizi kitaplığı veya veri tabanı ile karşılaştırmasını ve belirli bir eşiğin üzerindeki sorgu dizisine benzeyen veritabanı dizilerini tanımlamasını sağlar.

2 Yöntem

Klasik Kompleman Yolu, Alternatif Kompleman Yolu ve Mannoz Bağlayıcı Lektin Yolu [14] olmak üzere üç farklı biyokimyasal yol tamamlayıcı sistemi etkinleştirir. Çalışma kapsamında yer almadığı için bu yolların tanımı verilmemiş sadece bahsedilmiştir. Bu Çalışmada “C” ön eki ile başlayan komplekslere ait protein sekansları kullanılmıştır (Bkz şekil 1). Sekans dosyaları elde edilmesi için kullanılan link https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/?term=(complement+component+1+(C1)+protein)+AND+%22Homo+sapiens%22%5Bporgn%3A__txid9606%5D şeklindedir.



Şekil. 1. Klasik ve alternatif kompleman sistemi yolları [15]

Riboşalter yapıları küçük RNA molekülleridir (ayrıca kodlanmayan RNA olarak da ifade edilirler) ve tek başlarına bir organizma değildirler. Genellikle bakteriler olmak üzere çeşitli organizmaların genomlarının belli kısımlarında yer almaktadırlar. Tamamlayıcı sistem protein sekansları, Rfam veritabanında yer alan RNA ailelerinden biri olan riboşalter ailesine ait 42 üyenin RNA sekansını kendi genomu içerisinde barındıran çeşitli türlere ait FASTA sekans dosyaları içerisinde aranmıştır [16]. Bu amaçla toplamda 37.485 adet FASTA dosyası indirildi (yaklaşık 19 GB). İndirilen bu FASTA dosyaları yerel BLAST analizi yapılmak üzere her bir aile üyesiyle anlamlı hizalanma aralığı bulunan FASTA dosyaları gruplandırıldı. Belirtilen işlemler için Phyton yazılımı ve bioPhyton paketi kullanılmıştır [17,18]. Ardından insan komplementer sistemi proteinlerine ait sekans dosyaları elde edildi. Daha sonra her bir riboşalter ailesine ait FASTA dosyalarının oluşturduğu yerel BLAST veritabanı içerisinde anlamlı hizalama sonuçlarına bakıldı. Sadece anlamlı e-değerine sahip olan ($p<0.05$) ve eşleşme yüzdesi %50'nin üzerinde olanlar rapor edildi (bkz Tablo 1 ve 2).

3 Bulgular

Yöntem kısmında verilen kritere uygun olarak yapılan BLAST analizi sonucunda elde edilen anlamlı sonuçlar aşağıda gösterilmiştir (bkz Tablo 1 ve 2).

Tablo 1. Tamamlayıcı sistem NCBI ID kısaltma dönüşümü tablosu

NCBI ID	Kısaltması (Tablo 2'deki Aranan sütunu)
NP_001108603.2	C6
NP_001728.1	C9
AAH43484.1	C2
NP_000553.1	C8
NP_000578.2	C7

Tablo 2. BLAST analizi sonucunda elde edilen anlamlı eşleşmeler

Aranan	Hedef ID	% başarı	Uz.	H. eş.	Açk.	e-değeri	Bit skoru	Rfam ID
C6	CM004466.1	75.32	77	19	0	<0.0001	121	RF01056
C9	CM000371.1	68.97	29	9	0	0.023	45.8	RF00174
C9	CM004466.1	68.97	29	9	0	0.002	44.3	RF01056
C9	CM004466.1	68.75	32	9	1	0.001	45.1	RF01056
C6	CM004466.1	68.67	83	26	0	<0.0001	128	RF01056
C6	CM004466.1	68	25	8	0	0.025	41.6	RF01056
C6	CM004466.1	67.5	80	26	0	<0.0001	115	RF01056
C6	CM000371.1	66.67	30	10	0	0.083	45.1	RF00174
C9	KK718916.1	64.29	28	10	0	0.016	40.8	RF01689
C9	CM004466.1	64	50	18	0	<0.0001	68.9	RF01056
C2	CP003170.1	63.64	22	8	0	0.034	41.6	RF01786
C6	KK718916.1	63.33	30	11	0	0.004	43.9	RF01689
C9	CM000237.2	62.96	27	10	0	0.025	43.5	RF00168
C6	CM000237.2	62.5	32	12	0	0.005	46.6	RF00168
C6	CM004466.1	60.87	92	35	1	<0.0001	125	RF01056
C6	CM004466.1	60.71	56	22	0	<0.0001	84.7	RF01056
C9	CM000371.1	60	30	12	0	0.031	45.4	RF00174
C6	CM004466.1	60	55	22	0	<0.0001	76.3	RF01056
C6	CM004466.1	59.57	47	19	0	<0.0001	67	RF01056
C9	CM000237.2	59.38	32	13	0	0.007	45.4	RF00168
C6	CM004466.1	59.18	49	18	1	<0.0001	62	RF01056
C6	CM004466.1	59.18	49	19	1	<0.0001	59.7	RF01056
C6	CM000371.1	58.82	34	14	0	0.075	45.1	RF00174
C8	CM004466.1	58.06	31	12	1	0.085	38.9	RF01056
C6	CM000371.1	57.14	42	13	1	0.052	45.4	RF00174

Tablo 2. BLAST analizi sonucunda elde edilen anlamlı eşleşmeler (devamı)

Aranan	Hedef ID	% başarı	Uz.	H. eş.	Açk.	e-değeri	Bit skoru	Rfam ID
C7	CM004466.1	57.14	56	24	0	<0.0001	68.9	RF01056
C6	CM004466.1	57.14	56	24	0	<0.0001	75.9	RF01056
C6	KK718916.1	56.76	37	13	1	0.022	41.2	RF01689
C9	CM004466.1	56.72	67	29	0	<0.0001	92.8	RF01056
C9	KK718916.1	56.67	30	13	0	0.021	40.4	RF01689
C6	CM004466.1	56	50	22	0	<0.0001	65.1	RF01056
C8	CM004466.1	55.88	34	15	0	0.052	39.7	RF01056
C9	CM004466.1	55.77	52	21	1	<0.0001	70.9	RF01056
C6	CM004466.1	55.56	45	20	0	<0.0001	63.2	RF01056
C9	CM004466.1	55.22	67	30	0	<0.0001	94	RF01056
C9	CM004466.1	55.17	29	13	0	0.009	42	RF01056
C6	CM004466.1	54.9	51	23	0	<0.0001	63.5	RF01056
C6	KK718916.1	54.84	31	14	0	0.079	39.7	RF01689
C6	CM004466.1	54.76	84	37	1	<0.0001	94	RF01056
C6	CM004466.1	54.76	42	19	0	<0.0001	56.2	RF01056
C9	CM004466.1	53.66	82	38	0	<0.0001	58.5	RF01056
C9	CM004466.1	53.49	43	19	1	0.001	45.1	RF01056
C6	CM004466.1	53.49	43	20	0	0.0006	47	RF01056
C6	CM004466.1	53.45	58	27	0	<0.0001	73.2	RF01056
C8	KK718916.1	53.12	32	14	1	0.039	39.7	RF01689
C9	CM004466.1	53.12	32	15	0	0.017	41.2	RF01056
C9	CM004466.1	53.12	32	15	0	0.086	38.9	RF01056
C6	CM004466.1	53.12	32	15	0	0.074	40	RF01056
C2	CP006272.1	51.52	33	16	0	0.021	43.5	RF00442
C2	CP006272.1	51.52	33	16	0	0.007	43.5	RF01786
C2	CP006272.1	51.52	33	16	0	0.021	43.5	RF01057
C9	CM004466.1	51.52	33	16	0	0.0009	45.4	RF01056
C6	CM000371.1	51.35	37	18	0	0.047	45.8	RF00174
C6	CM000237.2	50.88	57	25	3	0.0009	49.3	RF00168

Tablo 3. İndirilen FASTA sekansı dosyalarının ilgili olduğu Rfam veritabanı ID değerine göre dağılımı (n=37.485)

Rfam ID	n	Rfam ID	n
RF01739	709	RF01786	352
RF03072	60	RF03058	199
RF01725	566	RF01727	163
RF00162	2024	RF01057	496
RF00174	5661	RF00168	1334
RF01734	997	RF00504	2618
RF03057	149	RF00634	694
RF01750	774	RF00521	718
RF01055	523	RF01763	606
RF00380	420	RF00522	334
RF01051	2272	RF00080	729
RF03071	30	RF02680	31
RF00050	1875	RF01767	162
RF01689	270	RF00234	887
RF00167	958	RF01054	57
RF00059	7065	RF02885	9
RF00379	1853	RF01482	357
RF00442	344	RF01826	14
RF01831	387	RF02912	26
RF02683	165	RF01056	36
RF01068	555	RF01510	5

Tablo 4. BLAST analizi sonucunda elde edilen anlamlı sonuçların Rfam veritabanı ID değerine göre dağılımı (n=54)

NCBI ID (n)	Sekans Tanımı	Rfam ID
CM004466.1 (34)	Xenopus laevis strain J chromosome 1L, whole genome shotgun sequence	RF01056
CM000371.1 (6)	Monodelphis domestica chromosome 4, whole genome shotgun sequence	RF00174
KK718916.1 (6)	Corvus brachyrhynchos isolate BGI_N302 unplaced genomic scaffold scaffold255, whole genome shotgun sequence	RF01689
CP003170.1 (1)	Actinoplanes sp. SE50/110, complete genome	RF01786
CM000237.2 (4)	Rattus norvegicus chromosome 7, whole genome shotgun sequence	RF00168
CP006272.1 (3)	Actinoplanes friuliensis DSM 7358, complete genome	RF00442, RF01786, RF01057

Tablo 5. Eşleşme bulunan sekans dosyalarına ait taksonomik bilgiler

NCBI ID	Tax ID	Soy*	Genbank/BLAST ortak ismi	Mevcut ismi
CM004466.1	8355	Ökaryot	African clawed frog	*Xenopus laevis*
CM000371.1	13616	Ökaryot	gray short-tailed opossum	*Monodelphis domestica*
KK718916.1	85066	Ökaryot	American crow	*Corvus brachyrhynchos*
CP003170.1	134676	Bakteri	high GC Gram+	*Actinoplanes* sp. SE50/110
CM000237.2	10116	Ökaryot	Norway rat	*Rattus norvegicus*
CP006272.1	1246995	Bakteri	high GC Gram+	*Actinoplanes friuliensis DSM 7358*

* Soy (Lineage) bilgisi superkingdom düzeyine göre verilmiştir

4 Tartışma ve Sonuç

Küçük çaplı bir literatür taramasından sonra Tablo 4 ve 5'te verilen türlerden bazıları ile alakalı dikkat çekici bir kaç çalışma göze çarpmıştır. Örneğin "*Monodelphis domestica*" türü ile alakalı bulunan makale incelendiğinde Zika viruse (ZIKV) yönelik bir patojen geliştirilmesinde kullanılabileeği ve Zika virus enfeksiyonunu araştırmak için yeni bir hayvan modeli olarak kullanılabileceğini göstermektedir [19]. "*Xenopus laevis"* türü ise tamamlayıcı sisteme ait alt birim moleküllerinin örneğin (XlC1qA, XlC1qB, XlC1qC) [20] deneysel çalışmalarda kullanılmak amacıyla üretiminde kullanılan bir canlı olduğu çeşitli lireratür çalışmaları sonucunda gözlenmiştir. Güncel çalışmalardan bir örneği okuyucu dilerse okuyabilir [20]. Sadece bu iki tür için bile bakıldığında insan tamamlayıcı sistemiyle uyumlu genetik yapıların başka canlı or-

ganizmlarında da yer aldığını söylemek olasıdır. Daha kapsamlı analizler ile daha farklı türlerde de eşleşme bulma ihtimali olasıdır.

Şekil 1'den de anlaşılacağı üzere bağışıklık sisteminin aktivasyonunda ve etkinliğinde çok önemli işleve sahip olan tamamlayıcı sistem molekülleri izledikle-ri yolağa göre bir dizi sırasal olayı izleyerek ve kritik olay kümelerinden sonra bağışıklık sistemine etki edebilmektedir. Bu çalışma riboşalterlerin C(1-9) tamamlayıcıları ile kilitlenebilme ihtimalleri, riboşalterlerin ait oldukları organizmaların insan metabolizmasında serbest bulunabilme özellikleri ve bağışıklık sistemi hastalıkları tedavisinde ilaç tasarımında kullanılabilirliği açısından genişletilebilecektir.

Sonuç olarak; Rfam veritabanı RNA türleri için detaylı bir veri içeriği sunmaktadır. Bu çalışmada incelenen riboşalter ailesi dışında başka RNA ailesi üyeleri de Rfam veritabannda yer almaktadır. Bu veritabanı üzerinden yapılacak daha kapsamlı araştırmalar, hem bu çalışmanın daha ileri götürülmesine hem de başka çalışmaların planlanabilmesi için önemli bir başlangıç noktası olabileceği düşünülmektedir.

Referanslar

1. Janeway, CA Jr; Travers P; Walport M; et al. (2001). "The complement system and innate immunity". Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. New York: Garland Science. Retrieved 25 February 2013.
2. Nudler E, Mironov AS (January 2004). "The riboswitch control of bacterial metabolism". Trends in Biochemical Sciences. 29 (1): 11–17. doi:10.1016/j.tibs.2003.11.004. PMID 14729327.
3. Tucker BJ, Breaker RR (June 2005). "Riboswitches as versatile gene control elements". Current Opinion in Structural Biology. 15 (3): 342–348. doi:10.1016/j.sbi.2005.05.003. PMID 15919195.
4. Vitreschak AG, Rodionov DA, Mironov AA, Gelfand MS (January 2004). "Riboswitches: the oldest mechanism for the regulation of gene expression?". Trends in Genetics. 20 (1): 44–50. CiteSeerX 10.1.1.312.9100. doi:10.1016/j.tig.2003.11.008. PMID 14698618.
5. Batey RT (June 2006). "Structures of regulatory elements in mRNAs". Current Opinion in Structural Biology. 16 (3): 299–306. doi:10.1016/j.sbi.2006.05.001. PMID 16707260.
6. Sudarsan N, Barrick JE, Breaker RR (June 2003). "Metabolite-binding RNA domains are present in the genes of eukaryotes". RNA. 9 (6): 644–647. doi:10.1261/rna.5090103. PMC 1370431. PMID 12756322.
7. Blount KF, Breaker RR (December 2006). "Riboswitches as antibacterial drug targets". Nature Biotechnology. 24 (12): 1558–1564. doi:10.1038/nbt1268. PMID 17160062.
8. Nudler E, Mironov AS (January 2004). "The riboswitch control of bacterial metabolism". Trends in Biochemical Sciences. 29 (1): 11–17. doi:10.1016/j.tibs.2003.11.004. PMID 14729327.
9. Tucker BJ, Breaker RR (June 2005). "Riboswitches as versatile gene control elements". Current Opinion in Structural Biology. 15 (3): 342–348. doi:10.1016/j.sbi.2005.05.003. PMID 15919195.
10. Vitreschak AG, Rodionov DA, Mironov AA, Gelfand MS (January 2004). "Riboswitches: the oldest mechanism for the regulation of gene expression?". Trends in Genetics. 20 (1): 44–50. CiteSeerX 10.1.1.312.9100. doi:10.1016/j.tig.2003.11.008. PMID 14698618.

11. Batey RT (June 2006). "Structures of regulatory elements in mRNAs". Current Opinion in Structural Biology. 16 (3): 299–306.
12. Nahvi A, Sudarsan N, Ebert MS, Zou X, Brown KL, Breaker RR (September 2002). "Genetic control by a metabolite binding mRNA". Chemistry & Biology. 9 (9): 1043–1049.
13. Douglas Martin (21 February 2008). "Samuel Karlin, Versatile Mathematician, Dies at 83". The New York Times.
14. Janeway CA Jr., Travers P, Walport M, Shlomchik MJ (2001). Immunobiology (5th ed.). Garland Publishing. (via NCBI Bookshelf) ISBN 0-8153-3642-X.
15. https://tr.wikipedia.org/wiki/Dosya:Complement_pathway.svg
16. I. Kalvari, E.P. Nawrocki, N. Ontiveros-Palacios, J. Argasinska, K. Lamkiewicz, M. Marz, S. Griffiths-Jones, C. Toffano-Nioche, D. Gautheret, Z. Weinberg, E. Rivas, S.R. Eddy, R.D. Finn, A. Bateman, and A.I. Petrov. Rfam 14: expanded coverage of metagenomic, viral and microRNA families. Nucleic Acids Research (2020) doi: 10.1093/nar/gkaa1047
17. Python Software Foundation. Python Language Reference, version 3.6. Available at http://www.python.org
18. Peter J. A. Cock, Tiago Antao, Jeffrey T. Chang, Brad A. Chapman, Cymon J. Cox, Andrew Dalke, Iddo Friedberg, Thomas Hamelryck, Frank Kauff, Bartek Wilczynski, Michiel J. L. de Hoon, Biopython: freely available Python tools for computational molecular biology and bioinformatics, *Bioinformatics*, Volume 25, Issue 11, 1 June 2009, Pages 1422–1423.
19. John M. Thomas III, Juan Garcia, Matthew Terry, Ileana Lozano, Susan M. Mahaney, Oscar Quintanilla, Dionn Carlo-Silva, Marisol Morales, John L. VandeBerg (27 September 2019). “Monodelphis domestica as a fetal intra-cerebral inoculation model for Zika virus pathogenesis.” BioRxiv, doi: https://doi.org/10.1101/785220.
20. Fangfang Yan, Enxu Zhou, Shuo Liu, Along Gao, Linghe Kong, Bingxi Li, Xiao Tu, Zheng Guo, Jinfeng Mo, Meng Chen, Jianmin Ye. “Complement C1q subunit molecules from Xenopus laevis possess conserved function in C1q-immunoglobulin interaction”. Developmental & Comparative Immunology, Volume 103, 2020.

APPLICATION OF DATA MINING METHODS FOR CLINICAL DECISION SUPPORT USING DIFFERENT DATA SOURCES IN EMERGENCY HEALTHCARE

Başak Keskinoğlu[1][0000-0002-0771-7392], Celal Şener[2], Erva Sümeyra Kırat[2][0000-0001-9917-2571], Fatma Akgül[3] [0000-0002-6503-2279]

[1] Bakırçay University Computer Engineering
[2] Dokuz Eylul University, Institute of Health Sciences, Medical Informatics
[3] Behçet Uz Children's Hospital

Abstract. Data mining and machine learning methods are used in the field of health in order to obtain optimal information from the existing data in recent years. These methods, which enable multidimensional data analysis, increasingly contribute to the structuring of medical decision support systems.In medical data mining, unlike other fields, heterogeneous data are studied in the health field. Clinical Decision Support Systems (CDSS) can bring solutions to unexpected situations such as early warning, rapid response, rapid analysis, cost reduction, right decision, effective teamwork, time saving and good use of data resources in clinics where they are used. By demonstrating the usefulness of this CDSS, especially in the rapid assessment of emergency situations, its integration into the service can provide significant gains. In this study, the success of data mining methods for the differential diagnosis of acute appendicitis, an emergency health problem, was evaluated.In this study, the success of controlled mining methods for differential diagnosis will be determined in a database containing clinical laboratory and radiological data of children who applied to the pediatric emergency department with the complaint of abdominal pain, who were operated on with a pre-diagnosis of acute appendicitis, the necessary lab and imaging examination.

Keywords: Data Mining Methods, Emergency Healthcare, Clinical Decision Support Systems

1 INTRODUCTION

Data mining and machine learning methods are used in the field of health in order to obtain optimal information from the existing data in recent years. These methods, which enable multidimensional data analysis, increasingly contribute to the structuring of medical decision support systems. Data mining also includes the cleaning and merging of data, data selection, and transformation of data to make it analyze. For the purpose

of realizing the data mining application, after model selection and analysis, self-information definition or unexplained pattern (relationship) estimation in the data can be made.

