



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOİSTATİSTİK VE TIP BİLİŞİMİ ANABİLİM DALI

**DERİN ÖĞRENME YAKLAŞIMI İLE
MULTİPL SKLEROZ HASTALARI İÇİN
PROGNOZ TAHMİN MODELİ**

İlknur BUÇAN KIRKBİR

DOKTORA TEZİ

Dr. Öğr. Üyesi Burçin KURT

TRABZON-2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eseri olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterildiğini ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışının olmadığını beyan ederim.

İlknur BUÇAN KIRKBİR

İthaf

Bu tezi, yorulsa da düşünmeyi bırakmayan beynime, incinmesine rağmen atmaya devam eden ve bana güç veren kalbime, insan olduğumu unutturmayan ruhuma ve her düştüğümde beni ayağa kaldıran benliğime ithaf ediyorum...



TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının her aşamasında bilgisini, deneyimini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, 2012 yılında başladığımız lisansüstü eğitim yolculuğumuzu doktora teziyle taçlandırmama kadar geçen süreçte bana arkadaş, sırdaş, dost ve tez danışmanlığı yapan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Burçin KURT'a gönülden teşekkür ederim. Tez çalışmamın yürütülmesi aşamasında verdikleri değerli katkıları için Sayın Prof. Dr. Kemal TURHAN'a, Prof. Dr. Murat TERZİ'ye teşekkür ederim.

Doktora tez çalışmam süresince ihtiyacım olduğu her an mesleki bilgi ve deneyimini benimle paylaşan ve bana yol gösteren Prof. Dr. Cavit BOZ'a çok teşekkür ederim.

Lisans mezuniyetimden sonra bana yol açan ve beni çokça destekleyen, babalık sevgisini kat kat hissettiren rahmetli kayınpederim Nejmi KIRKBİR'e teşekkür ederim.

Bu zorlu ve yorucu süreçte destek olan bütün arkadaşlarıma ve sabahın köründe üşenmeden kalkıp benimle tablo ve kaynakça düzelten Sayın Dr. Öğr. Üyesi Bahar CANDAŞ ALTINBAŞ'a teşekkür ederim.

Her daim yanımda olan, motivasyonumun düşmesine izin vermeyen, desteklerini esirgemeyen canım aileme ve elimi tutmaktan vazgeçmeyen sevgili eşime teşekkür ederim. Lisansüstü eğitimim ile birlikte büyüttüğüm; sevgisi, şevkati ve merhameti ile ondan güç aldığım biricik oğluma beni sabırla beklediği için sonsuz teşekkür ederim.

Her mezuniyet törenimde ya da her başarımda beni bir yerlerden gururla izlemesini hayal ettiğim, elleri sigara ve pas kokan uzun boylu yakışıklı adama, rahmetli babam Selahattin BUÇAN'a, kızlarına güçlü olmayı öğrettiği için teşekkür ederim.

İlknur BUÇAN KIRKBİR

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ONAY

BEYAN

İthaf

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

vi

TABLolar DİZİNİ

viii

ŞEKİLLER DİZİNİ

x

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

xii

ÖZET

xiii

ABSTRACT

xiv

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1

2. GENEL BİLGİLER

3

2.1. Multipl Skleroz (MS)

3

2.1.1. Klinik Sınıflandırma

3

2.1.2. Klinik Bulgular

4

2.1.3. Tanı

5

2.1.4. Tedavi

7

2.1.5. Prognoz

8

2.1.5.1. Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale)

9

2.2. Multipl Skleroz ve Makine Öğrenmesine İlişkin Literatür Çalışmaları

10

3. GEREÇ ve YÖNTEM

12

3.1. Verilerin Elde Edilmesi

13

3.2. Eksik Veri Tamamlama ve İstatistiksel Analiz

14

3.2.1. Eksik Veri Tamamlama

14

3.2.1.1. Eksik Veri Tamamlama Performansının Değerlendirilmesi

19

3.2.2. İstatistiksel Analiz

20

3.3. Modelin Geliştirilmesi

21

3.3.1. Makine Öğrenmesi (Machine Learning)

21

3.3.2. Derin Öğrenme (Deep Learning)

23

3.3.2.1. Derin Sinir Ağlarına İlişkin Bazı Temel Kavramlar

25

3.3.2.2. Yinelemeli Sinir Ağları (Recurrent Neural Network-RNN)	30
3.3.2.3. Uzun Kısa Süreli Bellek (Long-Short Term Memory-LSTM)	31
3.4. Model Eniyileme	32
4. BULGULAR	34
4.1. Verilerin Elde Edilmesine Ait Bulgular	34
4.2. Eksik Verilerin Tamamlanması ve İstatistiksel Analize Ait Bulgular	39
4.2.1. Eksik Verilerin Tamamlanmasına Ait Bulgular	39
4.2.1.1. Eksik Veri Tamamlama Yöntemlerinin Karşılaştırılmasına Ait Bulgular	54
4.2.2. İstatistiksel Analiz Bulguları	55
4.3. Derin Öğrenme Modeli Bulguları	58
4.4. Model Eniyileme Bulguları	60
4.5. Geliştirilen Modellerin Tahmin Performanslarının Karşılaştırılması	62
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	66
6. KAYNAKLAR	72
EKLER	81
Ek 1. Etik Kurum İzni	82
ÖZGEÇMİŞ	83

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. Revize McDonald Kriterleri-2017	7
Tablo 2. MS tedavi türleri ve kullanılan ilaçlar	8
Tablo 3. MS hastalarının hesaplanan EDSS skoruna karşılık gelen özürölölük durumu	10
Tablo 4. Tez çalışmasında kullanılması planlanan MS hastalarına ait demografik, klinik, tedavi, MRG ile ilgili değişkenler	14
Tablo 5. Kayıp fonksiyonları ve metrikler	29
Tablo 6. Veri setindeki demografik özelliklerine ve hastaların tedavi bilgilerine ait tanımlayıcı istatistikler	34
Tablo 7. Veri setindeki değişkenler ve eksik veri sayısı	36
Tablo 8. Veri setindeki sayısal değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler	37
Tablo 9. Veri setindeki kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler	38
Tablo 10. Veri setindeki değişkenler için kullanılan <i>mice</i> yaklaşımı algoritmaları	40
Tablo 11. Orijinal veri seti ve tamamlama işlemi ile elde edilen 5 farklı veri setindeki numerik değişkenlerin dağılımlarının karşılaştırılması için Kolmogrov-Smirnov test sonuçları	43
Tablo 12. Orijinal veri seti ve tamamlama işlemi ile elde edilen 5 farklı veri setindeki kategorik değişkenlere ait ki-kare bağımsızlık testi sonuçları	45
Tablo 13. Orijinal veri seti ve tamamlama işlemi ile elde edilen 5 farklı veri setindeki numerik değişkenlerin dağılımlarının karşılaştırılması için Kolmogrov-Smirnov test sonuçları	48
Tablo 14. Orijinal veri seti ve tamamlama işlemi ile elde edilen 5 farklı veri setindeki kategorik değişkenlere ait ki-kare bağımsızlık testi sonuçları	50
Tablo 15. Farklı ağaç sayıları kullanılarak tamamlama işlemi yapılan veri setlerindeki hata yüzdeleri	51
Tablo 16. Orijinal veri seti ve tamamlama işlemi ile elde edilen 5 farklı veri setindeki numerik değişkenlerin dağılımlarının karşılaştırılması için Kolmogrov-Smirnov test sonuçları	52
Tablo 17. Orijinal veri seti ve tamamlama işlemi ile elde edilen 5 farklı veri setindeki kategorik değişkenlere ait ki-kare bağımsızlık testi sonuçları	54

Tablo 18.	Eksik veri tamamlama yöntemlerinin performanslarının değerlendirilmesi	55
Tablo 19.	Eksik veri tamamlama sonrası elde edilen veri setindeki sayısal değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler	56
Tablo 20.	Eksik veri tamamlama sonrası elde edilen veri setindeki kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler	56
Tablo 21.	Cinsiyete göre bazı değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılması	57
Tablo 22.	MS hastalarının 1. yıl, 2. yıl ve 5. yıl EDSS skorları ortalamalarının karşılaştırılması	58
Tablo 23.	Optimizasyon için arama uzayında kullanılan hiper parametre değerleri	60
Tablo 24.	Özellik seçimi sonrası belirlenen değişkenler	61
Tablo 25.	Üç farklı modele ait kullanılan hiper parametreler ve test seti üzerindeki tahmin performansları	62
Tablo 26.	MS hastalarında engellilik durumları ile ilgili yapılan son çalışmaların özetleri	69

