



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



DOKTORA TEZİ

**ÇÖLYAK HASTALIĞI ile İMMÜN YANIT ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN META ANALİZİ**

Özgül ÖZER

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Moleküler Biyoteknoloji ve Genetik Programı

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nazlı ARDA**

Haziran, 2022

İSTANBUL

Bu alışma, 15.06.2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Moleküler Biyoloji ve Genetik Programında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Prof. Dr. Nazlı ARDA (Danışman)
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi

Prof. Dr. Tuba GÜNEL
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi

Prof. Dr. Ahmet Süha YALÇIN
Marmara Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Evren ÖNAY UÇAR
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi

Prof. Dr. Nejat YUMUŞAK
Sakarya Üniversitesi
Bilgisayar ve Biliřim Bilimleri Fakültesi

İntihal Programı Beyanı

20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi’nin aboneli olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Proje Destekleri

Yoktur

Tezden Üretilmiş Yayınların Künye Bilgileri

Özer, Ö., Arda, N., 2022, Comparison of Different Machine Learning Algorithms to Predict the Diagnostic Accuracy Parameters of Celiac Serological Tests, *Sakarya University Journal of Computer and Information Science*, 5(1), 84-89.

ÖNSÖZ

Lisans ve lisansüstü eğitimim süresince tecrübeleriyle yolumu aydınlatan, anlayışı ve yüce insani değerleriyle benim ve bütün öğrencilerinin kalbine dokunmuş, hayatıma kattığı değerleri yaşadığım sürece minnetle anacağım ve hiç unutmayacağım hocam Prof. Dr. Nazlı ARDA'ya en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tezim sırasında engin tecrübe ve bilgilerinden faydalandığım, tez izleme komitemin değerli üyeleri Prof. Dr. A. Süha YALÇIN ve Prof. Dr. Tuba GÜNEL hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Lisans ve lisansüstü eğitimim boyunca aldığım dersler aracılığıyla, eğitime katkıda bulunan İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nün tüm öğretim üyelerine,

Tez çalışmam boyunca dostluk ve yardımlarını benden hiç esirgemeyen Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'ndeki tüm arkadaşlarıma,

Beni sabır ve emekle yetiştiren anne ve babama, sevgili eşim Talha ÖZER ve çocuklarım Ayşe Berra, Yiğit Emin ve Hüseyin Mert'e gösterdikleri sabır için teşekkür ederim.

Haziran 2022

Özgül ÖZER

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	ivv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	vix
TABLO LİSTESİ.....	ix
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ	x
ÖZET	xi
SUMMARY.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL KISIMLAR.....	4
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	37
4. BULGULAR.....	50
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	58
KAYNAKLAR.....	62
ÖZGEÇMİŞ	74

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Çölyak hastalığında klinik dağılım	4
Şekil 2.2: Hücredeki transselüler ve paraselüler geçiş yolları.....	6
Şekil 2.3: Glutenin hücre içine girdikten sonra başlattığı yıkım süreci.....	7
Şekil 2.4: İnce bağırsakta meydana gelen histolojik değişimler	8
Şekil 2.5: Araştırmalarda kanıt hiyerarşisi piramidi.....	14
Şekil 2.6: PRISMA kontrol listesi yöntemler bölümü.....	16
Şekil 2.7: PRISMA kontrol listesi sentez ve sonuçlar bölümü.....	16
Şekil 2.8: PRISMA kontrol listesi tartışma bölümü.....	17
Şekil 2.9: PRISMA akış şeması.....	18
Şekil 2.10: Makine öğrenmesi algoritmalarının işleyiş şekli.....	20
Şekil 2.11: Bias hata değeri ve varyansın optimizasyonu.....	21
Şekil 2.12: KNN algoritmasında kullanılan fonksiyonlar.....	22
Şekil 2.13: Bir KNN algoritmasında farklı k değerleri için alanlar.....	23
Şekil 2.14: Bir SVM algoritmasında farklı hiperdüzlemler.....	24
Şekil 2.15: Bir SVM algoritmasında hard ve soft marjinler.....	25
Şekil 2.16: Bir SVM algoritmasında farklı C değerlerine bağlı değişen marjinler.....	25
Şekil 2.17: Bir SVM algoritmasında Kernel methoduyla sınıflandırma.....	26
Şekil 2.18: Bir SVM algoritmasında verileri farklı boyutlarda sınıflandırma.....	26

Şekil 2.19: Bir karar ağacı algoritmasının yapısı.....	27
Şekil 2.20: Lojistik regresyon örneği	28
Şekil 2.21: Rastgele orman algoritması örneği.....	29
Şekil 2.22: Naive bayes sınıflandırıcı örneği.....	30
Şekil 2.23: Yapay sinir hücresi örneği.....	31
Şekil 2.24: Yapay sinir ağlarının birbirine bağlanması.....	31
Şekil 2.25: Kümeleme algoritması ile verilerin sınıflandırılması.....	33
Şekil 2.26: Temel bileşen analizi ile verilerin sıkıştırılması.....	33
Şekil 2.27: Yarı denetimli öğrenme algoritması ile sınıflandırma.....	34
Şekil 2.28: Pekiştirmeli öğrenme algoritması modeli.....	35
Şekil 2.29: KNİME analitik platformu.....	37
Şekil 3.1: Literatür taramasından sonra meta analize dahil edilen çalışmalar 1.kısım.....	39
Şekil 3.2: Literatür taramasından sonra meta analize dahil edilen çalışmalar 2.kısım.....	40
Şekil 3.3: Literatür taramasından sonra meta analize dahil edilen çalışmalar 3.kısım.....	40
Şekil 3.4: Literatür taramasından sonra meta analize dahil edilen çalışmalar 4.kısım.....	41
Şekil 3.5: STARD kalite kontrol parametreleri.....	43
Şekil 3.6: KNİME platformuna dosya okuyucunun aktarılması.....	44
Şekil 3.7: Ayırıştırıcı operatörünün konfigürasyonu.....	45
Şekil 3.8: Ayırıştırıcı operatöründe verilerinin test ve öğrenme verilerine ayrılması.....	46
Şekil 3.9: KNİME platformunda operatörlerin birbirlerine bağlanması.....	47
Şekil 3.10: Karar ağacı operatörünün konfigüre edilmesi.....	48

Şekil 3.11: Karar ağaçlarının tahmin operatörünün konfigüre edilmesi.....	49
Şekil 3.12: Karar ağaçlarının skor operatörünün konfigüre edilmesi.....	49
Şekil 3.13: Makine öğrenmesi operatörlerinin birbirine bağlanması.....	50
Şekil 4.1: CSV dosya okuyucusunun okuduğu veriler 1.kısım.....	51
Şekil 4.2: CSV dosya okuyucusunun okuduğu veriler 2.kısım.....	52
Şekil 4.3: CSV dosya okuyucusunun okuduğu veriler 3. kısım.....	53
Şekil 4.4: Karar ağaçları tahmin operatörünün sonuçları.....	54
Şekil 4.5: Karar ağaçları tahmin operatörünün sonuçları.....	55
Şekil 4.6: Naive bayes tahmin operatörünün sonuçları.....	55
Şekil 4.7: Rastgele orman tahmin operatörünün sonuçları.....	55
Şekil 4.8: Gradient boosted tahmin operatörünün sonuçları.....	56
Şekil 4.9: Random forest tahmin operatörü ile tolere edilen eksik veriler.....	56
Şekil 4.10: Excel okuyucu operatörünün eksik verileri göstermesi.....	56
Şekil 4.11: 86. ve 91. veri seti için tahmin edilen NPV değerleri.....	57
Şekil 4.12: Gradient boosting operatörün veri tolerasyon sonuçları.....	57

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: Tanı testlerinin doğruluk ölçütleri hesaplanırken kullanılan parametreler.....12



SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Kisaltmalar	Açıklama
HLA	: Human lökosit antijen
tTG	: Doku transglutaminaz
AGA	: Anti-gliadin antikoru
EMA	: Anti-endomisyum antikoru
AUROC	: ROC eğrisi altındaki alan
DP	: Doğru pozitif
DN	: Doğru negatif
YP	: Yanlış pozitif
YN	: Yanlış negatif
PPV	: Pozitif prediktif değer
NPV	: Negatif prediktif değer
LR	: Olabilirlik oranı
+LR	: Pozitif olabilirlik oranı
-LR	: Negatif olabilirlik oranı
IMOR	: Bilgilendirici eksiklik oranı
KNN	: K-en yakın komşu algoritması
SVM	: Destek vektör makinesi
PCA	: Temel bileşen analizi

ÖZET

DOKTORA TEZİ

ÇÖLYAK HASTALIĞI ile İMMÜN YANIT ARASINDAKİ İLİŞKİNİN

META ANALİZİ

Özgül ÖZER

İstanbul Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. Nazlı ARDA

Çölyak hastalığı; buğday, arpa, çavdar gibi tahıllarda bulunan glutenin tetiklediği, genetik olarak yatkın bireylerde kronik bağırsak iltihabı ve villusların körelmesi ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. İnsidansı coğrafi koşullardan ve toplumların etnik yapısından etkilense de dünya genelinde görülme sıklığı %1 ile %2 arasındadır. Hastalar genellikle karın ağrısı, ishal, kusma gibi tipik belirtiler gösterdiği gibi, büyümede gerilik, anemi, yorgunluk, sinirlilik, cilt problemleri gibi atipik belirtiler de gösterebilir. Hasta profilindeki çeşitlilik ve standardize edilmemiş serolojik testler klinik uygulamalarda oldukça zorlayıcı olmaktadır.

Hastalık immün sistem ile yakından ilişkilidir. İmmün sistemin glutene karşı oluşturduğu tepki, ilk olarak kanda ilgili otoantikorların saptanmasıyla belirlenir. Gluten yoluyla tetiklenen immün sistem mekanizmalarının ince bağırsakta oluşturduğu tahribatın bir sonucu olarak körelen villuslardaki histolojik değişimlerin derecesine bakılarak hastalığın kesin tanısı konur.

Tanının ilk aşamasında serolojik testler kullanılır. Serolojik testlerin pozitif çıkması durumunda hasta ince bağırsak biyopsisine yönlendirilir. Bu yüzden serolojik testlere ait duyarlılık, özgüllük ve prediktif değerler gibi tanısal doğruluk parametreleri biyopsi kararında çok önemlidir. Buna rağmen çoğu klinik çalışmada bu değerler verilmemektedir. Bu eksik parametreler serolojik testlerin standardizasyonunu ve tanıyı güçleştirmektedir. Literatürde çölyak serolojik testlerinin tanısal doğruluğunu inceleyen geleneksel meta analiz çalışmaları olmasına rağmen, çölyak hastalığı ile bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiyi makine öğrenmesi algoritmaları kullanarak değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu tezin amacı, hastalığın immün göstergelerinden biri olan otoantikorların ölçümünde kullanılan serolojik testlerin tanısal doğruluk parametrelerini makine öğrenmesi algoritmalarıyla tahmin eden farklı bir meta analiz yaklaşımı geliştirmektir.

Bu amaçla, anti-gliadin antikor (AGA), anti-endomisyum antikor ve anti doku transglutaminaz antikoruna ait veri setlerine karar ağaçları, rastgele orman, gradyan artırma ('gradient boosting') ve naive Bayes sınıflandırması olmak üzere dört farklı makine öğrenmesi algoritması uygulanmıştır.

Çölyak tanısında kullanılan immünolojik testlerin duyarlılık parametrelerini en başarılı tahmin eden makine öğrenme algoritmasının, %88.7 doğrulukla karar ağaçları algoritması olduğu bulunmuştur. Bu algoritma ile tahmin edilen tanısal doğruluk parametrelerinin serolojik testlerin standardizasyonuna katkı sağlayacağı, ayrıca epidemiyolojik çalışmalarda ve meta analizlerde eksik verileri tolere edebileceği düşünülmektedir.

Haziran 2022, 75 sayfa.

Anahtar kelimeler: makine öğrenmesi, tanısal doğruluk, çölyak hastalığı, serolojik testler, meta analiz

SUMMARY

Ph.D. THESIS

META ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CELIAC DISEASE AND IMMUNE RESPONSE

Özgül ÖZER

İstanbul University

Institute of Graduate Studies in Sciences

Department of Molecular Biology and Genetics

Supervisor : Prof. Dr. Nazlı ARDA

Celiac disease is an autoimmune disease triggered by gluten found in grains such as wheat, barley and rye, characterized by chronic intestinal inflammation and villus atrophy in genetically susceptible individuals. Although the incidence is affected by geographical conditions and ethnic structure of societies, it is between 1% and 2% worldwide. Patients usually have typical symptoms such as abdominal pain, diarrhea and vomiting, as well as atypical symptoms such as retardation of growth, anemia, fatigue, irritability, and dermatological problems. Clinical applications are highly challenging because of the high variability in patient profile, and non-standardized serological tests.

The disease is closely related to the immune system. The immune system's response to gluten is first determined by detecting the relevant autoantibodies in the blood. The definitive diagnosis of the disease reached by investigating the degree of histological changes in the villus as a result of the destruction of the small intestine by the immune system mechanisms triggered

by gluten. Serological tests are used in the first stage of diagnosis. If the serological tests are positive, the patient is directed to the intestinal biopsy. Therefore, diagnostic accuracy parameters such as sensitivity, specificity and predictive values of serological tests are very important in the biopsy decision. However, these values are not given in most clinical studies. These missing parameters complicate the standardization of serological tests, and diagnosis. Although there are traditional meta-analysis studies examining the diagnostic accuracy of celiac serological tests in the literature, no study has been found, evaluating the relationship between celiac disease and the immune system by using machine learning algorithms.

The aim of this thesis is to develop a different meta-analysis approach that estimates the diagnostic accuracy parameters of serological tests used in the measurement of autoantibodies, one of the immune indicators of the disease, with machine learning algorithms.

For this purpose, four different machine learning algorithms: decision trees, random forest, gradient boosting and naive Bayes classification were applied to the datasets of anti-gliadin antibody (AGA), anti-endomysium antibody and anti-tissue transglutaminase antibody.

It was found that the machine learning algorithm that most successfully predicted the sensitivity parameters of the immunological tests used in the diagnosis of celiac was the decision trees algorithm with an accuracy of 88.7%. It is thought that the diagnostic accuracy parameters estimated by this algorithm will contribute to the standardization of serological tests and can tolerate missing data in epidemiological studies and meta-analyses.

June 2022, 75 pages.

Keywords: machine learning, diagnostic accuracy, celiac disease, serological tests, meta-analysis

1. GİRİŞ

Çölyak hastalığı; buğday, arpa, çavdar gibi tahıllarda bulunan glutenin, genetik olarak yatkın bireylerde immün sistemi tetikleyerek kronik bağırsak iltihabına sebep olması ve villusların körelmesi ile karakterize otoimmün bir sindirim sistemi hastalığıdır [1]. Görülme sıklığı toplumlara göre farklılık göstermekle birlikte genellikle %1'dir ve her yaşta ortaya çıkabilmektedir [2]. İnce bağırsaktaki villusların körelmesinin bir sonucu olarak besinler yeterli miktarda emilemez. Bu durum vücudun bütün sistemleri etkiler ancak gastroenterolojik, dermatolojik, hematolojik, nörolojik ve endokrinolojik etkiler daha sıklıkla görülür. Bazı hastalarda karın ağrısı, ishal, büyümede gerilik, kilo kaybı gibi tipik belirtiler gözlenirken, bazı hastalarda anemi, osteoporoz, vitamin eksiklikleri, halsizlik, iştahsızlık, sinirlilik gibi atipik belirtiler görülmektedir [3].

Çölyak hastalığı otoimmün bir hastalıktır. Çölyak hastalarının immün sistemindeki antijen sunan hücreleri HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 yüzey moleküllerine sahiptir. Gluten, hücre içine girdikten sonra doku transglutaminaz enzimi tarafından deamine edilerek antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 moleküllerine bağlanma kapasitesi kazanır. Glutenin bağlandığı antijen sunan hücreler, T hücrelerini uyararak adaptif immün yanıtı tetiklerler. Adaptif immün yanıtın bir sonucu olarak, proinflamatuvar sitokin salınımını, bazal membran komponentlerini parçalamaya yarayan metalloproteazların üretimi, B hücrelerinin aktivasyonu gibi süreçler başlar. Gluten sadece adaptif immün sistemi değil doğuştan gelen bağışıklık sistemini de harekete geçirir. Mekanizması henüz aydınlatılmamış olsa da glutenin interlökin-15 salınımını artırmak suretiyle intraepitel lenfositlerdeki NKG2D ligandlarını ve epitel hücrelerdeki MICA ligandını indüklediği, NKG2D ve MICA arasındaki etkileşimin epitel hücreleri yok ettiği bilinmektedir. İmmün sistemin glutene gösterdiği reaksiyonun bir sonucu olarak, hastaların kanında bulunan otoantikörler ve ince bağırsak yüzeyinde meydana gelen histolojik değişimler hastalığın tanısında ve tedavi sürecinde izlenmesi gereken önemli parametreler olarak belirlenmiştir [4].

Çölyak hastalarının %50'sinden fazlası atipik belirtiler gösterdiğinden ve bu belirtiler her bireyde farklı olduğundan hastalığın teşhisi oldukça zordur. Günümüzde çölyak hastalarının sadece %10'u hastalığını bilmektedir; hastaların %80-90'ı ise henüz tanı konmamış çölyak hastasıdır. Çölyak hastalığının tanısında serolojik testler ve ince bağırsak biyopsisi kullanılır. Tanı aşamasında ilk olarak serolojik testler yapılarak pozitif antikor aranır. Pozitif antikorlara rastlandığında hasta ince bağırsak biyopsisine yönlendirilir ve kesin tanı konur. Çölyak hastalığında serolojik testlerin doğruluğu ve güvenilirliği çok önemlidir. Yanlış negatif bir sonuç hastanın başka kliniklere yönlendirilerek doğru tanının gecikmesine sebep olurken, yanlış pozitif bir sonuç, bireyin hasta olmadığı halde ince bağırsak biyopsisi ve kolonoskopi gibi girişimsel tanı yöntemlerine maruz kalmasına sebep olmaktadır. Bu girişimsel tanı yöntemlerinin uygulanması özellikle küçük çocuklara oldukça yorucu ve streslidir. Serolojik testler tedavi sürecinde de aktif kullanılır. Çölyak tanısı almış bir hastanın glutensiz diyetle verdiği yanıt serolojik testler yardımıyla ölçülür ve hastanın glutensiz diyetle uyup uymadığı bu testlerle takip edilir [5-7].

Serolojik testlerin sensitivite (duyarlılık) ve spesifisite (özgüllük) değerleri ile pozitif ve negatif prediktif (kestirim) değerleri tanısal doğruluğu etkileyen önemli parametrelerdir. Serolojik testlerin tanısal doğruluğunu değerlendiren birçok meta analiz çalışması bulunmasına rağmen çölyak hastalığı gibi nadir hastalıklarda detaylı klinik verilerine ulaşmak zor olduğundan, bu hastalıkların tanısal doğruluğunu değerlendiren meta analiz çalışmaları oldukça sınırlıdır. Birçok klinik çalışmada serolojik testlere ait sensitivite ve spesifisite değerleri yer almasına rağmen bu değerleri hesaplamaya yarayan 2x2 olumsuzluk tablosu yer almamaktadır. Olumsuzluk tablosu olmadan havuzlanmış sensitivite ve spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler, tanısal olasılık oranı gibi tanısal doğruluk parametrelerini hesaplamak mümkün olmamaktadır [8,9].

Son yıllarda, bilgisayar bilimlerinin oldukça popüler bir alanı olan makine öğrenmesi biyolojik verilerde ve tıp alanında sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Makine öğrenmesi, ilgili algoritmanın, doğrudan programlama olmaksızın, eğitim verilerini kullanarak öğrenmesi ve öğrendiklerine dayanarak doğru tahmin ya da sınıflandırmayı yapması temeline dayanır. Makine öğrenmesi ile sınıflandırma ve tahmin gerektiren problemlerde oldukça başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Bu yönüyle makine öğrenmesi birçok hastalığın tanı ve tedavisinde başarılı şekilde uygulanabilir [10]. Meta analiz çalışmalarında ise eksik klinik verilerin elde

edilmesi amacıyla kullanılabilir. Makine öğrenmesi kullanılarak serolojik testler üzerine yapılmış birçok çalışmanın verileri bir araya getirilip analiz ederek birbirleriyle ilişkili bu parametrelerden eksik olanları başarılı şekilde tahmin edilebilir. Böylelikle 2x2 olumsuzluk tablosuna ihtiyaç duyulmadan bu testlerin tanısal doğruluk parametreleri elde edilebilir ve klinik etkinliği değerlendirilebilir [11].

Bu doktora tezinde, çölyak hastalığının tanısında kullanılan serolojik testlerin etkinliğini makine öğrenmesi ile değerlendiren ve anlamlandıran bir çalışma yapmak hedeflenmiştir. Bu amaçla, Pubmed, Embase, Medline, Cochrane gibi veri bankaları kullanılarak çölyak hastalığının tanısında kullanılan serolojik testlerle ilgili, 1960-2022 yılları arasındaki literatür taranmıştır. Serolojik testlerin tanısal doğruluğu ile alakalı parametreleri içeren 7463 çalışmadan STARD kriterleri (Standart for Reporting Diagnostic Accuracy Studies) dikkate alınarak 80 çalışma meta analize dahil edilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen verilere KNIME platformu (Konstanz Information Miner) aracılığıyla farklı makine öğrenmesi algoritmaları uygulanmıştır. Uygulanan makine öğrenmesi algoritmaları hedeflenen verileri doğru tahmin edebilme potansiyelleri yönünden değerlendirilmiştir [12].

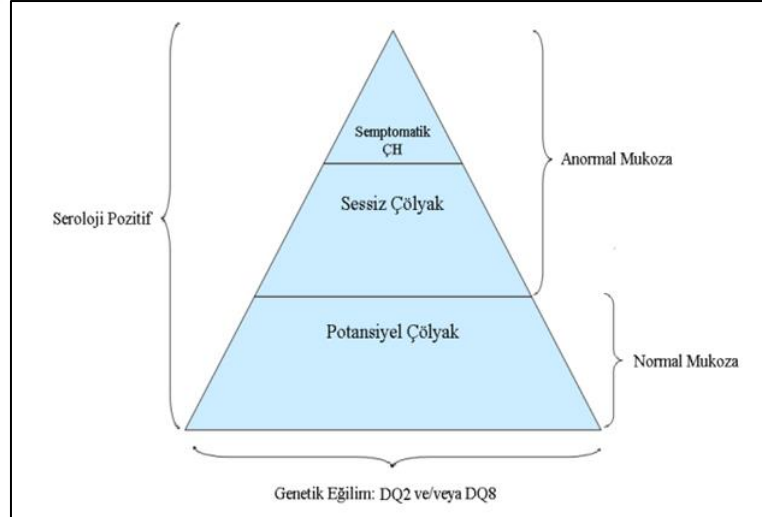
Bu çalışma, makine öğrenmesinin meta analiz çalışmalarında kullanılması açısından örnek teşkil etmektedir. Çalışmadan elde edilecek sonuçların çölyak hastalığının tanı ve tedavisinde kullanılabilecek yeni stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2. GENEL KISIMLAR

2.1.ÇÖLYAK HASTALIĞI

2.1.1.Çölyak Hastalığının Tanımı ve Epidemiyolojisi

Çölyak hastalığı ince bağırsak mukozasının kronik inflamasyonu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Genetik olarak yatkın bireylerde buğday, arpa, çavdar gibi tahıllarda bulunan glutenin alınmasıyla birlikte tetiklenen immünolojik reaksiyonların bir sonucu olarak zamanla ince bağırsak villusları körelir ve besinler yeterli miktarda emilemez. Bazı hastalar kusma, ishal, karın ağrısı gibi tipik semptomlar gösterirken bazı hastalarda bu semptomların hiçbirine rastlanmaz. Atipik olarak nitelendirilen bu hastaların ince bağırsaklarında besinler yeteri kadar emilemediğinden iştahsızlık, sinirlilik, diş minesini bozuklukları, artritler, büyümede gerilik, yorgunluk, anormal karaciğer enzimleri, vitamin eksiklikleri, kemik yoğunluğunda azalma, kemik erimesi, eklem ve cilt problemleri gibi ikincil etkiler gözlenir. Klinik dağılımı çok çeşitli olduğu için hastalık “buz dağı” modeline benzetilmektedir (Şekil 2.1) [13].



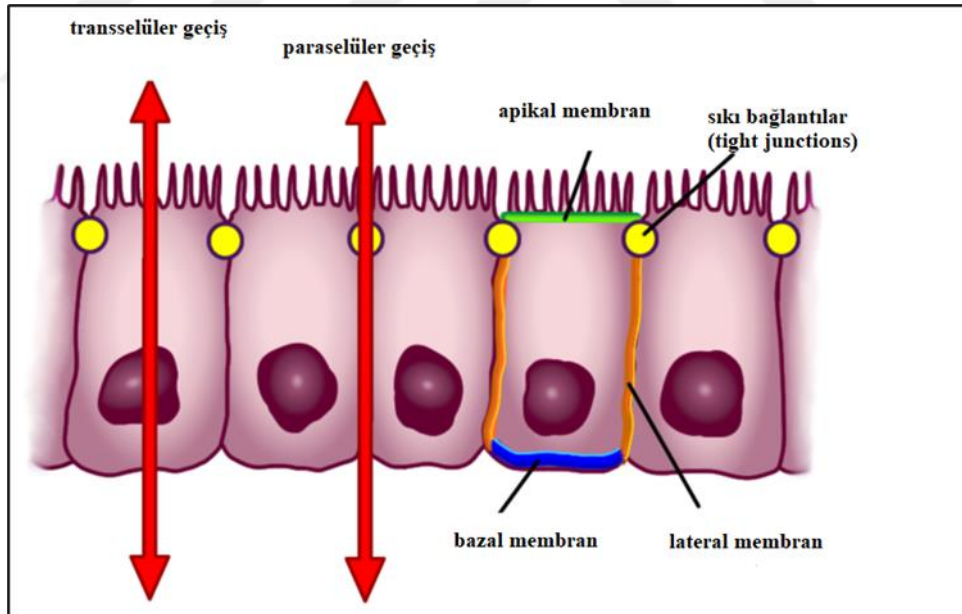
Şekil 2.1: Çölyak hastalığında klinik dağılımı.

Semptomatik çölyak hastalığı (tipik) daha çok bebeklik çağında 6. Aydan itibaren diyetle gluten eklenmesiyle beraber kronik ishal, kusma, cıvık dışkılama, karın ağrısı gibi gastrointestinal bulgularla seyrettiğinden tanısı kolaydır. Sessiz Çölyak hastalığının (Atipik) tanısı koymak oldukça zor ve karmaşıktır. Karmaşıklığı ve zorluğu gastrointestinal sistem dışı bulguların çeşitliliğinden ötürü hekimlerce hastalığın akla getirilmemesinden kaynaklanır. Sağlam görünen bir çocuk veya erişkinde tesadüfen, 1. derece yakınında çölyak olması nedeni ile tarama yapılırken atipik çölyak hastalığı saptanabilir. Bu vakaların çoğunluğu asemptomatiktir. Bu nedenle risk grubu denilen, 1. derece akrabalarında çölyak saptanmış bireyler belli aralıklarla araştırılmalıdır. Potansiyel çölyak hastaları serolojik testleri pozitif olduğu halde, ince bağırsak biyopsileri normal veya minimal değişiklik gösteren olgulardır. Bu olguların genotipleri de DQ-2 veya DQ-8 gibi çölyak ile uyumlu doku gruplarındandır. Önceleri hiçbir bulguları olmamasına karşın sonraki yıllarda tipik gluten enteropatisi olma riski taşırlar. Bu nedenle izlenmeleri gerekir [14,15].