Data mining differs during the establishment of the model, divided into two as supervised and unsupervised learning methods. In supervised learning, which is also called learning from sample, relevant classes are separated according to a predetermined criteria by an auditor and examples are given for each class. The aim of the system is to find the properties for each class based on the examples given. In unsupervised learning, relevant examples are observed and classes are defined based on the similarities between the characteristics of these examples [2]. Two primary goals of data mining application; description and estimation [3]. For data classification, which is one of the basic data mining methods, there are various methods based on different approaches such as machine learning, statistics, artificial neural networks, genetic algorithms, rough and fuzzy cluster, nearest neighbor, and decision trees. In addition to these methods, various algorithms based on optimization and mathematical programming have been presented in recent years [4-7].

With the estimation of the common characteristics of those with a particular disease with health data, for diagnosis, for the prediction of the condition of the patients after treatment, for the prognosis and treatment success, for the estimation of the effectiveness of preventive measures before the disease as well as the estimation of the costs of health services or the estimation of epidemics and emergencies It has been concluded that it can be applied [8].

In medical data mining, unlike other fields, heterogeneous data are studied in the health field. Mathematical models are generally non-linear. Lost data problem is common. Clinical Decision Support Systems (CDSS) can bring solutions to unexpected situations such as early warning, rapid response, rapid analysis, cost reduction, right decision, effective teamwork, time saving and good use of data resources in clinics where they are used. CDSS is a system that supports physicians or other healthcare professionals in their clinical decisions and analyzes clinical data or medical information from this information. By demonstrating the usefulness of this CDSS, especially in the rapid assessment of emergency situations, its integration into the service can provide significant gains. In this study, the success of data mining methods for the differential diagnosis of acute appendicitis, an emergency health problem, was evaluated.

The most common non-traumatic surgical emergency in children is acute appapendicitis [9]. It is a difficult diagnosis especially for young children, due to confusing of the symptoms with other childhood diseases and the inability to explain the problem of young children. Despite a complete clinical history, physical examination, and laboratory test, rates of initial misdiagnosis range from 28% to 57% for children younger than 12 years [16,17]. Early diagnosis of appendicitis can prevent patients from complications [12,13]. A clinical score has been developed for children from laboratory findings. (Pediatric Appendicitis Score (PAS) [18]. Alvarado Score [19].

In this study, for the diagnosis of acute appendicitis in children with an emergency situation, the information obtained from anamnesis and physical examination, laboratory tests, ultrasound (USG), direct abdominal radiography and computed tomography (CT) are converted into data and the diagnosis groups (acute appendicitis) appendicitis / not) prediction success researched.

2 METHOD

In this study, the success of controlled mining methods for differential diagnosis will be determined in a database containing clinical laboratory and radiological data of children who applied to the pediatric emergency department with the complaint of abdominal pain, who were operated on with a pre-diagnosis of acute appendicitis, the necessary lab and imaging examination. The actual database used is the dissertation data set of the author emergency medicine researcher who contributed clinically to this study.

Variables: The predicted outcome variable is acute appendicitis, which is confirmed by the pre-post-surgical clinical finding pathology diagnosis.

The predictive variables were included in the model one by one, each while creating the models. Variables were collected under different headings (symptoms, physical examination, laboratory findings, imaging) and the differential diagnosis success of the models was examined according to the variable groups under these headings. Examination of gradual success rates is important for the success of differential diagnosis that can be applied according to the possibilities in different service levels. In addition, it is necessary to determine the tests that have little contribution to the diagnosis and to question the routine of unnecessary tests.

Symtoms and physical examination findings: age, gender, fever, loss of appetite, nausea, vomiting, displaced abdominal pain, use of painkillers, defense, rebound, heel test, right lower quadrant tenderness, diarrhea, constipation, pain duration.

Laboratory findings: Leukocytosis, left shift, CRP, bilirubin, calprotectin, procalcitonin

USG: The presence of some findings in the appendicitis area was evaluated one by one (presence of inflammation, perforation, plastrone, free fluid, regional lymphadenopathy and other supportive findings)

Direct abdominal radiography: Non-normal and appendicolitis, presence of air-fluid level, presence of stool burden.

CT: Classifying findings as normal-appendicitis were included in the models.

The main questions of this research are:

1. Can a differential diagnosis of acute appendicitis be made with data mining methods?
2. Is the success prediction for diagnosis different for different supervised learning methods to be applied?
3. How do model successes differ with different data groups (symptom- physical examination, laboratory, imaging)?

Data Analysis: First of all, as descriptive of all data variables, the findings of the group with and without appendicitis were presented and a preliminary examination was performed with univariate analyzes (Chi-square, t-test and Mann Whitney U test). Data mining spervised methods, decision tree, naive bayes, artificial neural network, support vector machine were applied. It was chosen to evaluate the assumptions of better performance (Naive Bayes; independence of features,

SVM; In the condition that the number of features is greater than the number "n", ANN; categorical-continuous data analysis together, DT; in the analysis of categorical data).

For analysis, Orange 3.27.1 program and Cross Validation technique (10 fold = 7 training, 3 test sets) were used [20]. Model results were evaluated by sensitivity (recall), PPV (precision) and AUC.
Selecting the models according to the characteristics:
1. full models with all features included (symptoms, physical examination, laboratory, USG, x-ray, CT)
2. All symptoms, physical examination, laboratory, USG, x-ray (CT removed)
3. All symptoms, physical examination and laboratory findings
4. All symptoms and physical examination findings were included.

3 RESULTS

The diagnosis of appendicitis was confirmed in 190 of 320 children included in the study. The average age and deviation of the children diagnosed with appendicitis are 11.1 ± 3.7 years, the children non appendicitis are 11.4 ± 3.5 years, 67.3% of those with appendicitis are male and 61.5% of those without appendicitis are male. Age and gender feature distributions are similar (p=0.530, p=0.690). Variables that differ in symptoms and examinations in univariate analyzes are presented in Table 1.
Table 1. Symptoms, physical examination and laboratory features in the appendicitis group and non- appendicitis group

	Appendicitis (n=190)	**No appendicitis (n=130)**	***p***
Symptoms			
Anorexia	108 (56.8%)	49 (37.2%)	0.001
Vomiting	105 (55.3%)	48 (36.9%)	0.001
Migration of pain	105 (55.3%)	45 (34.6%)	<0.001
Nausea	147 (77.4%)	77 (59.2%)	0.001
Physical examination			
Fever (>38,5 °C)	60 (31.6%)	39 (30.0%)	0.760
Rebound tenderness	156 (82.1%)	55 (42.3%)	<0.001
Rigidity and guarding	168 (84.4%)	79 (60.8%)	<0.001
Laboratory			
Calprotectin (ng/mL)°	10115(4979-17265)	6960(2248-15928)	0.001
CRP (mg/L)°	26 (6.12-83.25)	8 (1.27-35)	<0.001
PCT (ng/mL)°	0.22 (0.10-0.69)	0,15 (0.08-0.30)	0.005
ANC (mm^3)*	14016±5335	9728±5213	<0.001
WBC (mm^3)*	17010±5342	12520±5302	<0.001

Except for the presence of fever, all symptoms, physical examination findings and laboratory values were higher in the group with appendicitis (Table 1).

Table 2. Results of data mining algorithms by feature groups

	Naive Bayes			**SVM**			**ANN**			**DT**		
Model	**AUC**	**Prec**	**Recall**	**AUC**	**Prec**	**Recall**	**AUC**	**Prec**	**Recall**	**AUC**	**Prec**	**Recall**
1.	0.876	0.807	0.806	0.866	0.791	0.791	0.849	0.786	0.787	0.744	0.782	0.781
2.	0.877	0.807	0.806	0.871	0.794	0.794	0.860	0.799	0.800	0.774	0.782	0.781
3.	0.818	0.738	0.741	0.803	0.725	0.728	0.770	0.709	0.713	0.734	0.733	0.734
4.	0.813	0.736	0.738	0.793	0.730	0.731	0.761	0.729	0.731	0.692	0.655	0.659

Model 1. symptoms, physical examination, laboratory, USG, x-ray, BT
Model 2. symptoms, physical examination, laboratory, USG, x-ray
Model 3. symptoms, physical examination, laboratory
Model 4. symptoms, physical examination

According to the data mining results in Table 2; The highest predictions for all models are Naive Bayes, and the lowest predictions are obtained from decision tree algorithms. In the evaluation according to the inclusion of the data groups in the models, the most information in all algorithms was obtained from the full model (model 1). However, when the tomography findings are removed from the full model, we did not observed a decrease in Model 2 performance. When the USG and x-ray findings are extracted from Model 2 and the laboratory findings are extracted in a lower step, the change in model performance has been found to provide information gain of these features.
Model performances according to data groups and different algorithms are shown in the following ROC charts.
1.Full model (Symptom, physical examination, lab, USG, CT)

2.Symptom, physical examination, lab, USG

3. Symptom, physical examination, lab

4. Symptom, physical examination

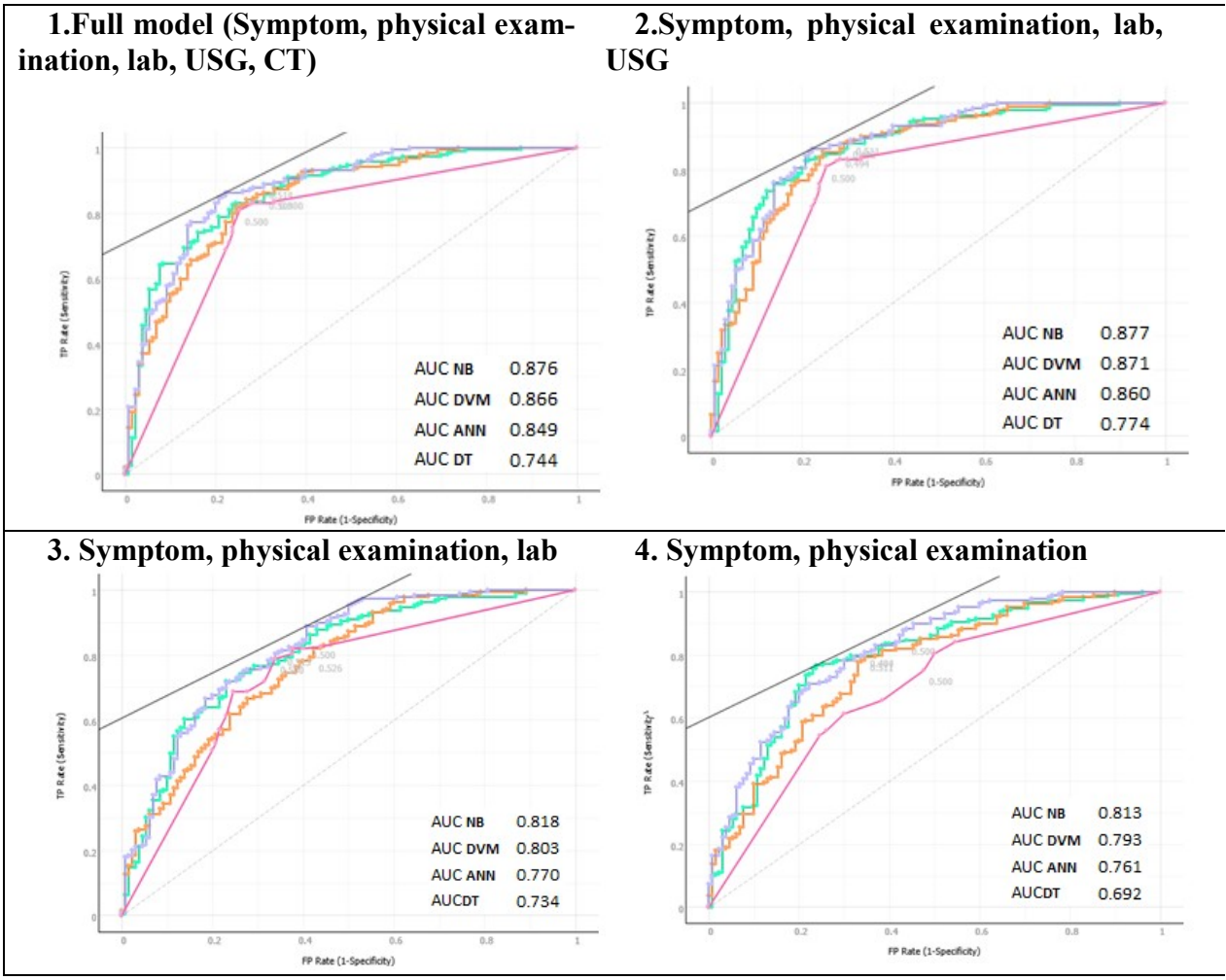


Figure 1. According to different models and algorithms ROC charts

4 DISCUSSION AND CONCLUSION

In our study, the performance of data mining methods for the diagnosis of acute appedicitis, one of the pediatric emergency diseases, was evaluated in 4 models with different data groups. It is a study that covers the application objectives of data mining, supporting Clinical Decisions and determining the features for these decisions.

This data set includes all variables in international clinical guidelines for the diagnosis of acute appendicitis in children. It has been observed that AUCs for different models and algorithms vary between 0.876-0.692 and sensitivity rates between 0.806-0.659. Even full model performance cannot be said to be very good for diagnosis. In the study of Akmese et al., ANN performance was 0.69 and SVM performance was 0.79 similar to this study, and two algorithms with over 90% performance were reported in their study [21]. It has been suggested that CT should be used more selectively for the diagnosis of acute appendicitis [22]. It is thought that different studies are needed to examine the contribution of CT to the differential diagnosis of acute appendicitis with data mining methods.

In order to develop clinical decision support systems, data mining, the performance of machine learning methods should be tested for different data groups. For diagnosis and prognosis, analysis results in which different findings, tests, multivariate models are examined and patterns are revealed should be evaluated.

REFERENCES

1.Han, J., Kamber, M., Pei, J. 2011. Data Mining Concepts and Techniques, Morgan Kaufmann Publishers, 3rd Edition, ISBN-13: 978-0123814791, 744p. San Francisco, USA.

2.Frank E., and Witten I., Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques with Java Implementations, San Francisco, Morgan Kaufmann Publishes, 2000; 120-129, 267-277.

3.Fayyad U., Piatetsky-Shapiro G. and Smyth P., From Data Mining to Knowledge Discovery in Databases, AI Magazine, 1996; 17(3): 37-54.

4.A. Astorino and M. Gaudioso. Polyhedral separability through successive lp. Journal of Optimization Theory and Applications, 2002 February.112(2):265–293.

5.Bagirov A. M., Max-Min Separability, Optimization Methods and Software, 2005; 20:2-3, 277-296.

6.Bagirov A. M., Rubinov A. M., Soukhoroukova N. V. and Yearwood J., Unsupervised and Supervised Data Classification via Nonsmooth and Global Optimizaiton, 2002; TOP 11(1), 1-75.

7. Mammone, A., Turchi, M., and Cristianini, N., Support vector machines, John Wiley and Sons, Inc. WIREs Comp Stat, 2009; 283-289.

8.Kudyba, S., 2004. Managing Data Mining. CyberTech Publishing, ISBN:9781591402435, 257p. ABD.

9.Hall MJ, DeFrances CJ, Williams SN, Golosinskiy A, Schwartzman A. National Hospital Discharge Survey: 2007 summary. National health statistics reports. 2010(29):1-20, 24.
10.Selbst SM, Friedman MJ, Singh SB. Epidemiology and etiology of malpractice lawsuits involving children in US emergency departments and urgent care centers. Pediatric emergency care. 2005;21(3):165-169.
11. Rothrock SG, Pagane J. Acute appendicitis in children: emergency department diagnosis and management. Annals of emergency medicine. 2000;36(1):39-51.
12..Narsule CK, Kahle EJ, Kim DS, Anderson AC, Luks FI. Effect of delay in presentation on rate of perforation in children with appendicitis. The American journal of emergency medicine. 2011;29(8):890-893.
13.Bonadio W, Peloquin P, Brazg J, et al. Appendicitis in preschool aged children: Regression analysis of factors associated with perforation outcome. Journal of pediatric surgery. 2015;50(9):1569-1573.
14.Samuel M. Pediatric appendicitis score. Journal of pediatric surgery. 2002;37(6):877-881.
15. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. Annals of emergency medicine. 1986;15(5):557-564.
16. Shogilev DJ, Duus N, Odom SR, Shapiro NI. Diagnosing appendicitis: evidence-based review of the diagnostic approach in 2014. The western journal of emergency medicine. 2014;15(7):859-871.
17. Mandeville K, Pottker T, Bulloch B, Liu J. Using appendicitis scores in the pediatric ED. The American journal of emergency medicine. 2011;29(9):972-977.
18. Benito J, Acedo Y, Medrano L, Barcena E, Garay RP, Arri EA. Usefulness of new and traditional serum biomarkers in children with suspected appendicitis. The American journal of emergency medicine. 2016;34(5):871-876.
19. Yu CW, Juan LI, Wu MH, Shen CJ, Wu JY, Lee CC. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. The British journal of surgery. 2013;100(3):322-329.
20. Juan D. Rodriguez; Aritz Perez; Jose A. Lozano. Sensitivity Analysis of k-Fold Cross Validation in Prediction Error Estimation. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence (Volume: 32, Issue: 3, March 2010)
21. Akmese O, Dogan G, Kor H, Erbay H, Demir E. The Use of Machine Learning Approaches for the Diagnosis of Acute Appendicitis. Emergency Medicine International 2020, ID 7306435, doi.org/10.1155/2020/7306435
22. Yazıcı P, Oz A, Kartal K, Battal M, Gurbulak E K, Akgun İ, Yetkin S G, Mihmanli M. Emergency computed tomography for the diagnosis of acute appendicitis: How effectively we use it? Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2018; 24(4): 311-315 | DOI: 10.5505/tjtes.2017.36390

A Javascript Program for Converting HLA Locus Data Entered to Spreadsheet Software to Arlequin Format

Zafer Akçalı[1][0000-0003-2473-4431]

[1] Baskent University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Medical Oncology
zaferakcali@yahoo.com

Extended abstract

Introduction:

Arlequin is an integrated software for population genetics data that runs on Windows, Mac OS or Linux Operating Systems. It can be used to calculate the allele and haplotype frequencies and to test for the Hardy–Weinberg equilibrium for individual's Human Leucocyte Antigen (HLA) data. HLA data must be in a special formatted file, with an extension of .arp to be read by Arlequin: *https://github.com/zakcali/haplomat2arlequin/blob/master/examples/HLA-people-output.arp*

Individual's locus information such as HLA A, B, C, DR, DQ are generally stored in spreadsheet software format and can be saved as csv format: *https://github.com/zakcali/haplomat2arlequin/blob/master/examples/HLA-people-input.csv*

There is also another software, Hapl-o-Mat for reading and analyzing HLA data. Transferring HLA data from spreadsheet format to Arlequin format can be facilitated by a software.

Method: A javascript/html software file is produced by a medical doctor. Source code is here: *https://github.com/zakcali/haplomat2arlequin*

This file is uploaded to university internet page, and can be accessed from: *http://tip2.baskent.edu.tr/bilisim/convert2arlequin*

Conclusion: Academicians can use HLA data of their possession or uploaded by various worldwide research teams to Allele Frequency Net Database (AFND) to analyse and produce publications. Medical doctors, interested in medical informatics can produce utilities for bioinformatic software by themselves, without assistance from software companies or IT Departments.