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No		Sayfa
Şekil 1.	MS hastalığının alt türlerine göre klinik seyri	9
Şekil 2.	Tahmin modelinin geliştirilmesi süreci aşamaları	12
Şekil 3.	Yapay zekâ, makine öğrenmesi ve derin öğrenme arasındaki ilişki	22
Şekil 4.	Biyolojik sinir hücresi	23
Şekil 5.	Yapay sinir ağı	24
Şekil 6.	Derin sinir ağı mimarisi	25
Şekil 7.	Literatürde yaygın kullanılan aktivasyon fonksiyonları	29
Şekil 8.	Uzun kısa üreli bellek sinir ağı (LSTM)	31
Şekil 9.	Cinsiyete göre yaş dağılımı	35
Şekil 10.	Tedavide kullanılan ilaçların dağılımları	39
Şekil 11.	<i>pmm</i> yöntemi ile doldurma işlemi yapılan 5 yeni veri seti ile orijinal veri setindeki numerik değişkenlerin dağılımlarının karşılaştırması için saçılım grafiği	41
Şekil 12.	<i>pmm</i> yöntemi ile tamamlama işlemi ile elde edilen değerler ve gözlemlenen değerlerin marjinal dağılımları için çekirdek yoğunluk tahminleri	42
Şekil 13.	<i>cart</i> yöntemi ile doldurma işlemi yapılan 5 yeni veri seti ile orijinal veri setindeki numerik değişkenlerin dağılımlarının karşılaştırması için saçılım grafiği	46
Şekil 14.	<i>cart</i> yöntemi ile tamamlama işlemi ile elde edilen değerler ve gözlemlenen değerlerin marjinal dağılımları için çekirdek yoğunluk tahminleri	47
Şekil 15.	1.yıl EDSS, 2.yıl EDSS ve 5.yıl EDSS skorları için kutu grafiği	57
Şekil 16.	İlk LSTM modeli eğitim seti kayıp fonksiyonu grafiği	59

Şekil 17.	İlk LSTM modelinin test setine ait RMSE değeri grafiği	59
Şekil 18.	Modelin geliştirilmesinde kullanılan değişkenlere ait ısı haritası	61
Şekil 19.	Tahmin modellerinin eğitim seti üzerindeki kayıp fonksiyonu grafiği	63
Şekil 20.	Tahmin modellerinin test seti üzerindeki tahmin hatalarının (RMSE) karşılaştırılması	64
Şekil 21.	Gerçek değerler ile modelin tahmin ettiği değerlerin karşılaştırılmasına dair saçılım grafiği	65



KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

AUC	ROC Eğrisi altındaki alan
ADL	Günlük yaşam etkisi
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CART	Sınıflandırma ve regresyon ağaçları
EDSS	Genişletilmiş özürlülük durum ölçeği
KFS	Krutzke fonksiyonel sistem
KİS	Klinik izole sendrom
KNN	K en yakın komşu
LSTM	Uzun kısa süreli bellek
MİCE	Çoklu veri tamamlama
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MS	Multipl skleroz
MSE	Ortalama kare hata
PFC	Yanlış sınıflandırılanların yüzdesi
NRMSE	Normalleştirilmiş kök ortalama kare hata
OKB	Oligoklonal bant
RF	Rastgele orman
RMSE	Kök ortalama kare hatası
RNN	Yinelemeli sinir ağı

Simgeler

τ	Eşik değeri
θ	Yapay nöron ağırlık değeri
γ	Yapay nöron çıktı değeri
χ	Yapay nöron girdi değeri

ÖZET

Derin Öğrenme Yaklaşımı ile Multipl Skleroz Hastaları İçin Prognoz Tahmin Modeli

Multipl Skleroz (MS), merkezi sinir sistemi hücrelerinin dışını saran miyelin kılıfların hasarı ile karakterize olan, zaman zaman ataklar ve remisyonlarla seyredebilen, kronik, otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır. Küresel ölçekte değerlendirildiğinde, MS tanısı alan kişi sayısı artmaktadır. MS'in tam olarak nedeni bilinmemekle birlikte hem genetik hem de çevresel etkenlerin bir bireyin hastalık riskini tam olarak anlaşılmayan karmaşık bir etkileşim içinde belirlediği kabul edilmektedir. MS'e bağlı gelişen özürlülük durumu ile mücadele hastalığın en önemli odak noktasıdır. Semptomatik tedaviler ve modern rehabilitasyon uygulamaları sayesinde MS tanısı alan hastaların yaşam süresi gittikçe artmaktadır. MS tanısı alan kişilerin tedavi süreçlerinde temel hedeflerden bir tanesi geri dönüşümü olmayan nörolojik hasarların tedavi sürecinde engellenebilmesi veya minimize edilmesidir. Bu anlamda MS hastalarının erken dönemde hastalığın prognozunun belirlenebilmesi önem taşımaktadır. Bu amaçla yapılan tez çalışmasında MS tanısı alan hastalara ait bir nöroloji uzmanı tarafından belirlenen demografik, klinik, MRG ve tedavi bilgileri kullanılarak MS hastalarının ilk tanı aldıktan sonraki takipli 2 yıllık verileri kullanılarak 5. yıl EDSS skoru için bir prognoz tahmin modeli geliştirilmiştir. Tahmin modelinin geliştirilmesinde derin öğrenme yöntemi kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda geliştirilen EDSS prognoz tahmin modelinin sonuçları ile gerçek klinik sonuçlar arasında hesaplanan kök ortalama karesi hatası 1.4 olarak elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Derin Öğrenme, Multipl Skleroz, Nörodejerenetif Hastalık, Prognoz

ABSTRACT

Prognosis Prediction Model for Multiple Sclerosis Patients by Deep Learning Approach

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, autoimmune, inflammatory disease which characterized by the damage of the myelin sheaths surrounding the cells of the central nervous system, can progress from time to time with attacks and remissions. When considered global scale, the number of people who diagnosed with MS is increasing. Although the exact cause of MS is unknown, it is accepted that both genetic and environmental factors determine an individual's risk of the disease in a complex interaction that is not fully understood. It has been the main focus of the disease the fight against disability due to MS. The life expectancy of MS patients is increasing thanks to symptomatic treatments and modern rehabilitation practices. One of the main goals in the treatment processes of people diagnosed with MS is to prevent or minimize irreversible neurological damage during the treatment process. In this meaning, it is important to determine the prognosis of MS patients in the early. In the thesis study conducted for this purpose, using the data which demographic, clinical, MRGI and treatment information of the MS patients who 2 years of follow-up after the first diagnosis, a prognosis prediction model was developed for the 5th year EDSS score. Deep learning method was used in the development of the prediction model. Result of the study, calculated root mean square error between the results of the developed EDSS prognosis prediction model and the actual clinical results was obtained as 1.4.

Keywords: Deep learning, Multiple sclerosis, Neurodegenerative disease, Prognosis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya genelinde yaklaşık 2.5 milyon insan, özellikle genç erişkinlerde ciddi fiziksel sakatlığın yaygın bir nedeni olan ve beyin ve omuriliğin kronik nöroinflamatuvar bir hastalığı olarak bilinen Multipl Skleroz (MS) hastalığı ile mücadele etmektedir (1). MS’te merkezi sinir sistemini sinir hücrelerinin koruyucu kılıfı olan miyelin tabakasının tahribatı söz konusudur. Ölümcül bir hastalık olmamasına rağmen kalıcı sekeller ile ilerleyebilmektedir. MS hastalarının yaklaşık %50’si tanı aldıktan 25 yıl sonra tekerlekli sandalye kullanmak zorunda kalabilmektedir (2, 3). MS özellikle kadınlarda ve 20-40 yaşlarında daha sık görülmektedir. Zamanla seyri değişebilen ve erken dönemde başlanan tedavi ile kontrol altına alınması mümkün olan bir hastalıktır. Erkeklerde hastalığın seyrinde kadınlara oranla daha hızlı bir sakatlık birikimi olduğu rapor edilmektedir (1, 4). Hastalığın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte bazı viral enfeksiyonlar, beslenme biçimi, bazı zehirli maddeler, immün sistem hastalıkları gibi farklı durumların MS’e neden olabileceği ifade edilmektedir (5).

Multipl Skleroz ataklarla seyredabilen; kişide duyuşsal, motor ve kognitif dejenerasyonlara neden olabilen; yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri olabilen; kronik zamanla ilerleyici özelliğı olan bir hastalıktır. MS hastalarında ekstremitelerde kuvvet kaybı, iğnelenme ve uyuşma hissi, duruş bozuklukları, optik problemler, konsantre olma, hafıza problemleri, algılama bozuklukları, sık idrar yapma gibi çeşitli belirtiler ile ortaya çıkabilmektedir (6). MS, çok disiplinli tedavi yaklaşımı gerektiren bir hastalıktır ve hastalığın tipine ve klinik seyrine göre semptomatik, atak ve rehabilitasyon tedavisi gibi farklı tedavi yöntemleri kullanılmaktadır (7).