Hastalığın prevalansı dünya genelinde ortalama %1'dir ancak etnik gruba ve coğrafi konuma göre değişkenlik göstermektedir. En yüksek prevalansa %0.8 ile Avrupa'da rastlanırken %0.4 ile en düşük prevalansa kinoa, mısır gibi gluten içermeyen tahılların daha çok tüketildiği Güney Amerika'da rastlanmaktadır. Özellikle buğday gibi gluten içeren tahılların çok tüketildiği toplumlarda prevalans artarken, pirinç, mısır gibi gluten içermeyen tahıllarla beslenen toplumlarda hastalığın görülme sıklığı azalmaktadır. Kadınlarda erkeklere oranla görülme sıklığı 1,5 kat artmıştır. Hastalığın prevalansı kişilerin HLA "Human Leucocyte Antigen" doku tiplerindeki genetik farklılıklar ile ilk defa glutene maruz kalınan yaş, antibiyotik kullanımı, kişinin doğum şekli, geçirilen gastrointestinal enfeksiyonlar gibi birçok çevresel faktörden etkilenmektedir. Çölyak hastalığının patogenezinde rol alan temel genetik elementler (insan lökosit antijenleri (HLA DQ-2 ve HLA DQ-8), oto-antijen doku transglutaminaz (tTG) ve çevresel tetikleyici glutenin etki mekanizması iyi bilinmektedir. Toplumun 25-35% 'i HLA DQ-2 ve HLA DQ-8 antijenlerine sahip olduğu halde bu bireylerin sadece 3%'ünde çölyak hastalığı görülmektedir. Bu durum hastalığın patogenezinde etkili olan diğer çevresel faktörlerin önemine dikkat çekmektedir [16,17,18].

2.1.2 Çölyak Hastalığının Patogenezi

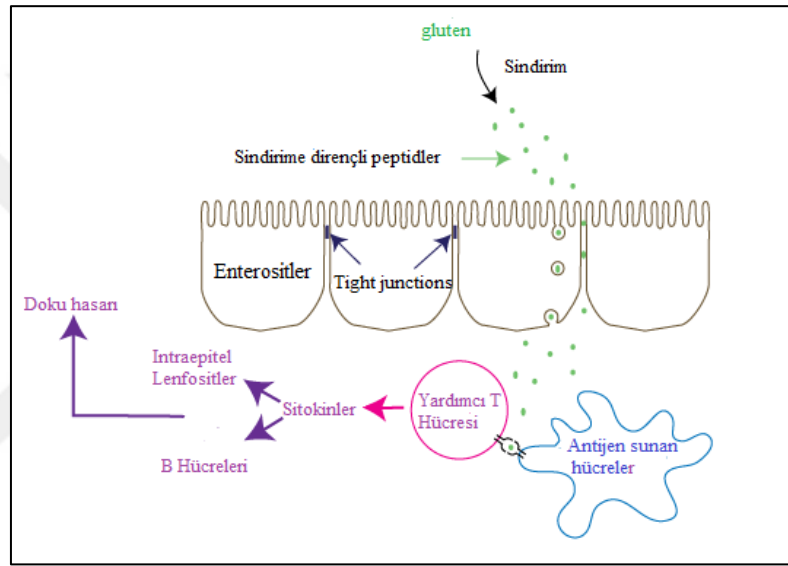
Glutenin günlük diyetle girmesi yaklaşık 10.000 yıl öncesine dayanır. Yerleşik düzene geçişle birlikte glüten içeren tahılların tarımı yapılmaya başlanmıştır. Günümüzde gluten ekmek, makarna gibi birçok temel gıdanın içerisinde yer alır. Gluten, gliadin ve glutenin adı verilen iki peptid içerir. Uzunlukları farklı olan bu peptidlerin N- ya da C- terminallerindeki peptid bağları, gastrik ve pankreatik peptidazlara karşı dirençlidir. Glutende bulunan en önemli CD-immünojenik sekansın α -gliadindeki 33-mer peptidi olduğu bildirilmiştir. Örtüşen üç farklı T hücre epitopu içeren ve güçlü bir immün yanıt başlatan 33-mer peptidi en güçlü immün dominant gluten peptidi olarak kabul edilmektedir. Özellikle gliadinler gastrointestinal enzimlere karşı dirençli olduğundan bağırsak lümeninde kalırlar [19]. Bu peptidler hücreye paraselüler ve transselüler yoldan girebilirler. Paraselüler yolda peptidler hücreler arası boşluklardan geçerek yol alır, transselüler yolda peptidler doğrudan membran üzerinden hücreye girebilirler. Hastalığın ileri aşamalarında bağırsak epitel dokusu hasara uğradığı için peptid geçişleri transselüler yoldan da gerçekleşir (Şekil 2.2) [20].



Şekil 2.2: Hücredeki transselüler ve paraselüler geçiş yolları.

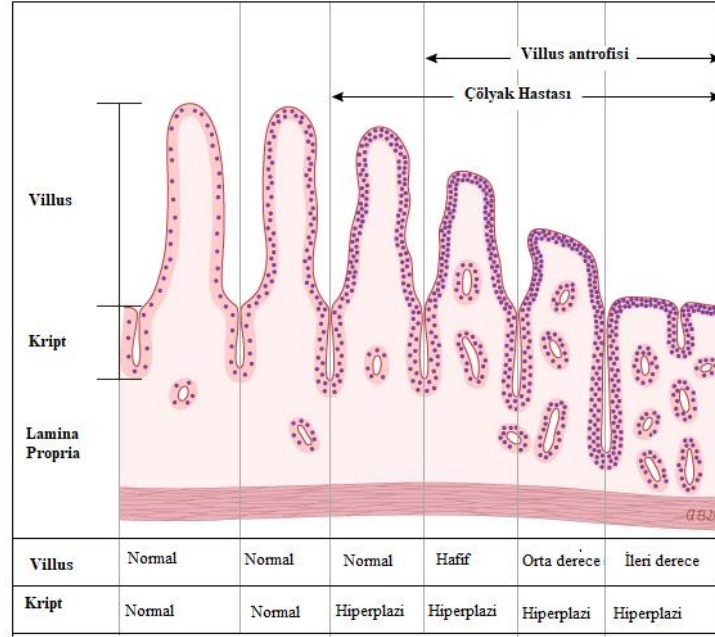
Bağırsak lümenindeki gliadinler kemokin reseptörlerine bağlanmak suretiyle zonulin aktivitesini artırır. Zonulin molekülleri hücreler arası sıkı bağlantıları yok etmek suretiyle

bağırsak geçirgenliğini artırır. Böylelikle gliadin peptidleri hücreler arası boşluktan rahatlıkla hücre içine girerler. Epitel tabakayı geçen gliadin peptidleri doku transglutaminaz enzimi tarafından deamine edilir. Deamine edilen bu peptidler, T hücrelerine antijen sunup onları aktive eden hücre yüzey moleküllerine (HLA-DQ2 ve HLA-DQ8) bağlanma kapasitesi kazanır. Şekil 2.3 'de gösterildiği gibi uyarılan yardımcı T hücreleri (CD4+ T Hücreleri) proinflatuvar sitokin salınımını, bazal membran komponentlerini parçalamaya yarayan metaloproteazların üretimini, B hücrelerini ve intraepitel lenfositleri aktive ederek bir yıkım başlatırlar [21].



Şekil 2.3: Glutenin hücre içine girdikten sonra başlattığı yıkım süreci.

İmmunolojik reaksiyonlar sonucunda gerçekleşen yıkımın bir sonucu olarak ince bağırsakta Şekil 2.4'te görüldüğü gibi intraepitelyal lenfosit artışı, villus atrofisi (villus körelmesi) ve kript hiperplazisi gibi histolojik değişimler meydana gerçekleşir [22].



Şekil 2.4: İnce bağırsakta meydana gelen histolojik değişimler.

Çölyak hastalığı her yaşta ortaya çıkabilir. Özellikle erken çocukluk evresi (2 yaş civarı) ve geç yetişkin döneminde (60-65 yaş) çölyak tanısı tanı alan kişi sayısı fazladır. 0-2 yaş bebek hastalarda daha çok ishal, huzursuzluk, karın ağrısı şikâyetleri baskınken çocuk hastaların 50% si büyümede gecikme sebebiyle kliniğe başvurmaktadır. Gecikmiş ergenlik şikâyetiyle kliniğe başvuran hastalarinsa 10%-20%'si çölyak tanısı almaktadır. Birinci derece aile bireylerinde çölyak bulunan kişilerde çölyak olma riski 10%-20 % oranında artarken, homozigot ikizlerde bu risk 75%-80%'e kadar yükselmektedir. Çölyak hastalarının diğer otoimmün hastalıklara yakalanma riskleri normal popülasyona göre 10 kat artmıştır. Down sendromu, tip 1 diyabet, selektif IgA eksikliği, Turner sendromu, William sendromu gibi hastalıklara sahip bireylerin çölyak olma riskleri normal bireylere göre anlamlı derecede artmıştır. Son 30 yılda hastalığın prevalansında artış gözlenmektedir. Bu artış, hekimlerin farkındalığının artmasıyla, aile taramalarının ve yüksek özgülükte hızlı tanı testlerinin yaygınlaşmasıyla açıklanabilir. Buna rağmen, çölyak hastalarının %95'inin henüz tanı almamış çölyak hastası olduğu düşünülmektedir [23].

2.1.3. Çölyak Hastalığının Tanı ve Tedavisi

Çölyak hastalığının tanısında kullanılan serolojik testler adaptif immün yanıtı ölçmektedir. Adaptif immün yanıtta B hücrelerinin salgıladığı antikorlar aktif rol oynar. İmmünglobulinler olarak adlandırılan bu antikorlar vücutta bakteri, virüs ve toksinlere karşı koruma sağlar. Otoimmün hastalıklarda rol oynayan ve vücudun kendi yapılarına karşı oluşmuş antikorlara ise otoantikorlar denir. Çölyak hastalarında IgG ya da IgA yapısında oto antikorlara da rastlanır. IgG sınıfı otoantikorların uzun süreli etkileri vardır, IgA antikorları ise daha kısa süreli bir etki ortaya koyarlar. IgA antikorlarına serum dışındaki vücut salgılarında da rastlanır.

Tipik veya atipik bulgularla çölyak hastalığı düşündüren olgularda ilk olarak serolojik testler yapılır ve pozitif antikor aranır. Serolojik testler ön tarama için en değerli yöntemlerdir. Bu testlerle gıdalarla alınan gliadin proteinlerine veya bağırsak mukozasındaki yapısal proteinlere (endomisyum, retikülin, transglutaminaz) karşı oluşmuş antikorlar aranmaktadır [43].

Hastalığın patolojisi ilk olarak 1960lı yıllarda anlaşılmıştır. Tahıllarda bulunan gliadin proteinlerinin immünolojik reaksiyonları tetiklediği keşfedilince, bu proteinlere karşı vücudun geliştirmiş olduğu anti-gliadin antikorları (AGA) da hastalığın tanısında kullanılmaya başlanan ilk oto antikorlar olmuştur. Anti-endomisyum (EMA) antikorları hastalığın tanısı ve izleminde 1980li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Endomisyum, bağırsak dokusunda bulunan yapısal bir proteindir. Bağırsak lezyonlarının hafif olduğu durumlarda ve 2 yaş altındaki çocuklarda anti-endomisyum antikorları etkin değildir. 1990lı yıllarda ise çölyak patogenezinde rol oynayan doku transglutamaz (tTG) enzimi keşfedilmiş ve hastalığın tanısında aktif olarak kullanılmaya başlanmıştır [25].

IgA ve IgG yapısındaki anti-gliadin antikorlar (AGA) genellikle tarama amaçlı kullanılırken, IgA yapısındaki anti-doku transglutaminaz (dTG) ve anti-endomisyum (EMA) otoantikorları hastalığın tanısı ve izleminde birbirleriyle uyumlu, yüksek güvenilirliğe sahip testler olarak kullanılmaktadır. Ancak bunların IgA yapısındaki antikorlarının, 2 yaş altındaki çocuklarda ve IgA eksikliği olan hastalarda güvenilirlikleri azdır. Yanlış negatif sonuç çıkma olasılığı vardır. Böyle durumlarda IgG yapısındaki antikorlara bakılır. Bu testlerin sensitivite ve spesifitesi birçok çalışma ile belirlenmiştir. Standardizasyon belirleme çalışmalarında EMA ve dTG IgA antikorlarının gliadin IgA ve IgG antikorlarına karşı daha yüksek performans gösterdiği bilirse de içlerinde en üstün olan, immünfloresans yöntemi ile bakılan EMA'dır. Ancak bu test,

uygulanması zor, maliyeti fazla ve özel eğitimli laboratuvar elemanına gereksinim duyulması nedeniyle çok gerekli görülmedikçe tercih edilmemektedir. Tarama çalışmaları için dTG, şüpheli durumlarda çölyak tanısını doğrulamak için EMA, 2 yaş altında AGA ve seçici IgA eksikliğinde anti-dTG IgG ve AGA IgG bakılması önerilmektedir. İnce barsak biyopsisi tanıda halen altın standarttır [26].

Testlerin yapılış teknikleri, sonuçlanma süreleri, maliyetleri ve güvenilirlikleri de göz önüne alındığında hastalığın tanısında kullanılan bu testlerin henüz standardize olmadığı görülmektedir. Bazı hastalar bu serolojik testlerin negatif çıkması durumunda biyopsiye gönderilmeden başka kliniklere yönlendirilmektedir. Oysa, bu hastaların bazıları sessiz çölyak bazıları ise potansiyel çölyak hastasıdır. Bazıları ise çölyak olmayan gluten duyarlılığına sahiptir. Çölyak hastalığı açısından taşıdıkları DQ allelerine göre yüksek ve düşük risk grubu olarak nitelendirilmiş 2000 bireyin katıldığı bir çalışmada açıkça görülmektedir ki serolojik test sonuçları negatif olduğu halde çölyak hastası olan bireyler mevcuttur [76].

Klinik tablonun bu kadar çeşitli olması tanıyı zorlaştırmaktadır ve kolaylaştıracak araçları gerekli kılmaktadır. Ayrıca, tanı ve tedavide kullanılan serolojik testlerin ve hastaların çeşitliliği konu ile ilgili yapılan araştırmaların birbiriyle karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Yüksek performanslı testler çeşitlilik gösteren popülasyonlarda etkinliğini göstermemektedir. Bu testler tanı konulduktan sonra glutensiz diyet yapan tedavi sürecindeki hastalardaki histolojik değişimleri tam yansıtmamaktadır. Tedavi edilmeyen çölyak hastalığı kansere (özellikle bağırsak kanserlerine) ve başka otoimmün hastalıklar ve sağlık sorunlarına sebep olmaktadır [28]. Bununla doğru orantılı gelişen ekonomik, psikolojik ve sosyal kayıplara neden olmaktadır. Atipik belirtilerden ötürü çoğu kez tanının akla getirilmemesi nedeniyle başka hastalıklar düşünülerek gereksiz ve sonuç getirmeyecek araştırmalar, tedaviler yapılmaktadır. Hem hasta hem de hekimi tatmin etmeyen, yoran bu sürecin ve girişimlerin en aza indirilmesini sağlayacak çalışmalara ve tanıyı kolaylaştıracak araştırmalara acilen ihtiyaç duyulmaktadır. Konu ile ilgili yapılmış tüm güncel çalışmaların duyarlılığını değerlendiren bir meta analiz çalışması standardizasyon belirlemek ve tanıyı kolaylaştırmak açısından oldukça önemlidir [29].

Çölyak hastalığının bilinen tek tedavisi ömür boyu glutensiz diyetdir. Glutenin diyetten çıkarılmasıyla birlikte 6 -12 ay sonra diyet öncesinde pozitif olan serolojik testlerin negatif sonuç vermesi beklenir. En geç 2 yıl içinde, körelmiş olan ince bağırsak villuslarının tekrar eski haline dönmesi beklenir. Ancak bazı vakalarda beklenen sonuçlar elde edilemez. Refraktör(dirençli) çölyak hastalarında glutensiz diyetle rağmen semptomlarda bir gerileme gözükmez, villuslarda iyileşme gözlenmez. Bu durumda diyetle uyup uyulmadığı çok sıkı takip edilmelidir. Hastalığa eşlik eden intestinal lenfoma, ülseratif jejunointestinal gibi başka hastalıkların varlığı araştırılmalıdır [30, 31]. Glutensiz diyet uygulanması oldukça zor ve pahalı bir diyetdir. Kişinin hayat kalitesini düşürerek sosyal ve psikolojik problemlere yol açmaktadır. Hastaların 40%'ı glutensiz diyeti takip etmekte zorlanmakta ve bir süre sonra diyeti bırakmaktadırlar [32]. Alternatif tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda glutensiz diyetle alternatif olabilecek yeni tedavi yöntemleri araştırılmaktadır [33]. Bir zonulin antagonisti olan Larazotid asetat sıkı bağlantıları (tight junctions) düzenleyerek glutenin ince bağırsak mukozasından geçişini engellemeyi hedefleyen bir ilaçtır [34]. ALV003 (latiglutenaz) ise gluteni duodenuma geçmeden evvel küçük parçalara ayıran enzim yapılı bir ilaçtır. Bu ilaçların faz çalışmaları halen devam etmektedir [35]. Nexvax2 ise çölyak hastalarını gluten peptidlerine karşı duyarsızlaştırmayı hedefleyen faz 1 aşamasını geçmiş bir aşıdır [36]. Bu araştırmalar umut verici olsa da günümüzde geçerli olan tek tedavi yöntemi glutensiz diyetdir.

2.2.SEROLOJİK TESTLERDE TANISAL DOĞRULUK

Tanısallık doğruluk çalışmaları, tanı testlerinin sağlıklı ve hasta bireyleri ayırabilme gücünün değerlendirildiği çalışmalardır. Bir test için en temel tanısallık doğruluk ölçütleri sensitivite (duyarlılık) ve spesifisite (özgüllük) değerleridir. Prediktif değerler, pozitif ve negatif olabilirlik oranları, genel doğruluk oranı, tanısallık odd oranı ve sROC eğrisi altındaki alan (AUROC) diğer yaygın tanısallık doğruluk ölçütleridir [37]. Tanısallık doğruluk ölçütleri hesaplanırken kullanılan parametreler Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1: Tanı testlerinin doğruluk ölçütleri hesaplanırken kullanılan parametreler.

Altın Standart		Hastalık var	Hastalık yok	Toplam
Tanı Testi	Pozitif	Gerçek Pozitif (a)	Yanlış Pozitif (b)	Toplam Pozitif (a+b)
	Negatif	Yanlış Negatif (c)	Gerçek Negatif(d)	Toplam Negatif (c+d)
	Toplam	Hasta	Sağlam	a+b+c+d

$\text{Sensitivite} = \frac{a}{a+c} \times 100$, $\text{spesifisite} = \frac{d}{b+d} \times 100$, $\text{pozitif olabilirlik oranı} = \frac{\text{Sensitivite}}{1-\text{Spesifisite}}$
 $\text{negatif olabilirlik oranı} = \frac{1-\text{Sensitivite}}{\text{Spesifisite}}$, $\text{odds değeri} = \frac{\text{Olma olasılığı}}{\text{Olmama olasılığı}}$, $\text{tanısal odds oranı} = \frac{a+d}{a+b+c+d}$ şeklinde ifade edilir.

2.2.1. Sensitivite (Duyarlılık)

Sensitivite, bir testin hastaları ayırd etme gücüdür ve yüzde olarak ifade edilir. Bir testin sensitivitesi %80 ise, bu durum, testin hastaların %80'inde pozitif sonuç verdiği (doğru pozitiflik: DP) anlamına gelir. Veya hastaların %20'sinde yanlış negatif (YN) sonuç verir [38].

2.2.2. Spesifisite (Özgüllük)

Spesifisite, hasta olmayan kişilerde testin negatiflik yüzdesidir. Testin özgüllüğü %70 ise, bu test, hastalığı olmayan kişilerde %90 oranında negatif (doğru negatiflik: DN) sonuç verir, %30 oranında ise yanlış pozitif (YP) olduğu anlamına gelir. Spesifisitesi yüksek bir test, tanıyı doğrulamak amacı için değer taşır, çünkü YP oranı düşüktür [39].

2.2.3. Prediktif Değerler

Prediktif değer, testin hangi olasılıkla doğru tanı koyduğunu gösterir. Pozitif prediktif değer (PPV) pozitif test sonuçları ile doğru şekilde pozitif tanı konulmuş hastaların oranıdır (Doğru pozitiflerin oranı). Negatif prediktif değer (NPV) negatif test sonuçları ile doğru şekilde negatif tanı konulmuş hastaların oranıdır (Doğru negatiflerin oranı). Pozitif ve negatif prediktif değerler her prevalans için hesaplanabilir [40].

Prediktif değerlerin hastalığın prevelansından etkilenebileceği dikkate alınmalıdır. Testin öngördüğü bir değer, acil serviste farklı, çocuk yoğun bakım ünitesinde farklı, çocuk kliniğinde farklı, tarama yapılan bir mahalle okulunda farklı çıkacaktır. Bazı hastalıkların prevelansının kliniklerde çok daha yüksek çıkması beklenir. Gerçekte bir testin aynı hastalık için sunacağı sensitivite ve spesifisitesi aynı olmalıdır, ancak öngörülen değer prevalansa göre değişmektedir. Prevelans arttıkça PPV artar, NPV azalır.

Prevelansın düşük olduğu bir popülasyonda, testin sensitivitesi yüksek olsa da spesifisitesi düşük olacaktır, çünkü pozitif prediktif değer (PPV) düşüktür. Bu yüzden tümör belirteçleri kanser prevelansının düşük olduğu asemptomatik toplumlarda iyi sonuç veren tarama testleri olarak görülmez ve doğrulama testi olarak kullanılmaz. Diğer önemli bir konu, PPV ve NPV değerlerinin genelleştirilemez oluşudur. Sağlık hizmetlerinin iyi sunulduğu bir popülasyondaki prevelans ile kötü sağlık hizmeti alan bir popülasyonun prevelansı farklı olacaktır. Bu durum klinik performansı etkilemektedir [41].

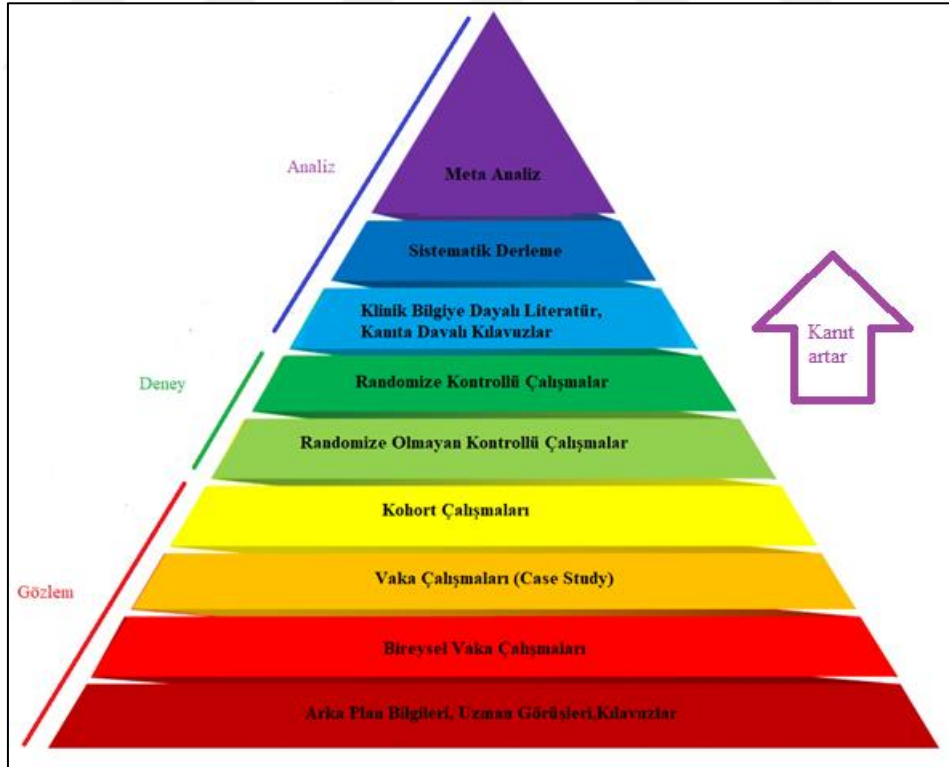
2.2.4.Olabilirlik Oranları: İki olasılığın birbirine oranına olabilirlik (Likelihood Ratio, LR) oranı denir. Testin hastalarda görülme olasılığı ile testin sağlıklı kişilerde görülme olasılığı birbirine oranlanır. Olabilirlik oranı pozitif olabilirlik oranı ve negatif olabilirlik oranı ((+LR ve -LR) olarak iki farklı şekilde ifade edilir. Pozitif bir test sonucunun, hasta kişide görülme olasılığının hasta olmayan kişide görülme olasılığına pozitif olabilirlik oranı denir. $+LR = \text{Duyarlılık} / (1 - \text{Özgüllük})$ formülüyle hesaplanabilir. Negatif bir test sonucunun, hasta bir kişide görülme olasılığının sağlıklı bir kişide görülme olasılığına oranına negatif olabilirlik oranı denir. $-LR = (1 - \text{Duyarlılık}) / \text{Özgüllük}$ formülüyle hesaplanabilir. Olabilirlik oranları klinikte PPV ve NPV değerlerinden oldukça üstündür çünkü hastalığın prevelansından etkilenmezler [42].

2.2.5. Alıcı İşlem Karakteristikleri Eğrileri (ROC Eğrileri):

ROC eğrisi belirli bir eşik değerine göre sensitivite ve spesifisite değeri ortaya koyduğundan klinik performansı oldukça güçlüdür. Sensitivite ve spesifisite değerleri toplamı >170 ise test rahatlıkla kullanılabilir. Eğer bir testin hem sensitivitesi hem de spesifisitesi %95 civarında ise testin performansı çok yüksektir [43].

2.3. META ANALİZ

Son yıllarda medikal alanda yayınlanan araştırmaların sayısında yüksek artış gözlenmektedir. Bu durum klinik çalışanlarına rutinde baş edilmesi zor bir bilgi yükü oluşturmaktadır. Ayrıca bireysel çalışmalar sıkça tekrarlanabilir olmadıkları için çoğu zaman klinik çalışanlarının ihtiyaçlarını karşılamakta yetersiz kalır. Bu durum medikal araştırmalar ile klinik uygulamalar arasında bir kopukluk oluşturmaktadır. Klinik çalışanlarının medikal araştırma verilerine şüpheli yaklaşımları güncel gelişmelere kapalı kalmalarına sebep olmaktadır. Sonuç olarak, hastaların en güncel tanı ve tedavi imkânlarına ulaşması zorlaşmaktadır. Bu durum meta analiz çalışmalarının önemini artırmıştır. Meta analizler çok atıf alan, çok ilgi gören araştırmalar arasındadır. Kanıta dayalı araştırmalar piramidinin en tepesinde yer almaktadır. Kanıta dayalı araştırma piramidinde tepe noktasına doğru gidildikçe kanıt artar (Şekil 2.5) [44, 45].