Keywords: Data mining, Bioinformatics, Javascript, Arlequin, Human leucocyte antigen

Veri Biliminde Eksik Veri Analizi: Multiple Skleroz Veri Seti Örneği

İlknur BUÇAN KIRKBİR[1, 2][0000-0002-0611-0118], Burçin KURT [1][0000-0001-5781-2382], Cavit BOZ[3] [0000-0003-0956-3304], Murat TERZİ [4][0000-0002-3586-9115]

[1] Karadeniz Teknik Üniversitesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi AD, Trabzon
[2] Karadeniz Teknik Üniversitesi, Halk Sağlığı Hemşireliği AD, Trabzon
[3]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Nöroloji AD, Trabzon
[4]Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Nöroloji AD, Trabzon

Özet. Eksik veri analizi; veri bilimi, veri madenciliği, makine öğrenmesi ve örüntü çıkarma gibi birçok alanda verilerin ön işlemesinde sıkça karşılaşılan ve ele alınması gereken önemli bir konudur. Bu amaçla, yapılan çalışmada 1000 multiple skleroz (MS) hastasına ait veri setindeki eksik veriler R programlama dili kullanılarak istatistiksel yöntemler ile tamamlanmış ve değerlendirilmiştir. Tamamlama işlemi ile 5 farklı yeni veri seti oluşturulmuş ve eksik veri içeren her değişken için orijinal veri seti ile tamamlanan veri setindeki dağılımları Kolmogorov-Smirnov ve Ki-Kare bağımsızlık testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Yapılan istatistiksel karşılaştırmalar ve dağılım grafikleri de incelendiğinde, çalışmanın sonucunda tamamlama işlemi ile elde edilen veri setlerindeki numerik değişkenler ile orjinal veri setindeki numerik değişkenlerin dağılımları arasında anlamlı bir fark olmadığı elde edilmiştir ($p>0.05$). Ayrıca, kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırmalar sonucunda da orijinal veri seti ve tamamlama işlemi ile elde edilen veri setlerindeki kategorik değişkenlerin birbirinden bağımsız olmadığı ve birbirleri ile ilişkili olduğu sonucu elde edilmiştir ($p<0.0001$).

Anahtar Kelimeler: Eksik Veri Tamamlama, Multiple Skleroz, Makine Öğrenmesi

Missing Data Analysis in Data Science: Multiple Sclerosis Data Set Example

Abstract. Missing data analysis is an important issue that is frequently encountered and needs to be handled in data pre-processing in many fields such as data science, data mining, machine learning and pattern extraction. For this purpose, the missing data in the data set of 1000 multiple sclerosis (MS) patients were completed and evaluated by statistical methods using the R programming language. 5 different new data sets were created by the imputation process, and for

each variable containing missing data, their distributions in the data set completed with the original data set were compared using Kolmogorov-Smirnov and Chi-Square independence tests. When the statistical comparisons and distribution charts were examined, it was found that there was no significant difference between the numerical variables in the data sets obtained by the imputation process and the distributions of the numerical variables in the original data set ($p > 0.05$). In addition, as a result of the comparisons made for categorical variables, it was found that there was a significant relationship between the original data set and the data sets obtained by the completion process ($p < 0.0001$).

Keywords: Missing Data İmputation, Multiple Sclerosis, Machine Learning

1 Giriş

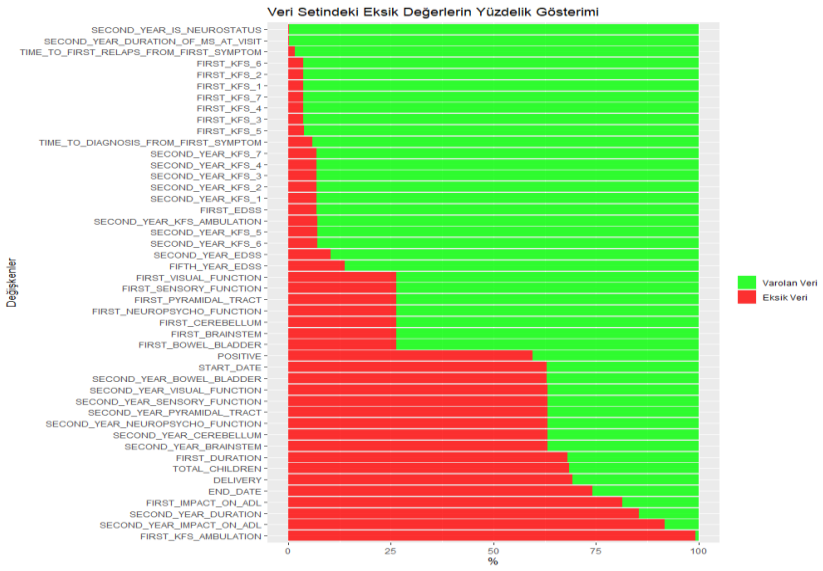
Eksik veriler (veya eksik değerler), ilgilenilen gözlemdeki bir değişken için depolanmayan veri değeri olarak tanımlanır. Eksik veri sorunu neredeyse tüm araştırmalarda nispeten yaygındır ve verilerden çıkarılabilecek sonuçlar üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Eksik veriler çeşitli sorunları ortaya çıkarır. İlk olarak, verilerin yokluğu istatistiksel gücü azaltır, bu da testin yanlış olduğunda boş hipotezi reddetme olasılığını ifade eder. İkincisi, kayıp veriler, parametrelerin tahmininde yanlılığa neden olabilir. Üçüncüsü, örneklerin temsil edilebilirliğini azaltabilir. Dördüncüsü, çalışmanın analizini zorlaştırabilir. Tüm bunlar, denemelerin geçerliliğini tehdit edebilir ve geçersiz sonuçlara yol açabilir [1]. Eksik örneklerin veriden silinmesi mümkündür ancak bu durumda örneklem sayısının azalması problemi ile karşı karşıya kalınacaktır. Makine öğrenmesi uygulamalarında mümkün olduğunca çok örnekle çalışmak performansı olumlu yönde etkileyeceğinden kayıp verinin silinmemesini tercih edilmemektedir. Bunun yerine eksik veri analizi yaklaşımları kullanılarak kayıp veriyi doldurma yöntemleri tercih edilmektedir. Bu bağlamda, çalışmada kullanılan veri seti doktora tezi kapsamında yürütülen çalışmaya ait olup, MSBase veri tabanına kayıtlı multiple skleroz (MS) hastalarına ait klinik, demografik ve MR rapor bilgilerini içeren toplam 1000 hasta kaydı ve 80 değişkenden oluşmaktadır.

Bir veri setindeki eksik veriler, istatistiksel analiz aşamasında olduğu gibi veri bilimi, veri madenciliği, makine öğrenmesi, örüntü çıkarma gibi birçok alanda sık karşılaşılan ve ele alınması gereken önemli bir problemdir [2]. Eksik verilerin ele alınması aşamasında eksik verinin nasıl oluştuğunun belirlenmesi önemlidir. Eksik veriler ile başa çıkma stratejileri arasında, bir veri kümesindeki eksik değerlere sahip tüm örneklerin çıkarılması, tüm örneklerin yeniden ağırlıklandırılması ve eksik değerlerin hesaplanması yöntemleri yer almaktadır [3]. Kayıp veriler ile başa çıkmada birçok farklı yöntem kullanılmaktadır. Yakın Noktalar Medyan Ataması, Ortalama Atama, Doğrusal Değerleme gibi bazı yöntemler basit atama yöntemleri arasında yer almaktadır. Bunların yanı sıra Monte Carlo, Beklenti Maksimizasyonu Algoritması, Eğilim Skorları Eşleştirmesi, Markov Zincirleri gibi yöntemler de ileri düzey veri atama yöntemlerindendir [4]. Eksik veriler ile başa çıkmada son yıllarda Bayesci yaklaşım, Stokastik Regresyon Ataması, K-Ortalama Kümeleme gibi ileri istatistiksel yöntemler de kullanılmaktadır [4, 5].

2 Yöntem

2.1 Veri Setindeki Eksik Verilerin Belirlenmesi

Yapılan bu çalışmada, MSBase veri tabanından elde edilen veri setindeki eksik değer oranları R programlama dili kullanılarak belirlenmiş ve veri setindeki değişkenlere ait eksik değer yüzdeleri Şekil 1'de verilmiştir.

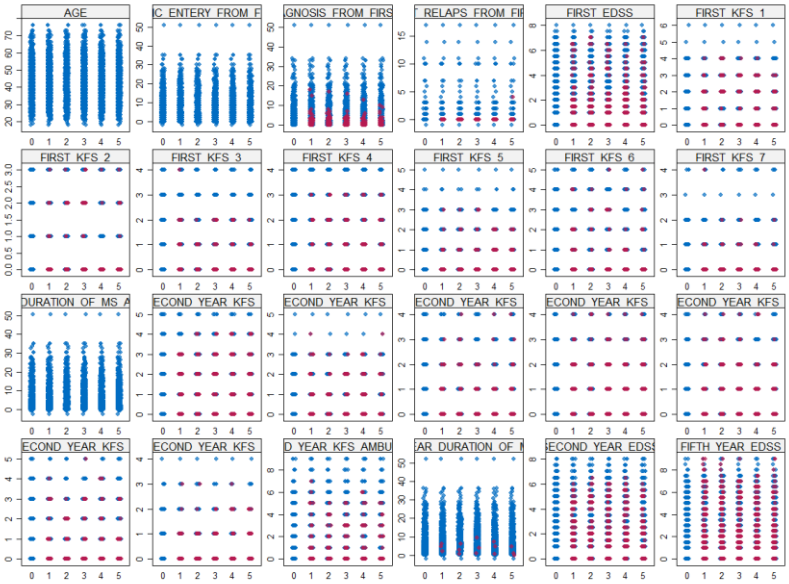


Şekil 1. Veri setindeki eksik değerlerin yüzdelik (%) olarak gösterimi

Şekil 1 incelendiğinde veri setindeki değişkenlerin 29'unda %25 ve altında eksik veri var iken, kalan 27 tanesinde de yaklaşık %60 ve üzeri eksik veri olduğu görülmektedir.

2.2 Eksik Veri Tamamlama

R istatistiksel programlama kullanılarak numerik değişkenler için tahmini ortalama eşleştirme, ikili kodlanmış kategorik değişkenlerde lojistik regresyon, 2 veya daha fazla faktörlü değişkenlerde ise polytomous lojistik regresyon [6] yöntemleri ile eksik veri doldurma işlemi gerçekleştirilmiştir. Şekil 2'de numerik değişkenlere ilişkin orijinal veri seti ve doldurma işlemi ile elde edilen 5 tamamlanmış veri setindeki dağılımlarına ait grafikler verilmiştir.



Şekil 2. Tahmini ortalama eşleştirme yöntemi ile doldurma sonucu elde edilen 5 tamamlanmış ve orijinal veri setlerindeki numerik değişkenlere ilişkin dağılımların karşılaştırılması

Bu grafiklerde görmek istediğimiz şey, eflatun noktaların (doldurulan) şeklinin mavi noktaların (gözlemlenen) şekline uymasıdır. Eşleşen şekiller bize, doldurma yapılan değerlerin gerçekten "makul değerler" olduğunu göstermektedir.

Şekil 2' de verilen dağılım grafiğinin sonuçlarını desteklemek amacıyla, tamamlama işlemi yapılan tüm numerik değişkenlerin dağılımlarının orijinal (tamamlanmadan önceki) dağılımlarından farklı olup olmadığını değerlendirmek için R programlama dili kullanılarak iki örneklem Kolmogorov Smirnov (KS) testi yapılmıştır. İki örneklem KS testi, iki veri örneğinin eşit dağılımlara sahip olup olmadığını test edilmesi için kullanılan istatistiksel yöntemlerden biridir [7, 8]. KS test sonuçlarına ilişkin p değerleri Tablo 1.'de verilmiştir.

Tablo 1. Kolmogrov Smirnov Testi Sonuçları

Değişkenler	İmput 5 Data	P- Değeri	Değişkenler	İmput 5 Data	P- Değeri
FIRST_EDSS	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	**0.3388** 0.2645 0.2642 0.2152 0.2642	**SECOND_YEAR_KFS_1**	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	**0.1723** 0.0747 0.0681 0.1064 0.0681
FIRST_KFS_1	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	**0.2263** 0.1338 0.2109 0.1963 0.2109	**SECOND_YEAR_KFS_2**	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	0.8931 0.9096 **0.9814** 0.8372 0.8568
FIRST_KFS_2	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	0.7098 0.6133 **0.7562** **0.7562** 0.2109	**SECOND_YEAR_KFS_3**	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	0.9817 0.9817 0.9885 **0.9994** 0.9395
FIRST_KFS_3	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	0.9989 0.9963 0.9965 **1.000** **1.000**	**SECOND_YEAR_KFS_4**	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	**0.3593** 0.3192 0.2471 0.3002 0.2153
FIRST_KFS_4	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	0.3764 0.3353 **0.4424** 0.3764 0.4199	**SECOND_YEAR_KFS_5**	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	**0.8005** 0.7562 **0.8005** 0.7332 0.7332
FIRST_KFS_5	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	0.9587 0.9468 0.9032 **0.9692** **0.9692**	**SECOND_YEAR_KFS_6**	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	0.9931 **1.0000** **1.0000** 0.9979 0.9993
FIRST_KFS_6	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	**1.000** **1.000** **1.000** **1.000** **1.000**	**SECOND_YEAR_KFS_7**	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	**0.9998** 0.9997 0.9947 **0.9998** 0.9947
FIRST_KFS_7	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	**0.9984** **0.9984** **0.9984** **0.9984** **0.9984**	**SECOND_YEAR_EDSS**	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	**0.1158** 0.0818 0.0681 0.0894 0.0894
TIME_TO_DIAGNOSIS_FROM_FIRST_SYMPTOM	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	0.9992 0.9992 **0.9968** 0.9992 0.9992	**FİFTH_YEAR_EDSS**	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	0.0953 0.1563 **0.1819** 0.1230 0.1688
TIME_TO_DIAGNOSIS_FROM_FIRST_SYMPTOM	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	**0.9959** **0.9959** **0.9959** **0.9959** **0.9959**			

Kolmogrov Smirnov test sonuçları incelendiğinde orjinal veri setindeki numerik değişkenler ve tamamlama işlemi sonrası elde edilen 5 veri setindeki değişkenlerin dağılımları arasında anlamlı bir farkın olmadığı ($p>0.05$) ve tamamlama işlemi ile elde edilen değişkenlerin orijinal veriyi iyi temsil ettiği sonucu elde edilmiştir. Benzer bir yaklaşımla kategorik değişkenlerin uygunluğunun değerlendirilmesinde Ki-Kare bağımsızlık testi kullanılmıştır ve sonuçlar Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Ki-Kare Test Sonuçları

Değişkenler	Tamamlanmış Veri Setleri	Ki-Kare (x2)	P-Değeri	Değişkenler	Tamamlanmış Veri Setleri	Ki-Kare (x2)	P-Değeri
FIRST_PYRAMIDAL_TRACT	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	732.93	<0001	SECOND_YEAR_IS_NEUROSTATUS	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	560.06	<0001
FIRST_BOWEL_BLADDER	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	717.65	<0001	MR_T2	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	1173	<0001
FIRST_CEREBELLUM	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	727.52	<0001	MR_prv	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	764	<0001
FIRST_VISUAL_FUNCTION	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	731.1	<0001	MR_infra	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	535.18	<0001
FIRST_BRAINSTEM	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	730.93	<0001	MR_T1Gd	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	599.15	<0001
FIRST_NEUROPSYCHO_FUNCTION	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	510.97	<0001	MR_juxta	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	373.26	<0001
FIRST_SENSORY_FUNCTION	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	733	<0001	MR_spine	imp_1 imp_2 imp_3 imp_4 imp_5	1804	<0001

Ki-Kare testi bağımsızlık testi, kategorik bir değişken için gözlemlenen frekansların kategorik değişken için beklenen frekanslarla eşleştiğini varsayan, beklenen frekanslar ile gözlenen frekansların bağımsız olup olmadığını belirlemeye yönelik yapılan, nitel iki değişken arasında ilişki olup olmadığını analiz eden parametrik olmayan bir istatistiksel testtir [8, 9, 10]. Yapılan bu çalışmada, benzer bir yaklaşım ile orijinal veri setindeki kategorik değişkenler ile tamamlama işlemi sonrası elde edilen kategorik değişkenlerin bağımsız olup olmadığını test etmek amacıyla R programlama dili kullanılarak Ki-Kare bağımsızlık testi yapılmıştır. Tablo 2 incelendiğinde eksik veri tamamlama işlemi yapılan veri seti ile orijinal veri setinde bulunan kategorik değişkenlerin birbirlerinden bağımsız olmadığı ($p<0.001$) ve elde edilen Ki-Kare değerlerine bakıldığında da veri setlerindeki kategorik değişkenler arasında mükemmel ilişki olduğu söylenebilir. Yapılan bu çalışma, doktora tezi kapsamında geliştirilmesi planlanan prognoz tahmin modeline ilişkin veri ön işleme aşamasında gerçekleştirilmiş olup planlanan işlem adımları devam etmektedir.

3 Kaynaklar

1. Kang, H. (2013). The prevention and handling of the missing data. Korean journal of anesthesiology, 64(5), 402.
2. Doquire, G., & Verleysen, M. (2012). Feature selection with missing data using mutual information estimators. Neurocomputing, 90, 3-11.
3. Zhang, S., Jin, Z., & Zhu, X. (2011). Missing data imputation by utilizing information within incomplete instances. Journal of Systems and Software, 84(3), 452-459.
4. Çüm, S., Demir, E. K., Gelbal, S., & Kışla, T. (2018). Kayıp veriler yerine yaklaşık değer atamak için kullanılan gelişmiş yöntemlerin farklı koşullar altında karşılaştırılması. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi, (45), 230-249.
5. García-Laencina, P. J., Abreu, P. H., Abreu, M. H., & Afonoso, N. (2015). Missing data imputation on the 5-year survival prediction of breast cancer patients with unknown discrete values. Computers in biology and medicine, 59, 125-133.
6. Buuren, S. V., & Groothuis-Oudshoorn, K. (2010). mice: Multivariate imputation by chained equations in R. Journal of statistical software, 1-68.
7. Frey, B. B. (Ed.). (2018). The SAGE encyclopedia of educational research, measurement, and evaluation7]. Sage Publications.
8. Sitthiyot, T., Budsaratragoon, P., & Holasut, K. (2020). An alternative method to test scale invariance. MethodsX, 7, 100875.
9. McHugh, M. L. (2013). The chi-square test of independence. Biochemia medica, 23(2), 143-149.
10. Zibran, M. F. (2007). Chi-squared test of independence. Department of Computer Science, University of Calgary, Alberta, Canada, 1-7.

Lojistik Regresyon Analizi ile Sigara Bırakma Tedavisinin Belirlenmesi

Mehmet Erşan Kalaycı[1],Kemal Turhan[1],Olcay Ayçiçek[2], Muammer Albayrak[1], Funda Öztuna[2]

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı
[2]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Özet: Sigara dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur ve yüksek oranda nikotin içerdiği için bağımlılık yapma potansiyeline sahiptir. Dünyada ve ülkemizde sigara bırakma oranları oldukça düşüktür ve bireysel olarak farklılaşmaktadır. Ve bu amaca yönelik olarak hekimlerin hastalara uygun tedavi yöntemini belirlemede bireysel farklılıklar doğrultusunda tedavi planlarını yapmaları gerekmektedir. Bu çalışmada, uzman hekime tedavide yardımcı olacak bilgisayar aracılı klinik karar destek sistemleri, bir hastanın özelliklerine, hastaya özel tavsiyelerde bulunmak için kişiselleştirilmiş bir sağlık sistemi sunulmuştur. Bu uzman sistem kullanılarak sigara bırakma polikliniğine başvuran hastaların sigara bırakma düzeylerinin sınıflandırılması yapılmıştır.

Trabzon Farabi Hastanesi Sigara Polikliniği'ne son 5 yıl içinde başvuran hastaların sigarayı bırakıp bırakmamasında etkili olan faktörler,SPSS23 paket programı kullanılarak iki seçenekli lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Yapılan analizde 383 bireyden elde edilen 135 değişken kullanılmış analiz sonucunda bağımlı değişken olarak alınan sigara bırakma durumu ile diğer bağımsız değişkenlerin ilişki dereceleri ve önemlilikleri test edilerek modele katkıları belirlenmiştir. Bulunan istatistikler doğrultusunda bireysel farklılıklar göz önünde bulundurularak sağlıkta kişiselleştirilmiş bir tedavi yöntemi sunmuştur. Bunun yanında modelin sınıflandırma yüzdesi %76.5 bulunmuştur.