Multipl Skleroz tanısı alan bireylerin tedavi süreçlerinde temel hedeflerden bir tanesi geri dönüşümü olmayan nörolojik hasarların tedavi sürecinde engellenebilmesi veya minimize edilmesidir (3). Bu anlamda MS hastalarının erken dönemde hastalığın prognozunu belirlebilmesi ve tedavilerin bu durumlara göre şekillenmesi önem taşımaktadır. Hastalığın bu kadar değişkenlik göstermesi tedavilerinde bireyselleştirilmesi ihtiyacını doğurmaktadır. MS hastalarının profillerinin belirlenmesi kişiye özel tedavilerin geliştirilmesi aşamasında büyük önem taşımaktadır. Kişiyi ait olası hastalık seyrinin yüksek duyarlılık ve özgülük ile öngörülmesi buna yönelik önlemlerin alınmasına ve hastaların yaşam kalitesi ve tedavilerini olumlu anlamda yönlendirmede hekimlere yardımcı

olunabilecektir. MS prognozunu modellemek nörodejenerasyon mekanizmaları hakkında bilgi üretilmesine de yardımcı olacaktır (5).

Yapılan bu tez çalışmasında MS tanısı alan hastalara ait demografik, klinik ve boylamsal verileri olabildiğince eksiksiz bir şekilde kullanılmıştır. Bu veriler kullanılarak makine öğrenmesi yaklaşımlarından biri olan derin öğrenme yöntemi ile MS prognozunda kullanılan genişletilmiş özürlülük durum ölçeği (Expanded Disability Status Scale- EDSS) skoru için ileriye yönelik bir prognoz tahmin modeli geliştirilmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz (MS)

Merkezi sinir sistemi hücrelerinin dışını saran miyelin kılıfların hasarı ile karakterize olan MS, zaman zaman ataklar ve remisyonlarla seyredebilen, kronik, otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır. MS hastalığı, ilk kez Jean Martin Charcot tarafından 1868 yılında sinir sisteminin yeni bir hastalığı olarak tanımlanmıştır (8). Vücudumuzun savunma mekanizması olarak bilinen T ve B hücrelerinin, sinir hücrelerinin koruyucu kılıfı olan miyelin kılıfı yabancı bir madde olarak algılaması ve sinir hücrelerini yok etmeye çalışması sonucunda beyinde plak oluşumu ile karakterize bir hastalıktır (8). Küresel ölçekte değerlendirildiğinde, MS tanısı alan kişi sayısı artış göstermiştir (9, 10).

Multipl Skleroz'un kesin olarak nedeni bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin bireyin hastalık riski ile anlaşılmayan karmaşık bir etkileşim içinde belirlediği kabul edilmektedir (11). Epstein-Barr virüsü (EBV), D vitamini, bazı genler, ultraviyole B ışığına (UVB) maruz kalma, sigara ve obezite gibi çeşitli faktörlerin hastalığa duyarlılığı arttırdığını destekleyen kanıtlar vardır. Hastalığın semptomları merkezi sinir sisteminde oluşan lezyonların yerine ve şiddetine göre değişir. Semptomlar sinsice başlayabilir veya şiddetli başlayabilir. Bu belirtiler aylar hatta yıllar boyunca fark edilmeyebilir (10). MS'te astrogliozis, demiyelinizasyon, inflamatuvar infiltrasyonlar, erken dönem aksonal hasar gibi farklı lezyonlar santral sinir sisteminde görülebilmektedir (12). MS, genellikle genç erişkinlik döneminde 20 ila 40 yaşları arasında ortaya çıkmakta ve kadınlar erkeklerden iki ila üç kat daha sık etkilenmektedir (11). Özellikle psikiyatrik bozukluklar, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, diyabet veya kanser gibi bulaşıcı olmayan hastalıklardan muzdarip olan hastalarda mortalite oranı yüksektir ve bu grupta yer alan MS hastaları yaklaşık 10 yıllık daha kısa yaşam beklentisine sahiptirler (11). Hastalığın en temel odak noktası özürlülük durumu ile mücadele olmuştur. Semptomatik tedaviler ve modern rehabilitasyon uygulamaları sayesinde MS tanısı alan hastaların yaşam süresi gittikçe artmaktadır.

2.1.1. Klinik Sınıflandırma

Multipl Skleroz hastalığının klinik seyri beş başlık altında tanımlanmaktadır. Klinik seyrine göre iyi huylu (benign) MS, ilerleyen tekrarlayan tip MS, tekrarlayan/düzelen tip MS, birincil ilerleyen tip, ikincil ilerleyen tip MS şeklinde sınıflandırılmaktadır (13).

Klinik İzole Sendrom (KİS)

MRG’de MS’i düşündüren asemptomatik ya da semptomatik lezyonların gözlemlendiği türüdür. Beyin sapı sendromu, medulla spinaliste tutulum, bazen hemisferik tutulum ve izole optik nöropati şeklinde belirti vererek ortaya çıkar (13).

İyi Huylu MS (Benign MS)

Ataklar arasında hastalıkta ilerleme gözlenmeyen, ciddi sekel bırakmayan, seyrek ataklar ile karakterize türüdür (13).

Birincil İlerleyici Tip (Primer Progresif-PPMS)

MS’in bu tipinde iyileşme görülmez ve hastalığın başlangıcından itibaren ilerleme ile karakterize klinik tablosu vardır. Klinik seyir yavaş ya da hızlı olabilir (13).

İkincil Progresif Tip MS (Sekonder progresif-SPMS)

Ataklar ve iyileşmeler ile devam eden bir dönemin ardından atak sayısının sıklığında azalmanın gözlemlendiği, iyileşmenin az olduğu ve özürlülüğün giderek arttığı tabloların görüldüğü MS tipidir (8, 13).

İlerleyici Tekrarlayan Tip MS (Progresif- Relapsing-PRMS)

Hastalığın ilk evresinden itibaren ataklar yaşanır ve sürekli bir ilerleme görülmektedir. Düzelmenin az olduğu, özürlülüğün giderek artışı söz konusu olan MS tipidir (8, 13).

Tekrarlayan/Düzelen Tip MS (Relapsing-Remitting-RRMS)

Bu tipte hasta önceden tahmin edilemeyen ataklarla kötüleşmekte ve ara dönemlerde ise düzelmeye gösterebilmektedir. Ataklar arasında hastalık prognozunda kötüleşme olmaz (8,13).

2.1.2. Klinik Bulgular

Multipl Skleroz özellikle genç erişkinlerde daha sık rastlanan ama her yaşta görülebilen bir hastalıktır. MS hastalığının semptomları oldukça çeşitlidir. MS klinik semptomlar;

Motor Semptomlar;

- Başlangıç aşamasında tek bacakta tutulum, daha sonra iki taraflı tutulum
- Derin tendon reflekslerinde artma

- Kortikospinal yol tutulumu
- Spasitede artış
- Kramp
- Spazm
- Spasite sebebiyle görülen ağrı

Kognitif ve Psikiyatrik Semptomlar;

- Görsel dikkatte eksiklik
- Depresyon belirtileri
- Bipolar bozukluk
- Bellek ile ilgili sorunları
- İşitsel dikkat eksikliği

Somatosensoriyal Semptomlar;

- Lhermitte belirtisi
- Karıncalanma
- Yanma
- Gerilme
- Uyuşukluk
- Gövde ve ekstremitelerde bant şeklinde anormal duyular

Diğer Semptomlar;

- Optik nörit
- Yorgunluk
- Kronik hastalarda gövde ataksisi
- Bulanık görme
- Dizartrik konuşma
- Başlangıçta yürüme ataksisi
- Barsak ve mesane problemleri olarak tanımlanmıştır (12).

2.1.3. Tanı

Multipl Skleroz'u teşhis edebilmek için vücut sıvılarında (kan, idrar vb...) tespit edilebilen bir biyobelirteç henüz yoktur. Hastalığın tanısında tıbbi geçmiş ve nörolojik muayene esas alınmaktadır (8). Tanının desteklemesinde beyin omurilik sıvısının (BOS)

analizi ve ayrıca manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri kullanılmaktadır (10). MS tipik olarak kısmi miyelit, tek taraflı optik nörit, duyu bozuklukları veya birkaç gün içinde gelişen internükleer oftalmopleji gibi beyin sapı sendromları ile ortaya çıkar (14). Bu semptomların 24 saatten fazla sürmesi, en az 1 ay ara ile farklı ataklar halinde ortaya çıkması tanı aşamasında kullanılan önemli bilgilerdendir. MS'te tanı; 2017 McDonald Kriterlerinin bileşenleri olan semptomlar ve belirtilerin, radyolojik görüntüleme sonuçları ve laboratuvar bulgularının (oligoklonal bantlar vb.) bir arada değerlendirilmesi ile koyulur (14).

Manyetik Rezonans Görüntüleme/MRG

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Multipl Skleroz'da beyin ve omurilik lezyonlarının varlığını saptamak için en hassas klinik tanı araçtır. Tanı aşamasında MRG kullanılması diğer olası hastalıkları dışlamak için de yararlıdır. MS için MRG tanı kriterlerinde 2016 yılında, Multipl Skleroz'da Manyetik Rezonans Görüntüleme (MAGNIMS) ağı tarafından bazı güncellemeler önerilmiştir. İntrakortikal lezyonların varlığının Multipl Skleroz tanısı alan hastalarda ortak bir özellik olarak belirlenmesi ile birlikte tanı koyulma sürecinde değerlendirmeye dahil edilmiştir. Bazı görüntüleme merkezlerinde intrakortikal lezyonların görüntülenmesi ve saptanması zor olduğundan jukstakortikal topografi ile birleştirilmesi önerisinde bulunulmuştur (11).