Şekil 2.5: Araştırmalarda kanıt hiyerarşisi piramidi.

Meta analiz, çok sayıda araştırmayı sentezleyerek geniş veri sayısına ulaşmayı ve araştırılan konu hakkında daha objektif bilgiler edinilmesini sağlayan bir orijinal araştırma türüdür. Meta analiz terimi, ilk kez bir eğitim bilimleri uzmanı olan Glass tarafından 1976'da kullanılmıştır. Glass'a göre analiz üç basamaklı bir işlemdir. Birincil analiz, araştırmadaki verilerin ilk analizi ve yorumudur. İkincil analiz, verilerin daha farklı istatistiksel teknikler kullanılarak; eski verilerle yeni sorulara cevap verilen analizdir. Üçüncül analiz ise, meta analiz olarak adlandırılan, farklı çalışmaların analizlerinin birleştirilmesi ve tüm verilerin bütünleştirilerek tekrar analiz edilmesidir. Her meta analiz bir sistematik derlemedir, ancak her sistematik derlemeye meta analiz denemez. Yapılan araştırmanın meta analiz olabilmesi, meta analizin tüm basamaklarının yerine getirilmesiyle mümkün olur. Meta analiz çalışmaları yapılırken kullanılan istatistiksel yöntemler problemin türüne göre değişkenlik gösterir. Son yıllarda, farklı alanlarda, farklı problemlerin çözümünde başarıyla uygulanan makine öğrenmesi algoritmalarının istatistiksel gücü ve klasik istatistiksel yöntemlere üstünlüğü fark edilmiş ve bu algoritmaların meta analiz çalışmalarında kullanılması yaygınlaşmıştır. Daha güçlü istatistiksel analizler yapma imkânı sağlayan makine öğrenmesi algoritmaları, geleneksel meta analiz çalışmalarına farklı bir boyut kazandırmıştır. Böylelikle, araştırmacılar meta analiz çalışmalarında geleneksel yöntemlerle sınırlı kalmayıp daha farklı yaklaşımlar geliştirebilmektedirler [46, 47].

Meta analiz hazırlanırken, ilk olarak araştırma sorusu belirlenir; literatür taraması yapılır, uygun araştırmalar belirlenir, seçilen araştırmalar değerlendirilir tekrar analiz edilir ve meta analiz yazılır. Meta analiz yazım aşamasında sıklıkla PRISMA Protokolü'nden yararlanılmaktadır. Uluslararası literatürde, sistematik derleme ve meta analiz araştırmalarının sunumunun (araştırma raporunun yazımı) PRISMA Bildirimi kontrol listesine (PRISMA Statement: Checklist of items to include when reporting a systematic review or meta-analysis) göre yapılması önerilmektedir. PRISMA Bildirimi'nin amacı sistematik derleme ve meta analiz araştırmalarının sunumunu geliştirmede yazarlara yardım etmektir. Ayrıca PRISMA Bildirimi yayınlanan sistematik derleme ve meta analiz araştırmalarının eleştirel değerlendirilmesi için de kullanılabilir. Bu kontrol listesinin (Şekil 2.6, Şekil 2.7, Şekil 2.8) ve akış şemasının (Şekil 2.9) sistematik derleme hazırlamanın birinci aşamasından itibaren dikkate alınması, özellikle araştırma metodolojisinin gerekliliklerini yerine getirmek açısından çok anlamlıdır. PRISMA

protekollerini izlemenin özellikle meta analiz çalışmasını ilk defa yapacak olan araştırmacılara katkısı büyüktür [48].

PRISMA 2020 Kontrol Listesi		
Bölüm ve Konu	Madde #	Kontrol listesi maddesi
BAŞLIK		
Başlık	1	Raporu sistematik derleme olarak tanımlayın.
ÖZET		
Özet	2	PRISMA 2020 Özetler için kontrol listesine bakın.
GİRİŞ		
Gerekçe	3	Mevcut bilgi bağlamında derlemenin gerekçesini açıklayın.
Amaç	4	Derlemenin ele aldığı amaç(lar)ın veya soru(lar)ın açık bir beyanını sağlayın.
YÖNTEMLER		
Uygunluk kriterleri	5	Derleme için dâhil etme ve hariç tutma kriterlerini ve sentez için çalışmaların nasıl gruplandırıldığını belirtin.
Bilgi kaynakları	6	Çalışmaları tanımlamak için aranan veya başvurulmuş tüm veri tabanlarını, kayıtları, web sitelerini, kuruluşları, referans listelerini ve diğer kaynakları belirtin. Her kaynağın en son arandığı veya başvurulduğu tarihi belirtin.
Arama stratejisi	7	Kullanılan filtreler ve sınırlar dâhil olmak üzere tüm veri tabanları, kayıtlar ve web siteleri için tam arama stratejilerini sunun.
Seçim süreci	8	Bir çalışmanın derlemeye dâhil edilme kriterlerini karşılayıp karşılamadığına karar vermek için her kaydı kaç gözden geçirenin taradığı ve her raporun bağımsız olarak çalışıp çalışmadığı ve uygunsa, süreçte kullanılan otomasyon araçlarının ayrıntıları dâhil, kullanılan yöntemleri belirtin.
Veri toplama süreci	9	Raporlardan veri toplamak için kullanılan yöntemleri, her bir rapordan kaç gözden geçirenin veri topladığı, bağımsız olarak çalışıp çalışmadıkları, çalışma araştırmacılarından veri alma veya onaylama süreçleri ve varsa, süreçte kullanılan otomasyon araçlarının ayrıntılarını belirtin.
Veri maddeleri	10a	Verilerin arandığı tüm sonuçları listeleyin ve tanımlayın. Her çalışmada her bir sonuç alanıyla uyumlu olan tüm sonuçların aranıp aranmadığını (örn. tüm ölçümler, zaman noktaları, analizler için) ve değilse, hangi sonuçların toplanacağına karar vermek için kullanılan yöntemleri belirtin.
	10b	Verilerin arandığı diğer tüm değişkenleri listeleyin ve tanımlayın (örn. katılımcı ve müdahale özellikleri, finansman kaynakları). Eksik veya net olmayan bilgiler hakkında yapılan varsayımları açıklayın.

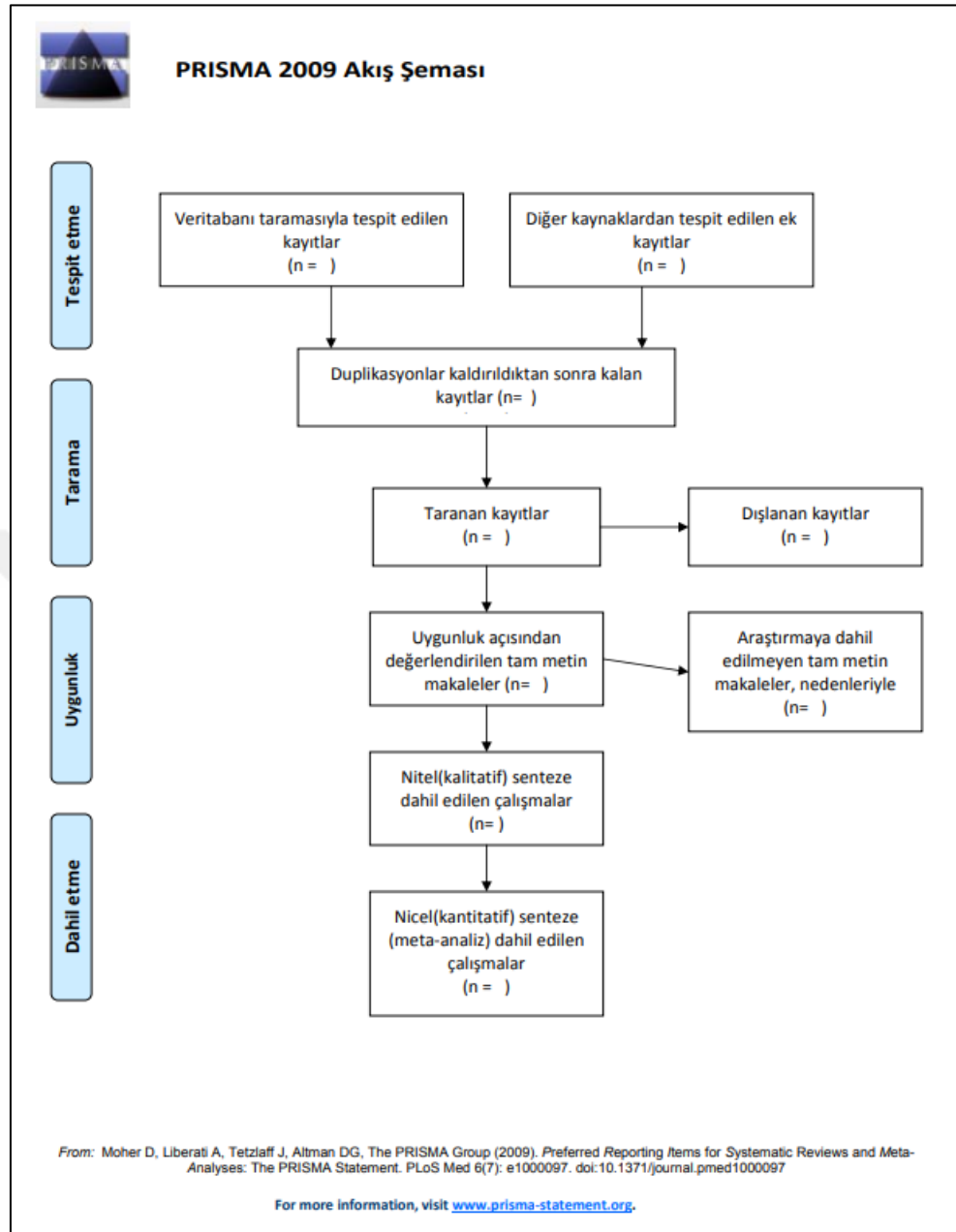
Şekil 2.6: PRISMA kontrol listesi yöntemler bölümü [48].

Çalışma bias riski değerlendirmesi	11	Dâhil edilen çalışmalardaki bias riskini değerlendirmek için kullanılan yöntemleri, kullanılan araç(lar)ın ayrıntıları, her çalışmayı kaç gözden geçirenin değerlendirdiğini ve bağımsız olarak çalışıp çalışmadıklarını ve varsa, süreçte kullanılan otomasyon araçlarının ayrıntılarını belirtin.
Etki ölçümleri	12	Her sonuç için, sonuçların sentezinde veya sunumunda kullanılan etki ölçümlerini (örn. risk oranı, ortalama fark) belirtin.
Sentez yöntemleri	13a	Her bir sentez için hangi çalışmaların uygun olduğuna karar vermek için kullanılan süreçleri tanımlayın (örneğin, çalışma müdahale özelliklerini tablo haline getirmek ve her sentez için planlanan gruplarla karşılaştırma (madde # 5))
	13b	Eksik özet istatistiklerinin veya veri dönüştürmelerinin işlenmesi gibi verileri sunum veya sentez için hazırlamak için gereken tüm yöntemleri açıklayın.
	13c	Bireysel çalışmaların ve sentezlerin sonuçlarını tablo haline getirmek veya görsel olarak sunmak için kullanılan tüm yöntemleri açıklayın.
	13d	Sonuçları sentezlemek için kullanılan yöntemleri açıklayın ve seçim (ler) için bir mantık sağlayın. Meta analiz yapıldıysa, istatistiksel heterojenliğin varlığını ve kapsamını belirlemek için modelleri, yöntemleri ve kullanılan yazılım paketlerini tanımlayın.
	13e	Çalışma sonuçları arasında olası heterojenlik nedenlerini araştırmak için kullanılan yöntemleri açıklayın (örn. alt grup analizi, meta-regresyon).
	13f	Sentezlenen sonuçların sağlamlığını değerlendirmek için yapılan tüm duyarlılık analizlerini açıklayın.
Bias değerlendirmesini raporlama	14	Bir sentezde eksik sonuçlardan kaynaklanan bias riskini değerlendirmek için kullanılan tüm yöntemleri açıklayın (bias bildiriminden kaynaklanan).
Kesinlik değerlendirmesi	15	Bir sonuca ilişkin kanıtlar bütünü içindeki kesinliği (veya güvenilirliği) değerlendirmek için kullanılan tüm yöntemleri açıklayın.
SONUÇLAR		
Çalışma seçimi	16a	Araştırmada belirlenen kayıt sayısından derlemeye dâhil edilen çalışma sayısına kadar arama ve seçim sürecinin sonuçlarını ideal olarak bir akış diyagramı kullanarak açıklayın.
	16b	Dâhil etme kriterlerini karşılayıp karşılamadığına karar vermek için kullanılan yöntemleri belirtin. Hariç tutuldukları açıklayın.
Çalışma özellikleri	17	Dâhil edilen her bir çalışmadan alıntı yapın ve özelliklerini sunun.
Çalışmalarda bias riski	18	Dâhil edilen her çalışma için bias riski değerlendirmelerini sunun.
Bireysel çalışmaların	19	Tüm sonuçlar için, her çalışma için şunları sunun: (a) her grup için özet istatistikler (uygun olduğunda) ve (b) ideal olarak yapılandırılmış tablolar veya grafikler kullanarak bir etki tahmini ve kesinliği (örn.

Şekil 2.7: PRISMA kontrol listesi sentez ve sonuçlar bölümü [48].

Sentezin sonuçları	20a	Her sentez için, katkıda bulunan çalışmaların özelliklerini ve bias riskini kısaca özetleyin.
	20b	Yapılan tüm istatistiksel sentezlerin sonuçlarını sunun. Meta-analiz yapıldıysa, her bir özet tahmini ve kesinliğini (örn. güvenilirlik/güven aralığı) ve istatistiksel heterojenlik ölçümlerini sunun. Grupları karşılaştırıyorsanız, etkinin yönünü tanımlayın.
	20c	Çalışma sonuçları arasında olası heterojenlik nedenlerinin tüm araştırmalarının sonuçlarını sunun.
	20d	Sentezlenen sonuçların sağlamlığını değerlendirmek için yapılan tüm duyarlılık analizlerinin sonuçlarını sunun.
Biasları bildirme	21	Değerlendirilen her bir sentez için eksik sonuçlardan kaynaklanan (biasların bildiriminden kaynaklanan) bias riski değerlendirmelerini sunun.
Kanıtın kesinliği	22	Değerlendirilen her bir sonuç için kanıt olarak kesinlik (veya güvenilirlik) değerlendirmeleri sunun.
TARTIŞMA		
Tartışma	23a	Diğer kanıt bağlamında sonuçların genel bir yorumunu sağlayın.
	23b	Derlemede yer alan kanıtın sınırlılıklarını tartışın.
	23c	Derleme süreçlerinin kullanımının sınırlılıklarını tartışın.
	23d	Uygulama, politika ve gelecekteki araştırmalar için sonuçların etkilerini tartışın.
DİĞER BİLGİ		
Kayıt ve protokol	24a	Kayıt adı ve kayıt numarası içeren derleme için kayıt bilgilerini sağlayın veya incelemenin kaydedilmediğini belirtin.
	24b	Derleme protokolüne nereden erişilebileceğini belirtin veya bir protokolün hazırlanmadığını belirtin.
	24c	Kayıt sırasında veya protokolda sağlanan bilgilerdeki değişiklikleri açıklayın.
Destek	25	Derleme için finansal veya finansal olmayan destek kaynaklarını ve derlemede finansman sağlayanların ve sponsorların rolünü açıklayın.
Çıkar çatışması	26	Derleme yazarlarının çıkar çatışmalarını beyan edin.
Veri, kod ve diğer materyallerin mevcudiyeti	27	Aşağıdakilerden hangilerinin halka açık olduğunu ve nerede bulunabileceklerini bildirin: şablon veri toplama formları; dâhil edilen çalışmalardan elde edilen veriler; tüm analizler için kullanılan veriler; analitik kod; derlemede kullanılan diğer materyaller.

Şekil 2.8: PRISMA kontrol listesi tartışma bölümü [48].



Şekil 2.9: PRISMA akış şeması.

Meta analiz çalışmaları yoğun emek isteyen ve uzun zaman alan çalışmalardır. Özellikle veri toplama sürecinde birçok zorlukla karşılaşılır. Birçok klinik çalışmada yapılan hesaplamaların sonucu yer alır ancak bu hesaplamaları yapmaya yarayan veri setleri yer almaz. İleri istatistiksel hesaplamalar için ise bu veri setlerine ihtiyaç duyulur. Bu durumda bu veri setlerine ulaşmak için ya yazarlarla iletişime geçmek gerekir ya da çalışmayı dışlamak gerekir. Yazarlar yoluyla veri setine ulaşmak da çoğu zaman sonuç vermez. Çok fazla sayıda çalışma dışlamak da tekrar tekrar literatür taraması yapmayı gerekli kılar ve süreç uzar [49].

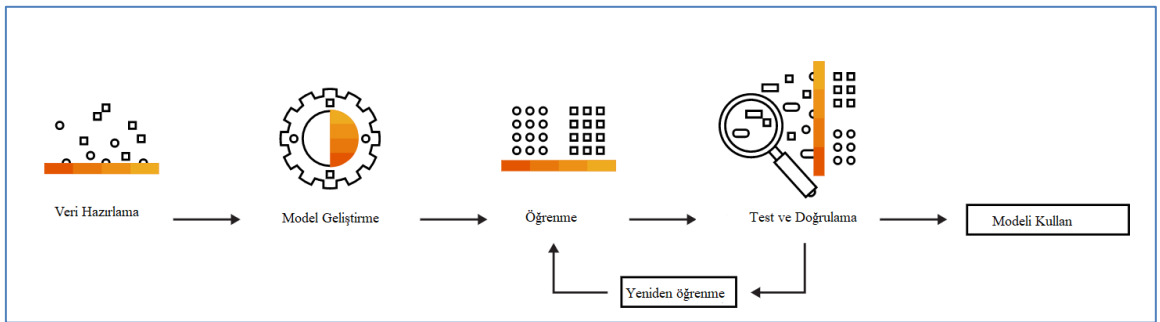
Biyostatistikçiler bu problemle baş etmek amacıyla bazı yöntemler geliştirmişlerdir. Bir çalışmada Stata adlı istatistiksel bir programda uygulanabilen *metamiss* adlı bir yazılım paketiyle eksik verileri sayısallaştırma ve başarı/başarısızlık olarak verilere entegre etme yöntemi uygulanmıştır. Bir diğer yöntemde eksik verilerin çalışmaya etkilerini tahmin eden bilgilendirici eksiklik odds oranı IMOR (informative missingness odds ratio) hesaplanmaktadır. Bu çalışmalar umut verici olsa da anlaşılması ve uygulaması oldukça karmaşık istatistiksel hesaplamalar içermektedir. Araştırmacıların kolaylıkla uygulayabileceği pratik çözümlere ihtiyaç duyulmaktadır [50, 51].



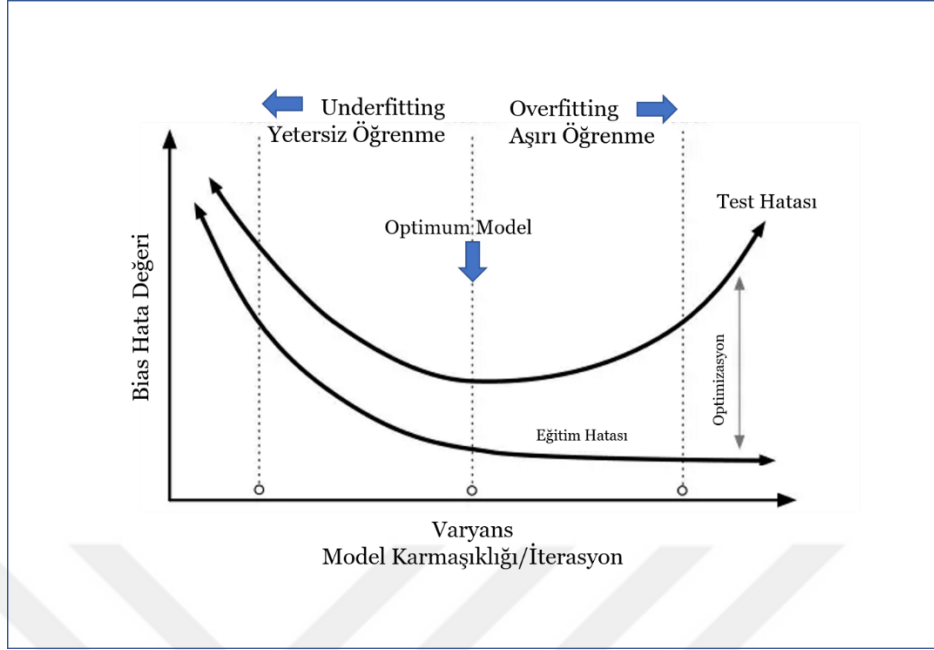
2.4. MAKİNE ÖĞRENMESİ

Yapay zekâ, yapay bir işletim sisteminin insan zekâsına özgü algılama, öğrenme, fikir yürütme, problem çözme, karar verme, tahmin yapma gibi yüksek bilişsel fonksiyonları sergileyebilmesidir. "Yapay zekâ" kavramının geçmişi ikinci dünya savaşına kadar dayanır. İkinci dünya savaşı sırasında Nazilerin Enigma makinesinin şifresini çözmek amacıyla İngiltere, Bletchley Park'ta başlattıkları çalışmalar, Turing'in prensiplerini temel alan yapay zekâ kavramının oluşmasına sebep olmuştur. Mathison Turing "Makineler düşünebilir mi?" sorusunu sorarak makine öğrenmesi algoritmaların temellerini atmıştır [52].

Makine öğrenmesi bilgisayarların verilerden öğrenebileceğini ve devamlı olarak kendini geliştirebileceği felsefesine odaklanmış bilimsel bir disiplindir. Makine öğrenmesi algoritmaları büyük veri setlerini olasılık ve istatistik yöntemleriyle analiz ederek çalışır. Ancak karar verme durumlarında standart istatistiksel metotlardan çok daha üstündür [53]. Makine öğrenmesi algoritmaları veri setlerini üç aşamada değerlendirir. Bunlar öğrenme, doğrulama ve test aşamalarıdır. Verilerin genellikle %80'i öğrenme ve doğrulama aşamasında kullanılır, %20'si test aşamasında kullanılır. Öğrenme aşamasında temel modelleme yapan algoritma analiz için doğru modeli seçer ve doğrulama aşamasına geçilir. Doğrulama (validation) aşamasında algoritma iyileştirilir. Test veri setleri kullanılarak ise seçilen modelin nihai verimi ölçülür (Şekil 2.10). Burada yanlılığı (biası) azaltmak ve varyansı artırmak önemlidir. İyi bir makine öğrenmesi algoritması bias ve varyansın dengesini optimize eder. Şekil 2.11'de bias hata değeri ve varyansın optime olmuş hali gösterilmektedir [54,55].



Şekil 2.10: Makine öğrenmesi algoritmalarının işleyiş şekli.



Şekil 2.11: Bias hata değeri ve varyansın optimizasyonu.

Makine öğrenmesinde sınıflandırma ve kümeleme gibi problemlerin çözümü için farklı algoritmalar ve bu algoritmalarda farklı yaklaşımlar kullanılır.

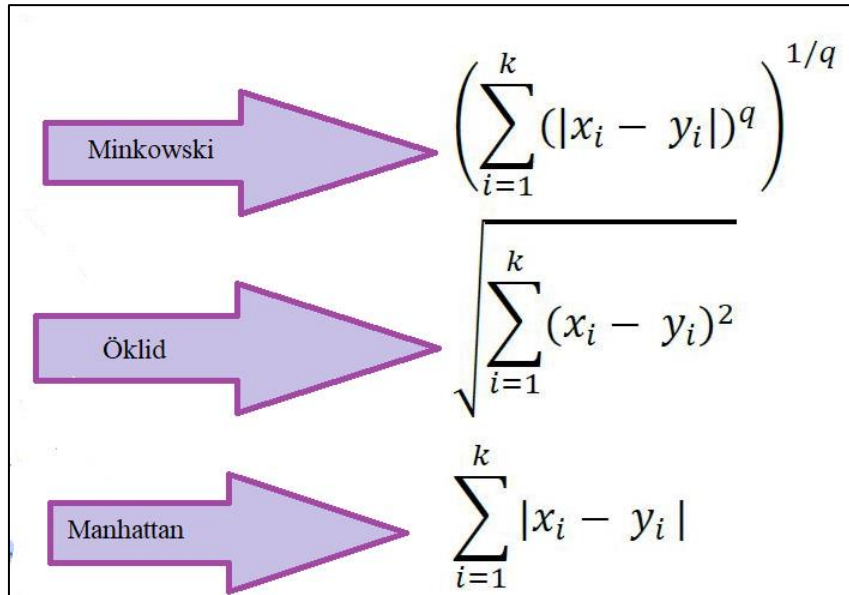
2.4.1. Denetimli Öğrenme

Denetimli öğrenme bir öğretmen vasıtasıyla öğrenmeye benzerdir. Amaç, bilinen bir veri setinden yola çıkarak doğru tahminler yapmaktır. Burada bilinen veriler öğretmen görevi üstlenmektedir. Bu verilere eğitim seti denir. İşten eve varmak için geçen süreyi tahmin edecek bir algoritma için kullanılacak araç, trafiğin durumu, hava şartları eğitim seti verileridir. Bu verilerden eve varış süresini hesaplayabilen algoritma, bu verilerden öğrenerek bir süre sonra bu veriler arasında başka ilişkiler kurmaya başlayacaktır. Yağmurun şiddetinin kişinin yürüyüş temposunu nasıl etkilediği, ya da kaza oranını ne kadar artırdığı hakkında fikir yürütebilecektir. Denetimli makine öğrenmesinde tahmin modelleri geliştirmek için sınıflandırma ya da regresyon teknikleri kullanılır. Sınıflandırmada ilgili algoritma, verileri sınıflara ayırarak tahmin yaparken, regresyonda veriler arasındaki ilişkiye dayalı tahminler yapar. Bir tümörün kanserli ya da iyi huylu mu olduğu sınıflandırma teknikleriyle tahmin edilirken, bir kişinin diyabet olma riski regresyon teknikleriyle tahmin edilir. Sınıflandırmada performans değerlendirmesi doğruluk (accuracy) parametresiyle yapılırken, regresyon algoritmalarının performansı kök ortalama kare hatası (Root mean squared error) ile hesaplanır. K-en yakın

komşu modeli, destek vektör makinesi, karar ağaçları, sınıflandırma teknikleri kullanan denetimli makine öğrenmesi algoritmalarıyken, rastgele orman algoritması, naive bayes sınıflandırıcı yapay sinir ağları regresyon tekniklerini kullanan denetimli makine öğrenmesi algoritmalarıdır [56].