Anahtar sözcük: Nikotin, Sigara bırakma, Lojistik regresyon analizi

Abstract: Smoking is an important public health problem in the world and in our country and it has the potential to cause addiction because it contains high nicotine. Smoking cessation rates in the world and in our country are very low and they differ individually. And for this purpose, physicians should make treatment plans in line with individual differences in determining the appropriate treatment method for patients. In this study, computer-mediated clinical decision support systems to assist the specialist in treatment, and a personalized health system to provide patient-specific recommendations to a patient's characteristics are presented. By using this expert system, the smoking cessation levels of the patients who applied to the smoking cessation clinic were classified.

The factors affecting whether the patients who applied to Trabzon Farabi Hospital Smoking Outpatient Clinic in the last 5 years quit smoking or not, were examined with two-option logistic regression analysis using SPSS23 package program. In the analysis, 135 variables obtained from 383 individuals were used. As a result of the analysis, the relationship between smoking cessation status and other independent variables was tested and their contribution to the model was determined. In line with the statistics found, a personalized treat-

ment method in health was presented by considering individual differences. Besides, the classification percentage of the model was found to be 76.5%.

Keywords: Nicotine, Smoking cessation, Logistic regression analysis.

1 Giriş ve Amaç

Günümüzde tüm dünya nüfusunun %30'u sigara kullanmaktadır. Buna bağlı olarak WHO 2011 yılı verilerine göre, her yıl dünya genelinde 6 milyona yakın insan tütün ve tütün ürünleri kullanımı sonucu gelişen hastalıklar nedeniyle ölmektedir. Bu nedenle WHO tütün kullanımını en yaygın halk sağlığı sorunlarından ve önlenebilir erken ölüm nedenlerinden biri olarak tanımlamaktadır [1]. Sigara kullanımına bağlı gelişen hastalıkları önlemek için erken tedavi gereklidir. Aksi taktirde gelişen hastalığın ilerlemesi hekimlerin tedavi yönteminde karar vermesini zorlaştıracaktır. Sigara bağımlılığının temel nedeni nikotindir [2]. Lojistik regresyon yönteminin amacı, bağımlı değişkenin sonucunu tahmin edebilecek en az değişken ile en iyi uyuma sahip olacak modeli kurmaktır. Son yıllarda lojistik regresyon askeri konularda, eğitim alanında kullanılmasının yanı sıra yaygın olarak tıp alanunda gerek biyoistatistik alanında sıklıkla kullanılan bir analiz yöntemidir. Biyoistatistik alanındaki araştırmacılar üzerinde çalıştıkları konuda çok faktör olması durumunda faktörlerin tek tek bağımlı değişken üzerindeki etkisini araştırmak ve bu faktörlerin modele etkisini incelemek istemektedirler. Üzerinde çalışılan ve araştırıcı için önemli olan diğer bir konuda etkili olması beklenen faktörlerle, hastalık arasındaki ilişkinin risk yönünden incelenmesidir. Bu tip araştrmalarda yaygın olarak Lojistik Regresyon yöntemi kullanılmaktadır.

Bu çalışmada sigara bırakma polikliniklerine başvuran hastalarda başarı oranının düşük olması nedeniyle bırakma başarısını etkileyen faktörler ve bireysel faktörler lojistik regresyon analizi ile belirlenmiştir. Tedavi sürecini bu faktörlere göre şekillendirmek, sigara bırakma başarısını arttırmak açısından önemlidir.

2 Materyal ve Metot

Araştırmanın bağımsız değişkenleri sosyodemografik özelliklere ilişkin değişken ve ölçütler (Yaş, Cinsiyet, Medeni durum, Eğitim düzeyi, Gelir durumu), sigara kullanımına ilişkin değişken ve ölçütler (Sigara başlama yası, Günlük içilen sigara miktarı, Sigara içme süresi, Sigara tüketimi(paket yıl), Sigaraya başlama nedeni, Sigara miktarındaki değişiklikler, Sigarayı bırakmayı isteme nedeni) ve diğer değişkenler ve ölçütlerden (Kişisel-sosyal öykü, Aile öyküsü, Sistem sorgulama, Laboratuvar ölçümleri (Hemogram, lipid paneli, karaciger fonksiyon testleri), Depresyon ve anksiyete düzeyi, Uygulanan tedavi, Tedavi süresinden olusan bir veri seti kullanılmıştır. Araştırmanın bağımlı değişkeni sigara bırakma durumudur. Geriye yönelik verilerin kullanıldığı bu retrospektif çalışmada Trabzon Farabi Hastanesi Sigara Polikliniği'ne

son 5 yıl içinde başvuran hastalar çalışmaya alınmış, lojistik regresyon analizi yapılarak sigara bırakma başarısında hangi parametrelerin liderlik ettiği belirlenmiştir. Sigara içme eylemini sürdürenler, sigara içme eylemini bırakan grup ile karşılaştırılarak, risk faktörleri ve sigara bırakma başarısı açısından bireysel farklılıklar araştırılmıştır.

Lojistik regresyon analizi bağımlı değişkenin sürekli ya da nicel bir değişken olmadığı durumlarda uygulanan analiz yöntemidir. Bu yöntem bağımlı değişken (iki veya daha fazla gruptan oluşabilir) ile bağımsız değişken veya değişkenler arasındaki ilişkiyi tahmin etmekte kullanılan bir analiz yöntemidir.

Doğrusal regresyon modelinde γ_i bağımlı değişkenini, x_i bağımsız değişkenini gösterdiğinde, verilen bir x_i değeri için γ_i'nin beklenen değeri (2.1) ile belirtilir.

$$E(\gamma_I|x_{i1}, x_{i2}, \ldots . x_{in}) = \sum_{k=0}^{p} \beta_k x_{ik} \qquad (2.1)$$

Burada i=1,2,…,n iken, $\beta_k$ile gösterilen değer, modeldeki bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkeni ne kadar açıkladığını gösterir. Bağımsız değişkenler -∞ ile +∞ arasında değerler alabildiğinden, bağımlı değişken -∞ ile +∞ arasındaki tüm değerleri alabilir. Ancak bağımlı değişken ikili kategorik değişken olduğunda beklenen değerin 0-1 arasında değerler alması beklenir. Beklenen değeri 0-1 arasında sınırlı olasılık değerleri aldığından ve bu değerler, sonsuz değerler alabilen bağımsız değişkenlerle ilişkilendirildiğinden dolayı bu eşitlik her zaman sağlanamaz. Bu eşitliği sağlamak amacıyla sonuç değeri olarak ifade edilen olasılık değerini (-∞, +∞) aralığında tanımlı hale getirmek için lojit dönüşüm yapılarak 0-1 aralığında normalleştirilir.

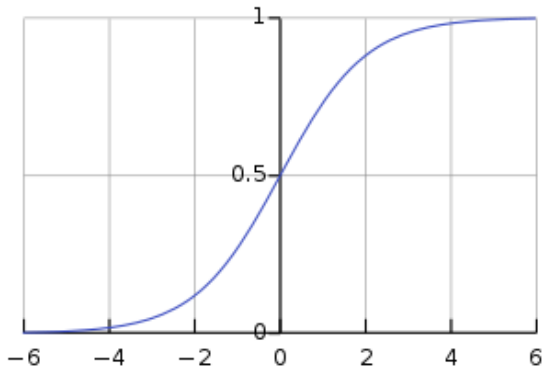
Bu aşamada kullanılacak basit lojistik regresyon modeli (2.2) biçiminde tanımlanır.

$$P(X) = E(Y\backslash x) = \frac{e^{\sum_{k=0}^{p} \beta_k x_{ik}}}{1+e^{\sum_{k=0}^{p} \beta_k x_{ik}}} \qquad (2.2)$$

Bizim çalışmamızda bağımlı değişken(bıraktı ve bırakamadı) iki sonuca sahiptir. İki sonuca sahip lojistik regresyon modelinin denklemi;

$$P(X) = E(Y\backslash x) = \frac{e^{\beta_0+\beta_1 x}}{1+e^{\beta_0+\beta_1 x}}$$

şeklinde gösterilir.



Şekil 2.1. Lojistik regresyon eğrisi

Şekil 2.1 de görüldüğü gibi, olasılık değeri sıfır ile bir arasında artarken lojistik fonksiyonu -∞, ile +∞ arasında değerler almaktadır.

3 Tartışma

Sigara bağımlılığının bilişsel, davranışsal ve fizyolojik tarafı incelendiğinde oldukça çeşitli etkileri mevcuttur. Hekimlerin tüm bu etkileri değerlendirip uygun tedavinin planlanması aşamasında bireysel farklılıkları göz önüne alması gerektiği görülmektedir. Bu bağlamda sigara bırakmaya yönelik yeni yaklaşım ve düzenlemeler kaçınılmaz bir gereklilik haline gelmiştir.

Salepçi ve arkadaşlarını yaptığı araştırmaya göre evde sigara kullanılıp, kullanılmaması ile sigara bırakma oranı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (Salepçi 2005). Bizim çalışmamızda ise eşinin sigara kullanması ile sigara bırakma oranı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Çalışmamızda eşi sigara kullanmayan bireylerin, sigara bırakma oranı daha yüksek olarak bulunmuştur. Evde sigara içen başka birinin bulunmasının sigara bırakma oranını olumsuz yönde etkilediğini destekleyen çalışmalar mevcuttur (Hayland 2006, Borland 2006).

Çalışmada sigara bırakmada karşılaşılan en önemli güçlük sinirlilik nikotin yoksunluk sendromuna bağlı bulgudur. Bu bulgu Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (12, 13). Bizim çalışmamızda nikotin yoksunluk sendromuna bağlı bir diğer bulgu olarak uyku bozukluğu'nun sigara bırakma başarısında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu bulundu.

Sigara içmeye başlama yaşı yapılan diğer çalışmalarda sigara bırakma başarısında etkili olduğu belirtildi (15,16). Bazı çalışmalarda ise anlamlı olarak bulunmamıştır (14,17). Bizim çalışmamızda da sigaraya başlama yaşı ile sigara bırakma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Bu çalışmanın belki de en özgün tarafı sigaraya düzenli olarak başlanan yaşın sigara bırakma başarısında etkili olduğu bulunmuştur.

Rafiye ve arkadaşlarnın yapmış olduğu çalışmada sigara içen grupta lökosit ve nötrofil değerleri sigara bırakma başarısında anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda destekler niteliktedir. Sigara bırakma başarısı ile hematolojijk parametreler arasında lokosit değeri anlamlı çıkmıştır.

4 Sonuç

Yapılan çalışmada 383 hasta verisi kullanılmıştır. Sigara içme eylemini sonlandıran hastalar %40(153), sigara içme eylemini devam ettiren hastaların oranı %60(230) tır. Düzenli olarak sigara içmeye başladığı yaş ile sigara bırakma başarısı arasında anlamlı bir fark çıkmıştır (p=0.020). Sigara bırakma tedavisinde sinirlilik(p=0.01) ve uyku bozukluğu(p=0.003) şikayetlerini bildirenler diğer gruplara göre uygulanan tedavide sigara içme eylemini devam ettirmiştir. Sigara içme eylemini bırakma başarısında eşin sigara kullanıp kullanmadığı anlamlı çıkmıştır (p=0.007).Laboratuvar verileri ile sigara içme eylemini bırakma başarısında lökosit(p=0.02) ve nötrofil (p=0.018) değerleri anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablo1. Lojistik regresyon analizinde modelde kullanılan değişkenler

	β	Standart hata	Wald istatistiği	Serbestlikderecesi	Anlamlılık	Üstel β değeri
SigaraDüzenliYaş	-,058	,023	6,190	1	,013	,944
Eşi_içen	-,711	,289	6,041	1	,014	,491
Sinirlilik	,642	,222	8,352	1	,004	1,901
Uyku bozukluğu	-,895	,287	9,746	1	,002	,409
Lökosit değeri	-,184	,076	5,858	1	,016	,832
Sabit terim	4,091	,879	21,649	1	,000	59,826

Bu çalışmada lojistik regresyon analizinin sigara bırakma başarısının sınıflandırılması yapılmıştır. Lojistik regresyon yöntemi klinik veriler için de uygulanabilir bir yöntem olduğunu göstermiştir. Sistemde verinin önemi görülmüştür daha fazla kişisel bilgi topladığında lojistik regresyon analizi daha iyi bir doğruluk vereceği tespit edilmiştir.

Tablo 2.Analiz Sonucundaki Sınıflandırma Tablosu

		Tahmin edilen Değerler		
		sigara bırakma durumu		Doğru Sınıflandır Yüzdesi
	Gözlenen değerler	bırakmadı	bıraktı	
Sigara bırakma durumu	bırakmadı	194	36	84,3
	bıraktı	54	99	64,7

Sınıflandırma yüzdesi			76,5

Tablo 2'de görüldüğü üzere modelin genel olarak duyarlılığı %84.3, özgüllüğü %64.7 ve doğru sınıflandırma oranı %76.5'dir. Bu sonuçlara göre kurulan modelin geçerli ve kullanılabilir bir model olduğu görülmektedir. Daha iyi tahmin performansı elde etmek için gelecekteki çalışmalarda makine öğrenmesi ve derin öğrenme yöntemleri kullanılarak performans artışı sağlanması beklenmektedir.

Kaynakça

1. Vink JM, Willemsen G, Boomsma Dl (2005). Heritability of smoking initiation and nicotine dependence.Behavior genetics, 35(4): 397-406.
2. Tutka P, Mosiewicz J, Wielosz M (2005).Pharmacokinetics and metabolism of nicotine. Pharmacol Rep,57(2):143-53.
3. Hosmer D.W., Lemeshovv S.: Applied Logistic Regression, J,Wiley&Sons, New York, 1989.
4. Strauss, D.: îThe Many Faces of Logistic Regressionî, The American Statistician, Vol:46, No:4, 321-327, November 1992
5. KLEİNBAUM, David G., and Mitchel KLEIN. Logistic Regression A Self Learning Text. Springer Science and Business Media, 2010.
6. HOSMER, David, and Stanley LEMESHOW.Applied Logistic Regression, J,Wiley&Sons, 2013.
7. HILBE, Joseph M. Practical Guide to Logistic Regression. Taylor and Francis Group,2015
8. Argüder E, Karalezli A, Hezer H, Kılıç H, Er M, Hasanoğlu HC, Demir P. Sigara bırakma başarısını etkileyen faktörler. Türk Toraks Dergisi, 14, s. 81-87,2013.
9. Bulat LA. Sigara bırakma polikliniğimizde başarı oranları ve başarıda etkili faktörler. SağlıkBakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu Ankara İli 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği GenelSekreterliği Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, UzmanlıkTezi, Ankara,2016.
10. Çan G, Öztuna F, Özlü T. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Sigara Bırakma Polikliniği Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi, 52(1), s.69-74,2004.
11. Çapık C, Özbıçakçı Ş. Hemşirelik yüksekokulu öğrencilerinin sigara bağımlılık düzeyleri ve etkileyen etmenler. Uluslararası İnsani Bilimler Dergisi, 4(2), s. 1-12,2007
12. Yaşar Z, Kurt ÖK, Talay F ve ark. Bir yıllık sigara bırakma poliklinik sonuçlarımız: sigara bırakmada etkili olan faktörler. Eurasian J Pulmonol.2014;16:99-104
13. Denizli il Merkezinde Yaşayan Erişkinlerin Sigara içme Özellikleri. Toraks Dergisi. 2007;8:179-84.
14. West R, McEwen A, Bolling K, Owen L. Smoking cessation and smoking patterns in the general population: a 1-year follow-up. Addiction.2001;96(6):891–902.
15. Khuder SA, Dayal HH, Mutgi AB. Age at smoking onset and its effect on smoking cessation. Addict Behav. 24(5):673–7.

16. Hymowitz N, Cummings KM, Hyland A, Lynn WR, Pechacek TF, HartwellTD. Predictors of smoking cessation in a cohort of adult smokers followed forfive years. Tob Control. 1997;6 Suppl 2:S57-62.
17. Kaleta D, Korytkowski P, Makowiec-Dąbrowska T, Usidame B, Bąk-Romaniszyn L, Fronczak A. Predictors of long-term smoking cessation: results from the global adult tobacco survey in Poland (2009–2010). BMC Public Health. 2012;12(1):1020.
18. Çiftçiler, R., Güven, A., Haznedaroğlu, İ. C., & Aksu, S. (2019). Effects of smoking on hematological parameters and ferritin levels. *Med Bull Haseki*, *57*, 372-376.
19. Oztuna F, Can G, Ozlü T. Five-year outcomes for a smoking cessation clinic. Respirology. 2007 Nov;12(6):911-5. doi: 10.1111/j.1440-1843.2007.01127.x. PMID: 17986124.
20. Can G, Oztuna F, Ozlü T. Karadeniz Teknik Universitesi Tip Fakültesi Sigara Birakma Polikliniği sonuçlarinin değerlendirilmesi [The evaluation of Outpatient Smoking Cessation Clinic results]. Tuberk Toraks. 2004;52(1):63-74. Turkish. PMID: 15143376.

Puppetwos: A Nodejs Software Which Uses Puppeteer Library to Search SCIE, SSCI, AHCI Publications Indexed by Web of Knowledge

Zafer Akçalı[1][0000-0003-2473-4431]

[1] Baskent University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Medical Oncology
zaferakcali@yahoo.com

Abstract

Introduction:

Web of Knowledge-WOK (Older name Web of Science-WOS) is a scientific citation indexing service maintained by Clarivate Analytics. Publications indexed by SCIE, SSCI, or AHCI of WOK are used as important criterion for academic promotion. These publications are also used as an important criterion for ranking universities. Articles can be accessed from *http://apps.webofknowledge.com/WOS_AdvancedSearch_input.do* web site, by entering a query text to: 'Advanced Search' tab. For example, to search publications of Baskent University:

```
OG=(Baskent University)
```

query text can be used. A web site is created to list query texts for all departments and divisions of Baskent University Faculty of Medicine at: *http://tip2.baskent.edu.tr/maya/*

Methods:

Instead of copying and pasting search query texts to WOK 'Advanced Search' tab, computer software can do this procedure automatically by using software libraries such as Puppeteer or Selenium. Nodejs is a software that can run Javascript code on your computer instead of the browser window. By using a Nodejs library, puppeteer computers can mimic a person who connects to the internet by Google Chrome browser, goes to the url of WOK, types query texts and clicks to the "Search" button. Puppeteer software searches for Cascading Style Sheets (CSS) items in a web page, waits for them to be displayed, and clicks to them or enters texts to boxes, just like a humans do. Such a program is produced by a medical doctor, source codes can be found at: *https://github.com/zakcali/puppetwos* and *https://github.com/zakcali/puppetwosnew* Executable codes compiled for Windows operating system can be downloaded from: *https://bit.ly/3nWQ4GS*

Conclusion: Publications of universities, or their departments, or divisions indexed in SCIE, SSCI, or AHCI by WOK can be searched by using query texts. Query texts can be entered or pasted by manually to WOK internet site, or by automatically by software which uses puppeteer library for Nodejs.