MC Donald Tanı Kriterleri

Hastalığın tanı aşamasında uluslararası kabul gören bazı tanı kriterleri kullanılmaktadır (3, 8). MS hastalarının yanlış teşhisi, günümüz klinik uygulamasında bir problem olmaya devam etmektedir. Yanlış teşhis alan hastaların uzun süre gereksiz sağlık risklerine ve morbiditeye maruz kalmaktadır (15). MS tanı kriterleri zaman içinde gelişmiştir ve en sonuncusu 2017 McDonald kriterleridir. Klinik bulguları desteklemek amacıyla görüntüleme ve paraklinik değerlendirmelerin hastalığın tanı sürecine dahil edilmesi; daha spesifik, daha hassas ve hızlı tanıya olanak sağlamıştır. 2010 McDonald kriterlerinde spesifik revizyonlar yapılarak MS tanısı için 2017 McDonald kriterleri kullanıma girmiştir. 2017 McDonald tanı kriterleri ile tipik klinik izole sendrom tablosu ile başvuran, radyolojik ve klinik bakımından mekansal dağılım kriterlerini karşılayan hastalarda BOS'ta oligoklonal bantların saptanması ile MS tanısı koyulabilir. Bu sınıflamada kortikal ve jukstakortikal lezyonlar mekânda yayılım kriteri olarak eklenmiştir ve yine 2010 kriterlerinden farklı olarak zamanda yayılım ve mekânda yayılım açısından semptomatik -asemptomatik ayrımı kaldırılmıştır (15, 16). McDonald kriterleri MS tanısını büyük ölçüde kolaylaştırmaktadır

ancak bu kriterlerin yalnızca uygun klinik bağlamda uygulandığında faydalı olduğunu belirtmek gerekir (11). 2017 McDonald tanı kriterleri değerlendirme adımları Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Revize McDonald Kriterleri-2017 (17).

Atak Sayısı	Klinik Bulgulu Lezyon Sayısı	Klinik Ek Bilgi
≥ 2 atak	≥ 2	Yok
≥ 2 atak	1+ öyküde başka bir alanda lezyona ait atak	Yok
≥ 2 atak	1	Merkezi sinir sisteminde farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ile mekânda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥ 2	Ek bir klinik atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi ya da beyin omurilik sıvısı (BOS)-spesifik oligoklonal bant (OKB) varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	Merkezi sinir sisteminde farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG’de mekânda yayılımın gösterilmesi Ek bir klinik atak yada MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB varlığı
Sinsi progresyon	Retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak 1 yıl klinik progresyon	Aşağıdakilerin 2’sinin varlığı Spinal kordda ≥ 2 lezyon BOS-spesifik OKB varlığı MS tipik alanlarda ≥ 1 lezyon

2.1.4. Tedavi

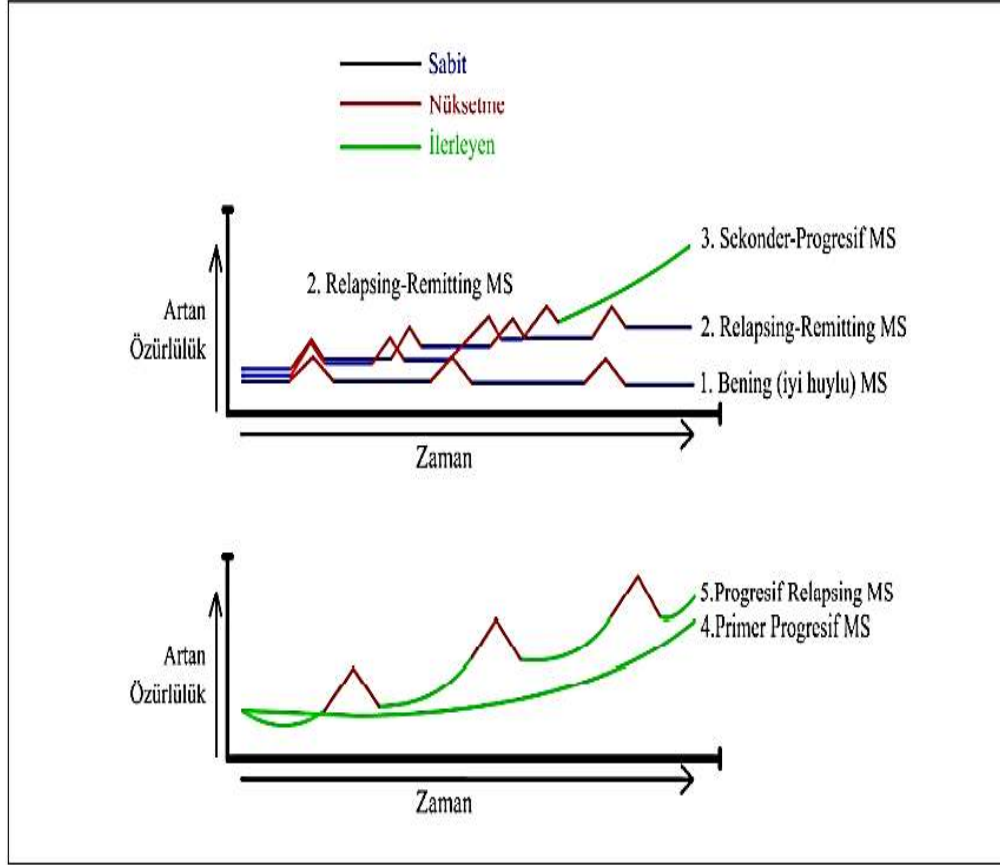
Multipl Skleroz’un erken ve doğru teşhisi önemlidir çünkü artık nükseden ve düzelen MS için etkili tedaviler vardır. MS tedavisinde ise klinik onaylı ilaçlar kombine bir şekilde kullanılmaktadır. Hastaların yaşam kalitesini ve tedavinin başarısını arttırmak amaçlı medikal tedaviye ek olarak fizyoterapi ve kök hücre tedavilerinin kullanıldığı çok çeşitli araştırmalar yürütülmektedir (8). Günümüzde MS tedavisi için uygulanan tedavi türleri ve kullanılan ilaçlar Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. MS tedavi türleri ve kullanılan ilaçlar (13).

Hastalık seyrini değiştiren immünomodulator tedaviler	İmmünosüpresan tedaviler (eski)	Atak sedavisi	MS'in semptomatik tedavisi
Enjeksiyon Tedavileri	-Mitoksantron	-Metilprednizolon	-Potasyum kanal blokörleri
-İnterferonlar	-Siklofosfamid	-Plazmaferez	-Modafinil
-Glatiramer Asetat			-Amantadin
-Ofatumumab			-SSRI (Selective serotonin reuptake inhibitör)
Oral Tedaviler			-Antikonvülzanlar
-Teriflunomid			
-Dimetil Fumarat			
-Fingolimod			
-Mavenclad			
-Ozanimod			
-Siponimod			
İnfüzyon Tedavileri			
-Alemtuzumab			
-Okrelizumab			
-Natalizumab			

2.1.5. Prognoz

Multipl Skleroz hastalarında özürlülük durumunun değerlendirilmesinde yaygın kullanılan 0.5 puan adımlı 0–10 bileşik ölçek olan, genişletilmiş özürlülük durum ölçeği (EDSS) ölçeği kullanılmaktadır (10). Hastalığın seyri ve semptomları belirgin bir düzende değildir (1, 3, 17). MS'te kadın cinsiyet, duysal belirtiler ile başlangıç, erken başlangıç, EDSS' nin 3'e ulaşma süresinin uzun olması, ilk iki yıl içerisinde düşük relaps, atak sonrasında minimal özürlülük gibi kriterler, iyi prognoz belirteçleri olarak kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra ileri yaş, erkek cinsiyet, serebellar ve motor bulgular ile hastalığın başlangıcı, ilk iki yıl içerisinde relaps oranının yüksek olması, EDSS'nin 3 olmasına kadar geçen sürenin kısa olması gibi kriterler kötü prognoza neden olmaktadır. Hipointens lezyon sayısı, beyaz cevher atrofisi ve erken dönemde lezyon yükü gibi parametreler de prognoz tayini için kullanılmaktadır (8, 18). MS'in alt türlerine göre hastalığın zaman içerisindeki seyri Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. MS hastalığının alt türlerine göre klinik seyri (Thompson ve ark.'dan 13).