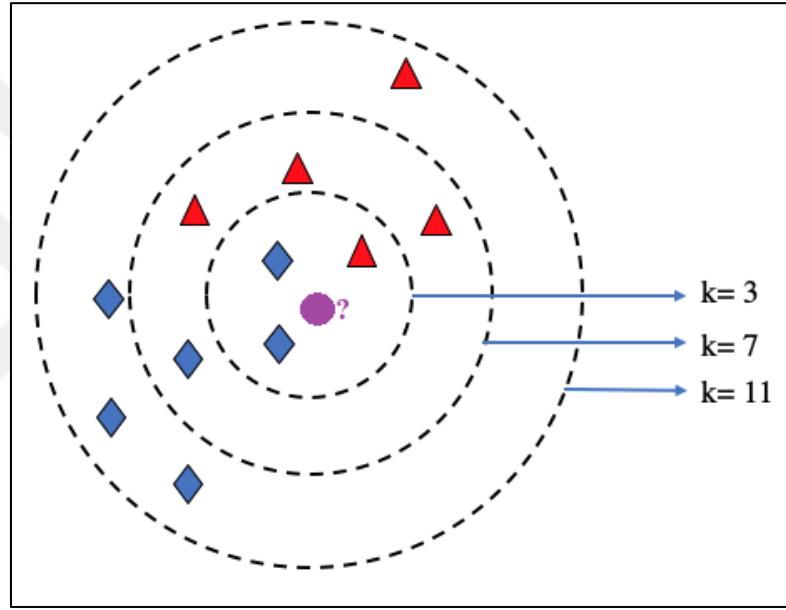
2.4.1.1. K-en yakın komşu modeli (KNN)

K-en yakın komşu modeli örüntü tanıma (patern recognition, sürekli devam ve tekrar eden şekilleri tanıma) ve saldırı tespiti (Intrusion detection, ağlara ve sistemlere karşı yapılan kötü niyetli saldırılar) gibi alanlarda sıklıkla kullanılır. Verimi çok yüksek ve anlaşılması oldukça basittir. Ancak algoritmanın kullandığı eğitim ve test verilerini depolamak için yüksek hafızalı bilgisayarlara ihtiyaç duyulduğundan maliyeti yüksektir. Tembel (lazy) bir öğrenme algoritmasıdır. Algoritma eğitim verilerini öğrenmek yerine eğitim veri kümesini ezberler. Bir veri sınıflandırılmak istediğinde, algoritma verinin daha önceki verilere olan yakınlık ilişkisine bakar. K değeri, veriye en yakın komşu değerlerin sayısıdır. K=4 olan bir hesaplamada verinin tüm komşu verilere olan uzaklığı belirlenir, en yakın 4 komşu belirlenir. Bu uzaklık belirlenirken Öklid, Manhattan, Minkowski uzaklık fonksiyonları kullanılır. Şekil 2.12’de bu fonksiyonların nasıl hesaplandığı gösterilmektedir. Bu fonksiyonlardan en çok tercih edileni Öklid fonksiyonudur [57].



Şekil 2.12: KNN algoritmasında kullanılan fonksiyonlar.

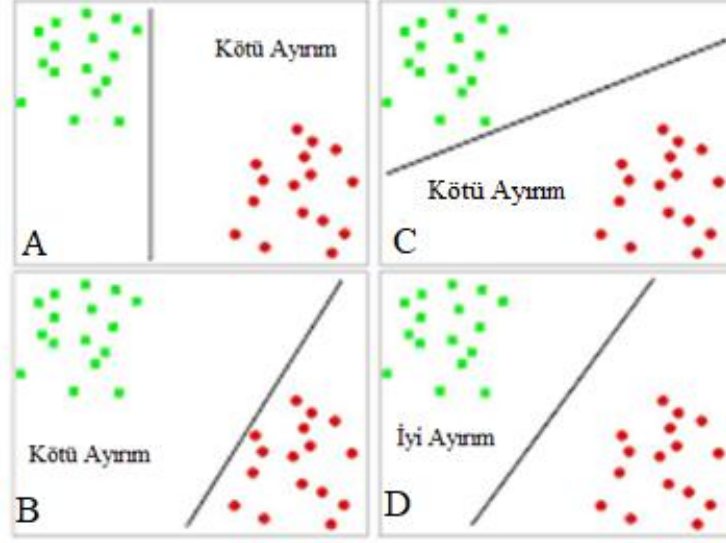
Eğer bu bir sınıflandırma problemi ise veri en yakın 4 komşu arasında yaygın olan sınıfa verilerek sınıflandırılır. Eğer bir regresyon problemi ise veri en yakın 4 komşunun değerlerinin ortalaması alınarak tahmin edilir. Şekil 2.13’de bir sınıflandırma problemi için farklı K değerleri ile değişen sınırlar gösterilmiştir. $K=3$ için taranan alanda 2 adet mavi bir adet kırmızı veri olduğundan hedef veri çoğunluk olan mavi gruba, $K=7$ için taranan alanda 4 adet kırmızı ve 3 adet mavi veri olduğundan hedef veri çoğunluk olan kırmızı gruba, $K= 11$ için taranan alanda 6 adet mavi 5 adet kırmızı veri olduğundan hedef veri çoğunluk olan mavi gruba dahil edilir.



Şekil 2.13: Bir KNN algoritmasında farklı k değerleri için alanlar.

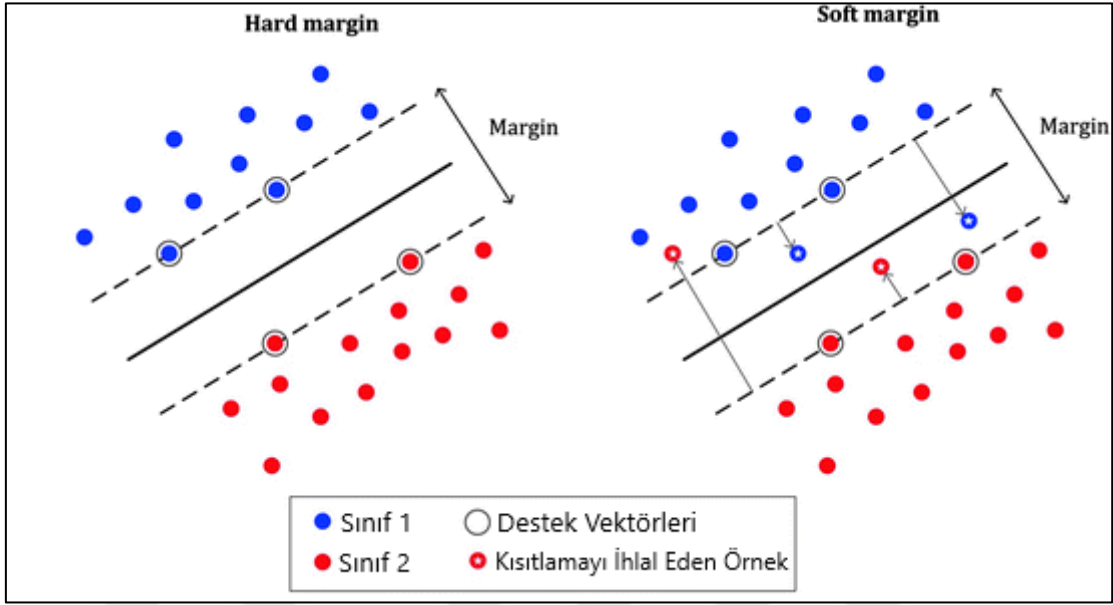
2.4.1.2. Destek Vektör Makinesi (SVM)

Destek vektör makinesi hem sınıflandırma hem regresyon analizlerinde kullanılan denetimli makine öğrenme algoritmasıdır. Bu algoritmada veriler n -boyutlu bir düzlemde değerlerine karşılık gelen koordinatlarda plotlanmış noktalar şeklinde ifade edilir. Bu noktaları sınıflandırmak için hiper düzlem (hyperplane) adı verilen bir doğru çizilir. Bu doğrunun, iki sınıfının noktaları için de maksimum uzaklıkta olmasını amaçlanır. Şekil 2.14’de görülen A, B C ayrımları kötü ayrımdır. Bunun sebebi hiper düzlemin her seferinde bir veri grubuna daha yakın çizilmiş olmasıdır. D ayrımında ise hiper düzlemin konumu her iki veri sınıfına da maksimum uzaklıktadır, bu da ayrımı iyi kılar [58].

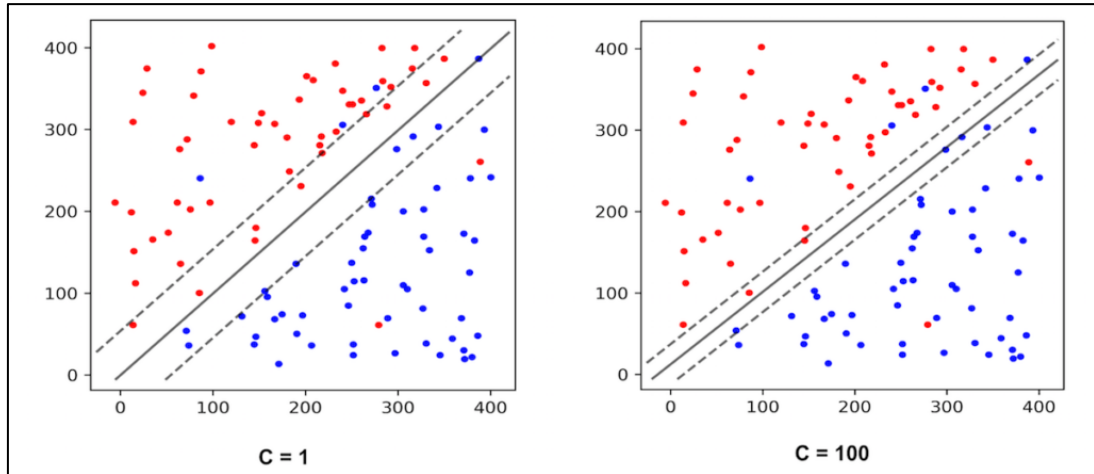


Şekil 2.14: Bir SVM algoritmasında farklı hiper düzlemler.

Hiper düzlemin ± 1 'i arasında kalan bölgeye Marjin adı verilir. Marjin ne kadar geniş olursa iki veya daha fazla sınıf o kadar iyi ayrıştırılır. Hard Marjin, veriler doğrusal olarak ayrılabilirse iyi çalışır ve aykırı değerlere karşı çok duyarlıdır. Bazen bazı veriler Marjin bölgesine girebilir. Buna Soft Margin denir. Verilerin kısıtlamayı ihlal ettiği bu durumlarda Soft marjin'i kullanmak gerekir (Şekil 2.15). Vektör makinesi algoritmasında yer alan C parametresi marjinin sınırlarını belirler. C değeri ne kadar büyükse marjin o kadar dardır (Şekil 2.16).

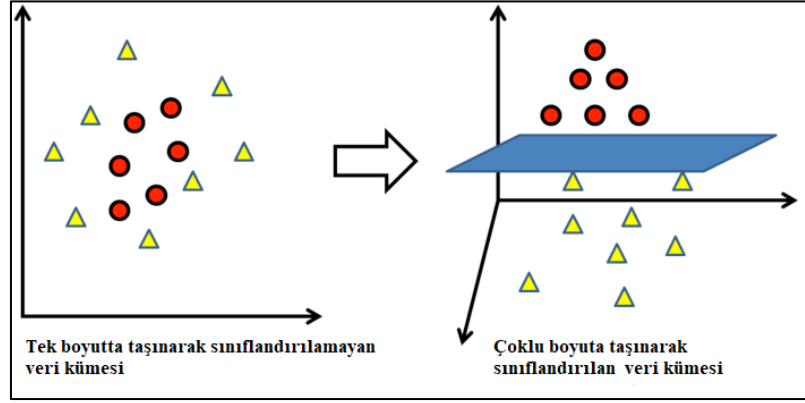


Şekil 2.15: Bir SVM algoritmasında hard ve soft marjinler.

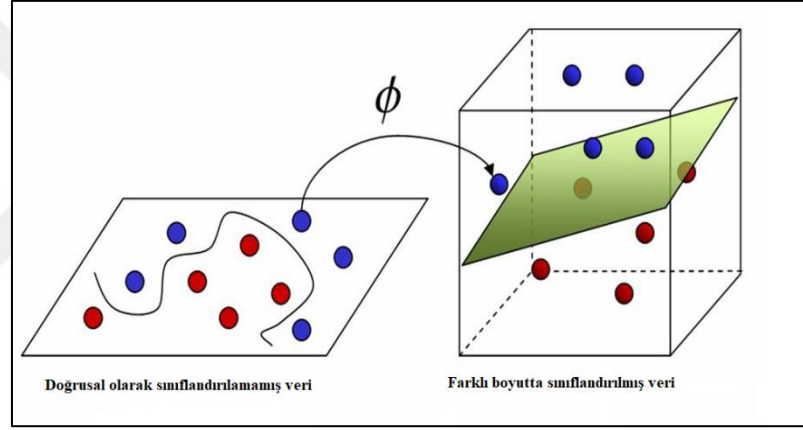


Şekil 2.16: Bir SVM algoritmasında farklı C değerlerine bağlı değişen marjinler.

Destek vektör makinelerinin bir diğer üstünlüğü doğrusal olmayan ilişkiler kullanarak verileri farklı boyutlarda haritalayabilmesidir. Buna Kernel metodu dedir. Doğrusal olarak birbirinden ayıramayan verileri ayırmakta çok başarılıdır (Şekil 2.17 ve Şekil 2.18).



Şekil 2.17: Bir SVM algoritmasında Kernel methoduyla sınıflandırma.

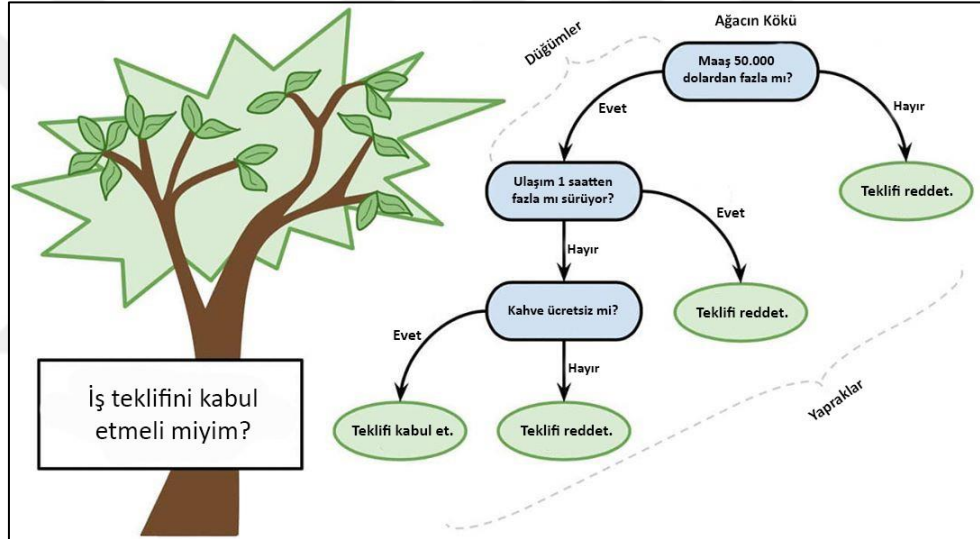


Şekil 2.18: Bir SVM algoritmasında verileri farklı boyutlarda sınıflandırma.

Destek vektör makineleri verileri iki sınıfa ayırdığı için olasılıksız ikili sınıflandırma (non-probabilistic binary classifier) olarak da adlandırılır. Diğer birçok algoritmadan üstündür. Ancak veri sayısının az olduğu problemlerde daha iyi sonuç verir. Bunun sebebi veri sayısı arttıkça öğrenmenin daha kompleks hale gelmesi ve daha çok zaman almasıdır.

2.4.1.3. Karar Ağaçları

Karar ağaçları, kararların, olası sonuçlarının ve çıktılarının ters bir ağaca benzeyen bir model üzerinden değerlendirildiği algoritmalarıdır. Karar ağacının ilk hücresi köktür. Kök hücrelerin altında düğümler bulunur. Her düğüm bir soru taşır ve her dal bir çıktı sunar. Her yaprak ise bir karar sınıfıdır. Kökten yaprağa doğru giden yollar sınıflandırma kurallarını ifade eder (Şekil 2.19). Karar ağaçları hem lineer hem de lineer olmayan ilişkileri haritalayabilir. Hem sınıflandırma hem regresyon analizlerini yapabilir. Karar ağaçları veri sayısının az olduğu basit problemlerde iyi çalışır ancak dengelenmemiş veri setlerinde aşırı öğrenme (overfitting) ve yanlış sonuçlar üretme potansiyeli vardır [59].

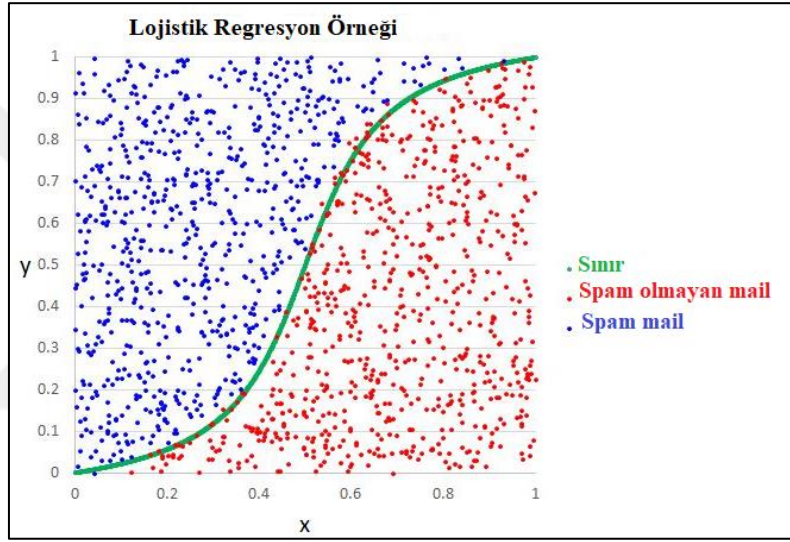


Şekil 2.19: Bir karar ağacı algoritmasının yapısı.

2.4.5. Lojistik Regresyon

Lojistik regresyon bir olayın meydana gelme olasılığını istatistiksel olarak modelleyen makine öğrenmesi algoritmasıdır. Lojistik fonksiyonu kullanır. Algoritma, lojistik regresyon modelini oluşturmak için katsayıları öğrenir ve bu modeli kullanarak tahminlerde bulunur. Bu model genelleştirilmiş lineer modeldir, lineer bölüm ve bağlantı fonksiyonu adında iki bölümden oluşur. Lineer kısım sınıflandırma modelinin hesaplamalarından sorumludur. Bağlantı kısmı ise sonuçların çıktıları ile iletir. Lojistik regresyon analizi için bir hipotez ve bir maliyet fonksiyonu (cost function) gerekir. Maliyet fonksiyonu gerçek değerler ile tahmin edilen değerler arasındaki farkı hesaplar. Maliyet fonksiyonun optimize edilmesi önemlidir [60].

Genellikle lojistik regresyon modelleri evet/hayır, doğru yanlış gibi ikili çıktılar üretirler. Hipotez, bir kişinin kanser olup olmadığı, bir mailin spam olup olmadığını değerlendirmek olabilir. Tahmini sonuçlar bir olasılık değeri olacağı için değerler sigmoid fonksiyondan geçirip 0-1 arasına alınır. Eğer sonuç belirlediğimiz sınırdan (threshold) küçükse 0, büyükse 1 olarak etiketlenir. Bir mailin spam olasılığı 0.8 elde edilmişse sigmoid fonksiyonda sınır (threshold) 0.5 olarak kabul edildiği durum için bu mail sınır değeri geçer maile ait veri 1 olarak etiketlenir, sonuç olarak mail spam olarak değerlendirilir (Şekil 2.20) [61].

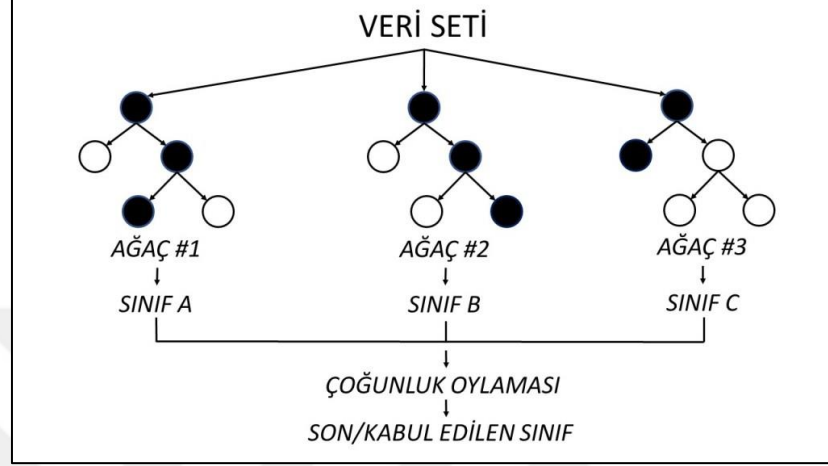


Şekil 2.20: Lojistik regresyon örneği.

2.4.6. Rastgele Orman Algoritması

Rastgele orman algoritmaları son yıllarda popüler olan regresyon ve sınıflandırma yapabilen algoritmalarıdır. Temel mantığı yinelemeye dayanan bir makine öğrenmesidir. Bir problemin çözümü için öncelikle birçok karar ağacı oluşturulur (Şekil 2.21). Sonraki aşamada bu karar ağaçlarından elde edilen veriler, torbalama(bagging) yöntemiyle öğrenme aşamasına kullanılır. Rastgele orman algoritmaları gürültüye duyarlı olduklarından, rastgele elde edilmiş verilerle de başarılı çıktılar üretirler. “Saçlarımı nasıl kestirsem?” sorusunu fikir almak amacıyla birçok farklı kişiye sormak karar ağaçları oluşturma aşamasıdır. Kişinin bu fikirleri değerlendirip nihai kararı kendisinin vermesi ise rastgele orman algoritmasıdır. Rastgele orman algoritmaları farklı

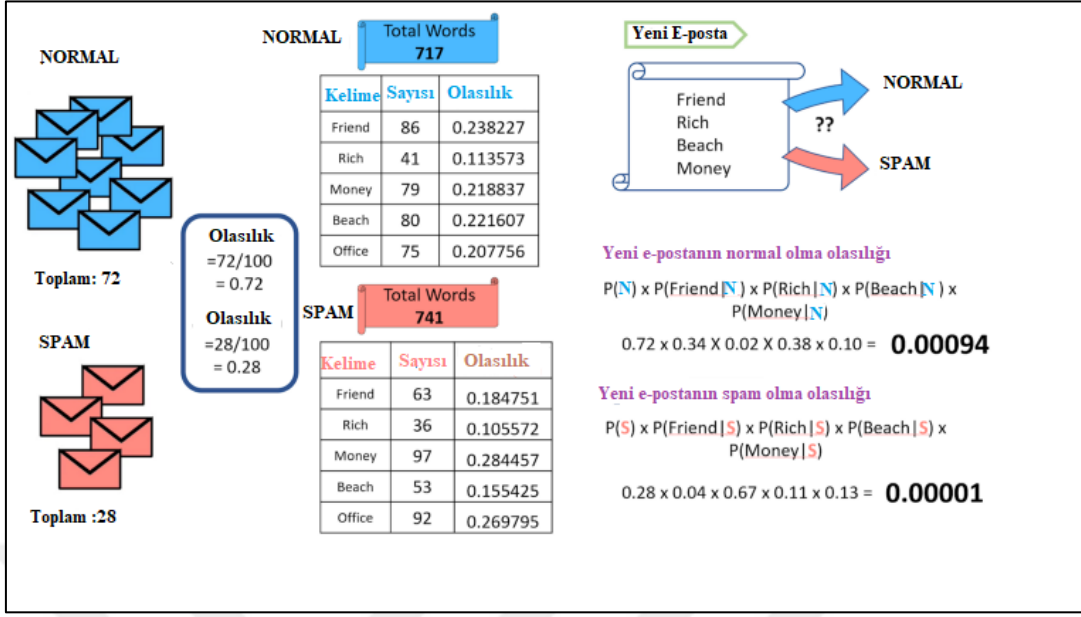
karar ağaçlarından gelen farklı verileri değerlendirdiği için verileri ezberlemeye dayalı aşırı öğrenme(overfitting) problemi de yaratmaz [62,63].



Şekil 2.21: Rastgele orman algoritması örneği.

2.4.7 Naive Bayes Sınıflandırıcı

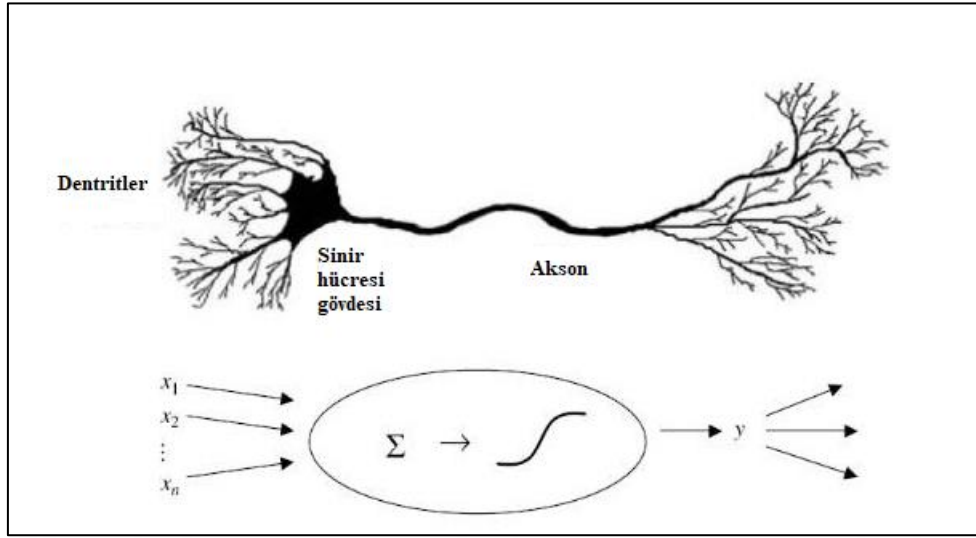
Naive Bayes ikili ve çok sınıflı sınıflandırma problemlerini çözmeye yarar. Bayes teoremini temel alır. Sınıflandırılan her bir özelliğin birbirinden bağımsız olarak sınıflandırılması prensibine bağlı kalır. Bu algorithmada verinin olasılık değeri verinin ilişkilendirildiği sınıfların olasılık değeri hesaplanarak elde edilir ve en yüksek olasılık değerini veren sınıf seçilir. E-posta kutusuna gelen bir e-postanın hangi kategoriye (spam ya da normal) ait olduğuna karar verilmesi bu algoritmalarla yapılabilir (Şekil 2.22). Az bir eğitim veri setiyle başarılı sonuçlar elde edilebilir [64, 65].