Keywords: Research informatics, Web of Science, Web of Knowledge, SCI, UAK, URAP, Javascript, Nodejs, Puppeteer, Electron

Web of Knowledge Sitesinde SCIE, SSCI, AHCI Kapsamındaki Yayınları Kolayca Tarayan, Puppeteer Kütüphanesini Kullanan Nodejs Yazılımı: Puppetwos

Zafer Akçalı[1][0000-0003-2473-4431]

[1] Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Tıbbi Onkoloji BD
zaferakcali@yahoo.com

Giriş ve amaç:
Üniversitelerarası Kurul (ÜAK) doçentlik müracaatlarında ve University Ranking by Academic Performance (URAP) Üniversite sıralama raporlarında, Clarivate Analytics firmasının sahibi olduğu Web of Knowledge-WOK (Eski adı Web of Science-WOS) sitesinden SCIE, SSCI, AHCI kapsamındaki yayınlar taranmaktadır. Aşağıda internet adresleri verilen WOK 'Advanced Search' sekmesinde;
http://apps.webofknowledge.com/WOS_AdvancedSearch_input.do
https://www.webofscience.com/wos/woscc/advanced-search
sorgulama metinleri kullanılarak çok ayrıntılı arama yapılabilmektedir: Örneğin URAP sıralamalarında bir üniversitenin yayınlarını aramak için `OG=(Baskent University)` metni kullanılabilir. Sadece Tıp Fakültesi yayınlarını aramak için;
`AD=((Baskent Univ OR Univ Baskent) SAME (Tip Fak* OR Med*))`
sadece Dermatoloji Anabilim Dalına ait yayınları aramak için,
`AD=((Baskent Univ OR Univ Baskent) SAME (Dermatol* OR Deri OR Zuhrevi))`
ifadeleri kullanılabilir. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi için bu arama metinlerinin listelenerek aramanın kolaylaştırıldığı sitenin adresi aşağıda verilmiştir:
http://tip2.baskent.edu.tr/maya/
Bu şekilde kopyalama/yapıştırma/tıklama işlemlerini elle yaparak aramak bazı kişiler için zor ve zaman alıcı olabilir. Günümüz yazılım teknolojileri ile bu işlemleri bizim yerimize bilgisayarların yapması mümkün olabilmektedir.
Yöntem: Cross Origin Request Policy (CORP) koruması sebebiyle, Chrome gibi bir tarayıcı içinde çalıştırılan Javascript kodlarıyla başka bir siteye bağlanarak boşluklara yazı yazmak, kutulara tıklamak gibi otomatik işlemler yapılamamaktadır. Mutlaka bir bilgisayar üzerinde çalışan yazılım aracılığıyla başka sitelere giderek otomatik işlemler yapılabilir. Dolayısı ile *maya* sitesi üzerinden WOK sitesine bilgisayar aracılığıyla otomatik olarak erişmek ve işlem yaptırabilmek mümkün değildir. Javascript programlama dilinin tarayıcı içinde değil, tıpkı php veya python dillerinde olduğu gibi sunucu/kişisel bilgisayar üzerinde çalıştırılmasını sağlayan Nodejs oldukça tanınmış bir yazılımdır. Nodejs için yazılmış puppeteer kütüphanesi kullanılarak, bir insanın gerçek zamanlı kullanmasına gerek olmadan Google Chrome tarayıcısı üzerinden web sitelerine bağlanılabilir, sanki bir insan kullanıyormuşçasına işlemler yapılabilir. Selenium kütüphanesi

ile Python, Java gibi başka dilleri de kullanarak sitelerde otomatik işlemler yapılabilir. Bu şekilde robot işlemler yapan bot ismi verilen yazılımlar vardır. Puppeteer ile, web sayfasındaki Cascading Style Sheets selector öğelerinin (CSS-seçicileri) görüntülenmesi beklenebilir, fare tıklamaları ve klavyeden yazı yazılması taklit edilebilir.

Nodejs ve puppeteer yazılımı ile WOK sitesinden otomatik tarama yapan bir yazılım mevcut olmadığı için, bir tıp doktoru tarafından aşağıdaki sitede kaynak kodu verilen yazılım oluşturuldu:

https://github.com/zakcali/puppetwos

Web of Knowledge sitesi, kullanıcı arabirimini değiştireceğini ve şu anda beta aşamasında olan arabirimini yakında işleteceğini duyurduğu için yeni site için de aşağıda sitede kaynak kodu verilen yazılım oluşturuldu:

https://github.com/zakcali/puppetwosnew

Her iki yazılımın da derlenmiş ve Windows işletim sistemi altında çalışabilen sürümleri, aşağıdaki adresten üniversitenin akademisyenleri tarafından indirilmeye açıldı:

https://bit.ly/3nWQ4GS (Resim-1).

Programın Mac OS için derlenmiş sürümü de indirilebilir, ancak MAC OS yeni sürümleri için gerekli olan imzalar atılmadığı için herkes çalıştıramayabilir.

Üniversite kampüsü veya hastanesi içindeki bilgisayarlardan, WOK sitesine ulakbim tarafından ücretsiz erişim sağlanmaktadır. İndirilen yazılımlar, zip paketleri bilgisayardaki herhangi bir klasöre açıldıktan sonra çalıştırılabilmektedir. Başka bir üniversitede çalışan akademisyenler bile, bu zipli paketi açtıktan sonra, arama metnini seçtikten sonra kendi üniversitelerine göre değiştirebilir ve arama butonuna basarak programın çalışma şekli hakkında bilgi sahibi olabilirler.

Eski sürüm için programın kaynak kodu incelendiğinde web sayfalarında aşağıdaki işlemleri otomatik olarak yaptığı görülecektir:

(1) 'a[title="Use Advanced Search to Narrow Your Search to Specific Criteria"]' seçicisinin görünmesini bekler ve tıklar.

(2) '#settings-arrow' seçicisini bekler ve tıklar.

(3) sadece '#editionitemSCI', '#editionitemSSCI', '#editionitemAHCI' seçicilerinin tıklanmış olmasını sağlar.

(4) '.Adv_formBoxesSearch' seçicisinin görünmesini bekleyerek arama metnini kutuya yazar.

(5) '#search-button' seçicisini bekleyerek ve tıklayarak arama işlemini başlatır

(6) '#noRecordsDiv' veya '#searchErrorMessage' seçicileri gözükmüyorsa, yani arama sonucunda bir hata oluşmamışsa, 'a[title="Click to view the results"]' seçicisini bekleyerek ve tıklayarak arama sonuçlarını ekrana getirir.

Yeni sürüm için programın kaynak kodu incelendiğinde web sayfalarında aşağıdaki işlemleri otomatik olarak yaptığı görülecektir:

(1) Advanced search sekmesine tıklamaya gerek olmadığından, *https://www.webofscience.com/wos/woscc/advanced-search* sitesine gider.

(2) '#mat-chip-list-input-0' seçicisini bekler ve tıklar.

(3) sadece '#mat-option-0', '#mat-option-1' ve '#mat-option-5' seçicilerini bekleyerek ve tıklayarak SSCI, AHCI ve SCI dizinlerini arama yapmak için seçer

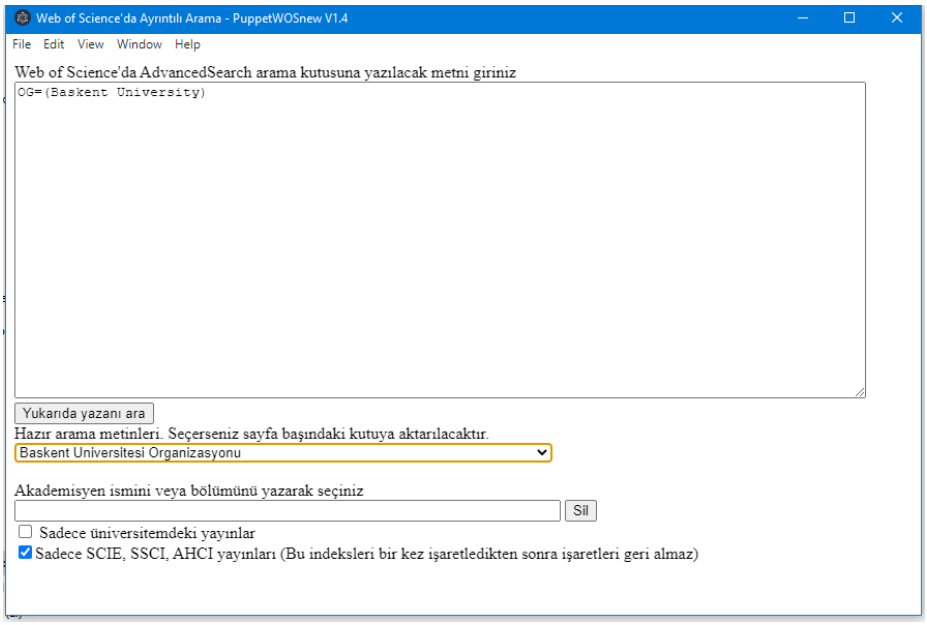
(4) '#advancedSearchInputArea' seçicisinin görünmesini bekleyerek arama metnini kutuya yazar.

(5) 'body > app-wos > div.fix-ie-min-height > div > main > div > app-input-route > app-search-home > div.advanced-search-form > div > app-input-route > app-search-advanced > app-advanced-search-form > form > div.upper-search-preview-holder > div.query-adv-search-row.search-preview-holder > div > button.mat-focus-indicator.cdx-but-md.search.uppercase-button.mat-flat-button.mat-button-base.mat-primary' seçicisini bekleyerek ve tıklayarak arama işlemini başlatır.
(6) '._pendo-close-guide' veya '#pendo-guide-container' veya '._pendo-close-guide' seçicilerini bekleyerek yardım pencereleri açılırsa bazılarını kapatır.

Nodejs sayesinde çalıştırılabilen bu program, Electron kütüphanesi kullanılarak herkesin bilgisayarına indirip çalıştırabileceği hale dönüştürülmüştür. Puppetwos yazılımın çalıştırmak için kişilerin kendi bilgisayarlarına Nodejs veya başka herhangi bir yazılım kurmalarına gerek yoktur. Zip ile paketlenmiş dosyaları açmaları yeterlidir.

Sonuç:
WOK sitesinden taranan SCIE, SSCI, AHCI kapsamındaki yayınlar, sadece üniversitelerin değil, fakülte ve yüksekokulların, bölümlerin, anabilim dalı ve bilim dallarının yayın performansını değerlendirmek için de kullanılabilir. Bu amaçla WOK 'Advanced Search' sekmesindeki metin kutusuna arama metinleri yazılarak getirilen makaleler değerlendirilebilir. Arama metinlerini yazmak, menülere ve düğmelere tıklama işlemleri elle yapılabileceği gibi Nodejs kütüphanesi olan Puppeteer ile de kolayca yapılabilir.

Anahtar Kelimeler: Araştırma bilişimi, Web of Science, Web of Knowledge, SCI, ÜAK, URAP, Javascript, Nodejs, Puppeteer, Electron



Resim-1: Programın ara yüzü.

Referanslar:

1-ÜAK Doçentlik sayfası, *https://www.uak.gov.tr/docentlik* Son erişim: 2021/01/05
2-URAP Metodoloji sayfası, *https://newtr.urapcenter.org/Methodology* Son erişim: 2021/01/05
3-Web of Knowledge Anasayfa, *http://apps.webofknowledge.com* Son erişim: 2021/01/05
4-WOK advanced search sorgulama metni örnekleri, *http://images.webofknowledge.com/WOKRS534DR1/help/WOS/hp_advanced_examples.html* Son erişim: 2021/01/05
3- Nodejs Anasayfa, *https://nodejs.org/en/* Son erişim: 2021/01/05
4- Puppeteer Anasayfa, *https://developers.google.com/web/tools/puppeteer* Son erişim: 2021/01/05
5- Electron Anasayfa, https://www.electronjs.org/ Son erişim: 2021/01/05

Derin Öğrenme Mimarisi ile Protein Reprezantasyonunu Temel Alan Yeni Bir Varyant Etki Tahmin Yöntem Önerisi

G. Merve ÇAKMAK ŞILBIR[1][0000-0003-0321-7259], Burçin KURT[2][0000-0001-5781-2382]

[1] Karadeniz Teknik Üniversitesi, Bioistatistik ve Tıp Bilişimi - Biyoenformatik Doktora Programı, Trabzon, Türkiye
gmerve.cakmak@gmail.com
[2] Karadeniz Teknik Üniversitesi, Bioistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye
burcinnkurt@gmail.com

Özet. İnsan varyantlarının fenotip üzerindeki etkisini belirlemek için yapılan hesaplamalı çalışmalar her geçen gün gelişmektedir. Günümüzde varyant veritabanlarındaki zararsız veya patojenik etkiye sahip olduğu bilenen varyantlar dışında yeni bir varyantın fenotip üzerinde nasıl bir etkiye sahip olduğunu belirleyebilmek için hesaplamalı yaklaşımları temel alan varyant etki tahmin araçları geliştirilmektedir. Bu çalışmada, alanyazında yer alan farklı varyant etki tahmin araçları incelenerek bu araçlar hakkında değerlendirme yapılmıştır. Alanyazın incelemeleriyle varyantın fenotip üzerindeki etkisinin yorumlanmasına ilişkin problemler belirtilerek bu problemlerin aşılabilmesi için yeni bir çalışma önerisi sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Varyant Etki Tahmini, Makine Öğrenmesi, Genetik Varyasyon

A Novel Variant Effect Prediction Method Proposal Based on Protein Representation with Deep Learning Architecture

Abstract. Scientific research, which uses computational methods to determine the effect of human variants on phenotype, is developing day by day. Today, variant effect prediction tools based on computational approaches are being developed to determine how effect on the phenotype of new variants, except for variants known to have benign or pathogenic effects in variant databases. In this study, different variant effect prediction tools in the literature were examined and detailed information about these tools was given. As a result of the literature review, the problems related to the interpretation of the effect of the variant on the phenotype were specified, and a novel study proposal was presented to overcome these problems.

Keywords: Variant Effect Prediction, Machine Learning, Genetic Variation

1 Giriş

İnsan genlerinin bulunması ve hastalıkla ilişkili varyantların tespit edilmesi amacıyla yürütülen genom projeleri sonucunda insan genomunda 3.2 milyar baz çifti içerisinde yaklaşık olarak 1/1000'inin farklılaştığı görülmüştür [1]. Kişiden kişiye değişiklik gösteren bu farklılıklar varyant olarak isimlendirilir [2, 3]. Bu varyasyonlar genomda farklı frekanslarda ve uzunluklarda görülebileceği gibi fenotip üzerinde farklı etkilere de neden olabilir [4]. Genetik varyantlar polimorfizm olarak tanımlanır ve bu polimorfizmlerin büyük bölümünü tek nükleotid değişimleri (single-nucleotide polymorphism) oluşturmaktadır [5]. Tek nükleotid polimorfizmi dışında baz ekleme ya da çıkarma olarak tanımlanabilen insersiyon ve delesyon polimorfizmleri de bilinmektedir [6, 7]. Belirtilen çeşitli varyantların belirli bir hastalıkla ilişkisini açıklayabilmek için genom tabanlı yapılan araştırmalardan elde edilen sonuçlarla oluşturulan veritabanlarında ilgili varyantın fenotip üzerindeki etkisi etiketlenmiş (zararlı, zararsız) olarak gösterilmektedir [8]. Buna bağlı olarak belirli bir genetik varyantın patojenik ya da zararsız bir etkiye sahip olduğu bilinebilmektedir. Bu noktada tüm genom dizilemesi, her bir genom üzerinde çok sayıda tek nükleotid polimorfizmi tanımlamakta ve bu varyantların fenotip üzerindeki zararlı etkisinin doğru tahmini için hesaplama yöntemlerine olan ihtiyacı yoğunlaştırmaktadır [9].

Günümüzde bir varyantın zararlı bir etkiye sahip olup olmadığını belirleyebilmek için büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [10]. Zaman, maliyet ve iş yükü açısından dezavantajlı olabilen bu problemi aşmak için hesaplamalı yaklaşımlarla varyant etki tahmini yapılabilmektedir [4, 11, 12]. Genetik varyasyonun yorumlanabilmesi için kullanılan hesaplamalı yaklaşımlar istatistiksel analizler veya tahmin temelli makine öğrenmesi yöntemlerine dayanmaktadır [11, 13]. Bir varyantın patojenik olup olmadığını tahmin etmeye çalışan biyoenformatik araçlar varyant hakkında çeşitli bilgilerden yola çıkarak yorum yapabilmektedir. Temelde üç tür bilgi kullanılır ve bunlar; sekans bilgisine dayalı evrimsel korunum bilgisi, yapısal bilgi (protein üç boyutlu yapısı, fizikokimyasal yapılar vb.) ve hem evrimsel korunum hem de yapısal bilgi içeren karma bilgilerdir [4]. Bu bilgiler genellikle kapsamlı varyant bilgilerini içeren veri tabanlarından alınmaktadır. Bunun yanında kullanılan algoritmalarda da değişiklikler olabilmektedir. Tablo 1'de yaygın olarak kullanılan varyant etki tahmin araçlarının kullandıkları hesaplamalı yöntemler ve referans alınan veri setleri verilmiştir.

Tablo 1. Varyant etki tahmin araçları hakkında özet bilgi.

Varyant Etki Tahmin Araçları	Kullanılan Özellikler	Veri Setleri	Hesaplamalı Yöntemler
Condel [14]	Sekans bilgisi (evrimsel korunum)	HumDiv, HumVar, Cosmic, IARC TP53	Ağırlıklandırılmış Ortalama Normalize Skor
KGGSeq [15]	Sekans bilgisi (evrimsel korunum), Yapısal bilgi	OMIM, dbNSFP, 1000 Genome Proje Verisi	Lojistik Regresyon
PON-P [16]	Sekans bilgisi (evrimsel korunum), Yapısal bilgi	PhenCode, IDbases, SwissVar	Random Forest Sınıflandırıcısı
PolyPhen [17]	Sekans bilgisi (evrimsel korunum), Yapısal bilgi	HumDiv, HumVar	Naïve Bayes Sınıflandırıcısı
Fathmm [18]	Sekans bilgisi (evrimsel korunum)	CanProVar, UniProt	Hidden Markov Model
REVEL [19]	Sekans bilgisi (evrimsel korunum), Yapısal bilgi	HGMD	Random Forest Sınıflandırıcısı
CADD [20]	Sekans bilgisi (evrimsel korunum), Yapısal bilgi	ClinVar, ExAC	Lineer Destek Vektör Makinesi, L2-Regülarizasyon Lojistik Regresyon
SNPs&GO [21]	Sekans bilgisi (evrimsel korunum), Yapısal bilgi	SwissVar	SVM
Mutation Assessor [22]	Sekans bilgisi (evrimsel korunum)	UniProt	İstatistiksel analiz
SIFT [23]	Sekans bilgisi (evrimsel korunum)	dbSNP	Pozisyona özel skorlama matrisi (position specific scoring matrices – PSSM PSSM), Dirichlet
MutPred2 [24]	Sekans bilgisi (evrimsel korunum), Yapısal bilgi	HGMD, Swiss-Prot, dbSNP	Yapay Sinir Ağları

Tablo 1'de verilen varyant etki tahmin araçları dışında da alanyazında pek çok araç yer almaktadır. Aynı zamanda bu araçların hangilerinin daha etkili ve doğru tahmin yapabildiğine ilişkin performans değerlendirme çalışmaları da yapılmıştır [10, 12, 25-28]. Bu çalışmalarda farklı veri setleri üzerinde farklı varyant etki tahmin araçlarının

performansları test edilmekte ve karşılaştırmalı bir şekilde değerlendirme yapılmaktadır. Tablo 2'de ilgili çalışmaların değerlendirmeleri özetlenmiştir.

Tablo 2. Varyant etki tahmin araçlarının performans değerlendirmesi üzerine yapılan alanyazın çalışmaları hakkında özet bilgi.