2.1.5.1. Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale-EDSS)

Multipl Skleroz hastalarında engelliliği ölçmek için en yaygın kullanılan araç, sekiz ayrı fonksiyonel sistem (FS) ölçeğine dayalı 0.5 nokta adımlı 0-10 bileşik bir ölçek olan EDSS skoru verilek bir muayeneye ve çeşitli yürüme testlerine dayanır (19). Yürüme performansının kaybı ile ilişkili olabilecek fonksiyonel sistem skorlarını (piramidal fonksiyon, serebellar fonksiyon, beyin sapı fonksiyonu, duyuşal fonksiyon, barsak ve mesane fonksiyonu, görsel fonksiyon, serebral fonksiyon ve diğerleri) yansıtır (20). EDSS 0-3.5 aralığı minimal veya orta nörolojik defisit, 4.5-5.5 aralığı ciddi nörolojik defisit, 6-9 aralığı ise artık tekerlekli sandalye veya yatağı bağımlı olacak düzeyde ağır nörolojik defisit olduğunu ifade etmektedir (21). MS hastalarında nörolojik olarak klinik tabloyu değerlendirmek için kullanılan özürlülük skalası olan EDSS ölçeği puan dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 3. MS hastalarının hesaplanan EDSS skoruna karşılık gelen özürlülük durumu (18).

EDSS Puan	Değerlendirme
0	Normal nörolojik bulgular
1	Özürlülük yok ve minimal anormal muayene bulgusu
2	Yalnızca bir işlev sisteminde minimal özürlülük
3	Yardımsız yürüyebilir fakat bir işlev sisteminde orta derecede özürlülük mevcuttur.
4	En az 500 metre yardımsız yürüyebilir fakat bir işlev sisteminde şiddetli derecede özürlülük mevcuttur.
5	En az 200 metre yardımsız yürüyebilir fakat özürlülük işini tam olarak yapmasını engelleyecek kadar şiddetlidir.
6	100 metre yürümek için dinlenme olsun olmasın baston, koltuk değneği ya da diğer yardımlara gereksinim duyar.
7	Yardımla 5 metreden fazla yürüyemez, tekerlekli sandalyeyi kullanabilir ve yardımsız gidebilir.
8	Tekerlekli sandalyeye bağımlı, gitmek için yardıma gereksinim duyar, kollar işlevseldir.
9	Çaresiz ve yatağa bağımlı, kollar işlevsel değil fakat yiyebilir ve konuşabilir.
10	MS nedeniyle ölüm

2.2. Multipl Skleroz ve Makine Öğrenmesine İlişkin Literatür Çalışmaları

Makine öğrenmesi yöntemleri kullanılarak yapılan MS ile ilgili literatür çalışmaları incelendiğinde genellikle MRG verileri üzerinde makine öğrenmesi algoritmaları, klasik istatistiksel yaklaşımlar veya görüntü işleme kullanılarak geliştirilmiş MS tanımlama, sınıflama, lezyon bölütleme, prognoz tahmini, profil belirleme gibi çok sayıda çalışma vardır. MS tanısı için derin sinir ağlarından biri olan konvolusyonel sinir ağı (Convolutional Neural Network- CNN) kullanılarak yapılan başka bir çalışmada 64 hastaya ait beyin MRG verileri kullanılarak bir tahmin modeli geliştirilmiştir. Model %98.22 duyarlılık ve %98.24 özgüllük değerleri ile MS hastalığını başarılı bir şekilde tahmin etmiştir (22).

2019 yılında yayımlanan bir çalışmada (23) MS hastaları için iki yıllık klinik gözlemlere dayanarak beş yıllık EDSS düzeyi değişimlerini öngörmek için 724 hasta verisi kullanılarak destek vektör makinesi, rasgele orman, lojistik regresyon gibi makine öğrenmesi yöntemleri ve XGBoost, LightGBM topluluk öğrenmesi yöntemleri kullanılarak farklı tahmin modelleri geliştirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda diğer yöntemlere kıyasla XGBoost ve LightGBM yöntemlerinin daha iyi sonuç verdiği görülmüştür. XGBoost yöntemi için duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %81, %64 olarak elde edilmişken LightGBM yöntemi için sırasıyla %78, %68 duyarlılık ve özgüllük değerleri elde edilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada hastanın piramidal fonksiyon ölçümü, MS hastalık kategorisi, hastalık

aktivitesi ve ayaktan tedavi endeksi (Ambulatory Index) gibi değişkenler EDSS düzeyini tahmini için en anlamlı parametreler olduğu saptanmıştır (23).

2017 yılında yapılan bir başka çalışmada 1693 MS hastasına ait klinik ve MRGI bilgileri kullanılarak başlangıç vizitesinden sonra beş yıla kadar kötüleşen MS veya kötüleşmeyen MS ($EDSS \geq 1.5$) olarak sınıflandırılmıştır. Geliştirilen modelde %71 duyarlılık ve %68 özgüllük değerleri elde edilmiştir (24).

Sekonder progresif MS (SPMS) hastalarının EDSS progresyonunu tahmin etmek için 485 hasta verisi üzerinde yapılan bir çalışmada karar ağacı, lojistik regresyon ve topluluk öğrenmesi yöntemleri kullanılmış ve tahmin performansları kıyaslanmıştır. Geliştirilen tahmin modelleri arasında karar ağacı %61.8, %60.7 duyarlılık ve özgüllük değerleri ile en başarılı tahmin modeli olarak belirlenmiştir (25).

Altı yüz kırk yedi MS hastasına ait motor evoked potansiyel (MEP) sonuçları kullanılarak yapılan bir çalışmada, makine öğrenmesi algoritmaları kullanılarak sinyal işleme analizi yapılmış ve 2 yıllık MS progresyonu (var/yok) tahmin edilmiştir. Random forest algoritması diğer algoritmalara kıyasla en başarılı sınıflandırma performansını göstermiştir ($AUC = 0.75 \pm 0.07$) (26).

Multipl Skleroz tanısı alan kişilerin tedavi süreçlerinde temel hedeflerden bir tanesi geri dönüşümü olmayan nörolojik hasarların tedavi sürecinde engellenebilmesi veya minimize edilmesidir. MS, multidisipliner tedavi gerektiren bir hastalıktır ve hastalığın tipi, klinik dönemine göre atak farklı tedavi yöntemleri kullanılmaktadır (27). Bu anlamda MS hastalarının erken dönemde hastalığın prognozunu belirlenebilmesi önem taşımaktadır. Bu amaçla yapılan bu tez çalışmasında MS hastalarının ilk tanı aldıktan sonra 2 yıllık klinik verileri kullanılarak 5. yıl EDSS skoru için bir prognoz tahmin modeli geliştirilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışmasının bu aşamasında MSBase veri tabanından elde edilen ham veriler filtreleme, birleştirme ve dönüştürme gibi çeşitli veri ön işleme aşamalardan geçirilerek kullanılabilir hale getirilmiştir. Ardından eksik veri tamamlama ve istatistiksel analizler yapılmıştır. Son olarak da makine öğrenmesi yaklaşımı ile modelin geliştirilmesi, optimize edilmesi ve performansının değerlendirilmesi işlemleri gerçekleştirilmiştir. Şekil 2’de tez çalışmasının sürecine dair aşamalar verilmiştir.



Şekil 2. Tahmin modelinin geliştirilmesi süreci aşamaları.

3.1. Verilerin Elde Edilmesi

Multipl Skleroz tanısı alan hastalara ait uzman tarafından belirlenen demografik, klinik, MRG ve tedavi bilgileri Tablo 2’de verilmiştir. Veri seti retrospektif (1996-2020) arşiv taraması ile elde edilmiştir. Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) MS polikliniğine başvuran, McDonald tanı kriterlerine göre MS tanısı alan, MSBase veritabanına kayıtlı olan ve 1996 yılından beri en az 5 yıl takipli hasta verileri kullanılmıştır. MSBase veritabanı nöroloji hekimlerinin takip ettiği MS hastalarına ait verilerin kaydedildiği ve uluslararası erişimli bir veritabanıdır. Hastalara ait klinik, demografik, tedavi, relaps, gebelik ve MRG bilgileri ilgili hekim tarafından bu veri tabanına düzenli olarak kaydedilmektedir.

Çalışmaya başka sistemik, romatolojik, immünolojik vb. hastalığı olmayan ve ilk klinik tanısından itibaren en az 5 yıl süre ile takip edilen ve EDSS skorları hesaplanan hasta verileri dahil edilmiştir. Sistemik herhangi bir hastalığı olan, kompresif spinal kord sendromları, vasküler malformasyonların bulunması, santral sinir sistemini etkileyen sistemik vaskülitlerin varlığı, subakut kombine dejenerasyon varlığı, motor nöron hastalığı, nörosifiliz, nörosarkoidozis vb. hastalığın bulunması ve ayrıca relaps tarihi itibari ile 1 ay içerisinde hesaplanan EDSS skoru olan hasta verileri çalışma dışında tutulmuştur.

Karadeniz Teknik Üniversitesi ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalları tarafından en az 5 yıl takipli hastaların toplam 25255 ziyaret kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan 1000 hastaya ait dosya numaraları belirlenmiştir. Belirlenen hasta dosya numaralarına ait ilk klinik başvuru tarihi bazal ziyaret tarih olarak belirlenmiş olup ikinci yıl ve beşinci yıl ziyaret tarihlerine ait klinik, demografik, tedavi, relaps ve MRG bilgileri MSBase veri tabanından elde edilmiştir. MRG ile ilgili değişkenler, başvuru tarihi itibari ile iki yıl içerisinde çekilmiş ilk MRG’lerin hekim tarafından değerlendirilmesi sonrası “normal, anormal” şeklinde etiketlenmiş kategorik verilerdir. Tez çalışmasında kullanılması planlanan değişkenlere ait bilgiler Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4. Tez çalışmasında kullanılması planlanan MS hastalarına ait demografik, klinik, tedavi, MRG ile ilgili değişkenler.