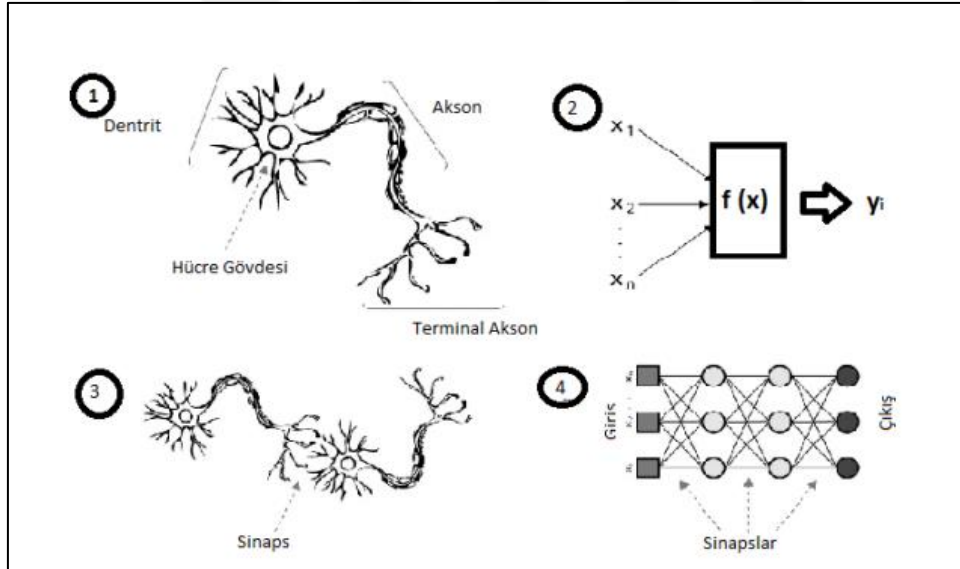
Şekil 2.22: Naive bayes sınıflandırıcı örneği.

2.4.5. Yapay Sinir Ağları

Yapay sinir ağları biyolojik nöron hücrelerinin ve bu hücreler arasındaki bağlantıların modellendiği algoritmalarıdır (Şekil 2.23). Özellikle görüntü sınıflandırma problemlerinde kullanılır. Yapay sinir ağlarında giriş katmanı, ara katmanlar ve çıkış katmanı şeklinde 3 katman bulunmaktadır. Bir katmandaki sinir düğümleri diğer katmanlardaki bütün sinir düğümlerine bağlıdır (Şekil 2.24). Katman sayısı artırılarak daha derin bir sinir ağı yaratılabilir. Yapay sinir ağlarında 3 tip fonksiyon vardır. Hata fonksiyonu (error function) elde edilen çıktıların doğruluğunu denetler. Araştırma fonksiyonu (search function) hataları minimize edecek değişiklikleri araştırır. Güncelleme fonksiyonu (update function) araştırma fonksiyonunun önerdiği değişikliklerin nasıl yapılacağını belirler. Bu süreçler ardışık tekrarlarla yapılır (iterasyon) [66].



Şekil 2.23: Yapay sinir hücresi örneği.



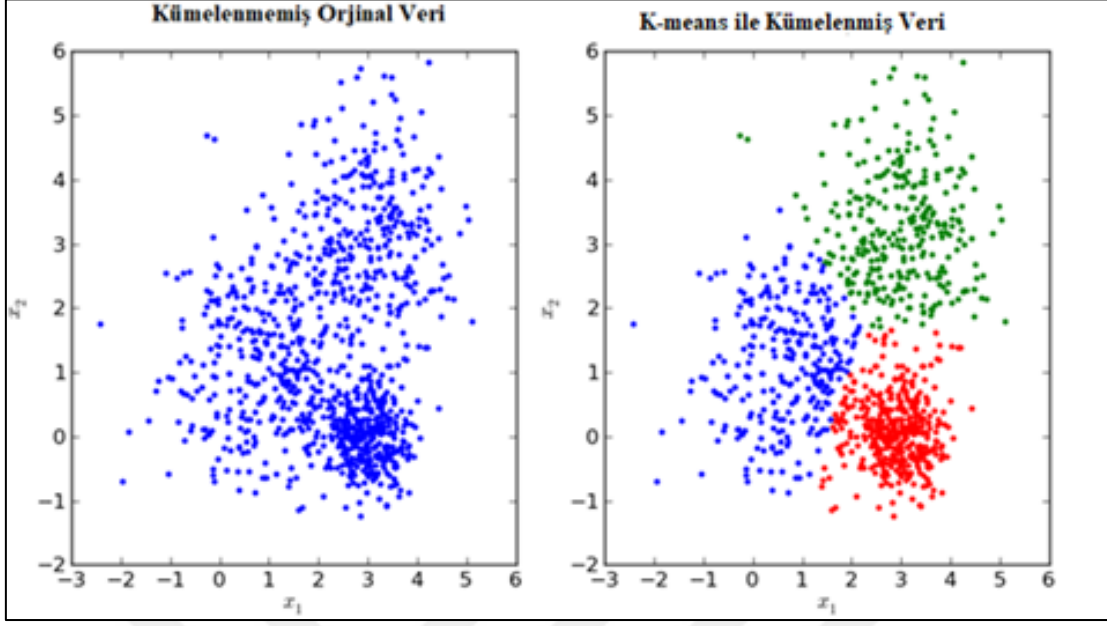
Şekil 2.24: Yapay sinir ağlarının birbirine bağlanması.

2.4.2. Denetimsiz Öğrenme

Eğer bir programlayıcı veri setleri hakkında anlaşılır bir bilgiye sahip değilse ve verileri etiketleyemez ve eğitim seti olarak kullanamaz. Bu durumda algoritmadan veriler arasındaki benzerlikleri ve farklılıkları kendisinin tanımlaması ve keşfetmesi beklenir. Makine bir öğretmen vasıtasıyla değil kendi gözlem ve denemeleriyle öğrenecektir. Makine ilk olarak var olan örüntüleri belirleyecek ve verileri belirlediği bu örüntülere göre kümeleyecektir. Sistem herhangi bir öğrenme aşaması olmadan verileri kümelemesi durumunda kaldığından veriler arasındaki doğal örüntüleri görmesi beklenmektedir [66]. Denetimsiz öğrenmenin zorlayıcı tarafı örüntü görmek değil anlamlı ve işe yarayan örüntüleri görebilmektir. Sağlık hizmetlerinin kişiye özelleştirilmesini hedefleyen hassas tıp (precision medicine) uygulamalarında sık kullanılmasının sebebi budur. Genetik, çevresel faktörler, kullanılan ilaçlar ve geçirilen hastalıklar arasındaki görülmeyen ilişkiler denetimsiz öğrenme algoritmalarıyla belirlenebilir. Kümeleme, K-ortalama kümeleme (K-means), hiyerarşik kümeleme analizi (**Hierarchical Cluster Analysis**), temel bileşen analizi (Principal Component Analysis, PCA), Gauss Karışım Modeli (Gaussian mixture modelling), Markov rastgele alanı (Markov Random fields), Bulanık C-ortalama (fuzzy C-means) denetimsiz öğrenme algoritmalarına örnek olarak verilebilir [67,68].

2.4.2.1. Kümeleme

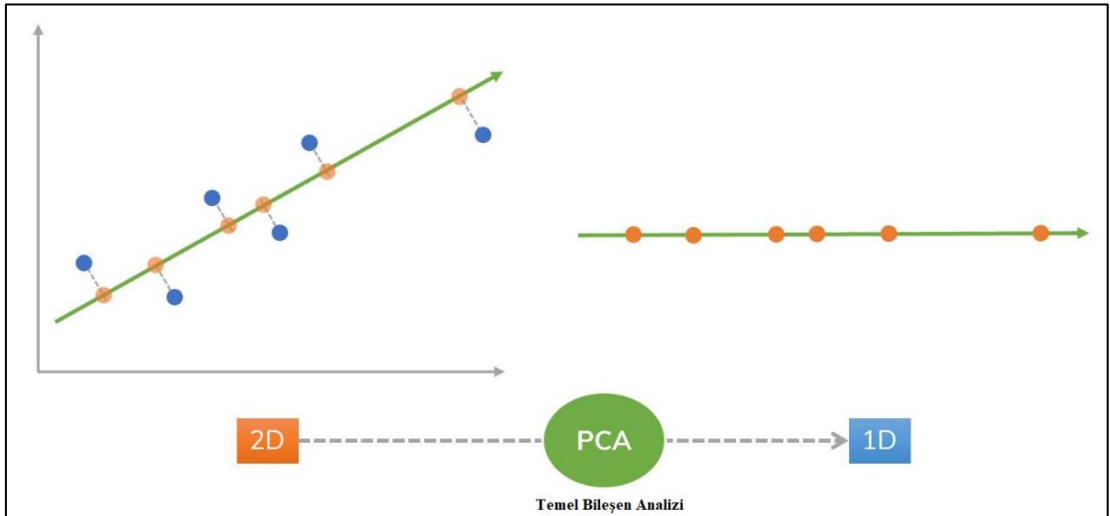
Kümeleme verileri kümelere ayıran denetimsiz makine öğrenmesidir. Kümeleme veriler arasındaki benzerliklere bakılarak yapılır. Hiyerarşik kümeleme, Paylaştırmalı kümeleme (K-means, clara, C-means), model bazlı kümeleme (model-based), yoğunluk bazlı kümeleme (density-based) kümeleme çeşitlerine örnek olarak verilebilir (Şekil 2.25) [69].



Şekil 2.25: Kümeleme algoritması ile verilerin sınıflandırılması.

2.4.2.2. Temel Bileşen Analizi (PCA)

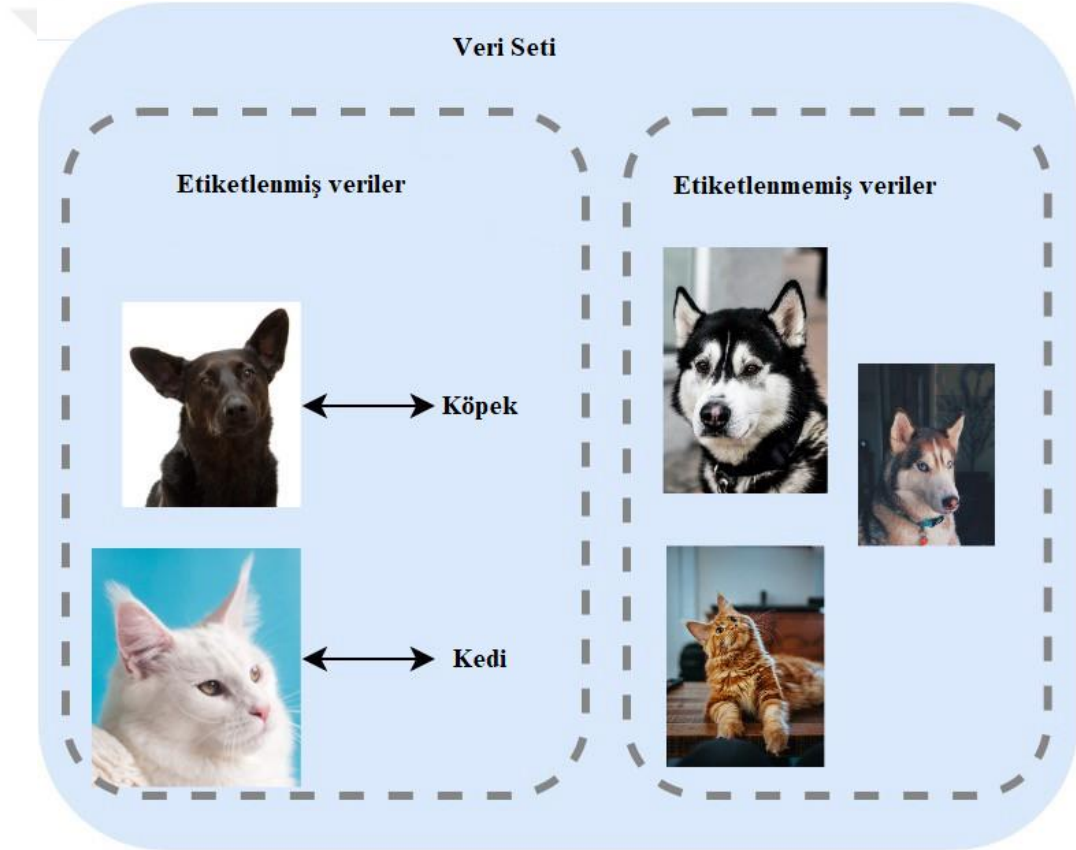
Yüz tanıma, görüntü sıkıştırma alanında kullanılan denetimsiz öğrenme algoritmasıdır. Çok boyutlu verileri daha az boyutlu veri şeklinde düzenleyebilir. Şekil 2.26’ da veriler iki boyuttan tek boyuta sıkıştırılmıştır. Temel bileşen analizi veriler içindeki benzer ve farklı desenleri de tanımlayabilir [70].



Şekil 2.26: Temel bileşen analizi ile verilerin sıkıştırılması.

2.4.3. Yarı Denetimli Öğrenme

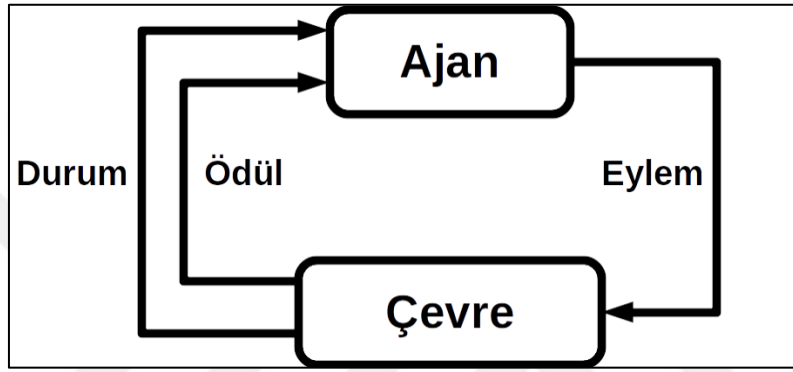
Yarı denetimli öğrenmede algoritmaya bir miktar öğrenme veri seti verilir. Algoritma az miktarda etiketlenmiş veri ve büyük ölçüde etiketlenmemiş veriler ile öğrenir. Bir sınıflandırma problemini ele alalım, köpek ve kedilerin sınıflandırılacağı bir algoritmaya sadece bir cins kedi ve köpek öğrenme seti olarak verilir (Şekil 2.27). Farklı cinsleri algoritma kendisi sınıflandırabilir. Bu etkili bir öğrenme yöntemidir. Yarı denetimli öğrenme algoritmaları hem denetimli hem de denetimsiz algoritmaların özelliklerini gösterir [71].



Şekil 2.27: Yarı denetimli öğrenme algoritması ile sınıflandırma.

2.4.5. Pekiştirmeli Öğrenme

Pekiştirmeli öğrenmede öğrenme veri seti algoritmanın amacına ve kendi motivasyonuna bağlı olarak verilir. Bir ödül mekanizması gibi düşünülebilir. Öğrenen makineye ‘ajan’ adı verilir. Makine karşılaştığı durumlara tepki verdikçe bir ödül sinyali alır. Makine bu aldığı ödül puanı maksimuma çıkarmak için uğraşır (Şekil 2.28) [72].



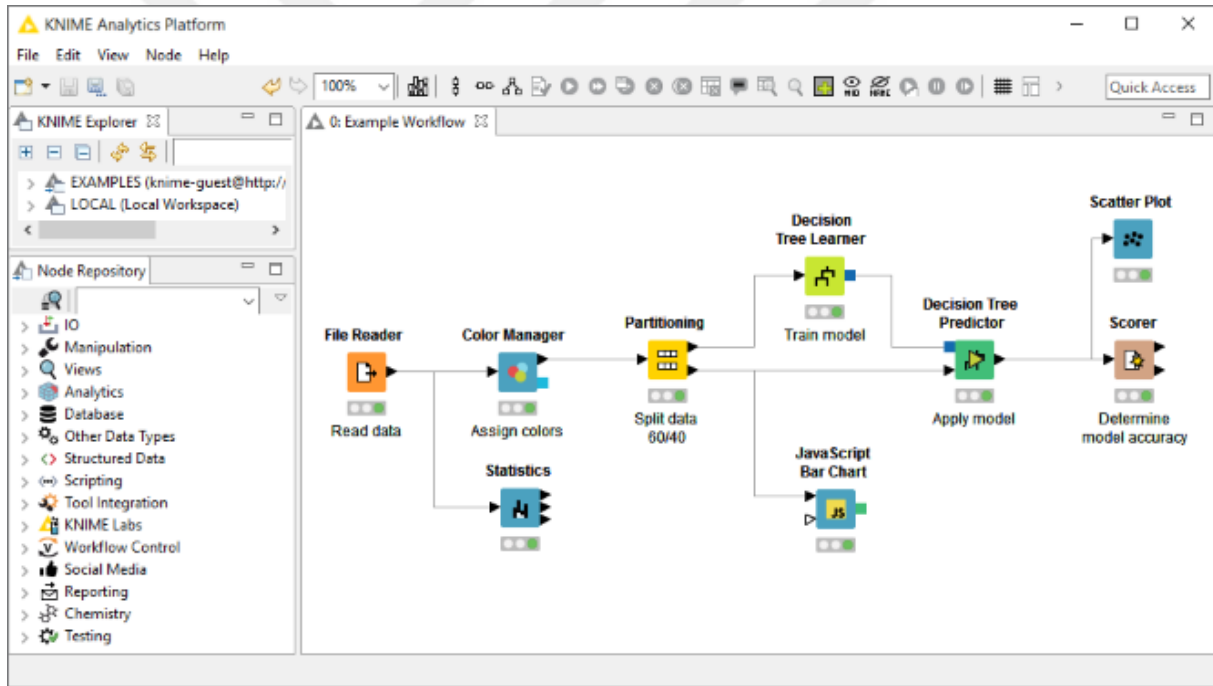
Şekil 2.28: Pekiştirmeli öğrenme algoritması.

Markov karar süreci denilen bir yöntem uygulanır. Markov süreci algılama, eylem ve hedef basamaklarını içerir. Ajan aldığı ödülü maksimuma çıkarmak için geçmişte denediği ve pozitif ödül aldığı davranışları seçmelidir.

Denetimli-denetimsiz ve pekiştirmeli öğrenme yöntemleri birçok alanda başarıyla uygulanmaktadır. Denetimli öğrenme algoritmasını kitap okuyarak öğrenen bir çocuğa, denetimsiz öğrenme algoritmasını keşifler yoluyla deneyimleyerek öğrenen bir çocuğa benzetilebilir. Pekiştirmeli öğrenme ise köpeklerin eğitilerek öğrenmesine benzer.

Makine öğrenmesi günümüzde strateji oyunlarında, otonom araçlarda, askeri simülasyonlarda, görüntü-ses-hareket algılamada, veri analizi ve tahmin gereken birçok alanda başarıyla uygulanmaktadır. Sağlık alanında henüz aktif olarak kullanılmamakla birlikte, özellikle hastalıkların tanısını ve karar verme süreçlerini kolaylaştırmak amacıyla klinikte etkin şekilde kullanılabileceğine dair birçok araştırma bulunmaktadır [73].

Makine öğrenmesi algoritmaları oldukça karmaşık ve anlaşılması zor konulardır. Kompleks problemleri çözmedeki başarısı birçok farklı sektörde kullanılabilme potansiyelini ortaya koymaktadır. Ancak kodlama bilgisi olmayan araştırmacıların bu algoritmaları kolaylıkla uygulayabilmesi zordur. Bu yüzden makine öğrenmesi algoritmalarının uygulanabileceği anlaşılır ve basit platformlara ihtiyaç duyulmaktadır. KNİME platformu (Konstanz Bilgi Madencisi, Konstanz Information Miner) bu amaçla 2004 yılında Almanya'nın Konstanz şehrindeki Konstanz Üniversitesinde geliştirilmeye başlanmıştır (Şekil 2.29). Modüller veri hattı yardımıyla verileri düzenlemeye, işlemeye ve bu verilere ileri makine öğrenme algoritmalarını kolaylıkla uygulamaya imkân sağlayan bu platform, düğümler (nodes) yardımıyla kodlama gerekmeksizin veriler birbirleriyle ilişkilendirilebilir, her düğümün sonucu ayrı ayrı görüntülenebilir ve kompleks algoritmalar uygulanabilir [74].



Şekil 2.29: KNİME analitik platformu.

Bu tez çalışması kapsamında KNİME platformu kullanılmış, bu platform vasıtasıyla farklı makine öğrenmesi algoritmaları uygulanarak çölyak hastalığının tanısında kullanılan serolojik testlerin etkinliği değerlendiren bir meta analiz çalışması bu gerçekleştirilmiştir.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1.Verilerin elde edilmesi

Bu tez çalışmasında Pubmed, Embase, Medline, Cochrane gibi data bankaları kullanılarak çölyak hastalığının tanısında kullanılan serolojik testleri içeren ilgili literatür taranmıştır. Bu taramaya 1959-2022 yılları arasında yapılan ve İngilizce olarak yayınlanan tüm çalışmalar dahil edilmiştir. Anahtar kelime olarak “**çölyak hastalığı, çölyak hastalığı ve serolojik testler, çölyak hastalığı ve serolojik testlerinin doğruluğu, çölyak hastalığı ve serolojik testler ve duyarlılık, çölyak hastalığı ve serolojik testler ve özgüllük** gibi anahtar kelimeler kullanılmıştır. 7463 makale arasından 844 tanesi serolojik testleri değerlendirmektedir. Bu çalışmalardan 316 tanesi bu testlerin tanısal doğruluk parametreleriyle ile ilgilenmektedir. Bu makalelerin 34 tanesi, testlerin duyarlılık ve özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerlerini içermektedir ve tam metindir (Şekil 3.1, Şekil 3.2, Şekil 3.3 ve Şekil 3.4).

No	Makale	Yazar	Yılı
1	Performance of Serology Assays for Diagnosing Celiac Disease in a Clinical Setting	Parizade ve ark.	2009
2	Performance of Antibodies against Tissue Transglutaminase for the Diagnosis of Celiac Disease: Meta-Analysis	Zintrazas ve ark.	2006
3	Celiac disease: diagnostic criteria in progress	Volta ve ark.	2011
4	Efficacy Study of Anti-Endomysium Antibodies for Celiac Disease Diagnosis: A Retrospective Study in a Spanish Pediatric Population	Roca ve ark.	2019
5	Comparative Usefulness of Deamidated Gliadin Antibodies in the Diagnosis of Celiac Disease	Rashtak ve ark.	2008
6	Evaluation of the Correlation Between tTG-IgA Titer and duodenal Biopsy Findings in Children With Suspected Celiac Disease	Aldagli ve ark.	2015
7	Celiac Disease in Adult Patients: Specific Autoantibodies in the Diagnosis, Monitoring, and Screening	Tirgoni ve ark.	2014
8	Clinical utility of quantitative multi-antibody Polychex immunoassays in the diagnosis of coeliac disease	Konopka ve ark.	2016
9	Quality not quantity for transglutaminase antibody 2: the performance of an endomysial and tissue transglutaminase test in screening coeliac disease remains stable over time	Sallow ve ark.	2012
10	Evaluation of Multiple Diagnostic Indicators in Comparison to the intestinal Biopsy as the Golden Standard in Diagnosing Celiac Disease in Children	Hollen ve ark.	2016

Şekil 3.1: Literatür taramasından sonra meta analize dahil edilen çalışmalar 1.kısım.

11	Serological testing for celiac disease in adults	Schyum ve ark.	2013
12	Pre-endoscopy serological testing for coeliac disease: evaluation of a clinical decision tool	Hopper ve ark.	2007
13	A comparison of 13 guinea pig and human anti-tissue transglutaminase antibody ELISA kits	Wong ve ark.	2002
14	Comparative Accuracy of Diagnostic Tests for Celiac Disease	Seehusen A.	2017
15	Diagnostic Accuracy of a Point-of-Care Test for Celiac Disease Antibody Screening among Infertile Patients	Grode ve ark.	2019
16	Assessment of a Test for the Screening and Diagnosis of Celiac Disease	Porcelli ve ark.	2016
17	Diagnostic Accuracy of IgA anti-Tissue Transglutaminase in Patients Suspected of Having Coeliac Disease in Iran	Emami ve ark.	2008

Şekil 3.2: Literatür taramasından sonra meta analize dahil edilen çalışmalar 2.kısım.

18	Accuracy of a no-biopsy approach for the diagnosis of coeliac disease across different adult cohorts	Penny ve ark.	2022
19	Clinical Utility of Serologic Testing for Celiac Disease in Ontario	Medical Advisory	2010
20	Coeliac Disease Screening in Children: Assessment of a Novel Anti-Gliadin Antibody Assay	Leach ve ark.	2008
21	A new algorithm for the diagnosis of celiac disease	Rosenberg ve ark.	2011
22	Is the Diagnosis of Celiac Disease Possible Without Intestinal Biopsy?	Shomaf ve ark.	2017
23	Predictive value of serological tests in the diagnosis of celiac disease	Carroccio ve ark.	2002
24	Celiac disease: a comprehensive current review	Caio ve ark.	2019
25	Comparison of non-invasive tests with invasive tests in the diagnosis of celiac disease	Gülseren ve ark.	2018
26	Validation of Antibody-Based Strategies for Diagnosis of Pediatric Celiac Disease Without Biopsy	Wolf ve ark.	2017

Şekil 3.3: Literatür taramasından sonra meta analize dahil edilen çalışmalar 3.kısım.

27	Identification of Pediatric Patients With Celiac Disease Based on Serology and a Classification and Regression Tree Analysis	Ermarth, ve ark.	2017
28	Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children	Giersiepe n ve ark.	2012
29	A Comparison of Human Tissue Transglutaminase Antibodies With Antigliadin and Antiendomysium Antibodies	Baudon ve ark.	2004
30	Effectiveness of antigliadin antibodies as a screening test for celiac disease in children	Chartrand ve ark.	1997
31	Comparative Evaluation of Serologic Tests for Celiac Disease: A European Initiative Toward Standardization	Anderson ve ark.	2000
32	Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: Is biopsy avoidable?	Sugai ve ark.	2010
33	PrediKtive value for coeliac disease of antibodies to gliadin, endomysium, and jejunum in patients attending for jejunal biopsy	McMillan , ve ark.	1991
34	Immunological diagnosis of childhood coeliac disease: comparison between antigliadin, antireticulin and antiendomysial antibodies	Lerner ve ark.	1994

Şekil 3.4: Literatür taramasından sonra meta analize dahil edilen çalışmalar 4.kısım.

3.2.Verilerin Dahil edilmesi/Dışlanması

Verilerin değerlendirilmesi aşamasında kullanılacak dahil etme kriterleri aşağıda belirtildiği şekilde düzenlenmiştir.

- Hastalıkla uyumlu semptomları olan, henüz tanı konmamış ve tedavi edilmemiş yetişkin ve çocuklardan oluşan hastalar seçilmiştir.
- Çölyak hastalığının tanısında kullanılan serolojik testlerin hem sensitivite hem spesifitesini değerlendiren tanı doğruluğu çalışmaları dahil edilmiştir.
- Çalışma popülasyonu çölyak hastalığı ile uyumlu semptomları olan tedavi edilmemiş hastalardan oluşan çalışmalar dahil edilmiştir.
- Serolojik testlerin değerlendirildiği ve ince bağırsak biyopsisinin altın standart olarak kullanıldığı çalışmalar dahil edilmiştir.

- Sistematik derlemeler, meta analizler, randomize kontrollü çalışmalar, retrospektif kohort çalışmaları dahil edilmiştir.
- İnsan deneyleri dahil edilmiştir.
- En az 20 hastadan oluşan çalışmalar dahil edilmiştir.
- 1959-2022 yılları arasındaki çalışmalar dahil edilmiştir.
- Serolojik testlerden bir referans aralığı belirten çalışmalar dahil edilmiştir.
- İnce bağırsak biyopsisi prosedürünün açıkça anlatıldığı (Her hasta için kaç adet biyopsi alındığı ve biyopsilerin lokasyonunun açıkça belirtildiği) çalışmalar dahil edilmiştir.
- İngilizce kaynaklar dahil edilmiştir.