Araştırmalar	Değerlendirilen Varyant Etki Tahmin Araçları		Test Edilen Veri Seti	Değerlendirme Sonucu (En iyi performans gösteren yöntem)
Mahmood ve diğ., [10]	*8 farklı araç:* – GERP++, – fitCons, – SIFT, – PolyPhen,	– CADD, – Condel, – REVEL, – fathmm	– ClinVar, – Humsavar, – SwissVar, – VariBench, – TP53-TA, – BRCA1- – DMS, – UniFun	REVEL
Thusberg ve diğ., [12]	*9 farklı araç:* – MutPred, – nsSNPAnalyzer, – Panther, – PhD-SNP, – PolyPhen,	– PolyPhen2, – SIFT, – SNAP, – SNPs&GO	– PhenCode, – dbSNP	SNPs&GO, MutPred
Carter ve diğ., [25]	*3 farklı araç:* – VEST, – PolyPhen2, – SIFT		HGMD	VEST
Dong ve diğ., [26]	*18 farklı araç:* – PolyPhen-2, – SIFT, – MutationTaster, – Mutation Assessor, – FATHMM, – LRT, – PANTHER, – PhD-SNP, – CONDEL,	– SNAP, – SNPs&GO, – MutPred, – GERP++, – SiPhy, – PhyloP, – CADD, – PON-P, – KGGSeq	– UniProt, – CHARGE, – VariBench	fathmm, KGGSeq
Grimm ve diğ., [27]	*9 farklı araç:* – PolyPhen-2, – SIFT, – FatHMM, – MutationTaster-2, – MutationAssessor,	– CADD, – LRT, – phyloP, – GERP++	– HumVar, – ExoVar, – VariBench, – predictSNP, – SwissVar	fathmm

Niroula ve Vihinen, [28]	*10 farklı araç:* – PON-P2, – VEST, – FATHMM, – PROVEAN, – PPH2,	– LRT, – MA, – CADD, – SIFT, – MT2	ExAC	PON-P2, fathmm, VEST

Tablo 2'de görüldüğü üzere varyant etki tahmin araçlarının mimarisinden kaynaklanan farklılıklar sebebiyle (algoritma, eğitim ve benchmark seti vb.) performansları değişebilmektedir. Makine öğrenme yaklaşımlarının genel bir dezavantajı olarak görülen "bir modelin belirli bir eğitim seti için performansını artırmaya yönelik eğitilmesi" nedeniyle ve modelin tahmin doğruluğunu doğrudan etkileyen özellik seçimi nedeniyle araçların performansları arasında farklılıklar oluşabilmektedir [4, 29, 30]. Dolayısıyla genetik varyasyonun yorumunu tam doğrulukta yapabilen bir varyant etki tahmin aracı olduğu söylenemez. Birçok zararlılık tahmin yöntemi geliştirilmesine rağmen, tahmin sonuçları bazen birbiriyle tutarsız olabilmektedir. Ayrıca bu yöntemlerden elde edilen sonuçların pratik uygulamalarda yararlı olup olmadığı hala belirsizdir [26].

Alanyazında yer alan mevcut araçlar dışında farklı mimariler (makine öğrenme algoritması, benchmark setleri, varyant hakkında kullandıkları bilgi vb.) ile geliştirilen araçlar da vardır. Ancak bu alan hala yeterli düzeye ulaşamamış ve sistematik çalışmalara ihtiyaç duymaktadır. Özellikle de bir varyantın biyolojik olarak ilişkisinden, karmaşıklığından ve sürekli değişen yapısından dolayı fenotip üzerindeki etkisini tam olarak açıklayan veri setlerine duyulan ihtiyaç, bu alandaki varyant etki tahmini yapan araçların klinik doğruluğu hakkında şüpheye düşürebilmektedir [10, 12]. Dolayısıyla geliştirilecek olan bir varyant etki tahmin aracının referans varyant verisine erişimi, verinin kapsamı, veri içindeki tutarsızlıklar ve klinik olarak doğruluğu kanıtlanan varyantların sayıca az olmasından kaynaklı sorunlara dikkat etmesi önerilmektedir [3, 11]. Ayrıca kullanılan hesaplamalı analiz yöntemlerinin detaylandırılması ve geliştirilmesi gerekmektedir.

Geleneksel varyant etki tahmini çalışmalarında kullanılan sekans bilgisi (evrimsel korunum) veya yapısal bilgi ile varyant arasındaki ilişkinin tespit edilebilmesi için geliştirilen modellerde genellikle etiketli (labeled) verilerin seçimi söz konusudur. Bu çalışmalar kendi alanlarında başarılı olsalar da, yöntemlerin doğası gereği kapsam olarak sınırlı kalmaktadırlar. Bu da tahmin doğruluğunu artırmak için daha fazla kanıtlanmış varyant verisine ihtiyaç duyulması anlamına gelir. Bu yaklaşımların aksine kapsamlı bir varyant özellik kümesi ile varyantın etiketinden bağımsız olarak, rasyonel tasarıma dayalı bütünsel ve yeni bir yaklaşım önerilmektedir.

Derin öğrenme (deep learning) ham girdileri etkili bir şekilde öğrenebilen esnek bir makine öğrenme paradigmasıdır. Derin öğrenme ile sekans bilgisine dayalı oluşturulan modeller sekans içerisindeki örüntüyü ve ilişkiyi tespit etmede kullanılabilmektedir. Burada önemli olan modelin öğrenme sürecinde girdi olarak kullanılan sekans reprezantasyonu yani sekans vektörünün yapısıdır. Bir nesnenin

reprezantasyonu, bilgisayar bilimleri alanında söz konusu nesneyi tanımlayan sayısal bir değer anlamına gelir. Bu değer genellikle bir vektördür. Sekans bilgisi bir kelime gibi düşünülebilir. Bu kelimelerin vektörel olarak temsil edilmesi (reprezantasyon) doğal dil işleme (natural language processing – NLP) yöntemi ile semantik (anlamsal)/sözdizimsel olarak uygulanmaktadır. Doğal dil işleme yönteminde her kelime n-boyutlu bir uzayda bir vektöre yerleştirilmiştir (embedding vector). Kelimelerin hem anlamsal hem de sözdizim benzerliğine göre vektörleri de birbirine yakın olarak belirlenir [31]. Doğal dil işleme yöntemini temel alan çeşitli reprezantasyon yöntemleri geliştirilirken aynı zamanda gen veya protein sekansları gibi biyolojik sekansların reprezantasyonu için de çeşitli yöntemler geliştirilmiştir [32]. Derin öğrenme ve sekans reprezantasyonuna dayalı alanyazın çalışmalarından bir kaçına bir sonraki paragrafta yer verilmiştir.

Schwartz ve arkadaşları [33] tarafından, biyolojik bir materyal olan protein sekansının in silico ortamda bir aminoasitin 19 kez diğer aminoasitlerle değiştirilerek varyantlarının oluşturulduğu çalışmada, her varyant durumu için sekans vektörler (embedding) reprezantasyon yöntemleri ile yeniden hesaplanmıştır. Orijinal vektör ile varyant vektör arasındaki benzerlik similarity distance (Euclidian) ile hesaplanmıştır. Elde edilen bulgular sonucunda protein reprezantasyonlarının, proteinlerin önemli bölgelerinde (nükleotid bağlanma bölgesi vb.) gerçekleşen varyantlara karşı oldukça hassas oldukları görülmüştür. Alley ve arkadaşları [34] tarafından proteinlerin istatistiksel olarak reprezantasyonlarına odaklanılan çalışmada, proteinlerin yapısal veya evrimsel bilgileri kullanılmadan sadece sekans bilgisine dayalı bir reprezantasyon geliştirilmiştir. Bu çalışmada derin öğrenme mimarilerinden biri olan Tekrarlayan Sinir Ağı (Recurrent Neural Network -RNN) modeli ile oluşturulan reprezantasyonların protein özellikleri ile ilgili yapılacak araştırmalarda (benzerlik, ikincil yapı, kararlılık vb.) kullanılabilir olduğu gösterilmiştir [34]. Son olarak derin öğrenme ile doğrudan sekans bilgisi kullanılarak geliştirilen varyant etki tahmin modellerinin etkili olduğu görülmüştür [35]. Derin öğrenme ve sekans reprezantasyonuna dayalı alanyazın çalışmaları incelendiğinde varyant etki tahmini için uygulanabilir bir alan olduğu tespit edilmiştir.

Alanyazında yer alan varyant etki tahmin araçları incelendiğinde bu araçların genellikle istatistiksel analiz veya makine öğrenme yöntemlerine dayalı, bilinen varyant verileri üzerinden bilinmeyen bir varyant için etki tahmini yaptıkları görülmektedir. Ancak bu araçların tahmin performansları, kullandıkları veri setleri ile doğrudan ilişkilidir. Ayrıca kullanılan hesaplamalı yöntemlerin mevcut veri setini daha iyi öğrenmeye odaklanması yeni verilerin tahmininde hatalara sebep olabilmektedir. Dolayısıyla bu araçların varyant etki tahmini için yöntemsel olarak sınırlı kaldıkları söylenebilir. Bu doğrultuda mevcut varyant etki tahmin araçlarına yeni bir boyut kazandırmak için derin öğrenme mimarisini temel alan ve protein reprezantasyonuna odaklanan hesaplamalı bir yöntem geliştirilerek varyantın fenotip üzerindeki etki tahmini yapılabilecek bir çalışma önerilmektedir. Bu çalışma ile varyant etki tahmini araştırmaları içerisinde derin öğrenme yönteminin uygulanabilirliği ve varyant etki tahmin başarısı incelenecektir.

Kaynaklar

1. Yakovenko, N., Lal, A., Israeli, J., & Catanzaro, B. (2020). Genome Variant Calling with a Deep Averaging Network. *arXiv preprint arXiv*:2003.07220.
2. Fidanoğlu, P., Belder, N., Erdoğan, B., İlk, Ö., Rajabli, F., Özdağ, H. (2013). Genom projeleri 5N1H: ne, nerede, ne zaman, nasıl, neden ve hangi popülasyonda?. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 45.
3. Liu, L., Sanderford, M. D., Patel, R., Chandrashekar, P., Gibson, G., Kumar, S. (2019). Biological relevance of computationally predicted pathogenicity of noncoding variants. *Nature communications*, *10*(1), 330.
4. Tang, H., Thomas, P. D. (2016). Tools for predicting the functional impact of nonsynonymous genetic variation. *Genetics*, *203*(2), 635-647.
5. Alberts, B., Bray, D., Hopkin, K., Johnson, A. D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P. (2013). Essential cell biology. Garland Science.
6. Yağar, S., Dönmez, A. (2012). Sepsis ve Genetik Polimorfizmler. *Yoğun Bakım Dergisi*, 10(1), 9-18.
7. Pang, A. W., MacDonald, J. R., Pinto, D., Wei, J., Rafiq, M. A., Conrad, D. F., Kirkness, E. F. (2010). Towards a comprehensive structural variation map of an individual human genome. *Genome biology*, 11(5), R52.
8. MacDonald, J. R., Ziman, R., Yuen, R. K., Feuk, L., Scherer, S. W. (2013). The Database of Genomic Variants: a curated collection of structural variation in the human genome. *Nucleic acids research*, *42*(D1), D986-D992.
9. Tang, H., & Thomas, P. D. (2016). Tools for predicting the functional impact of nonsynonymous genetic variation. Genetics, 203(2), 635-647.).
10. Mahmood, K., Jung, C. H., Philip, G., Georgeson, P., Chung, J., Pope, B. J., Park, D. J. (2017). Variant effect prediction tools assessed using independent, functional assay-based datasets: implications for discovery and diagnostics. *Human genomics*, *11*(1), 10.
11. Niroula, A., Vihinen, M. (2016). Variation interpretation predictors: principles, types, performance, and choice. *Human mutation*, *37*(6), 579-597.
12. Thusberg, J., Olatubosun, A., Vihinen, M. (2011). Performance of mutation pathogenicity prediction methods on missense variants. *Human mutation*, *32*(4), 358-368.
13. Ionita-Laza, I., McCallum, K., Xu, B., Buxbaum, J. D. (2016). A spectral approach integrating functional genomic annotations for coding and noncoding variants. *Nature genetics*, *48*(2), 214.

14. González-Pérez, A., López-Bigas, N. (2011). Improving the assessment of the outcome of nonsynonymous SNVs with a consensus deleteriousness score, Condel. *The American Journal of Human Genetics*, *88*(4), 440-449.
15. Li, M. X., Gui, H. S., Kwan, J. S., Bao, S. Y., Sham, P. C. (2012). A comprehensive framework for prioritizing variants in exome sequencing studies of Mendelian diseases. *Nucleic acids research*, *40*(7), e53-e53.
16. Olatubosun, A., Väliaho, J., Härkönen, J., Thusberg, J., Vihinen, M. (2012). PON-P: Integrated predictor for pathogenicity of missense variants. *Human mutation*, *33*(8), 1166-1174.
17. Adzhubei, I., Jordan, D. M., Sunyaev, S. R. (2013). Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Current protocols in human genetics*, *76*(1), 7-20.
18. Shihab, H. A., Gough, J., Cooper, D. N., Day, I. N., Gaunt, T. R. (2013). Predicting the functional consequences of cancer-associated amino acid substitutions. *Bioinformatics*, *29*(12), 1504-1510.
19. Ioannidis, N. M., Rothstein, J. H., Pejaver, V., Middha, S., McDonnell, S. K., Baheti, S., Cannon-Albright, L. A. (2016). REVEL: an ensemble method for predicting the pathogenicity of rare missense variants. *The American Journal of Human Genetics*, *99*(4), 877-885.
20. Rentzsch, P., Witten, D., Cooper, G. M., Shendure, J., Kircher, M. (2018). CADD: predicting the deleteriousness of variants throughout the human genome. *Nucleic acids research*, *47*(D1), D886-D894.
21. Capriotti, E., Martelli, P. L., Fariselli, P., & Casadio, R. (2017). Blind prediction of deleterious amino acid variations with SNPs&GO. *Human mutation*, *38*(9), 1064-1071.
22. Reva, B., Antipin, Y., & Sander, C. (2011). Predicting the functional impact of protein mutations: application to cancer genomics. *Nucleic acids research*, *39*(17), e118-e118.
23. Kumar, P., Henikoff, S., & Ng, P. C. (2009). Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nature protocols*, *4*(7), 1073.
24. Pejaver, V., Urresti, J., Lugo-Martinez, J., Pagel, K. A., Lin, G. N., Nam, H. J., ... & Radivojac, P. (2017). MutPred2: inferring the molecular and phenotypic impact of amino acid variants. *BioRxiv*, 134981.
25. Carter, H., Douville, C., Stenson, P. D., Cooper, D. N., Karchin, R. (2013). Identifying Mendelian disease genes with the variant effect scoring tool. *BMC genomics*, *14*(3), S3.

26. Dong, C., Wei, P., Jian, X., Gibbs, R., Boerwinkle, E., Wang, K., Liu, X. (2014). Comparison and integration of deleteriousness prediction methods for nonsynonymous SNVs in whole exome sequencing studies. *Human molecular genetics*, *24*(8), 2125-2137.
27. Grimm, D. G., Azencott, C. A., Aicheler, F., Gieraths, U., MacArthur, D. G., Samocha, K. E., Duncan, L. E. (2015). The evaluation of tools used to predict the impact of missense variants is hindered by two types of circularity. *Human mutation*, *36*(5), 513-523.
28. Niroula, A., Vihinen, M. (2019). How good are pathogenicity predictors in detecting benign variants?. *PLoS computational biology*, *15*(2), e1006481.
29. Sonego, P., Pacurar, M., Dhir, S., Kertész-Farkas, A., Kocsor, A., Gáspári, Z., Pongor, S. (2006). A protein classification benchmark collection for machine learning. *Nucleic acids research*, *35*(suppl_1), D232-D236.
30. Wu, Z., Ramsundar, B., Feinberg, E. N., Gomes, J., Geniesse, C., Pappu, A. S., Pande, V. (2018). MoleculeNet: a benchmark for molecular machine learning. *Chemical science*, *9*(2), 513-530.
31. Mikolov T, Sutskever I, Chen K, Corrado GS, Dean J. Distributed representations of words and phrases and their compositionality. In: Advances in neural information processing systems; 2013. p. 3111– 3119.
32. Asgari E, Mofrad MRK (2015) Continuous Distributed Representation of Biological Sequences for Deep Proteomics and Genomics. *PLoS ONE* 10(11): e0141287. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141287.
33. Schwartz, A. S., Hannum, G. J., Dwiel, Z. R., Smoot, M. E., Grant, A. R., Knight, J. M., ... & Richardson, T. H. (2018). Deep semantic protein representation for annotation, discovery, and engineering. *BioRxiv*, 365965.
34. Alley, E. C., Khimulya, G., Biswas, S., AlQuraishi, M., & Church, G. M. (2019). Unified rational protein engineering with sequence-based deep representation learning. *Nature methods*, 16(12), 1315-1322.
35. Riesselman, A. J., Ingraham, J. B., & Marks, D. S. (2018). Deep generative models of genetic variation capture the effects of mutations. *Nature methods*, *15*(10), 816-822.

Variant Call Format Genetik Veri ile Poligenik Risk Skoru Analizi

Polygenic Risk Score Analysis with Variant Call Format Genetic Data

Muammer Albayrak[1] ve Kemal Turhan[1]

[1] Karadeniz Teknik Üniversitesi, 61080, Trabzon, Türkiye
m.albayrak@ktu.edu.tr, kemalturhan@ktu.edu.tr

Özet. İnsan, genomları için tahmini 6 milyar harflik kodda neredeyse aynı DNA dizilerine sahiptir. Bireyler arasında küçük farklılıklar vardır. Genomik varyantlar olarak adlandırılan bu farklılıklar, DNA içindeki belirli yerlerde meydana gelir. Bu varyantlar o kişiye özel olabilir veya başkalarında da olabilir. Bazı varyantlar hastalık geliştirme riskini artırırken diğerleri bu riski azaltabilir. Araştırmacılar, karmaşık hastalıklarla ilişkili genomik varyantları, bu hastalıkları olan ve olmayan bireylerin genomlarını karşılaştırarak tanımlar. Bir kişinin varyantlarının toplanmasının belirli bir hastalık için risklerini nasıl etkilediğini tahmin etmek için poligenik risk skorları kullanılır. Bu çalışmada, Variant Call Format(VCF) olarak sunulan genetik veriden belli sayıdaki varyant için PRS analizi ile skorlar hesaplanmıştır. PRS analizi bazı paket yazılımlar ile gerçekleştirilebilmektedir. Ancak belirli varyantlar için PRS analizi bu yazılımlar ile yapılamamaktadır. Bu nedenle PRS analizi için bir yazılım geliştirilmiştir. Böylece ilgilenilen genetik varyant listesi için PRS analizi yapılabilmektedir.Bu yolla belirli genlerin hastalığa katkısı ayrı ayrı veya birlikte incelenebilirken genlerin birbirleri ile etkileşimleri de uygun istatistiksel yöntemlerle araştırılabilir.

Anahtar Kelimeler: Variant Call Format, poligenik risk skoru, genetik veri.

Abstract. Human has almost the same DNA sequences in an estimated 6 billion letters of code for their genome. There are slight differences between individuals. These differences, called genomic variants, occur at specific locations within DNA. These variants may be specific to that individual or may be in others. Some variants increase the risk of developing the disease, while others may reduce this risk. Researchers identify genomic variants associated with complex diseases by comparing the genomes of individuals with and without these diseases. Polygenic risk scores are used to estimate how collecting a person's variants affects their risk for a particular disease. In this study, scores were calculated by PRS analysis for a certain number of variants from the genetic data presented as Variant Call Format (VCF). PRS analysis can be performed with some software packages.

However, PRS analysis for certain variants cannot be done with these software. For this reason, a software has been developed for PRS analysis. Thus, PRS analysis can be performed for the genetic variant list of interest. In this way, the contribution of certain genes to the disease can be examined separately or together, while the interactions of the genes with each other can be investigated using appropriate statistical methods.

Keywords: Variant Call Format, polygenic risk score, genetic data.