Değişkenler
Cinsiyet
Yaş
Eğitim durumu
Gelir durumu
İş durumu
Aile öyküsü
Baskın el
İlk iki yıl tedavi alma
Tedavi
İlk semptomdan itibaren relaps sayısı
MRG infratentoriyal (2 yıl)
MRG Juxta kortikal lezyon (2 yıl)
MRG Periventriküler lezyon (2yıl)
MRG spinal kord lezyon (2 yıl)
MRG T1 gadolinyum lezyon (2 yıl)
MRG T2 lezyon (2 yıl)
Süre (İlk belirti-ilk relaps)
Süre (İlk belirti-tanı)
Süre (İlk tanı- tedavi)
2.yıl KFS 2
2.yıl KFS 3
2.yıl KFS 4
2.yıl KFS 5
2.yıl KFS 6
2.yıl KFS 7
2.yıl KFS ambulasyonu
5.yıl EDSS

Bu aşamalardan sonra elde edilen veri seti R açık erişimli istatistiksel programlama dili kullanılarak içe aktarıldıktan sonra verinin ön işleme ve istatistiksel analizi aşamalarına geçilmiştir.

3.2. Eksik Veri Tamamlama ve İstatistiksel Analiz

3.2.1. Eksik Veri Tamamlama

Bir veri setindeki eksik veriler, istatistiksel analiz aşamasında olduğu gibi birçok veri madenciliği, makine öğrenmesi, örüntü tanıma gibi alanlarda da sık karşılaşılan ve ele alınması gereken önemli bir konudur. Bir veri setinde eksik veri var ise bunu göz ardı edip çalışmaya devam etmek doğru bir yaklaşım değildir. Eksik örneklerin veriden silinmesi

mümkündür ancak bu durumda örneklem sayısının azalması problemi ile karşı karşıya kalınacaktır. Makine öğrenmesi uygulamalarında mümkün olduğunca çok örneklerle çalışmak performansı olumlu yönde etkileyeceğinden kayıp verinin silinmesi tercih edilmemektedir. Bunun yerine eksik veri analizi yöntemleri kullanılarak kayıp veriyi doldurma yöntemleri tercih edilmektedir. Eksik verilerin ele alınması aşamasında eksik verinin nasıl oluştuğunun belirlenmesi önemlidir (28, 29).

Tamamıyla Rastlantısal Olan Kayıp Veriler (TROK)

Eğer veri rastlantısal olarak eksik ise bu tür kayıp veriler tamamen rastlantısal olarak dağılmış kayıplar olarak kabul edilir (29).

Rastlantısal Olan Kayıp Veriler (ROK)

Veri setinde bu tür kayıp veriler verilerde başka değişkenlerle ilişkili bir kayıp söz konusudur. Yani değişkenin kendisi ile ilgili olmayıp başka değişkenler kaynaklı oluşan kayıp verilerdir (29).

İhmal Edilemez Kayıp Veriler (İEK)

İhmal edilemez kayıp verilerde değişkendeki veri kaybı olasılığı hem değişkenin kendi değerleriyle ilişkilidir hem de diğer değişkenlerle ilişkilidir. Bir veri setinde ihmal edilemez kayıp veriler ile mücadele diğer kayıp veri türlerine göre daha zor bir iştir ve uzmanlık gerektirir (29).

Bu çalışmada kullanılan veri setindeki eksik veriler TROK veriler olarak düşünülebilir çünkü kullanılan veri setindeki bir değer eksik olma olasılığı yalnızca veri toplama süreci sırasında klinik bilginin eksikliği ile ilgilidir. Eksik veriler ile başa çıkma stratejiler arasında bir veri kümesindeki eksik değerlere sahip tüm örneklerin çıkarılması, tüm örneklerin yeniden ağırlıklandırılması ve eksik değerlerin hesaplanması yöntemleri yer almaktadır (3).

Kayıp veriler ile başa çıkmada birçok farklı yöntem kullanılmaktadır. Yakın Noktalar Medyan Ataması, Ortalama Atama, Doğrusal Değerleme gibi bazı yöntemler basit atama yöntemleri arasında yer almaktadır. Bunların yanı sıra Monte Carlo, Beklenti Maksimizasyonu Algoritması, Eğilim Skorları Eşleştirmesi, Markov Zincirleri gibi yöntemler de ileri düzey veri atama yöntemlerindendir (30). Eksik veriler ile başa çıkmada son yıllarda Bayesci Yaklaşım, Stokastik Regresyon Ataması, K-Ortalama Kümeleme gibi

ileri istatistiksel yöntemler de kullanılmaktadır (28, 30). Eksik verilerin tamamlanmasında kullanılan yöntemlerin bazıları aşağıda verilmiştir.

Merkezi Eğilim İle Tamamlama

Bu yöntemde gerçek varyans $(n-1)/(n-1)$ oranında daha küçük tahmin edilir ve sapmalı tahmincilere neden olur (31, 32).

Sıcak-Soğu Destek (Hot / Cold Deck) Ataması ile Tamamlama

Birbirine yakın olan komşuların değerinin ikamesi olarak bilinmektedir. Kavramsal olarak da teknik olarak da basit bir yöntem olup ölçek tipini bozmayan bir yaklaşımdır (31, 32).

Regresyon ile Tamamlama

Veri setindeki eksik olmayan verilerden faydalanarak eksik veri içeren diğer değişkenler için koşullu beklenen bir değer tahmini yapılmasını sağlar. Bu yaklaşım veri setindeki eksik verilerin oranında ve dağılımından etkilenir. Küçük varyans tahmin edilir (31, 32).

Karar Ağacı Analizi ile Tamamlama

Veri setindeki eksik olmayan verilerden yola çıkılarak kategorik veya sayısal yöntemleri ile koşullu dağılım belirlenerek eksik verilerin tamamlanmasında uygun ortalama tamamlama yöntemi kullanılır (31, 32).

Yapay Sinir Ağları ile Tamamlama

Parametrik ve doğrusal olmayan regresyon işlevi ile eksik değerler tahmin edilir ancak öğrenme modelinin uyum iyiliği her zaman değerlendirilememektedir (31, 32).

Beklenti Maksimizasyonu (Expectation Maximization-EM) Algoritmaları ile Tamamlama:

Ad-hoc değerler ile dağılımın parametreleri tahmin edilir. Dağılımdan istenen konverjans seviyesine ulaşılan kadar da eksik veriler için sürekli tamamlama işlemi yapılır (31, 32).

Markov Zinciri ile Çoklu Tamamlama

Bu yöntemde eksik veri tahminindeki belirsizlik ölçülebilir. Ancak, yöntem pahalı bir yöntemdir ve karmaşıktır. Çoklu normal dağılım varsayımı şarttır. Ayrıca, yapılan hesaplamaların konverjansı açık değildir (31, 32).

Tam Bilgi Maksimum Benzerlikler ile Tamamlama

Eksik değeri olmayan veri setinden ortalama vektörü ve kovaryans matrisini hesaplayarak çoklu normal dağılıma sahip yığınlar için objelere ait logaritmik benzerlik fonksiyonu elde edilir. Güçlü bir yöntemdir ve büyük yığınların kullanımına ihtiyaç duyar (31, 32).

Eksik Verisiz Model Yaklaşımı ile Tamamlama

Temel bileşenler analizi uygulamalarındaki eksik veri ile başa çıkmak için geliştirilmiş bir yöntemdir. Tek boyutlu ve daha çok boyutlu uzaylarda verinin basitleştirilmesini sağlayarak eksik verilerin tamamlanmasına yardımcı olur (31, 32).

Tamamlanmış Veri Modeli Yaklaşımı ile Tamamlama

Eksik veriler ad-hoc değerler ile tamamlandıktan sonra temel bileşen elde edilecek şekilde ad-hoc değerlerin değiştirilmesi sağlanır. Eksiksiz veri modeli yaklaşımına alternatif olarak geliştirilmiştir ve onu sonuca ulaşamadığı durumlarda daha başarılıdır. Ancak eksiksiz veri modeli yaklaşımından daha yavaş çalışmaktadır (31, 32).

Naive Bayes ile Değer Atama

Bayes teorisine temelli olasılıksal basit bir sınıflandırıcıdır. Her bir sınıf için olasılıkları hesaplar daha sonrasında verideki her örnek için en yüksek olasılıklı sınıfı bulmayı hedefler (31, 32).