Verilerin elde edilmesi aşamasında kullanılacak dışlama kriterleri aşağıda belirtildiği şekilde düzenlenmiştir.

- Genel asemptomatik popülasyon tarama çalışmaları dışlanmıştır.
- Evde ya da doktorların ofisinde uygulanan hızlı tanı kitlerini değerlendiren çalışmalar dışlanmıştır.
- Genetik test, kapsül endoskopi, push enteroskopi gibi tanı yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalar dışlanmıştır.
- Editöryal çalışmalar dışlanmıştır.
- Testler için referans aralığı vermeyen çalışmalar dışlanmıştır.

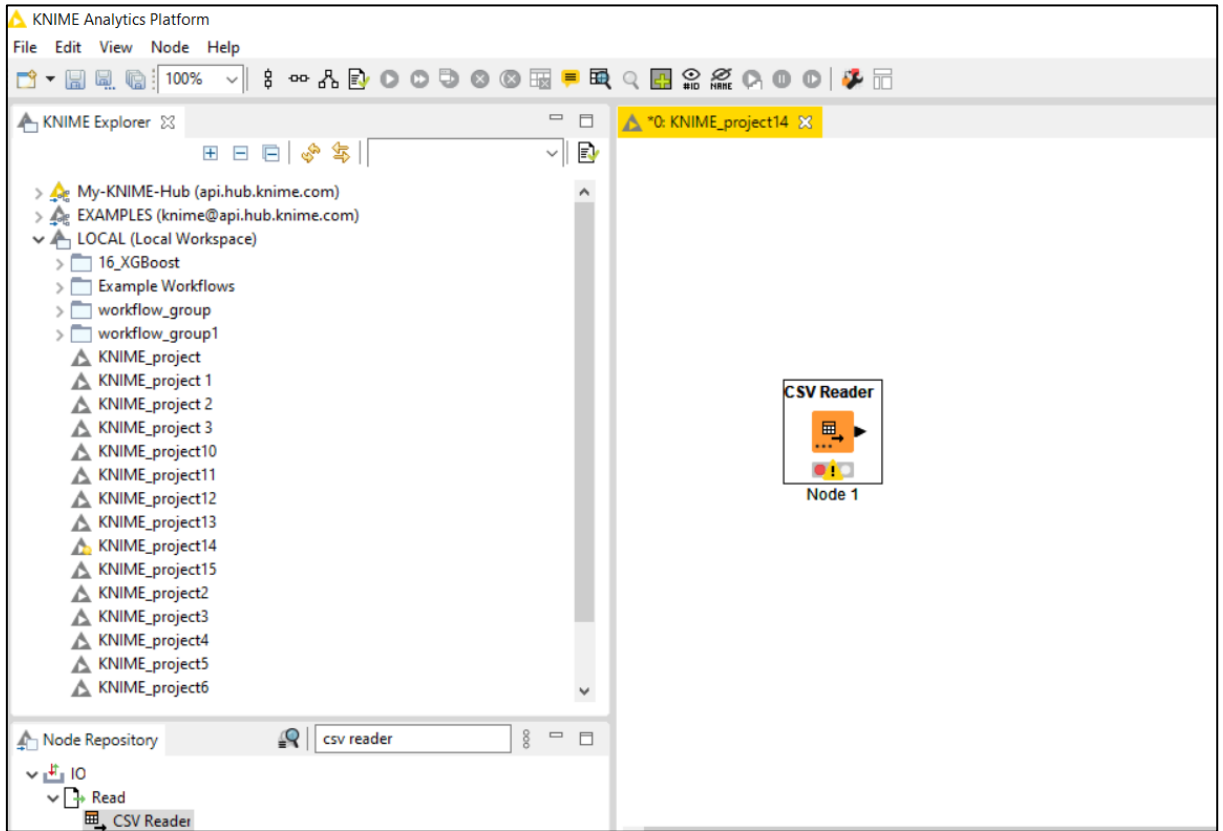
Literatür taraması bittiğinde bütün makaleler dahil etme ve dışlama kriterleri çerçevesinde değerlendirilmiştir. Bu aşamada elde edilen verilerin kalitesinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Tanı doğruluğu çalışmaları için özel tasarlanmış kalite kontrol araçları bulunmaktadır. Bu araçlardan en yaygın kullanılanları STARD (Standart for Reporting Diagnostic Accuracy Studies) ve QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) 'dir. Bu tez çalışması kapsamında elde verilerin kalitesi STARD kriterlerine göre gözden geçirilmiştir (Şekil 3.5).

Bölüm ve Konu	No	Madde	Sayfa Numarası
BAŞLIK veya ÖZET			
	1	En az bir doğruluk ölçüsü (duyarlılık, seçicilik, pozitif-negatif tahmin değerler veya İşlem Karakteristiği Eğrisi (ROC) altında kalan alan (AUC) vb.) kullanarak çalışmanın bir tanı doğruluğu çalışması olarak tanımlanması	
ÖZET			
	2	Çalışma tasarımı, yöntemler, bulgular ve sonuçların yapılandırılmış özeti (bk. STARD Özetler)	
GİRİŞ			
	3	Tanı testinin klinik rolünü ve tasarlanma amacını içeren bilimsel ve klinik arka plan	
	4	Çalışmanın amacı ve hipotezler	
YÖNTEMLER			
Çalışma tasarımı	5	Veri toplama sürecinin indeks test (tanı testi) ve referans standart test (altın standart test) uygulanmadan önce mi (prospektif) yoksa sonra mı (retrospektif) planlanmış olduğu	
Katılımcılar	6	Dâhil etme kriterleri	
	7	Potansiyel olarak uygun bulunan katılımcıların nelerle dayanarak çalışmaya dahil edildiği (belirtiler, önceki test sonuçları, anamnez bilgisi)	
	8	Potansiyel olarak uygun bulunan katılımcıların nerede ve ne zaman seçildiği (ortam, konum, tarih bilgisi)	
	9	Katılımcıların araştırmaya seçilme yöntemi (ardışık, rastgele veya ulaşma uygunluklarına göre)	
Test yöntemleri	10a	Tekrar edilebilirliği sağlamak için tanı testinin ayrıntılı açıklaması	
	10b	Tekrar edilebilirliği sağlamak için referans standart testin ayrıntılı açıklaması	
	11	Referans standart testin seçilmesinin gerekçesi (alternatifleri olması durumunda)	
	12a	Araştırmadan önce belirlenmiş, tanı testi sonucu için pozitifliği gösteren eşik değerlerin ve tanı kategorilerinin tanımı	
	12b	Araştırmadan önce belirlenmiş, referans standart test sonucu için pozitifliği gösteren eşik değerlerinin ve tanı kategorilerinin tanımı	
	13a	Tanı testi uygulayan/değerlendirenlerin referans standart test sonuçlarına veya deneklere ait klinik bilgiye sahip olup olmadıkları	
	13b	Referans standart testi uygulayan/değerlendirenlerin tanı test sonuçlarına veya deneklere ait klinik bilgiye sahip olup olmadıkları	
Analizler	14	Tanı doğruluğu ölçülerinin tahmin edilmesi ve karşılaştırmasında kullanılan yöntemler	
	15	Tanı testi ve referans standart test sonucunda tanıda kararsız kalan olguların nasıl ele alındığı	
	16	Tanı testi ve referans standart test sonuçlarındaki kayıp verilerin nasıl ele alındığı	
	17	Tanı doğruluğunun değişkenliğini belirlemek için analizler (çalışmaya başlamadan önce alt grup analizi planlaması var mı?)	
	18	Hedeflenen örneklem büyüklüğü ve nasıl hesaplandığı	
SONUÇLAR			
Katılımcılar	19	Katılımcılara ilişkin akış diyagramı	
	20	Katılımcıların temel demografik ve klinik özellikleri	
	21a	Hedef koşulu sağlayanlarda hastalık şiddetinin dağılımı	
	21b	Hedef koşulu sağlamayanlarda alternatif tanıların dağılımı	
	22	Tanı testi ile referans standart test uygulamaları arasındaki zaman aralığı ve bu süreçte uygulanan klinik müdahaleler	
Test sonuçları	23	Referans standart testin sonuçlarına göre tanı testinin sonuçlarının (veya dağılımlarının) çapraz tablo ile gösterilmesi	
	24	Tanı doğruluğu kestirimleri ve güvenilirlik değerleri (%95 güven aralıkları gibi)	
	25	Tanı testi veya referans standart testin uygulamasından kaynaklanan yan etkiler	
TARTIŞMA			
	26	Olası yanlışlık kaynakları, istatistiksel belirsizlikler ve genellenebilirlik dâhil olmak üzere çalışmanın kısıtlılıkları	
	27	Tanı testinin amaçlanan kullanımı ve klinik rolünü de içeren uygulamaya yönelik çıkarımlar/öneriler	
DİĞER BİLGİLER			
	28	Kayıt numarası ve kayıt adı	
	29	Çalışma protokolünün tam metnine erişim	
	30	Finansman kaynakları ve diğer destekler; fon sağlayıcıların rolü	

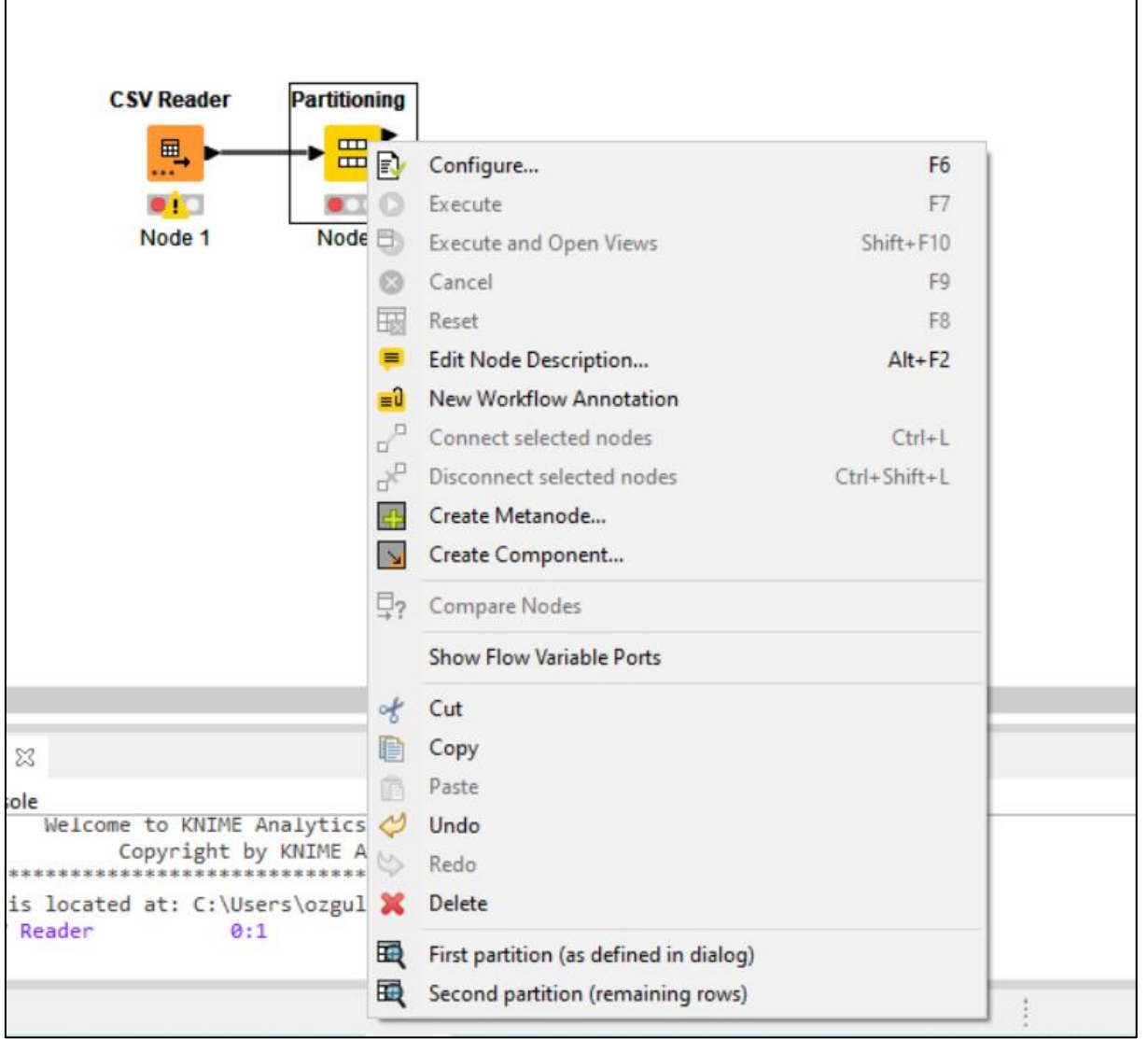
Şekil 3.5. STARD kalite kontrol parametreleri.

3.3 Verilerin KNİME Platformu'na aktarılması ve işlenmesi

KNİME platformu knime.com web sitesinden indirildi ve yüklendi. Platform yüklendikten sonra bir KNİME çalışma penceresi (workflow) açılarak verileri içeren csv dosyasını okumaya CSV okuyucu operatör (CSV reader node) eklendi (Şekil 3.6). 34 çalışmaya ait 80 adet sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerlerin bulunduğu excel çalışma dosyası csv dosyası şeklinde kaydedilmiş ve KNİME platformunun CSV okuyucu operatörü ile platforma aktarılmıştır.

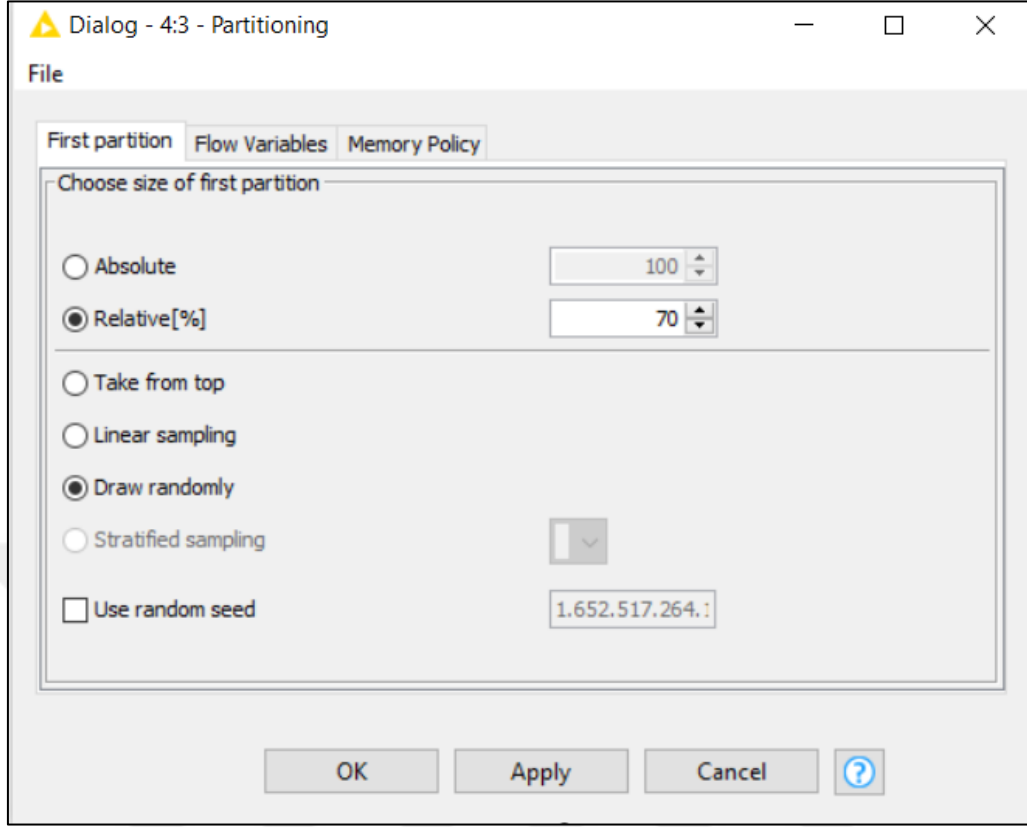


Şekil 3.6. KNIME platformuna dosya okuyucunun aktarılması.



Şekil 3.7: Ayırıştırıcı operatörünün konfigürasyonu.

Ayırıştırıcı (Partitioning) operatörü ile veriler eğitim setleri ve test setleri olarak ayrılmıştır. Operatör ayarları, operatörde sağa tıklanarak konfigüre et seçeneği tıklanarak yapılmaktadır. Verilerin %70' i eğitim seti %30' u test seti olarak belirlenmiştir (Şekil 3.7 ve Şekil 3.8).

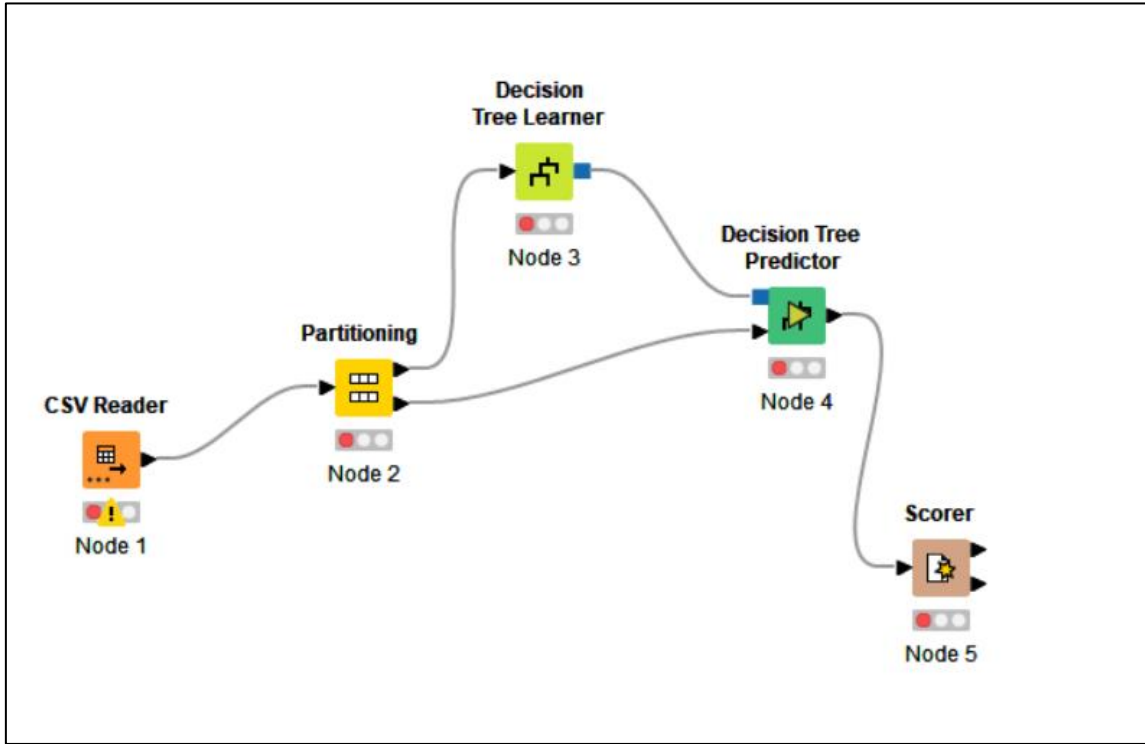


Şekil 3.8: Ayırıştırıcı operatöründe verilerinin test ve öğrenme verilerine ayrılması.

3.4. Verilere Makine Öğrenme Algoritmalarının Uygulanması

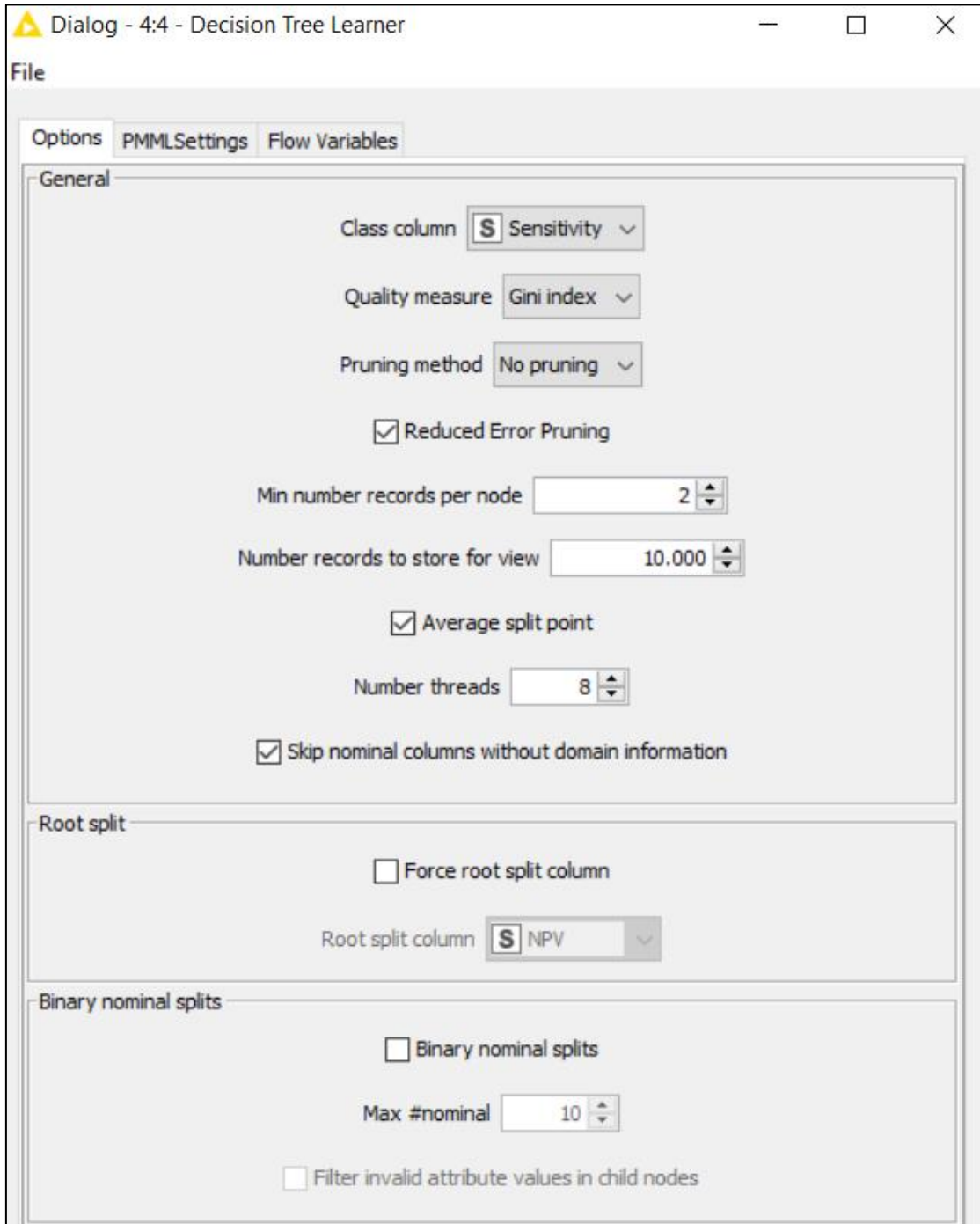
Bu tez kapsamında makine öğrenme algoritmaları kullanmak ve sonuçlarını analizi etmek için ihtiyaç duyulan teknik becerileri kazanmak amacıyla Almanya'nın Forcheim şehrinde bulunan veri bilimi akademisi **educx GmbH** bünyesinde Aralık 2021-Nisan 2022 tarihleri arasında 900 saatlik veri bilimi kursu alınmıştır. Kurs kapsamında Python ve R dilinde programlama ve veri analizi, makine öğrenmesi, yapay sinir ağları, big data ve big data yönetimi modülleri bulunmaktadır.

Bu eğitimlerin ardından Knime Platformu üzerine aktarılan verilere decision tree learner, naive bayes learner, random forest learner, gradient boosted trees learner operatörleri kullanılarak 4 farklı makine öğrenmesi algoritmaları uygulanmasına karar verilmiştir. Şekil 3.9'daki akış şeması her bir algoritma için uygulanmıştır.



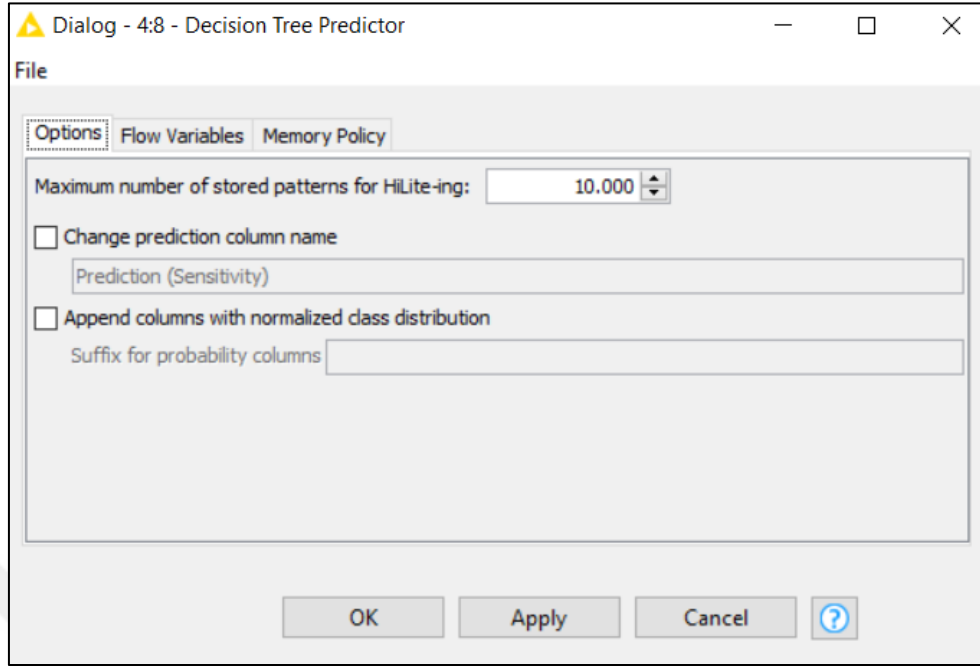
Şekil 3.9: KNİME platformunda operatörlerin birbirlerine bağlanması.

Karar ağacı öğrenme (decision tree learner) operatörü sağa tıklanarak konfigüre edilebilir. Elimizdeki veri seti için regresyon analizi için uygun olduğundan operatör regresyon analizine göre konfigüre edilmiştir. Sensitivite değeri hedef (class column) değeri olarak belirlenerek, algoritmanın sensitivite değerlerini tahmin etmesi sağlanmıştır (Şekil 3.10) .