1 Giriş

Çoğu insan, genlerinin birindeki veya birçoğundaki değişikliklerden etkilenen ve sıklıkla çevresel faktörlerle birleşen bir veya birkaç hastalığa sahiptir. Araştırmacılar, genetiğin farklı popülasyonlardaki hastalıklarda oynadığı rolü anlamak için bu değişiklikleri incelemektedir. Poligenik risk skoru, insanların hastalıkla ilgili toplam değişiklik sayısına bağlı olarak, bir hastalığa yakalanma riski hakkında bilgi edinebilecekleri bir yoldur [1].Tüm insanlar, genomları için tahmini 6 milyar harflik kodda neredeyse aynı DNA dizilerine sahiptir. Bireyler arasında küçük farklılıklar vardır ve bu da her birimizi benzersiz kılar. Genomik varyantlar olarak adlandırılan bu farklılıklar, DNA içindeki belirli yerlerde meydana gelir. DNA bir kod gibi okunur. Bu kod, A, T, C ve G harfleriyle kısaltılan adenin, timin, sitozin ve guanin olmak üzere dört tür kimyasal yapı taşından oluşur. Bu kodun insanlar arasında farklılık gösterdiği DNA içinde bir yerde genomik bir varyant oluşur. Bir bireyin genomunda yaklaşık 4 ila 5 milyon bu tür genomik varyant vardır. Bu varyantlar o kişiye özel olabilir veya başkalarında da olabilir. Bazı varyantlar hastalık geliştirme riskini artırırken diğerleri bu riski azaltabilir; diğerlerinin hastalık riski üzerinde etkisi yoktur [2].Araştırmacılar, karmaşık hastalıklarla ilişkili genomik varyantları, bu hastalıkları olan ve olmayan bireylerin genomlarını karşılaştırarak tanımlar. Şu anda mevcut olan muazzam miktardaki genomik veri, araştırmacıların, belirli bir hastalığı olan insan gruplarında hangi varyantların daha sık bulunma eğiliminde olduğunu hesaplamalarını sağlar. Hastalık başına yüzlerce hatta binlerce varyant olabilir. Araştırmacılar bu bilgileri bir bilgisayara koyar ve bir kişinin varyantlarının toplanmasının belirli bir hastalık için risklerini nasıl etkilediğini tahmin etmek için istatistikleri kullanır. Bu şekilde, poligenik risk skorları meydana gelir [3].Bu çalışmada, Variant Call Format(VCF) olarak sunulan genetik veriden belli sayıdaki varyant için PRS analizi ile skorlar hesaplanmıştır. Bu yolla belirli genlerin hastalığa katkısı ayrı ayrı veya birlikte incelenebilirken genlerin birbirleri ile etkileşimleri de uygun istatistiksel yöntemlerle araştırılabilir.

2 Materyal ve Metod

2.1 Veri Seti

"CIDR, NCI, NIDA Sequencing of Targeted Genomic Regions Associated with Smoking" veri seti 2969 örnekten oluşmaktadır. Moleküler veri, 66936 adet varyanta ilişkin bilgi içermektedir. Bu bilgi, 5 GB boyutunda tek bir VCF dosyasında verilmektedir [4].

2.2 Variant Call Format

Variant Call Format (VCF), gen dizisi varyasyonlarını depolamak için biyoinformatikte kullanılan bir metin dosyasının formatını belirtir. Biçim, 1000 Genom Projesi gibi büyük ölçekli genotipleme ve DNA dizileme projelerinin ortaya çıkmasıyla geliştirilmiştir. Genel özellik formatı (GFF) gibi genetik veriler için mevcut formatlar, genomlar arasında paylaşılacağı için çoğu gereksiz olan tüm genetik verileri depolamaktadır. VCF formatını kullanarak, sadece varyasyonların bir referans genom ile birlikte depolanması sağlanır [5].

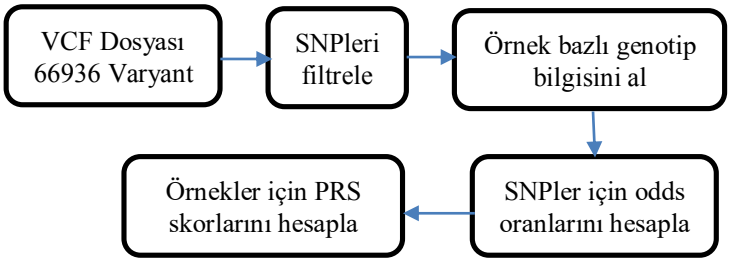
2.3 Poligenik Risk Skoru Analizi

Poligenik risk skorları, genomla ilgili verileri bir bozukluğa veya bir özelliğe karşı genetik yatkınlığı ölçen tek bir değişken olarak özetlemektedir. Teknik olarak, PRS genom çapında ilişkilendirme çalışması özet istatistiklerinden bir birey tarafından taşınan risk alellerinin sayısını toplayarak ve GWAS analizinden elde edilen etki büyüklüğüne göre ağırlıklandırarak hesaplanır. Ağırlıklar genellikle bir tür regresyon analizi kullanılarak tahmin edilir [6].

Sigara bağımlılığı ile ilişkisi literatürde ortaya konan nikotinik asetilkolin reseptör genleri üzerinde seçilen 10 SNP için PRS analizi yapılmıştır. PRS analizi, PYTHON 3.8 ile Anaconda ortamında çalıştırılmıştır. İlk olarak, 10 SNP'nin örnek tabanlı genotip verileri filtrelenmiştir. Daha sonra, bu SNP'lerin her biri için Eşitlik 1'e göre olasılık oranı hesaplanmıştır.

$$OR = \frac{D_E/D_N}{H_E/H_N} \qquad (1)$$

Burada D_E, ilgili SNP risk alelini taşıyan ve veri setindeki ölçüme göre vaka grubunda yer alan örneklerin sayısını temsil eder ve D_N, ilgili SNP risk alelini taşımayan ve aynı zamanda vaka grubu içinde bulunan örnek sayısını temsil eder. Benzer şekilde, H_E, ilgili SNP risk alelini taşıyan ve kontrol grubundaki örneklerin sayısını ifade eder ve H_N, ilgili SNP risk alelini taşımayan ve kontrol grubunda bulunan örneklerin sayısını belirtir. Şekil 1, gerçekleştirilen PRS analizinin işlem adımlarını göstermektedir.



Şekil 1. PRS analizi işlem adımları

Son olarak, Eşitlik 2'de verildiği gibi, PRS skoru hesaplandı ve olasılık oranı ve genotip bilgisi kullanılarak her örnek için kaydedildi.

$$PRS = \sum_{i=1\ldots x}^{n} \beta_i . G_i \qquad (2)$$
$$\beta_i = \log(odds\ ratio)$$
$$G_i = alel\ count$$

3 Sonuç ve Tartışma

Bu çalışmada, belirli genetik varyantlar için PRS analizinin nasıl yapılabileceği gösterilmiştir. PRS analizi bazı paket yazılımlar ile gerçekleştirilebilmektedir. Ancak belirli varyantlar için PRS analizi bu yazılımlar ile yapılamamaktadır. Bu nedenle PRS analizi için bir yazılım geliştirilmiştir. Böylece ilgilenilen genetik varyant listesi için PRS analizi yapılabilmektedir. Farklı genler üzerinde bulunan varyantlar için ayrı ayrı yapılacak PRS analizleri ile elde edilecek PRS skorları Yapısal Eşitlik Modelleme gibi istatistiksel yöntemlerle incelenebilir. Bu şekilde genler arasındaki etkileşimler ve ilgili genetik bölgelerin ilgilenilen fenotipik değişkenlerle ilişkisi analiz edilebilir. Ayrıca karmaşık yapıdaki hastalıklar için genetik ve çevresel faktörlerin birarada bulunduğu modeler elde edilebilir.

Referanslar

1. Choi, S.W., Mak, T.SH. & O'Reilly, P.F. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc* **15,** 2759–2772 (2020). https://doi.org/10.1038/s41596-020-0353-1
2. Lewis, C.M., Vassos, E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Med* **12,** 44 (2020). https://doi.org/10.1186/s13073-020-00742-5
3. Duncan, L., Shen, H., Gelaye, B. *et al.* Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations. *Nat Commun* **10,** 3328 (2019). https://doi.org/10.1038/s41467-019-11112-0
4. NCBI's Database of Genotypes and Phenotypes: dbGaP, dbGaP Study Accession: phs000813.v1.p1
5. Danecek, P., Auton, A., Abecasis, G., Albers, C. A., Banks, E., DePristo, M. A., Handsaker, R. E., Lunter, G., Marth, G. T., Sherry, S. T., McVean, G., Durbin, R., & 1000 Genomes Project Analysis Group (2011). The variant call format and VCFtools. Bioinformatics (Oxford, England), 27(15), 2156–2158. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btr330
6. Lewis, C. M., & Vassos, E. (2017). Prospects for using risk scores in polygenic medicine. Genome medicine, 9(1), 96. https://doi.org/10.1186/s13073-017-0489-y

Yapay Zeka Kullanılarak Bağlam Tabanlı Öğrenmeyi Destekleyen GO-CAM Uygulaması Geliştirilmesi

Yasemin Zeynep AVCI[1[0000-0003-1297-6708]] , Serbülent ÜNSAL[1[0000-0002-1986-3485]] , Kemal TURHAN[1[0000-0001-7871-3025]]

[1] Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon, TÜRKİYE

Özet. Gene Ontoloji (GO) kaynağı, insanlardan bakterilere kadar birçok farklı organizmadan genlerin işlevleri hakkındaki mevcut bilimsel bilgilerimizin hesaplamalı bir temsilini sağlar. GO, terimler veya kavramlardan ve aralarındaki ilişkilerle bir dizi sınıftan oluşur. GO açıklamaları literatürü gözden geçiren deneyimli biyoküratörler tarafından manuel olarak veya biyolojik verilerin incelenmesi ve otomatik yöntemlerle hesaplamalı olarak oluşturulurlar. Fakat bu gösterim biyolojik süreçleri açıklamada yetersiz kalmaktadır. Bu sebeple GO Konsorsiyum'u GO-CAM (GO-Causal Activity Models) olarak adlandırdıkları bir biyolojik işlev modeli önermişlerdir. Bu model örneğin, farklı gen ürünlerinin faaliyetlerinin bir pathway üzerinde veya bir "biyolojik programda" birlikte nasıl çalıştığını temsil edebilmektedir. Bu çalışma eldeki terim ve kavramlarla yapay zeka kullanılarak otomatik yöntemlerle GO-CAM modelleri oluşturabilmek için bir ön çalışma niteliğindedir. GO kaynağı güncel olarak 943941413 anotasyon içermektedir ve bu sayı 'immün kontrol noktaları' konusu ile sınırlanarak kapsam daraltılacaktır. Model oluşturulurken derin öğrenme yöntemi ile terimler arasındaki ilişkilerin analiz edilmesi ve bilinen biyolojik süreçlerden yola çıkılarak modelin ilişkileri öğrenmesi hedeflenmektedir. Bu adımdan sonra ise çıkarılan ilişkisel modeller yine açık kaynak olarak erişilebilen, manuel kürasyon yöntemleri ile elde edilmiş GO-CAM modelleri ile karşılaştırılarak modelin geçerliliğinin tespiti yapılacaktır. Bu uygulama ile süreçlerin otomatik modellenmesi manuel kürasyon ile modellemeyle kıyaslandığında büyük bir zaman ve hız avantajı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Bağlam temelli öğrenme, immün kontrol noktaları, ilişki çıkarımı, GO, GO-CAM, yapay zeka.

Developing A Go-Cam App to Support Context-Based Learning Using Artificial Intelligence

Yasemin Zeynep AVCI[1[0000-0003- 1297-6708]], Serbülent ÜNSAL[1[0000-0002-1986-3485]], Kemal TURHAN[1[0000-0001-7871-3025]]

[1] Karadeniz Technical University, Trabzon, TÜRKİYE

Abstract. The Gene Ontology (GO) resource provides a computational representation of our current scientific knowledge about the functions of genes from many different organisms, from humans to bacteria. GO consists of a number of classes with terms or concepts and the relationships between them. GO descriptions are created manually by experienced biocurators who review the literature, or computationally by analyzing biological data and automated methods. However, this representation falls short of explaining biological processes. For this reason, the GO Consortium has proposed a biological function model called GO-CAM (GO-Causal Activity Models). This model can represent, for example, how the activities of different gene products work together on a pathway or in a "biological program". This study is a preliminary study to create GO-CAM models with automatic methods using artificial intelligence with the terms and concepts at hand. GO source currently contains 943941413 annotations and the scope will be narrowed by decreasing this number with 'immun checkpoints' sub-topic. While creating the model, it is aimed to analyze the relationships between the terms with the deep learning method and to learn the relationships of the model based on known biological processes. After this step, the validity of the model will be determined by comparing the extracted relational models with the GO-CAM models that can be accessed as open source and obtained by manual curation methods. Automatic modeling of processes with this application will provide a great time and speed advantage compared to modeling with manual curation.

Keywords: Context-based learning, immune checkpoints, relation extraction, GO, GO-CAM, artificial intelligence.

1 Giriş

Ontoloji, belirli bir alandaki bir bilgi kütlesinin resmi bir temsilidir. Gene Ontoloji (GO) kaynağı, insanlardan bakterilere kadar birçok farklı organizmadan genlerin işlevleri hakkındaki mevcut bilimsel bilgilerimizin hesaplamalı bir temsilini sağlar [1]. Gene Ontoloji Konsorsiyumu'nun (GO Consortium-GOC) amacı, hücrelerdeki gen ve protein rolleri hakkında bilgi birikip değişirken bile tüm ökaryotlara uygulanabilecek dinamik, kontrollü bir kelime dağarcığı üretmektir [2]. GO, biyolojik alan hakkındaki bilgilerimizi moleküler fonksiyon, biyolojik süreç ve hücresel bileşen yönlerinden açıklar. Fakat GO anotasyonları açıklama eklenen gen ürünü ile GO terimi arasındaki ilişkileri açıkça gösteremediği için biyolojik süreçleri anlatmada yetersiz kalmaktadır. Bu sebeple GOC, genlerin daha kapsamlı açıklamasını sağlamak ve etkinliklerini nedensel bir çerçevede ilişkilendirmek için GO-Nedensel Etkinlik Modelleri (GO-Causal Activity Models- GO-CAM) geliştirmiştir. GO-CAM modelleri, aynı gen ürünü için farklı açıklamaları bir araya getirerek ve / veya bir gen ürününün etkinliğinin nasıl olabileceğini belirleyerek bu ürününün işlevi hakkındaki farklı bilgi parçalarını birbirine bağlayabilir [1].

GOC, standart GO anotasyonları ve GO-CAM modelleri oluşturmak için web tabanlı ve iş birliğine dayalı olarak çalışan Noctua aracını geliştirmiştir [1]. GO açıklamaları ve modelleri biyokürasyon yöntemi ile oluşturulmaktadır. Biyokürasyon, biyolojik bilgiyi yakalar ve veri tabanlarına entegrasyonunu kolaylaştırır, böylece verileri görselleştirme ve analiz için kolayca erişilebilir hale getirir. Her bir açıklama yayınlanmış bilimsel makalelerden bilgilerin çıkarılmasını içerir; bir yayın tanımlayıcısı kullanılarak tanımlanmış bir referansa atfedilir ve gen ürünü ile GO terimi arasındaki ilişkiyi ne tür kanıtların desteklediği belirtilmelidir [3].

Biyokürasyon ontolojiler için altın standart olmasının yanı sıra, maliyetli ve zaman alan bir süreçtir. Bu çalışma kapsamında biyoküratörler tarafından oluşturulan GO terimleri ve anotasyonları kullanılarak biyolojik süreçlerin modellenmesi için yapay zeka tabanlı bir araç geliştirilmesi planlanmıştır. Araç geliştirilirken konu kapsamı özellikle tümör immünolojisi ve son zamanlarda kanser tedavisinde umut verici immünoterapi yöntemi için önemli olan ‘immün kontrol noktaları’ ile sınırlandırılacaktır. İmmün kontrol noktaları, bağışıklık aktivasyonunu düzenleyen hücre zar proteinleridir. Bağışıklık dengesini korumada ve otoimmüniteyi önlemede anahtar rol oynarlar [5]. Ayrıca geliştirilecek aracın çıktıları bağlam temelli öğrenmeyi destekleyecektir. Bağlam temelli öğrenme yaklaşımı, öğrenilen bilgileri ihtiyaç haline getirmekte böylece kavram ve ilişkileri, olay ve sorunların çözümünde araç olarak kullanmayı hedeflemektedir [4].

2 Yöntem

Bu çalışma kapsamında GO bilgi kaynağı taranarak immün kontrol noktaları spesifik terimler ve anotasyonlarla yeni bir veritabanı hazırlanacaktır. Çalışmaya ait veriler açık kaynak kodlu, açık erişimli GO kaynağından elde edilecek olup, herhangi bir maliyet gerektirmemektedir. Elde edilen veritabanı ve immün kontrol noktalarıyla ilintili bilinen biyolojik süreçlerden yola çıkılarak son zamanlarda literatür çalışmalarında sıkça

bahsedilen ve büyük veri analizinde başarılı sonuçlar elde edilen derin öğrenme yaklaşımı ile ilişkileri öğrenecek bir sistem tasarlanacaktır. Derin öğrenme girdi ve çıktı katmanı arasında çok sayıda gizli katman olan yapay sinir ağlarıdır ve özellik çıkarma ve dönüştürme için birçok doğrusal olmayan işlem birimi katmanını kullanır [6]. Tasarlanan sistem ile elde edilen ilişkilerin modellenmesi yapılarak GO-CAM'ler oluşturulacaktır. Yapılacak çalışmada analizler için Phyton 3.7.5 (açık kaynaklı istatistiksel programlama dili) programı kullanılacaktır.

3 Bulgular

Çalışma kapsamında immün kontrol noktalarına yoğunlaşılması ile yeni immün kontrol noktalarının keşfi de amaçlanmaktadır. Örneğin ligand bağlanması için CD28 ve CTLA-4 düşünüldüğünde, CTLA-4'ün B-7 ligandına CD28'e göre 20 kat daha fazla afinite ile bağlandığı bilinmektedir. Bu nedenle CTLA-4 bağlanma için CD28'i geride bırakarak B7 proteinlerini bağlayarak T hücre yanıtlarının zayıflamasına ve sonlandırılmasına neden olur [5]. Bu rekabet ortamında afiniteyi etkileyen başka faktörlerin varlığı düşünülmektedir ve geliştirilecek modeller ile bu gibi sorulara da cevaplar aranacaktır. Yeni immün kontrol noktası keşfinin immünoterapide kişiselleştirilmiş tedavide kullanılmak üzere çok önemli etkiler yaratma potansiyeli vardır. Geliştirilen aracın farklı veritabanları entegre edilerek farklı alanlarda da kullanılması tasarlanmaktadır. Ayrıca bu uygulama ile süreçlerin otomatik modellenmesinin manüel yolla modeller oluşturulmasına kıyasla büyük bir zaman ve hız avantajı sağlayacağı düşünülmektedir.

4 Tartışma ve Sonuç

Bu çalışması ile makine öğrenmesi, eğitim gibi çeşitli alanlarda kullanılabilecek nedensel aktivite modelleri geliştiren bir araç elde edilecektir. Ontolojilerde ilişki çıkarımında kullanılan OWL Reasoner programlar ilişki çıkarımında başarılı araçlardır. Bu çalışma ile geliştirilecek derin ağın bu tip bir problemde başarısı belirlenecektir. Çalışma ile, oluşturulacak ontoloji alt kümesinden elde edilen GO-CAM'lerin tümör immünolojisine göre bilinen yolakları ifade edebilmesi çalışmanın başarılı olduğunu gösterecektir.

Kaynakça

1. Gene Ontology, http://geneontology.org/ erişim 20/02/21.
2. Ashburner, M., Ball, CA., Blake, JA. Ve diğerleri: Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium. Nat Genet., May;25(1):25-9 (2000).
3. UCL Functional Gene Annotation, https://www.ucl.ac.uk, erişim 20/02/21.
4. Acar, B., Yaman, M.: Bağlam Temelli Öğrenmenin Öğrencilerin İlgi ve Bilgi Düzeylerine Etkisi. Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi 40: 01-10 (2011).
5. Creative Biomart Immune Checkpoint Proteins, https://www.creativebiomart.net/Immune-Checkpoint-Proteins.htm, erişim 20/02/21.
6. Şeker A, Diri B, Balık HH. (2017). Derin Öğrenme Yöntemleri ve Uygulamaları Hakkında Bir İnceleme, Gazi Mühendislik Bilimleri Dergisi 3 (3) 47-64 (2017).