Ortalama atama yöntemi, verilerin dağılımlarını olumsuz yönde etkileme olasılığı yüksek bir yöntemdir. Bu yöntem veri setindeki eksik veri sayısının az olduğu durumlarda kullanılabilir. Regresyon atamasında ilişkili olan alanların varlığı önemlidir, eğer kullanılan alanlar ilişkili değilse bu yöntem işe yaramayabilir. Karar ağacı ile atama yönteminde eğer veri büyük ise ve değişken fazla ise ağaç yapısı bu karmaşadan olumsuz etkilenebilir. Bayes atama bir kümeleme algoritması olduğundan fazla veri ile analiz anlamlı sonuç elde etme olasılığını artırır az sayıda veri ile çalışmak hata oranını artırır (31-33).

Yapılan çalışma kapsamında, eksik verilerin tamamlanmasında çoklu veri tamamlama, sınıflandırma ve regresyon ağaçları (Classification & Regression Tree; CART), rastgele orman (Random forest) ve K-en yakın komşu (KNN) yöntemleri kullanılmıştır.

Zincir Denklemleri ile Çoklu Değer Atama (Multivariate Imputation by Chained Equation-MICE) Yöntemi ile Eksik Veri Tamamlama

Bu yöntem, farklı değişken türlerine sahip veriler için aynı anda eksik veri doldurmada kullandığı fonksiyon ile verinin türünü kendisi belirleyip ona uygun algoritmaya kendisi karar verir ve doldurma işlemini yapar. MICE algoritması, sürekli, ikili, sırasız kategorik ve sıralı kategorik verilerin eksik verilerini tamamlama işlemini aynı anda uygulayabilir (34).

Sınıflandırma ve Regresyon Ağaçları (Classification & Regression Tree-CART) Yöntemi ile Eksik Veri Tamamlama

Sınıflandırma ve regresyon ağaçları popüler bir makine öğrenimi algoritmasıdır. Bu yöntem, eksik veri tamamlamada bazı avantajlara sahiptir. Bunlar, aykırı değerlere karşı dayanıklıdır; çoklu bağlantı ve çarpık dağılımlarla başa çıkabilirler ve etkileşimlere ve doğrusal olmayan ilişkilere uyacak kadar esnekler (35).

Rastgele Orman (Random Forest) Yöntemi ile Eksik Veri Tamamlama

Stekhoven ve arkadaşları tarafından geliştirilen missForest algoritması, kayıp veri doldurma için rastgele orman tabanlı bir algoritma kullanmaktadır. Bu algoritma, bir dağılımdan rastgele değerler almak yerine tek tek eksik değerleri doğru bir şekilde tahmin etmeyi amaçlamaktadır (36). Rastgele orman, aşırı uyum riskini azaltmak için birden çok regresyon ağacının önyükleme kümesini kullanır ve daha doğru tahminler üretmek için birçok ağaçtan gelen tahminleri birleştirir (37). Eksik değerlere yeni değer atamak için kullanılan R istatistiksel programlama dili paketlerinden bir tanesi olan “missForest” rastgele orman algoritması yöntemi kullanarak veri tamamlama işlemini uygular (35).

Rastgele orman, sınıflandırma ve regresyon ağaçlarının bir uzantısıdır; öngörücü değişkenlerin değerlerine dayalı olarak verileri yinelemeli olarak alt gruplara ayıran tahmin modelidir. Çeşitli değişken türlerine uygulanabilen parametrik olmayan bir eksik veri tamamlama yöntemidir. MissForest algoritması ile elde edilen farklı veri setleri yine paketin kendisinde bulunan özel değerlendirme metrikleri kullanılarak algoritmanın performans değerlendirmesi yapılmaktadır. Sürekli değişkenlerin eksik veri tamamlama işleminden

oluşan hatayı temsil etmek normalleştirilmiş kök ortalama kare hata (Normalized Root Mean Square Error-NRMSE) kullanılır. Yanlış sınıflandırılmış verilerin yüzdesi (Percent of False Classified-PFC) kategorik değişkenlerin tamamlama işleminden kaynaklanan hatayı temsil etmek için kullanılır (35).

Bu algoritmanın performansını iyileştirmek için kullanılan bazı parametreler vardır. Fizibilite nedenlerinden dolayı "ntree", her ağaç düğümünde bölme için kullanılabilen değişken sayısı "mtry" gibi algocartitmanın performansını etkileyen parametrelerin küçük seçilmesi önerilmektedir. Algoritmanın çalışma süresi "ntree" parametresi ile doğru orantılı olarak artar. Bu yüzden yüksek boyutlu veriler söz konusu olduğunda uygun bir süre içinde uygun bir sonuç elde etmek için genelde 100 olarak seçilmesi tavsiye edilmektedir (36). Ancak bazı kaynaklarda küçük veri kümeleri için "ntree" değerinin 50 olabileceği, daha büyük veri setlerinde ise "500" olabileceği, farklı "mtry" değerlerinin modellerinin doğru sınıflandırma oranlarını etkilemediği ifade edilmektedir (37).

K-En Yakın Komşu (K Nearest Neighbor-KNN) Yöntemi ile Eksik Veri Tamamlama

Bu yöntem, eksik değerleri tamamlamak için K-en yakın komşu (KNN) yaklaşımını kullanır. Tamamlama yapılacak her gözlem için öklid mesafesine dayalı olarak "K" en yakın gözlemi tanımlar ve bu "K" gözleminin ağırlıklı ortalamasını hesaplar. Tüm değişkenlerdeki tüm eksik değerleri işleve tek bir fonksiyon ile tamamlama işlemi yapabilmeye avantajı sağlamanın yanı sıra tüm veriyi bağımsız değişken olarak alır ve hangi değişkene eksik veri ataması yapmak istediğinizi belirtmeniz gerekmez (38). Algoritmanın problemlerinden bir tanesi "K" değerinin küçük veya büyük olmasıdır. Literatürde bu algoritma için sıkça kullanılan K değerleri 3, 5 ve 7'dir (39).

3.2.1.1. Eksik Veri Tamamlama Performansının Değerlendirilmesi

Kolmogrov-Smirnov Testi

Tamamlama işlemi sonrası elde edilen veri setinin uygunluğunun değerlendirilmesi için her yöntemin kendine özgü metrikleri ve grafiklerinin yanı sıra elde edilen sonuçları desteklemek için numerik değişkenlerin dağılımlarının orijinal veri setindeki dağılımlarından farklı olup olmadığını değerlendirmek için R programlama dili kullanılarak iki örneklem Kolmogorov Smirnov (KS) testi yapılmıştır.

KS testi, iki veri örneğinin benzer dağılımlara sahip olup olmadığını test edilmesi için kullanılan istatistiksel yöntemlerden biridir. KS testi, gözlemlenen ve tamamlanan verilerin dağılımlarını karşılaştırmak için bir tanı aracı olarak önerilmiştir (40, 41).

Ki-Kare Bağımsızlık Testi

Kolmogrov-Smirnov testinde bahsedilen benzer bir yaklaşımla kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde ise ki-kare bağımsızlık testi kullanılmıştır. Bu test, kategorik bir değişken için gözlemlenen frekansların beklenen frekanslarla eşleştiğini varsayan, beklenen frekanslar ile gözlenen frekansların bağımsız olup olmadığını belirlemeye yönelik yapılan bir testtir. Ayrıca nitel iki değişken arasında ilişki olup olmadığını inceleyen non-parametrik bir istatistiksel testtir. Bu yaklaşımda değişkenler arasında bağımsızlık olup olmadığı test edilir. Yokluk hipotezinde ilişkinin olmadığı yani bağımsızlığın olduğu; Alternatif hipotezde ise ilişkinin var olduğu yani bağımsızlığın olmadığı varsayılır (42-44).

Kök Ortalama Kare Hata (Root Mean Square Error-RMSE)

Kök ortalama kare hata (RMSE), makine öğrenmesi modelleri için gerçek değerler ile modelin tahmin ettiği değerler ile arasındaki uzaklığın hesaplanmasında çok sık kullanılan bir yöntemdir. RMSE tahmin hatalarının standart sapması ile tahmin hatasının büyüklüğünü ölçen kuadratik bir ölçümdür. RMSE hata değeri 0'dan ∞ 'a kadar değer alabilir ve negatif puanlara yani daha düşük değerlere sahip olan tahminleyiciler iyi performans gösterir. RMSE tahmin hatasının miktarının büyüklüğünü ifade eder bu yüzden bu değerlerin düşük olması yöntemin başarısını arttırmaktadır. RMSE değeri hesaplanırken eksik değer içermeyen orijinal veri seti ile tamamlanmış veri seti karşılaştırılır ve hata hesaplanır. RMSE birçok çalışmada eksik veri tamamlama yöntemlerinin kıyaslanmasında kullanılmış, başarılı bir metriktir (45-47).

3.2.2. İstatistiksel Analiz

Veriler R 4.2.1 açık erişimli programlama dili ile analiz edilmiştir. Nicel verilerde normal dağılıma uygunluk Kolmogrov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Nicel veriler için tanımlayıcı istatistiklerde ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler sunuldu.