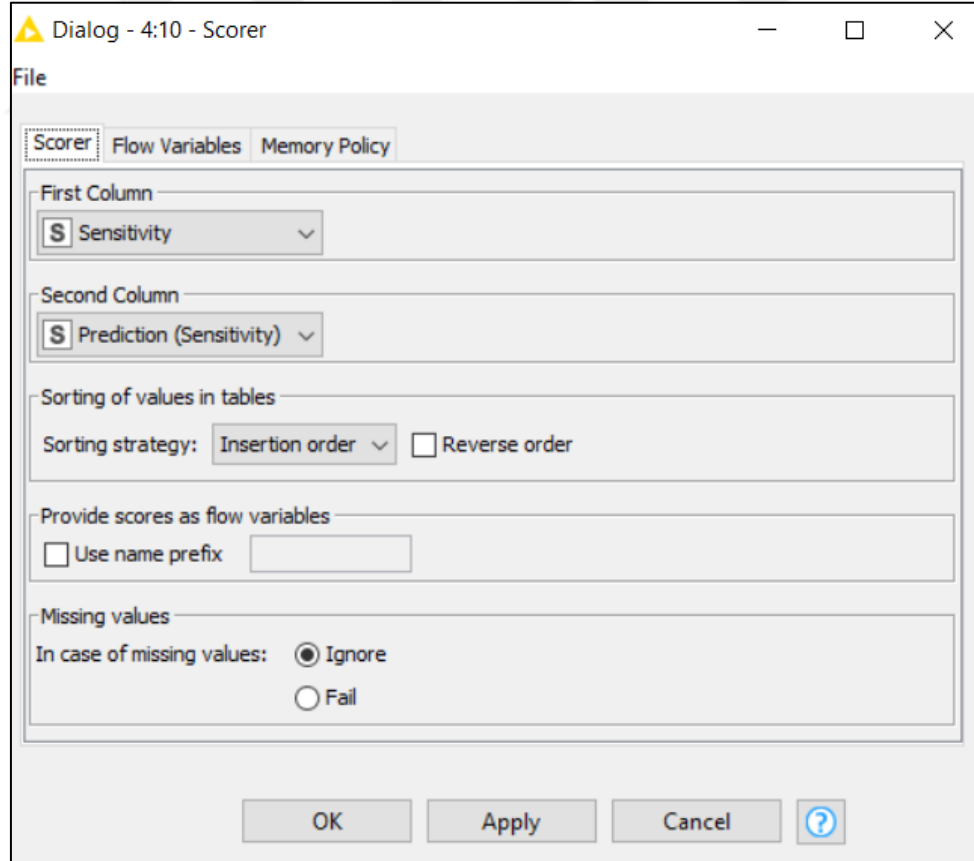


Şekil 3.10: Karar ağacı operatörünün konfigüre edilmesi.

Tahmin edilecek değer 'change prediction column name' seçeneğinden değiştirilerek prediktif değerler ya da spesifisite değeri de tahmin edilebilir (Şekil 3.11 ve Şekil 3.12).

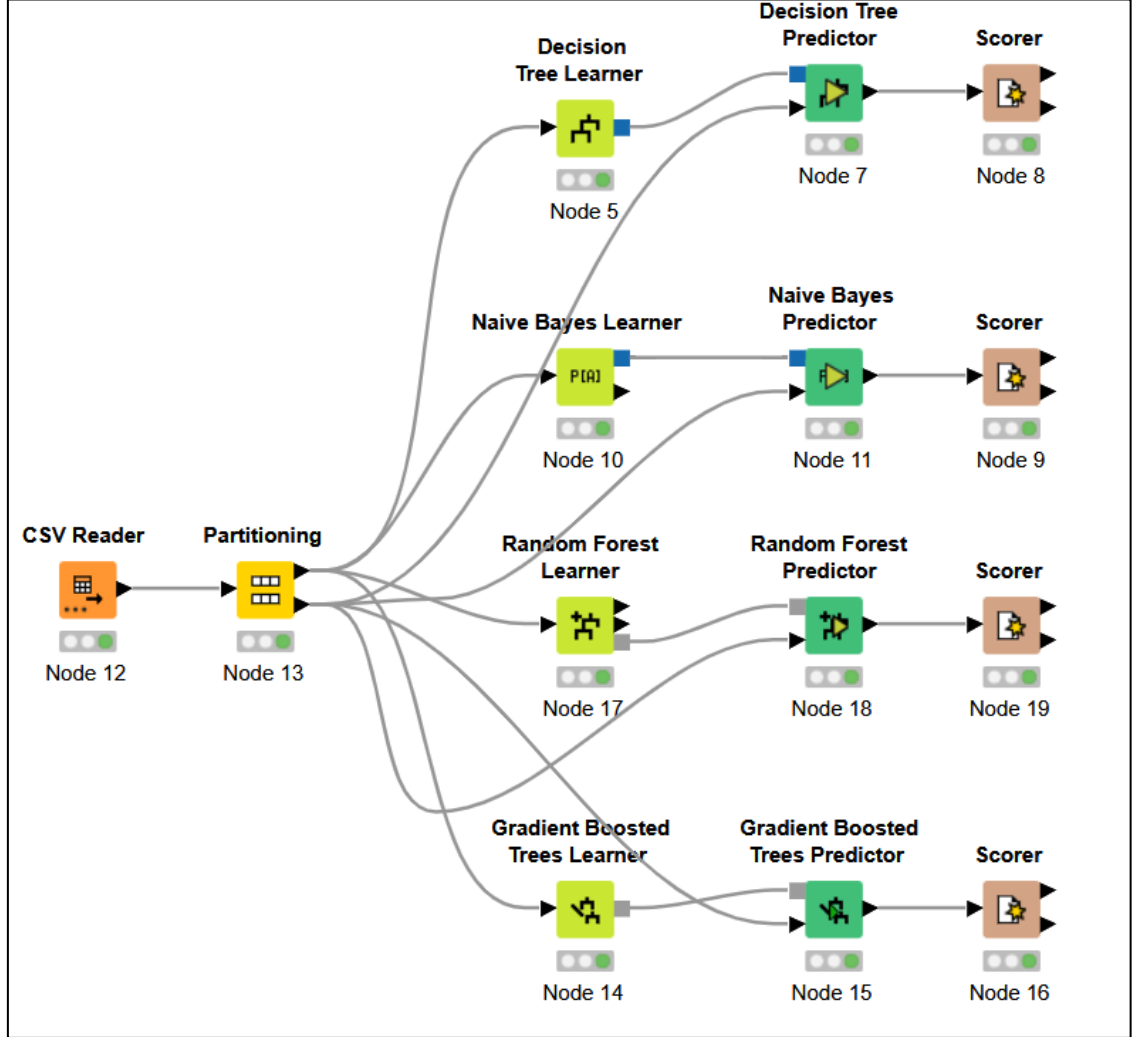


Şekil 3.11: Karar ağaçlarının tahmin operatörünün konfigüre edilmesi.



Şekil 3.12: Karar ağaçlarının skor operatörünün konfigüre edilmesi.

Bütün operatörler birbirine bağlandıktan sonra sistem çalışmaya ve gerekli hesaplamaları yapmaya hazır duruma gelmiştir. Operatörlerin altındaki trafik lambasının kırmızı yanıyor olması operatörün henüz inaktif olduğunu, sarı yanması operatörün aldığı verileri işlemeye hazır olduğunu gösterir. Bütün lambaların yeşil yanması ise verilerin doğru şekilde analiz edildiğini göstermektedir. Tasarlanan sistem doğru şekilde çalışmıştır (Şekil 3.13).



Şekil 3.13: Makine öğrenmesi operatörlerinin birbirine bağlanması.

4. BULGULAR

Bu çalışmada elde ettiğimiz verilere 4 farklı makine öğrenme algoritması uygulanmıştır. İlk olarak literatür taraması sonucunda elde edilen çalışmalara ait sensitivite, spesifisite, PPV ve NPV değerlerini içeren Excel tablosu, KNIME platformunun CSV okuyucu operatörü ile okunmuş ve elde edilen değerler Şekil 4.1, Şekil 4.2 ve Şekil 4.3`de gösterilmiştir.

File Table - 17:7 - CSV Reader				
File Edit Hilite Navigation View				
Table "default" - Rows: 79 Spec - Columns: 4 Properties Flow Variables				
Row ID	S Sensitivity	S Specificity	S PPV	S NPV
Row0	87,1	94,1	95,2	84,4
Row1	91	97	91	97
Row2	93	98,2	93,9	98,5
Row3	95,7	94,3	95,7	94,4
Row4	100	97,7	100	98
Row5	90,1	75	7,7	99,7
Row6	90,1	87,1	27,3	99,4
Row7	89,5	87,5	21,4	99,5
Row8	95,2	93	93,7	96,8
Row9	90,9	90,9	28,6	99,6
Row10	97,9	92,5	89,4	99
Row11	86,8	42,9	3,57	99,3
Row12	98,82	100	95,35	100
Row13	98	38	57	96
Row14	90	54	98,7	12,5
Row15	85	59	98,1	14,2
Row16	100	61	100	98,7
Row17	83	30	95,2	9,5
Row18	92	94	89	96
Row19	76	95	84	92
Row20	76	85	83	79
Row21	76	68	65	79
Row22	95	66	71	94
Row23	91	96,8	91,2	96,8
Row24	98,4	100	95,5	100
Row25	100	95	100	98
Row26	100	81	100	93
Row27	89,3	87,1	90,4	93,4
Row28	90	90	61	98
Row29	96	82	79	97
Row30	99	74	89	96
Row31	99	68	92	95
Row32	99	62	93	94
Row33	100	51	95	92

Şekil 4.1: CSV Dosya okuyucusunun okuduğu veriler 1.kısım.

File Table - 17:7 - CSV Reader

File Edit Hilite Navigation View

Table "default" - Rows: 79 Spec - Columns: 4 Properties Flow Variables

Row ID	S Sensitivity	S Specificity	S PPV	S NPV
Row36	100	19	98	88
Row37	100	21	98	88
Row38	97,4	93,3	90,3	98,2
Row39	97,4	93,8	83,3	100
Row40	95	93	93	95
Row41	95,3	74,2	91	85,2
Row42	100	94	100	94
Row43	99,5	98,3	99,6	98,1
Row44	100	95,7	100	95,9
Row45	99,5	42,9	42,9	99,5
Row46	99,5	73,3	84,6	98,9
Row47	99,1	82,6	73,1	99,5
Row48	98,2	87	66,3	99,5
Row49	100	83,5	82	96,9
Row50	99	79	78,9	99,1
Row51	100	100	100	100
Row52	100	100	100	100
Row53	100	93,7	100	94,4
Row54	100	100	100	100
Row55	94	95,8	93,1	91,6
Row56	64,5	95,3	83,3	88
Row57	87	73	84	77
Row58	96,9	91	94,5	97,2
Row59	97,04	90,24	88,1	97,62
Row60	80,7	96,9	66	98,5
Row61	81,9	90,6	65,9	95,8
Row62	89,2	90,6	76,3	96,1
Row63	95,2	75,2	85,7	90,8
Row64	87	66	58	95
Row65	98,5	84,4	98,2	86,8

Şekil 4.2: CSV dosya okuyucusunun okuduğu veriler 2.kısım.

File Table - 18:1 - CSV Reader

File Edit Hilite Navigation View

Table "default" - Rows: 81 Spec - Columns: 4 Properties Flow Variables

Row ID	S Sensitivity	S Specificity	S PPV	S NPV
Row66	94,2	76,9	92,9	70,7
Row67	93	29	42	89
Row68	93	13	25	86
Row69	99,1	60	94,7	90,5
Row70	99,1	25	80	90,5
Row71	90	93,3	70	98,1
Row72	90	50	40	92,8
Row73	96	89	97	87
Row74	98	91	92	98
Row75	93	53	73	86
Row76	98	79	79	98
Row77	94	52	87	74
Row78	92	80	67	96
Row79	95	93	50	99,5
Row80	87	82	86	83

Şekil 4.3: CSV dosya okuyucusunun okuduğu veriler 3. kısım.

CSV okuyucusu yardımıyla okunan değerler, ayrıştırıcı (Partitioning) operatörü ile veriler eğitim setleri ve test setleri olarak ayrılmıştır. Bu setler, makine öğrenme algoritmasını uygulayan operatörlere bağlanmıştır. Makine algoritması operatörleri öğrenme ve tahmin operatörü olmak üzere iki çeşittir. Konfigüre edildikten sonra, veri setlerimiz vasıtasıyla öğrenen algoritmalar, tahmin operatörleriyle hedeflenen sensitivite değerlerini tahmin etmişlerdir. Bu operatörlerden yüksek verimle tahminde bulunan karar ağacı tahmin operatöründe sağa tıklanarak 'classified data' seçeneğinden yapılan tahminler prediction kolonunda görüntülenebilir (Şekil 4.4).

Classified Data - 4:8 - Decision Tree Predictor					
File Edit Hilite Navigation View					
Table "default" - Rows: 67 Spec - Columns: 5 Properties Flow Variables					
Row ID	S Sensitivity	S Specificity	S PPV	S NPV	S Predict...
Row0	87.1	94.1	95.2	84.4	87.1
Row1	91.0	97.0	91.0	97.0	91.0
Row2	93.0	98.2	93.9	98.5	93.0
Row3	95.7	94.3	95.7	94.4	95.7
Row4	100.0	97.7	100.0	98.0	100.0
Row5	90.1	75.0	7.7	99.7	90.1
Row6	90.1	87.1	27.3	99.4	90.1
Row7	89.5	87.5	21.4	99.5	89.5
Row8	95.2	93.0	93.7	96.8	95.2
Row10	97.9	92.5	89.4	99.0	97.9
Row11	86.8	42.9	3.57	99.3	86.8
Row12	98.82	100.0	95.35	100.0	98.82
Row13	98.0	38.0	57.0	96.0	98.0
Row14	90.0	54.0	98.7	12.5	90.0
Row15	85.0	59.0	98.1	14.2	85.0
Row16	100.0	61.0	100.0	98.7	100.0
Row17	83.0	30.0	95.2	9.5	87.1
Row18	92.0	94.0	89.0	96.0	92.0
Row20	76.0	85.0	83.0	79.0	76.0
Row21	76.0	68.0	65.0	79.0	76.0
Row22	95.0	66.0	71.0	94.0	95.0
Row23	91.0	96.8	91.2	96.8	91.0
Row24	98.4	100.0	95.5	100.0	98.4
Row25	100.0	95.0	100.0	98.0	100.0
Row26	100.0	81.0	100.0	93.0	100.0
Row29	96.0	82.0	79.0	97.0	98.0

Şekil 4.4: Karar ağaçları tahmin operatörünün sonuçları.

Sensitivite değerlerini karar ağacı tahmin operatörü %88 verimle hesaplarken, naive bayes tahmin operatörü %70, rastgele orman tahmin operatörü %100 ve gradient boosted ağaç tahmin operatörü %71 verimle (accuracy) hesaplamıştır.

Karar ağacı tahmin operatörü için kappa değeri 0.87'dir. Hedeflenen 80 sensitivite değerinin 71 tanesini doğru tahmin etmiştir. 9 değeri ise yanlış tahmin etmiştir. Hata oranı 0.11'dir. Verimi ise 0.88 'dir (Şekil 4.5).

Name	Value
d Cohen's kappa	0.8790525785318326
i #False	9
i #Correct	71
d Error	0.1125
d Accuracy	0.8875
s knime.workspace	C:\Users\ozgul\knime-workspace

Şekil 4.5: Karar ağaçları tahmin operatörünün sonuçları.

Naive Bayes tahmin operatörü için kappa değeri 0.67'dir. Hedeflenen 80 sensitivite değerinin 56 tanesini doğru tahmin etmiştir. 24 değeri ise yanlış tahmin etmiştir. Hata oranı 0.30'dur. Verimi ise 0.70'tir (Şekil 4.6).

Name	Value
d Cohen's kappa	0.6703862660944205
i #False	24
i #Correct	56
d Error	0.3
d Accuracy	0.7
s knime.workspace	C:\Users\ozgul\knime-workspace

Şekil 4.6: Naive Bayes tahmin operatörünün sonuçları.

Rasgele orman tahmin operatörü için kappa değeri 1.00'dir. Hedeflenen 80 sensitivite değerinin 80 tanesini de doğru tahmin etmiştir. Hata oranı 0.0'dır. Verimi ise 1.00'dir (Şekil 4.7).

Name	Value
d Cohen's kappa	1.0
i #False	0
i #Correct	80
d Error	0.0
d Accuracy	1.0
s knime.workspace	C:\Users\ozgul\knime-workspace

Şekil 4.7: Rastgele orman tahmin operatörünün sonuçları.

Gradient boosted tahmin operatörü için kappa değeri 0.68'dir. Hedeflenen 80 sensitivite değerinin 57 tanesini doğru tahmin etmiştir. 23 değeri ise yanlış tahmin etmiştir. Hata oranı 0.29'dur. Verimi ise 0.71'dir (Şekil 4.8).

Name	Value
d Cohen's kappa	0.6871280394490733
i #False	23
i #Correct	57
d Error	0.2875
d Accuracy	0.7125
s knime.workspace	C:\Users\ozgul\knime-workspace

Şekil 4.8: Gradient boosted tahmin operatörünün sonuçları.

Uyguladığımız makine uygulaması algoritmalarının etkinliğini değerlendirmek amacıyla, kullanılan veri setinden NPV ve PPV değeri bilinen iki veri seti için, bu değerler girilmeden random forest algoritması tekrar uygulanmış ve etkinliği değerlendirilmiştir. Random forest algoritması bilinen değeri 98.1 olan NPV değerini 98, bilinen değeri 100 olan ikinci NPV değerini 100 olarak doğru şekilde tahmin etmiştir ve bu değerleri tolere edebilmiştir (Şekil 4.9).

Prediction output - 4:4 - Random Forest Predictor						
File Edit Hilite Navigation View						
Table "default" - Rows: 49 Spec - Columns: 6 Properties Flow Variables						
Row ID	S Sensitivity	S Specificity	S PPV	S NPV	S Predicti...	D Predicti...
Row40	95.0	93.0	93.0	95.0	95.0	0.38
Row41	95.3	74.2	91.0	85.2	97.0	0.16
Row43	99.5	98.3	99.6	98.1	98.1	0.16
Row44	100.0	95.7	100.0	95.9	98.0	0.22
Row46	99.5	73.3	84.6	98.9	98.9	0.1
Row48	98.2	87.0	66.3	99.5	99.5	0.58
Row49	100.0	83.5	82.0	96.9	89.0	0.1
Row50	99.0	79.0	78.9	99.1	99.1	0.09
Row51	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	0.45
Row55	94.0	95.8	93.1	91.6	91.6	0.1
Row56	64.5	95.3	83.3	88.0	88.0	0.33
Row57	87.0	73.0	84.0	77.0	92.0	0.2
Row58	96.9	91.0	94.5	97.2	94.4	0.09
Row60	80.7	96.9	66.0	98.5	98.5	0.54
Row61	81.9	90.6	65.9	95.8	99.5	0.07
Row62	89.2	90.6	76.3	96.1	98.5	0.1
Row64	87.0	66.0	58.0	95.0	95.0	0.39
Row65	98.5	84.4	98.2	86.8	100.0	0.08
Row66	94.2	76.9	92.9	70.7	98.5	0.1
Row67	93.0	29.0	42.0	89.0	89.0	0.37
Row68	90.0	93.3	?	?	98.0	0.13
Row70	100.0	100.0	?	?	100.0	0.38

Şekil 4.9: Random forest tahmin operatörü ile tolere edilen eksik veriler

Tahminlerde kullanılan makine öğrenmesi algoritmalarının etkinliklerini kontrol etmek amacıyla, literatür çalışmalarında elde edilen sensitivite ve spesifisite değerlerini içeren, ancak PPV ve NPV değerlerini içermeyen 12 adet çalışmaya ait veriler karar ağaçları algoritması, rastgele orman algoritması, naive Bayes sınıflandırıcı ve gradient boosting algoritması ile tahmin edilmiştir. Veri seti excel okuyucu operatörü ile KNIME platformuna aktarılmıştır (Şekil 4.9). Hedef değer olarak NPV değeri belirlenmiştir. Algoritmalar eksik olan NPV değerlerini tahmin etmek suretiyle tolere etmiştir. (Şekil 4.9). Naive Bayes operatörünün tahmin sonuçları Şekil 4.10'da gösterilmiştir. Karar ağaçları, gradient boosting, rastgele orman algoritması ve naive Bayes operatörleri 12 eksik verinin hepsini hatasız tahmin etmek suretiyle tolere edebilmiştir (Şekil 4.11).

File Table - 3:6 - Excel Reader				
File Edit Hilite Navigation View				
Table "default" - Rows: 93 Spec - Columns: 4 Properties Flow Variables				
Row ID	D Sensitivity	D Specificity	D PPV	D NPV
Row77	94	52	87	74
Row78	92	80	67	96
Row79	95	93	50	99.5
Row80	87	82	86	83
Row81	89	71	?	?
Row82	57	49	?	?
Row83	92.5	89.2	?	?
Row84	90.1	74.9	?	?
Row85	98	84	?	?
Row86	65.4	65	?	?
Row87	92	91	?	?
Row88	100	96	?	?
Row89	97	96	?	?
Row90	97	96	?	?
Row91	98	100	?	?
Row92	98	94	?	?

Şekil 4.10: Excel okuyucu operatörünün eksik verileri göstermesi.

Output Data - 3:18 - Gradient Boosted Trees Predictor

File Edit Hilite Navigation View

Table "default" - Rows: 14 Spec - Columns: 6 Properties Flow Variables

Row ID	S Sensitivity	S Specificity	S PPV	S NPV	S Predicti...
Row6	90.1	87.1	27.3	99.4	99.4
Row13	98.0	38.0	57.0	96.0	96.0
Row19	76.0	95.0	84.0	92.0	92.0
Row26	100.0	81.0	100.0	93.0	93.0
Row33	100.0	51.0	95.0	92.0	92.0
Row39	97.4	93.8	83.3	100.0	100.0
Row46	99.5	73.3	84.6	98.9	98.9
Row53	100.0	93.7	100.0	94.4	94.4
Row59	97.04	90.24	88.1	97.62	97.62
Row66	94.2	76.9	92.9	70.7	70.7
Row73	96.0	89.0	97.0	87.0	87.0
Row79	95.0	93.0	50.0	99.5	99.5
Row86	65.4	65.0	?	?	92.0
Row91	98.0	100.0	?	?	96.0

Şekil 4.11: 86. ve 91. veri seti için tahmin edilen NPV değerleri.

Name	Value
d Cohen's kappa	1.0
i #False	0
i #Correct	12
d Error	0.0
d Accuracy	1.0
s knime.workspace	C:\Users\ozgul\knime-workspace

Şekil 4.12: Gradient boosting operatörün veri tolerasyon sonuçları.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çölyak hastalığı %1-2 insidans ile toplumda sık görülen otoimmün hastalıklar içerisinde yer almaktadır. Güncel çalışmalar hastalığın toplumda beklenenden çok daha sık oranda bulunduğunu söylemektedir. Özellikle toplum taramaları çalışmalarının sonuçlarına göre çölyak hastalarının sadece %10'u hastalığını bilmektedir; hastaların %80-90'ı ise henüz tanı konmamış çölyak hastasıdır. Hastalığın klinik tablosunun çok çeşitli olması, hastalığın tipik ve atipik belirtilerinin birçok otoimmün hastalıkla ortak olması, hastalığa spesifik bulguların olmayışı, bu yüzden hastalığın hekimlerce akla getirilmemesi tanıyı zorlaştırmaktadır [75].

Hastalığın immün sistemin ile ilişkili oluşu, immün sistem parametrelerinin hastalığın tanı ve tedavisinde kullanılmasına olanak sağlar. Serolojik testlerle, anti-gliadin antikorları (AGA), anti-endomisyum antikorları, anti doku transglutaminaz gibi otoantikorlar ölçülür. Bu testlerin klinikte daha çok IgA formlarına bakılmaktadır. IgA eksikliği olan hastalarda, 2 yaş altı çocuklarda güvenilir sonuçlar vermeyebilir. Testlerin yapılış teknikleri, sonuçlanma süreleri, maliyetleri ve güvenilirlikleri de göz önüne alındığında hastalığın tanısında kullanılan bu testlerin henüz standardize olmadığı görülmektedir. Serolojik testlerin standardizasyonu hastalığın tanı ve tedavisinde başarı oranını artıracaktır. Serolojik testler sadece çölyak hastalığının tanısında değil, birçok hastalığın tanısında önemlidir. Yanlış pozitif testler sonucunda hastalar maliyeti yüksek, hastayı ve hekimi yoran süreçleri takip etmek zorunda kalırken, yanlış negatif testler sonucunda başka kliniklere yönlendirilen hastalar da özellikle kanser gibi ölümcül hastalıklarda tanının gecikmesiyle istenmeyen durumla karşılaşabilirler. Bu yüzden doğru ve etkin serolojik testin seçilmesi klinikteki başarıyı anlamlı derecede artırır. Güncel çalışmalar serolojik testlerin tanısal doğruluğunun ne kadar önemli olduğu görüşünü desteklemektedir [76,77].

Son yıllarda makine öğrenmesi algoritmaları birçok farklı alanda başarıyla uygulanmaktadır. Sağlık alanında sadece klinik uygulamalarda değil epidemiyolojik çalışmalar ve meta analizler gibi teorik çalışmalarda da etkin bir şekilde kullanıma potansiyeline sahiptir. Özellikle meta analiz çalışmalarında problem teşkil eden eksik verilerin tahmini için etkin çözümler sunması bu algoritmalara gösterilen ilgiyi her geçen gün artırmaktadır. Makine öğrenmesi algoritmalarının potansiyel değişkenleri tahmin edebilme gücü, kanıta dayalı tıpta eksik verilerden kaynaklanan boşluğu doldurabilir [78, 79].

Makine öğrenmesi algoritmalarının başarıyla uygulanmasının bu alanda yetişmiş uzman kişilere bağlı olması da önemli bir sorundur. Bu sorunun üstesinden gelmek için kodlama bilgisi gerektirmeyen pratik çözümler sunan platformlara ihtiyaç duyulmaktadır. KNİME analitik platformu makine öğrenme algoritmaların kolaylıkla ve başarıyla uygulanmasına imkân sağlamaktadır. Bu çalışma kapsamında serolojik testlerin tanısal doğruluğunu gösteren parametreler KNİME platformunda farklı makine öğrenmesi algoritmalarıyla tahmin edilmiş, bu farklı makine öğrenmesi algoritmalarının etkinliği değerlendirilmiştir [80].

Makine öğrenmesi algoritmalarını uygulanırken dikkat ve uzmanlık gerektiren aşama, hangi veri setine hangi algoritmanın uygulanacağına karar verilen aşamadır. Veri setini iyi analiz etmek, problemin bir sınıflandırma mı bir tahmin (regresyon analizi) mi olduğuna karar vermek gerekir. Bu tez çalışmasında sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer gibi serolojik testlerin tanısal doğruluk parametrelerini tahmin etmek amaçlanmış olduğundan bu çalışma bir regresyon analizidir. Uygulanan 4 farklı makine öğrenme algoritması, spesifisite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerler gibi birbirinden bağımsız değişkenleri kullanarak hedef olarak belirlenen sensitivite değerini yüksek doğrulukla tahmin edebilmiştir. Regresyon analizleri medikal alanda sıklıkla kullanılmaktadır. Bu anlamda bu çalışmanın bir regresyon analizi olduğu literatür bilgisi ile uyumludur [81].