Covid-19 Salgını Sürecinde Tıp Fakültesi Öğretim Üyelerinin Uzaktan Eğitime Yönelik Tutum Ve Görüşlerinin Değerlendirilmesi: Bir Anket Çalışması

Zeliha AYDIN KASAP[1] [0000-0002-5823-100X], Burçin KURT[1][0000-0001-5781-2382], Kemal TURHAN[1][0000-0001-7871-3025], Zerrin PULATHAN[1][000-0002-3317-9970]

[1] Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon, Türkiye

zelihaaydinkasap@ktu.edu.tr

Abstract. In the Spring term of the 2019-2020 Academic Year, due to the Covid-19 pandemic,the transition to the distance education process was made in our country.The purpose of this study is to receive feedback from faculty members in order to evaluate the program for the courses conducted with the distance education system in a medical school in the Black Sea Region,which provides synchronous education in the Spring Term of the 2019-2020 Academic Year. Thus, the online questionnaire form, consisting of 28 questions of different types such as open-ended,closed-ended and multiple-choice, prepared in line with the opinions of program evaluation experts as a data collection tool, was sent to 128 lecturers of the medical school via e-mail.Descriptive statistics were used to analyze the data. Thus, in the light of this information, the quality of the service provided in medical education during epidemic processes was evaluated and technical deficiencies were identified and the results of the surveys planned to help experts in improving the distance education system were described. As a result of the research, it was determined that in the distance education studies in the medical faculty, faculty members with the title of professors mostly connected to the lessons from the virtual classroom rooms with technical support team, and most of the faculty members with other titles were connected to the lessons from home. During the distance education process, the faculty members pay attention to the interests and attitudes of the students most, the question and answer method is the most useful method in the lessons, they mostly participate in the virtual orientation program prepared by the technical support team during the distance education process, and the process by using the technical support team and the guides prepared during the lessons. it was seen that they adapted. In addition, he thinks that the students do not consider the online time allocated to the classes sufficient and that they have difficulty in connecting to the course due to the class size quota (100 people) while attending the course, the faculty members are reluctant to provide distance education in the future, and that up to 25% of the majority of medical education can be remote.

Keywords: Covid-19, Medical Faculty, Survey.

Özet. 2019-2020 Eğitim Yılı Bahar Döneminde Covid-19 salgını sebebiyle ülkemizde, uzaktan eğitim sürecine geçiş yapılmıştır. Bu çalışmanın amacı, 2019-2020 Eğitim Yılı Bahar Döneminde, senkron eğitim vermekte olan Karadeniz Bölgesi'ndeki bir tıp fakültesinde, uzaktan eğitim sistemi ile yürütülen derslere yönelik programın değerlendirilebilmesi için öğretim üyelerinden geri bildirim almaktır. Bu nedenle, veri toplama aracı olarak program değerlendirme uzmanlarının görüşleri doğrultusunda hazırlanan, açık uçlu, kapalı uçlu ve çoktan seçmeli gibi farklı tiplerdeki 28 sorudan oluşan, çevrimiçi anket formu, tıp fakültesine bağlı 128 öğretim elemanına e-posta yolu ile bildirilmiştir. Kayıtların analizi için tanımlayıcı istatistiklerden yararlanılmıştır. Böylece bu bilgiler ışığında, salgın süreçlerinde tıp eğitiminde sunulan hizmetin kalitesi değerlendirilmiş ve teknik eksikler belirlenerek uzaktan eğitim sisteminin iyileştirilmesi konusunda uzmanlara yardımcı olması planlanan anket sonuçları betimlenmiştir. Araştırma sonucunda tıp fakültesindeki uzaktan eğitim çalışmalarında, profesör ünvanına sahip öğretim üyelerinin çoğunlukla derslere teknik destek ekipli sanal sınıf odalarından bağlandıkları, diğer ünvanlara sahip öğretim üyelerinin çoğunun ise derslere evden bağlandıkları belirlenmiştir. Uzaktan eğitim sürecinde, öğretim üyelerinin en çok öğrencilerin derse yönelik ilgi ve tutumlarına dikkat ettikleri, derslerde en yararlı buldukları yöntemin soru-cevap olduğu, uzaktan eğitim sürecinde teknik destek ekibinin hazırladığı sanal oryantasyon programına çoğunlukla katıldıkları ve dersler esnasında teknik destek ekibinden ve hazırlanan kılavuzlardan yararlanarak sürece adapte oldukları görüldü. Ayrıca, öğrencilerin, derslere ayrılan çevrimiçi süreyi yeterli görmedikleri ve derse katılırken sınıf mevcudu kotasına(100 kişi) takılmaları nedeniyle derse bağlanma sıkıntısı yaşadıklarını, öğretim üyelerinin ise gelecekte uzaktan eğitim verme konusunda isteksiz oldukları, çoğunluğun tıp eğitiminin en fazla yüzde %25 inin uzaktan olabileceği görüşünde olduğu belirlenmiştir.

Giriş

Çin'in Vuhan kentinde Aralık 2019 sonlarında ortaya çıkan Yeni Tip Koronavirüs (SARS-CoV-2) kaynaklı COVID-19 enfeksiyonu, tüm dünyayı hızla etkisi altına aldı. Virüsün bulaşma hızının yüksek oluşu ve toplumda bulaşıcı hastalıkların yayılmasını azaltmak amacıyla eğitim kurumlarının kapatılması üzerine yapılan öneriler doğrultusunda pek çok ülkede okullar, üniversiteler ve diğer eğitim kurumlarının geçici süre ile kapatılmasına karar verildi [1]. Eğitime uzaktan eğitim metotları ile devam edilmesi sırasında pek çok sıkıntılar yaşandı [2].

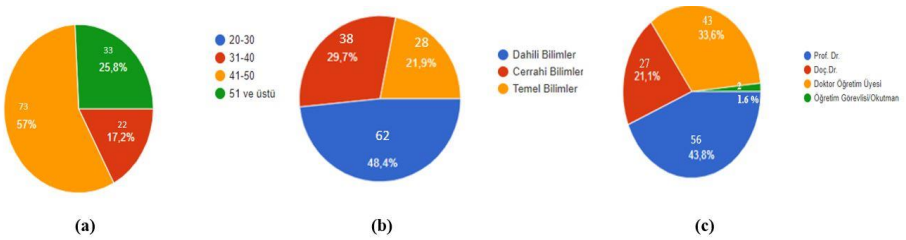
Bu çalışmanın amacı, COVID-19 salgını sürecinde Karadeniz bölgesindeki bir tıp fakültesinde uzaktan eğitim metotlarının ve öğretim üyelerinin salgın sürecinde tıp eğitimi hakkındaki geri bildirimlerinin değerlendirilmesidir. Çalışmamız üniversitelerin gelecekte karşılaşılabilecek bu tür durumlar karşısında uzaktan eğitim hazırlıklarındaki boşluklara ışık tutmayı, bu sayede öğrencilerin eğitimindeki kesintileri en aza indirmeyi ve verimliliği ise arttırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem

Bu araştırma, 2019-2020 Bahar Döneminde, tıp fakültesi öğretim üyelerinin uzaktan eğitime yönelik tutum ve görüşlerinin değerlendirilmesi amacı ile yapılmıştır. Tarama deseninde tasarlanan bu çalışmanın verileri, tesadüfi örnekleme yöntemi ile seçilen ve Ağustos 2020 tarihinde araştırmaya gönüllü olarak katılan tıp fakültesine bağlı 128 öğretim üyesinden elde edilmiştir. Veri toplama aracı olarak 18 i çoktan seçmeli olmak üzere açık uçlu, kapalı uçlu gibi farklı tiplerdeki 28 soruluk çevrimiçi oluşturulmuştur[3]. Anket soruları iki alan uzmanına verilmiş ve uzmanların incelemeleri sonucu sorulara son şekli verilmiş, litaratürde benzer çalışmalar da dikkate alınarak sorular hazırlanmıştır [4-10]. Soruların açık ve anlaşılır olup olmadığını, verilen yanıtların sorulan soruların yanıtlarını yansıtıp yansıtmadığını belirlemek amacıyla araştırmacılarla birlikte bir alan uzmanı da, pilot uygulama sonuçlarını incelemiştir. Bu çalışmanın sonunda, çevrimiçi anket yardımı ile öğretim üyelerinin, COVID-19 salgını nedeniyle uzaktan eğitimle yürütülen dersler esnasında yaşadıkları sıkıntıları ve bilim ile teknolojiye ilişkin tartışmalarla olgunlaşan süreçte görüşleri betimlenmiştir. Çalışmanın veriler MS Excel ve SPSS ortamında değerlendirilerek istatistiksel analizleri gerçekleştirilmiştir.

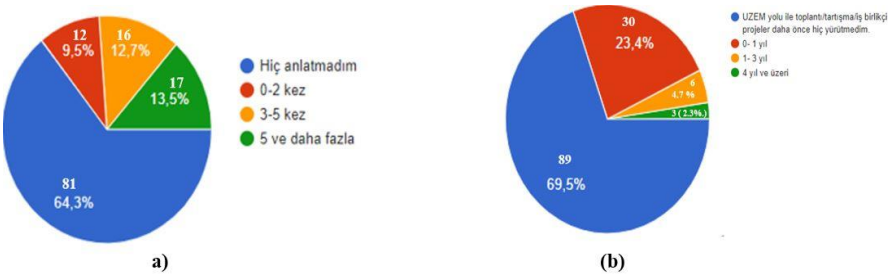
Bulgular

Çalışmaya gönüllü olarak toplam 128 öğretim üyesi katılmıştır. Bu öğretim üyelerinin yaş dağılımları Şekil 1 (a) ile, bağlı oldukları birimlere göre dağılımları Şekil 1 (b) ile, ünvanlarına göre dağılımları ise Şekil 1(c) ile belirtilmiştir.



Şekil. [1]. Öğretim Üyelerine ait Demografik Özellikleri

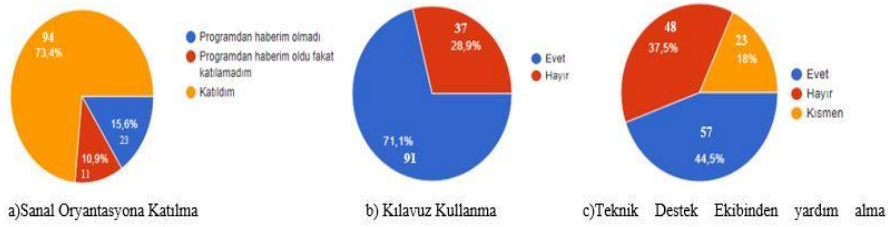
Öğretim üyelerinin 126 (%98.4) sı salgın öncesinde sınıfta yüz yüze yaptığı derslerde eğitim araçlarını (Power Point sunuları, ders notları, kaynak kitaplar, videolar vb.) kullanıyordu. 2(%1.6) si ise kullanmıyordu. Uzaktan eğitim sürecinde öğretim üyelerine en sık hangi yöntem ve materyalleri kullandıklarına ilişkin sorulan soruda ise öğretim üyelerinin tamamının powerpoint sunusu, 31'i (%24.4) ünün video paylaşımı, 3(%2.4) ünün preperat gibi görsel materyal kullandığı ve 6 sı(%4.7) ise beyaz tahta uygulamasından faydalandığını belirtmiştir. Öğretim üyelerinin salgın öncesinde kaç kez internet ortamında ders anlattıkları Şekil 2a ile, ne kadar süredir uzaktan eğitim yolu ile toplantı/tartışma/iş birlikçi projeler düzenlediklerine ilişkin dağılımları ise Şekil 2b ile belirtilmiştir.



Şekil.[2]. Öğretim Üyelerinin Uzaktan Eğitim Sürecine Ait Deneyimleri

Pandemiden önceki süreçte herhangi bir yerde çevrimiçi araçlardan hangilerini kullanma deneyimleri oldukları sorulduğunda ise, 83 (% 70.3) ünün Skype uygulamasını, 51 i(%43.2) inin Zoom uygulamasını, 34 ü(%28.8) inin Adobe Connect uygulamasını 12 (%10.2) sinin Google Meet uygulamasını, 10 (%8.5) unun Google Hangout uygulamasını 9 (%7.6) unun MS Teams uygulamasını, 2(%1.7) sinin Kahoot uygulamasını ve 8(%6.6) inin hiç uygulama kullanmadığı görüldü. Öğretim üyelerinin salgından önce uzaktan eğitimde en çok Skype ve Zoom programlarını tercih ettikleri, Uzaktan eğitim ile gerçekleştirilen derslerde öğretim üyelerinden 83 ünün (%64.8) inin öğrenci katılımının çok düşük olduğunu, teknik aksaklıklar ve ders sürelerinin 25 dakika kadar az olması nedeniyle derslerde öğrenci katılımını artmasına dair bir yöntem geliştiremediği görüldü.

Pandemi döneminde uzaktan eğitim süreci başlamadan önce hazırlanan sanal oryantasyon programına katılma durumlarının dağılımları Şekil 3a ile, uzaktan eğitim kılavuzlarını kullanma durumları Şekil 3b ve teknik destek ekibinden yardım alma durumları Şekil 3c ile belirtilmiştir.

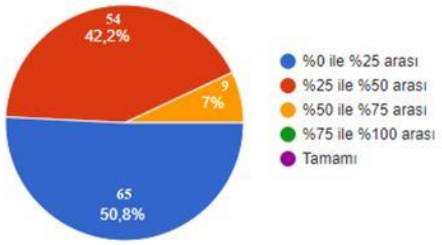


Şekil.[3]. Uzaktan Eğitim Sürecinde Öğretim Üyelerinin Yardım Alma Durumları

Uzaktan eğitim sürecinde öğretim üyelerinin teknolojik yöntemleri kullanma konusunda rahat, dersler için ayrılan süre(1 ders saati=25 dk)nin uzaktan eğitim ortamı için yeterli ve sürenin müfredat içeriğini aktarmak için yeterli olma durumlarına verdikleri yanıtların dağılımı sırasıyla Şekil 4a, 4b, ve 4c ile belirtilmiştir.

Şekil.[4]. Öğretim Üyelerinin Bazı Sorulara Verdiği Yanıtların Dağılımları

Öğretim üyelerine derslerini uzaktan eğitim sistemi ile senkron (canlı) olarak yaparken karşılaştığı en büyük zorlukların neler olduğu sorusuna 96(%75) inin öğrenciyi görememek, 91 (%71.1) inin öğrenci ile iletişim zorluğu, 79 (%61.7) sinin öğrencilerin devamsızlığı, 59(%46,1) unun teknik problemler, 43 (%33.6) sının sanal ortamın sıkıcı olması cevaplarını verdi. Bu kısımda açık uçlu bırakılan diğer seçeneğine ise, Öğrenci katılımının 100 ile sınırlı olması, Öğrencilerin yüz ifadesini, tepkilerini, geri bildirimlerini anlık olarak alamamak şeklinde yazılan cevaplar mevcut idi. Ayrıca tıp eğitiminin en fazla % kaçı uzaktan yürütülebilir? Sorusuna gelen yanıtların dağılımı ise Şekil 5 ile gösterilmiştir.



Şekil.[5]. "Tıp Eğitiminin En Fazla Kaçı Uzaktan Eğitimle Yürütülebilir" Sorusuna Gelen Cevapların Dağılımı

Tartışma, Sonuç ve Öneriler

COVID-19 salgını sebebiyle 2019-2020 eğitim öğretim yılının bahar döneminde tüm yurt genelinde ve tüm eğitim kademelerinde uzaktan eğitim faaliyetleri uygulanmaya başlamıştır. Tıp fakültesinde senkron uzaktan eğitimler ile ilgili öğretim üyelerinin görüşlerinin değerlendirilmesi amacıyla gerçekleştirilen bu çalışmada, senkron uzaktan eğitim sürecinde yaşanan sıkıntılar belirlenmeye ve sistemin iyileştirilmesi konusunda uzmanlara yardımcı olunmaya çalışılmıştır. Bu kapsamda 128 öğretim üyesine ait, öğrencilerin senkron derslere katılımda ilgilerini canlı tutmak için kullandığı materyal ve metotları, süreçte yaşanan sıkıntıları ve öğretim üyelerinin gelecekte uzaktan eğitim vermeye yönelik tutum ve görüşleri belirlenmeye çalışılmıştır. Sonuç olarak; uzaktan eğitim sürecinde öğretim üyelerinin çoğunluğunun sanal oryantasyon, kılavuz kullanma ve teknik destek ekibinden (%94, %71 ve %57) destek aldığı görülmüştür. Teknoloji kullanma konusunda rahat olma açısından %64'ünün eğitimlere kısmen katıldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, ders için ayrılan süreye ve sürenin müfredatı aktarımına ilişkin ortalama %60'ının yeterli bulmadığı görülmüştür. Ayrıca, öğretim üyelerinin %65'inin tıp eğitiminin sadece %0-%25 arasında kısmının uzaktan eğitimle yürütülebileceği bildirilmiştir.

Eğitimde teknolojik değişimlerin yaşandığı bu dönemde, çevrim içi tıp eğitimi sürecini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Literatürde, öğreticinin teknik alt yapıyı kullanabilme yetisi, derse göre uygun öğretim stratejisinin seçimi, ders içeriğinin kalitesi ve etkileşimde bulunabilecek öğretim üyesinin teknik ve pedagojik donanımının mevcut olması gibi belirtilen faktörler bu çalışmanın sonuçları ile benzerdir[11,12]. Bu bağlamda, gelecek dönemde sürecin devam etmesi durumunda, üniversitelerin çevrim içi derslere yönelik altyapılarını güçlendirmeleri ve çevrim içi ders vermekte olan öğretim üyelerine bu konuda eğitim vermelerine yönelik çalışmalar yapılabilir. Gelecekte de benzer durumların yaşanması ihtimaline karşın bu eğitimlerin belirli aralıklarla tekrarlanması ve çevrim içi ders vermek için gerekli altyapıların güçlü tutulması ve sürekli güncellenmesi önerilmektedir. Bununla birlikte, tıp eğitiminde uygulama ağırlığı ve önemi sebebiyle uzaktan eğitim sürecinin düşük performansının arttırılması amacıyla sanal gerçeklik gibi daha ileri teknolojilerden yararlanılabilir.

Kaynaklar

1. Wheeler, Erhart, & Jehn, 2010; Kawano & Kakehashi, 2015; De Luca, 2018
2. Karatepe, F., Küçükgençay, N., & Peker, B. (2020). Öğretmen adayları senkron uzaktan eğitime nasıl bakıyor? Bir anket çalışması. Journal of social and humanities sciences research, 7(53), 1262-1274.
3. https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSe0pwGah-2NIu31E4y02Jd3Fo1_jw7KT7Tm1BwQXX8rcNVLdg/viewform
4. Bakioğlu, F., Korkmaz, O., & Ercan, H. (2020). Fear of COVID-19 and positivity: Mediating role of intolerance of uncertainty, depression, anxiety, and stress. International Journal of Mental Health and Addiction, 1-14.
5. Aker, S., & Mıdık, Ö. (2020). The views of medical faculty students in Turkey concerning the COVID-19 pandemic. Journal of community health, 45, 684-688.
6. https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfvBt2J6MLHRWaN5iA0zFdt73blHNeDlAIrOTs31qFKH9WQiw/viewform
7. https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSetNYsuoijmgU9zgCLRRqAkDDEBzvXj64uddD9gMRKGipNaqg/viewform
8. Modi, P. D., Nair, G., Uppe, A., Modi, J., Tuppekar, B., Gharpure, A. S., & Langade, D. (2020). COVID-19 awareness among healthcare students and professionals in Mumbai metropolitan region: a questionnaire-based survey. Cureus, 12(4).
9. https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/1196338
10. https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSdmtUa0UBz1fzMyn8EXlFRgnIfDbzxTNkOkmvM7y16zZiX9hQ/closedform
11. Regmi, K., & Jones, L. (2020). A systematic review of the factors–enablers and barriers–affecting e-learning in health sciences education. BMC medical education, 20, 1-18.
12. Goh, P. S., & Sandars, J. (2020). A vision of the use of technology in medical education after the COVID-19 pandemic. MedEdPublish, 9.