Karar ağaçları, yapay sinir ağları, lojistik regresyon, naive bayes, K-en yakın komşu algoritmaları, destek vektör makineleri medikal alanda başarıyla uygulanan algoritmalar. Özellikle karar ağaçları kanser çalışmalarında son 20 yıldır başarıyla uygulanmaktadır. Çölyak hastalığında, hastaların ince bağırsak biyopsi sonuçlarını makine öğrenmesi algoritmalarıyla analiz etmek suretiyle hastalığın tanısında hekimleri destekleyici çözümler sunan güncel çalışmalar bulunmaktadır [82].

Destek vektör makineleri karmaşık veri setlerindeki bilinmeyen patternlerini çözmekte çok başarılıdır. Özellikle kanser genomiği alanında başarıyla uygulanmaktadır. Yeni nesil dizileme sonrası elde edilen geniş ölçekli kompleks genomik veri setlerinde gen-gen, gen-çevre etkileşimlerinin tahmin edilmesinde, kanser tiplerine özgü mutasyonların tespitinde, SNP, DNA metilasyonu tespitinde kullanılabilir. Destek vektör makinelerini uygulamak yüksek maliyetli bilgisayarlar gerektirdiğinden ve bu tez çalışması kapsamında elde edilen veri sayısı çok geniş ölçekli olmadığından destek vektör makineleri kullanılmamıştır. Literatürde destek vektör makinelerinin geniş ölçekli karmaşık verilerde uygulanması tavsiye edilmektedir [83].

Karar ağaçları kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarında, hastalıkların tahmininde, hastalar için risk faktörlerinin belirlenmesinde, klinikte operasyonel kararlarda destekleyici olarak sıklıkla kullanılmaktadır [84]. Son yıllarda, karar ağaçlarından bir orman modeli oluşturarak tahminde bulunan algoritmaların, tek başına tahminde bulunan karar ağacı algoritmalarından çok daha verimli sonuçlar ürettiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu tez çalışması kapsamında değerlendirilen ağaç bazlı algoritmalarından karar ağacı (decision tress), rastgele orman (random forest) ve gradient boosting (gradient bossted trees) algoritması mukayese edildiğinde en yüksek etkinliği rastgele orman algoritmasının gösterdiği, %100 verimle tahminde bulunduğu gözükmemektedir. Orman modelinin tek başına kararlar alan ağaç bazlı modellerden daha etkin olduğunu söyleyen literatürü desteklemektedir [85].

Rastgele orman tahmin operatörünün çok yüksek etkinlikte ve verimde sonuçlar üretmesi bazı durumlarda örnek sayısının az olmasına bağlı olarak gerçekleşebilecek olan makinenin aşırı öğrenmesi(overfittig) ya da ezberlemesi olarak da değerlendirilebilir [86]. Ancak rastgele orman algoritmalarının ezberlemesi ihtimali çok düşüktür. Rastgele orman algoritmaları birçok farklı karar ağacının sonucunu yorumlayıp bir tahminde bulunduğu için oldukça özgündür. Düşük de olsa ezberleme riski bulunduğu için, bu tez çalışmasında, en verimli algoritma olarak %100 verimle tahminde bulunduğu halde rastgele orman algoritmasını değil, %89 verimle tahminde bulunan karar ağaçları optimum çözümü sağlamış algoritma olarak kabul edilmiştir.

Gradient boosting algoritmaları karar ağaçları algoritmalarının sonuçlarını gradient descent fonksiyonunu kullanarak iyileştirir. Bu fonksiyonun amacı en düşük hata oranını yakalamaktır. Algoritma hatalı tahminlerden öğrenerek doğru tahmini yapmaya çalışır. Karar ağaçları sayısı ve öğrenme oranı gradient bossted ağaçlarının verimini etkileyen önemli parametrelerdir. Karar ağacı sayısının fazla olması iyi sonuçlar elde etmeyi sağlar, karar ağaçlarının sayısı az ise öğrenme oranının artırılması gerekir. Verilerin ve verilere ait parametrelerin sayısı da sonuçları etkiler. Karar ağacı sayısı az ve öğrenme oranı düşük ise algoritma iyi çalışmaz. Bu tez çalışmasında 0.30 hata oranı ile Gradient boosting algoritması diğer algoritmalarla oranla verimi en düşük algoritmadır. Algoritmanın iyi tahminlerde bulunamamasının sebebi, örnek sayısının az olmasıyla açıklanabilir. Elde ettiğimiz sonuçlar literatürle de örtüşmektedir [87].

Naive bayes algoritmaları medikal problemlerin çözümünde oldukça başarılı sonuçlar üretirler. Bu yüzden problemlerin çözümünde akla ilk gelen algoritmalarlardır. Diğer algoritmalara mukayesen eğitim için daha az veriye ihtiyaç duyar. Küçük veri setleriyle dahi başarılı sonuçlar elde eder. 0.3 hata oranı ile 80 verinin 56 tanesini doğru tahmin edebilmiştir. %70 verimle üçüncü yüksek verimli algoritmadır [88].

Kappa sayısı bir durumu aynı anda değerlendiren gözlemciler arasındaki değerlendirmelerin uyumunu belirler. Kappa sayısı 0 ile +1 arasında değişim gösterir. Tez çalışması kapsamında 4 farklı algoritmanın verimi değerlendirilmiştir. Kappa sayıları rastgele orman algoritması için 1.0, karar ağaçları için 0.87, naive bayes için 0.67 ve gradient boosted ağaçları algoritması için 0.68`dir.Kappa sayıları mukayese edildiğinde en yüksek uyumu rastgele orman algoritması gösterirken, karar ağaçları ikinci yüksek uyumu gösteren algoritmadır. Naive bayes algoritması en düşük uyumu göstermektedir [89] Kappa sayısı değerlendirilen durumların sayısından etkilenir. En iyi değerlendirme sonucu iki durum arasında bir değerlendirme yapıldığında elde edilir. Bu çalışma kapsamında 4 farklı algoritmanın birbiri ile uyumu değerlendirildiği için elde edilen Kappa sayıları beklenenden düşük çıkmıştır. Bu olası bir durumdur ve literatür bu sonuçları desteklemektedir [90].

Çölyak hastalığının immün sistem ile ilişkisini değerlendiren çalışmalar oldukça sınırlıdır. Hastalığın immün sistem ile ilişkisi ya serolojik testlerle ölçülen oto-antikorlar yoluyla ya da immünolojik reaksiyonlarının bir sonucu olarak ince bağırsakta meydana gelen histolojik değişimlerin analiz edilmesi yöntemiyle değerlendirilebilir. İnce bağırsakta meydana gelen histolojik değişimlerin makine öğrenmesi yöntemleriyle değerlendirildiği güncel çalışmalar [91-93] olmasına karşın, çölyak serolojik testlerin doğruluk parametrelerini makine öğrenme algoritmalarını kullanarak tahmin eden herhangi bir çalışma yoktur. Bu yönüyle bu tez çalışması çok özgün bir çalışmadır. Bu çalışma farklı makine öğrenmesi algoritmalarının meta analiz çalışmalarında kullanılması açısından da örnek teşkil etmektedir. Meta analiz çalışmalarında karşılaşılan zorluklardan bir tanesi eksik verilerdir [94]. Bu çalışma, makine öğrenmesi algoritmaları kullanarak eksik verileri tahmin etmek suretiyle, eksik verilerden kaynaklanan sorunların giderilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu çalışma kapsamında, elde edilen veri setlerinden 12 çalışmaya ait eksik NPV değerlerini tahmin etmek amacıyla makine öğrenmesi algoritmaları uygulanmıştır. Uygulanan algoritmalar 12 eksik veriyi tahmin etmek suretiyle tolere etmiştir. Uyguladığımız makine uygulaması algoritmalarının etkinliğini

değerlendirmek amacıyla, kullanılan veri setinden NPV ve PPV değeri bilinen iki veri seti için, bu değerler girilmeden random forest algoritması tekrar uygulanmış ve etkinliği değerlendirilmiştir. Random forest algoritması bilinen NPV değerini doğru şekilde tahmin etmiştir ve bu değerleri tolere edebilmiştir. Bu yönüyle de oldukça özgün bir çalışmadır. Eksik verilerin sorun teşkil ettiği bütün çalışmalarda eksik verileri tolere etmek amacıyla rahatlıkla kullanılabilir.

Bu tez çalışmada farklı makine öğrenmesi algoritmaları kullanarak çölyak serolojik testlerinin immun sistemle ilişkisini gösteren tanısal doğruluk parametreleri tahmin edilmiştir. Karar ağaçları, çölyak tanısında kullanılan testlerin duyarlılık parametrelerini %88,7 doğrulukta tahmin eden en etkili makine öğrenme algoritmasıdır. Bu algoritma kullanılarak tahmin edilen tanısal doğruluk parametrelerinin serolojik testlerin standardizasyonuna katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Çalışmadan elde edilen sonuçlar sadece çölyak hastalığının tanısında değil birçok hastalığın tanısında kullanılan serolojik testlerin duyarlılığının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Özellikle karar ağaçları algoritmaları sadece serolojik testlerin tanısal doğruluğunun değerlendirilmesinde değil klinikte tahmin yürütme gerektiren olgularda rahatlıkla uygulanabilir ve klinikte karar verme aşamasında hata oranını en aza indirmek amacıyla hekimleri destekleyici uygulamalar olarak kullanılabilir. Böylelikle hastalıkların tanısında yeni ve etkili stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- [1]. Schuppan, D., 2000, Current concepts of celiac disease pathogenesis, *Gastroenterology*, 119, 234–242.
- [2]. Dubé, C., Rostom, A., Cranney, A., Saloojee, N., Garritty, C., Sampson, M., Zhang, L., Yazdi, F., Mamaladze, V., Pan, I., Macneil, J., Mack, D., Patel, D., Moher, D., 2005, The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review, *Gastroenterology*, 128, 57–67.
- [3]. Gujral, N., Freeman, H.J., Thomson, A.B., 2012, Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World Journal of Gastroenterology*, 18(42), 6036-6059.
- [4]. Koning, F., 2008, Celiac Disease: Sandwiched Between Innate and Adaptive Immune Responses Induced by Gluten, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 46, 8-9.
- [5]. Fasano, A. and Catassi, C., 2001, Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum, *Gastroenterology*, 120, 636-51.
- [6]. Maki, M. and Collin, P., 1997, Celiac Disease, *Lancet*, 349, 1755-9.
- [7]. Maki, M., Lohi, O., Walker, W.A., Goulet, O., Kleinman, R.E., Sherman, P.M., Shneider, B.L., Sanderson, I.R., 2004, *Pediatric Gastrointestinal Disease*, 4, 932-43.
- [8]. Hill, I.D., 2005, What are the sensitivity and specificity of serological tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations?, *Gastroenterology*, 128, 25-32.
- [9]. Adriaanse, M. and Daniel, A., 2015, Serum Markers in the Clinical Management of Celiac Disease, *Digestive Disease*, 33, 236–243.
- [10]. Bellazzi, R. and Zupan, B., 2008, Predictive data mining in clinical medicine: Current issues and guidelines, *International Journal of Medical Informatics*, 77, 81–97.
- [11]. Yuan, Y. and Little, R., 2009, Meta-Analysis of Studies with Missing Data, *Biometrics*, 65, 487-496.

- [12]. Berthold, M.R., Cebron, N., Dill, F., Gabriel, T.R., Kötter, T., Meinl, T., Ohl, P., Sieb, C., Thiel, K., Wiswedel, B, 2007, KNIME: The Konstanz Information Miner. In *Studies in Classification, Data Analysis, and Knowledge Organization, Heidelberg-Berlin: Springer-Verlag*.
- [13]. Farrell, R. J and Kelly, C.P., 2002, Celiac Sprue, *New England Journal of Medicine*, 346, 180-8.
- [14]. Fasano, A. and Catassi, C., 2005, Coeliac disease in children, *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, 19, 467-78.
- [15]. Hill, I.D., Dirks, M.H., Liptak, G.S., Colletti, R.B., Fasano, A., Guandalini, S., 2002, Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*., 40, 1-19.
- [16]. Cummins, A.G. and Roberts-Thomson, I.C., 2009, Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 24, 1347-51.
- [17]. Ivarsson, A., Persson, L.A., Juto, P., 1999, High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults: a Swedish population-based study, *Journal of Internal Medicine* ,245, 63-8.
- [18]. Barton, S.H., Murray, J. A., 2008, Celiac disease and autoimmunity in the gut and elsewhere, *Gastroenterology Clinics of North America*, 37, 411– 428.
- [19]. Adıgüzel, E., 2018, Siyez buğdayı (*Triticum monococcum*) çölyak hastaları için alternatif olabilir mi?, *Journal of Health Sciences*, 28, 27-32.
- [20]. Assimakopoulos, S.F., Papageorgiou, I, Charonis, A., 2011, Enterocytes' tight junctions: From molecules to diseases, *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 2, 123-137.
- [21]. Jeon, M.K., Klaus, C., Kaemmerer, E., Gassler, N., 2013, Intestinal barrier: Molecular pathways and modifiers, *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 4, 94-99.

- [22]. Dunne, R. M., Byrne, G., Chirido, F.G., Feighery, C., 2020, Celiac disease pathogenesis, *Front Immunology*, 11, 1374.
- [23]. Rewers, M., 2005, Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease?, *Gastroenterology*, 128, 47-51.
- [24]. Adriaanse, M. and Daniel, A., 2015, Serum Markers in the Clinical Management of Celiac Disease, *Digestive Disease*, 33, 236–243.
- [25]. Basso, D., Guariso, G., Fasolo, M., 2006, A new indirect chemiluminescent immunoassay to measure anti-tissue transglutaminase antibodies, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 43, 613-8.
- [26]. Stern, M., 2000, Comparativ evaluation of serologic test for celiac disease: A European initiative toward standardization, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 31,513-9.
- [27]. Dieterich, W., Ehnis, T., Bauer, M.,1997, Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease, *Nature Medicine*, 3, 797-801.
- [28]. Scialom, S., Malamut, G., Meresse, B., 2015, Gastrointestinal Disorder Associated with Olmesartan Mimics Autoimmune Enteropathy, *PLoS One*, 10(6), 1-9.
- [29]. Hopper, D. A., Simon, S., Cross, S.S., David, P., Hurlstone, P.D., 2007, Pre-endoscopy serological testing for coeliac disease:evaluation of a clinical decision tool, *British Medical Journal*, 10, 1136.
- [30]. Barton, S.H. and Murray, J.A., 2008, Celiac disease and autoimmunity in the gut and elsewhere, *Gastroenterology Clinic of North America*, 37(2), 411– 428.

- [31]. Lebwohl, B., Granath, F., Ekbom, A., 2013, Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: a population-based cohort study, *Annals of Internal Medicine*, 159(3), 169–75.
- [32]. Malamut, G., Afchain, P., Verkarre, V., 2009, Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II, *Gastroenterology*, 136(1), 81–90.
- [33]. Lähdeaho, M.L., Lindfors, K., Airaksinen, L., 2012, Recent advances in the development of new treatments for celiac disease. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 12, 1589-600.
- [34]. Kelly, C.P., Green, R., Murray, J.A., 2013, Larazotide acetate in patients with coeliac disease undergoing a gluten challenge: a randomised placebo-controlled study, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 37, 252-62.
- [35]. Lähdeaho, M.L., Kaukinen, K., Laurila, K., 2014, Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease, *Gastroenterology*, 146, 1649-58.
- [36]. Daveson, A.J.M., Ee, H.C., Andrews, J.M., King, T., Goldstein, K.E., Dzuris, J.L., MacDougall, J.A., Williams, L.J., Treohan, A., Cooreman, M.P., Anderson, R.P., 2017, Epitope-specific immunotherapy targeting CD4-positive T cells in celiac disease: safety, pharmacokinetics, and effects on intestinal histology and plasma cytokines with escalating dose regimens of Nexvax2 in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1 study, *EBioMedicine*, 26, 78–90.
- [37]. Reid, M.C., Lachs, M.S., Feinstein, A.R., 1995, Use of methodological standards in diagnostic test research. Getting better but still not good, *Journal of American Medical Association*, 274, 645-51.
- [38]. Whiting, P., Rutjes, A.W., Reitsma, J.B., 2004, Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review, *Annals of Internal Medicine*, 140, 189-202.

- [39]. Knottnerus, J.A., Muris, J.W., 2003, Assessment of the accuracy of diagnostic tests: the cross-sectional study, *Journal of Clinical Epidemiology*, 56, 1118-28.
- [40]. Leeflang, M.M., Rutjes, A.W., Reitsma, J.B., Hooft, L., Bossuyt, P.M., 2013, Variation of a test's sensitivity and specificity with disease prevalence, *Canadian Medical Association Journal*, 185, 537–544.
- [41]. Altman, D.G., Bland, J.M., 1994, Diagnostic tests 2: Predictive values, *British Medical Journal*, 309, 102.
- [42]. Akobeng, A.K., 2007, Understanding diagnostic tests 2: Likelihood ratios, pre- and post-test probabilities and their use in clinical practice. *Acta Paediatrica*, 96, 487–491.
- [43]. Moses, L.E., Shapiro, D., Littenberg, B., 1993, Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Statistics in Medicine*, 12, 1293-1316.
- [44]. Young, H. L., 2018, An overview of meta-analysis for clinicians, *Korean Journal of Internal Medicine*, 33(2), 277–283.
- [45]. Haidich, A.B., 2010, Meta-analysis in medical research, *Hippokratia*, 14(1), 29–37.
- [46]. Nindrea, R., Aryandono, T., Lazuardi, L., Dwiprahasto, I., 2018, Diagnostic Accuracy of Different Machine Learning Algorithms for Breast Cancer Risk Calculation: a Meta-Analysis, *Asian Pacific journal of Cancer Prevention*, 19 (7), 1747-1752.
- [47]. Gotzsche P.C., 2000, Why we need a broad perspective on meta-analysis. It may be crucially important for patients, *British Medical Journal*, 321, 585–586.
- [48]. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, G., 2009, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, *PLoS Medicine*, 6(7), 1-9.

- [49]. Van Houwelingen, H.C., Arends, L.R., Stijnen, T., 2002, Advanced methods in meta-analysis: multivariate approach and meta-regression. *Statistics in Medicine*, 21, 589-624.
- [50]. White, I. R., Julian, P., Higgins, T., 2009, Meta-analysis with missing data, *The Stata Journal*, 9, 57–69.
- [51]. Egger, M., Smith, G.D., Phillips, A.N., 1997, Meta-analysis: principles and procedures. *British Medical Journal*, 315, 1533–1537.
- [52]. Mitchell, T., Buchanan, B., DeJong, G., Dietterich, T., Rosenbloom, P., Waibel, A. ,1990, Machine learning, *Annual Review of Computer Science*, 4, 417–433.
- [53]. Hastie, T., Tibshirani, R., Friedman, J., 2009, *The Elements of Statistical Learning*, Springer Science & Business Media, New York.
- [54]. LeCun, Y., Bengio, Y., Hinton, G., 2015, Deep learning, *Nature*, 521, 436–444.
- [55]. Abu-Mostafa, Y.S., Magdon-Ismail, M., Lin H-T., 2012, *Learning from Data*, AMLBook, USA.
- [56]. Michalski, R.S., Carbonell, J.G., Mitchell, T.M., 2013, Machine learning: an artificial intelligence approach, *International Journal of Communication*, 10, 3.
- [57]. Cover, T. and Hart, P., 1967, Nearest neighbor pattern classification. *IEEE Transactions on Information Theory*, 13, 21–27.
- [58]. Burges, C.J., 1998, A tutorial on support vector machines for pattern recognition. *Data Mining and Knowledge Discovery*, 2, 121–167.
- [59]. Quinlan, J.R., 1986, Induction of decision trees, *Machine Learning*, 1(1), 81–106.

- [60]. Larsen, K., Petersen, J.H., Budtz-Jorgensen, E., Endahl, L., 2000, Interpreting parameters in the logistic regression model with random effects, *Biometrics*, 56(3), 909–914.
- [61]. Kreft, I. and de Leeuw, J., 1998, *Introducing Multilevel Modeling*, Sage Publications, London.
- [62]. Rahman, R., Otridge, J., Pal, R., 2017, Random forest-based framework for integrating prediction from different data types, *Bioinformatics*, 33, 1407–1410.
- [63]. Breiman, L., 2001, Random forests, *Machine Learning*, 45, 5–32,
- [64]. Webb, G.I., 2010, Naïve Bayes, *Encyclopedia of Machine Learning*, Springer, Boston, MA, USA.
- [65]. Kim, S.B., Han, K.S., Rim, H.C., Myaeng, S.-H., 2006, Some Effective Techniques for Naive Bayes Text Classification, *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, 18, 1457–1466.
- [66]. Hinton, G.E. and Salakhutdinov, R.R., Reducing the dimensionality of data with neural networks, *Science*, 313, 504–507.
- [67]. Sun, S., 2013, A survey of multi-view machine learning, *Neural Computing and Applications*, 23(7-8), 2031–2038.
- [68]. Deo, R. C., 2015, Machine learning in medicine, *Circulation*, 132, 1920-1930.
- [69]. Dhillon, I. S. and Modha, D. S., 2001, Concept decompositions for large sparse text data using clustering, *Machine Learning*, 42, 143– 175.
- [70]. Zheng W., Lai J., Yuen P. C., 2010, “Penalized preimage learning in kernel principal component analysis,” *IEEE Transactions on Neural Networks*, 21(4), 551–570.

- [71]. Triguero, I., García, S., Herrera, F., 2015, Self-labeled techniques for semi-supervised learning: taxonomy, software and empirical study, *Knowledge and Information Systems*, 42(2), 245–284.
- [72]. Al-Sahaf, H., Bi, Y., Chen, Q., Lensen, A., Mei, Y., Sun, Y., Tran, B., Xue, B., Zhang, M., 2019, A survey on evolutionary machine learning, *Journal of Royal Society of New Zealand*, 49, 205–228.
- [73]. Sanchez, S., Camara, O., Piella, G., 2019, Machine learning for clinical decision-making: challenges and opportunities, *Frontiers in Cardiovascular Disease*, 8, 1-8.
- [74]. Obermeyer, Z., and Emanuel, J.E., 2016, Predicting the Future-Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine, *New England Journal of Medicine*, 375(13), 1216–1219.
- [75].Gujral, N., Freeman, J.H., Alan,T., 2012, Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment, *World Journal of Gastroenterology*, 18(42), 6036-59.
- [76]. Elwenspoek, M. C., M., Jackson, J., O'Donnell, R., Sinobas, A., Dawson, S.,Everitt, H., Gillett, P., Hay, A., Deborah L., Mallett, S., Robins, G., Watson, J., Hayley, E. J., Whiting, P., 2021, The accuracy of diagnostic indicators for celiac disease: A systemic review and meta-analysis, *Plos One*,16(10), 1-20.
- [77]. Sheppard, A.,Elwenspoek M.C., Scott, J. L., Corfield, V., Everätt, H., Gillett, M. P., Hay, A. D., Jones, H., E., Mallett, S., Watson, J., Whiting, F. P., 2021, Systemic review with meta-analysis: the accuracy of serological tests to support the diagnosis of the celiac disease, *Alimentary Pharmacology &Therapeutics*,55, 514-527.
- [78]. Bellazzi, R., and Zupan, B., 2008, Predictive data mining in clinical medicine: Current issues and guidelines, *International Journal of Medical Informatics*, 77, 81–97.
- [79]. Cirillo, D. and Valencia A., 2019, Big data analytics for personalized medicine, *Current. Opinion in Biotechnology*, 58, 161–167.

- [80]. A.W. Warr, 2012, “Scientific workflow systems: Pipeline Pilot and KNIME,” *Journal of Computed Aided Molecular Design*, 26(4), 801–804.
- [81]. Schober, P., Vetter, T., 2021, Linear Regression in Medical Reseach, *Anesthesia&Analgesia*, 132, 1,108-109.
- [82]. Saken, M., M. Y. Banzragch, M. Y., Yumusak, 2021, N., Impact of image segmentation techniques on celiac disease classification using scale invariant texture descriptors for standard flexible endoscopic systems, *Turkish Journal of Electrical Engineering & Computer Sciences*, 29, 598 – 615.
- [83]. Huang, S., Cai, N., Pacheco, P., Narandes, S., Wang, Y., Xu, W., 2018, Applications of Support Vector Machine(SVM) Learning in Cancer Genomics, *Cancer Genomics& Proteomics*, 15, 41-51.
- [84]. Loftus, T., Filiberto, A., Li, Y., Balch, J., Cook, A., Tighe, P., Efron, P., Upchurch, G., Rashidi, P., Li, X., Bihorac, A., 2020, Decision Analysis and Reinforcement Learning in Surgical Decison-Making, *Surgery*, 168(2), 253-266.
- [85]. Alam, Z., Rahman, M., Rahman, S., 2019, A Random Forest based predictor for medical data classification using feature ranking, *Informatics in Medicine Unlocked*, 100180.
- [86]. Bramer, M., 2013, Avoid overfitting of Decision Trees, *Principles of Data Mining*, 121-136.
- [87]. Friedman, J.H., 2001, A gradient boosting machine, *Annals of Statistics*, 29, 1189–1232.
- [88]. Long, Y., Wang, L., Sun, M., 2019, Structure Extension of Tree-Augmented Naive Bayes, *Entropy*, 21, 721.
- [89]. Yang, Z.& Zhou, M., 2014, Kappa statistic for clustered matched-pair data, *Statistics in Medicine*, 33, 2612– 2633.
- [90]. Kilinc, S., 2015, Kappa test, *Journal of Mood Disorders*, 5(3), 142-144.

- [91]. Stoleru, C., Dulf, E., Ciobanu, L., 2022, Automated detection of celiac disease using Machine Learning Algorithms, *Sciencific Reports Nature*, 12, 4071.
- [92]. Hujoel, I., Murphree, D., Dyke, C., Choung R., Sharma A., Murray, J., Tapia, A., 2018, Machine Learning in Detection of undiagnosed Celiac disease, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 16(8), 1354-1355.
- [93]. Yang, Y., Li, Y., Yao, R., Du, X., Ren, C., 2021, Artificial intelligence in small intestinal disease: Application and prospects, *World Journal of Gastroenterology*, 27(25), 3734-3747.
- [94]. Mavridis, D., White I., 2018, Dealing with missing outcome data in meta-analysis, *Reseacht Synthesis Methods*, 11, 2-13.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	ÖZGÜL ÖZER
Doğum Yeri	
Doğum Tarihi	Tarih girmek için tıklayın veya dokununuz.
Uyruğu	☒ T.C. ☐ Diğer:
E-Posta Adresi	
Web Adresi	

Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Fakülte	Fen Fakültesi
Bölümü	Moleküler Biyoloji ve Genetik
Mezuniyet Yılı	08.07.2008

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Programı	Moleküler Biyoloji ve Genetik Programı

Doktora	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Programı	Moleküler Biyoloji ve Genetik Programı

Makale ve Bildiriler	
Özer, Ö., Arda, N.,2017, Automated Electrophoresis and Antioxidant Activity of Whey and Its Hydrolysates, <i>Journal of Molecular Biology and Genetics</i>, Vol. 2, 65-68 Gümüsoğlu E., Ateş E., Inci Shikhaliyeva İ., Özer Ö., Günel T.,2017, Molecular approaches to immunotherapy,<i>Journal of Molecular Biology and Genetics</i>, Vol.2, 69-87.	

Özer, Ö., Arda, N.,2022, Comparison of Different Machine Learning Algorithms to Predict the *Diagnostic Accuracy* Parameters of Celiac Serological Tests, *Sakarya University Journal Of Computer And Information Sciences*, 5(1),84-89.