Nitel değişkenler için frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Normal dağılıma uymayan bağımlı ölçümlerde ortalama puanların birbirinden anlamlı bir şekilde

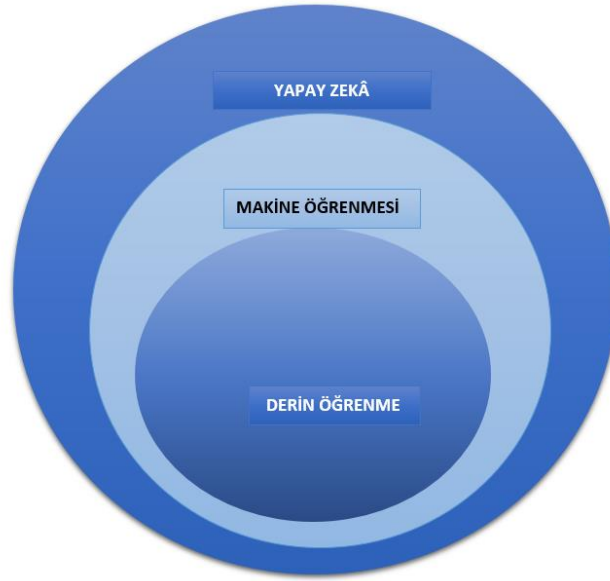
farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesinde tekrarlayan ölçümlerde “Friedman” testi kullanıldı. Bağımlı ölçümlerde ikili karşılaştırmalar için “Wilcoxon” testi kullanıldı. Bütün analizler %95 güven aralığında test edildi ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.3. Modelin Geliştirilmesi

3.3.1. Makine Öğrenmesi (Machine Learning)

Günümüzde yapay zekânın bir alt alanı olarak tanımlanan makine öğrenmesi en basit tanımıyla veriden öğrenmeyi sağlayan bilgisayar yazılımlarıdır. 1950’li yıllarda yapay zekâ ile ilgili çalışmalar, 1980’li yıllarda ise makine öğrenmesi ile ilgili çalışmalar başlamıştır. Ancak derin öğrenme ile ilgili çalışmalar, 2010’lu yıllarda başlamış olup hızla gelişmiştir ve popüler bir alan haline gelmiştir (48).

Makine öğrenmesinde kullanılan algoritmalar, geleneksel programlama yapısından farklı yapıya sahiptir. Geleneksel algoritmalar, kural tabanlı çalışırken makine öğrenmesinde öğrenen algoritmalar vardır ve artan veri miktarı ile birlikte kural sayıları da dinamik bir şekilde artmaktadır. Çok fazla işlem yükü gerektiren problemleri öğrenebilen algoritmalar ile çözmek geleneksel algoritmalara kıyasla hem zaman hem de hız açısından avantajlı bir yaklaşımdır. Makine öğrenmesi bilgisayar bilimlerine ait bir disiplin olmasına karşın matematik ve istatistik ile doğrudan ilişkilidir (49). Makine öğrenimine dayalı teknikler, örüntü tanıma, bilgisayarla görme, uzay mühendisliği, finans, eğlence ve hesaplamalı biyoloji, biyomedikal ve tıbbi uygulamalar gibi çeşitli alanlarda başarıyla uygulanmaktadır (50).



Şekil 3. Yapay zekâ, makine öğrenmesi ve derin öğrenme arasındaki ilişki (Dal Mas ve ark.'dan, 51).

Makine öğrenmesi verilerden öğrenmeye dayalı tekniklerdir ve beklenen çıktılarını kümelmesi ya da sınıflanması sağlayacak algoritmaları kullanır. Makine öğrenmesini sağlayan aslında öğrenme esnasında kullanılan farklı algoritmalar (49). İnsanlar öğrenebilme yeteneği ile doğarlar ve bunu beyinleri sayesinde yaparlar. Ancak makineler için aynı durum söz konusu olması mümkün değildir. Çünkü bir makinenin öğrenebilmesi için gerekli şartların ya da kuralların açık bir şekilde belirlenmesi şarttır. Öğrenen varlık insan ya da makine olsun, temel öğrenme süreci ikisinde de benzerlikler göstermektedir (52).

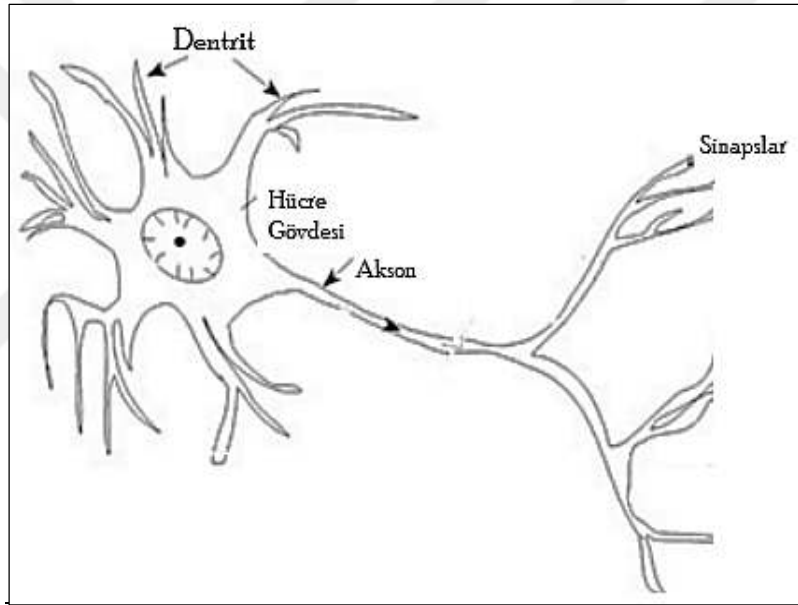
Makine öğrenmesi algoritmaları amaçlarına göre danışmanlı/eğitmenli öğrenme (Supervised learning), denetimli/eğitmenli öğrenme (Supervised learning) ve takviyeli öğrenme (reinforcement learning) olmak üzere üç temel kategoride incelenebilir. Makine öğrenmesinde veri setindeki çıktı değerleri biliniyorsa danışmanlı/eğitmenli öğrenme (Supervised learning), çıktı değerleri bilinmiyorsa denetimsiz/eğitmensiz öğrenme (Unsupervised learning) algoritmaları kullanılmaktadır (49-52)

Denetimli öğrenme problemlerinde veri setinde öz niteliklere karşılık gelen sınıf etiketleri bellidir. Yani girdi değerlerine karşılık hangi çıktı değerinin oluştuğu bilinmektedir. Bu makine öğrenmesi yöntemi sınıflandırma (classification) ve regresyon (regression) olmak üzere iki farklı görev için kullanılmaktadır (48, 53). Regresyon analizinde bir veya daha çok bağımsız değişkene ait değişimin bağımlı değişkene olan

etkisini anlamak temel amaçtır (48, 49). Bu tez çalışmasında denetimli makine öğrenmesi yöntemlerinden biri olan derin öğrenme yöntemi kullanılmıştır.

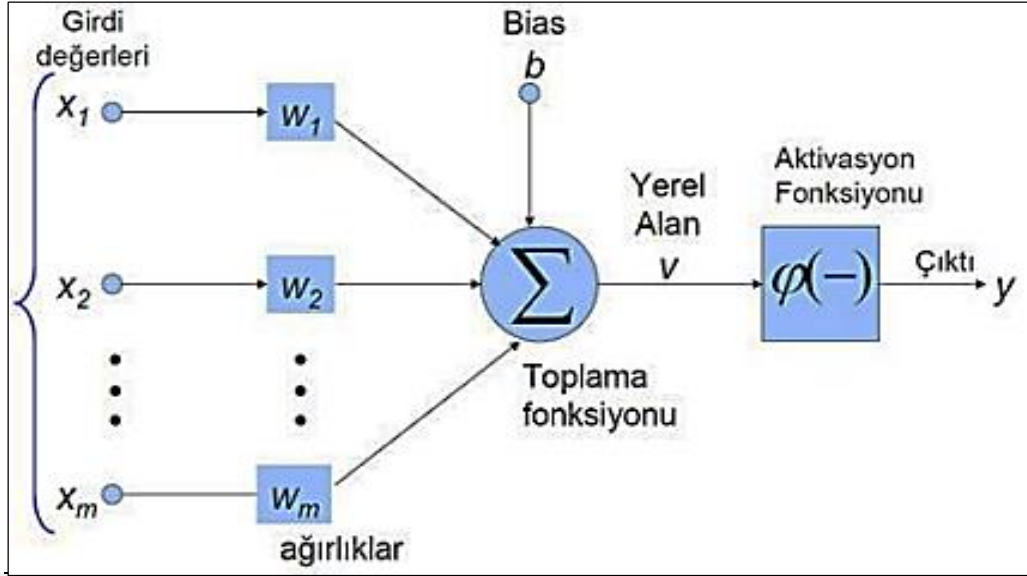
3.3.2. Derin Öğrenme (Deep Learning)

İnsan beyni, nöronlar tarafından oluşan çok büyük bir ağ yapısına sahiptir. Beynin çalışma prensibinden ilham alan makine öğrenmesi algoritmaları yapay sinir ağları olarak adlandırılır. Şekil 4'te verilen biyolojik bir sinir ağında dentrit, akson ve hücre gövdesi olmak üzere üç temel bileşen vardır. Dentritler dışardan aldıkları sinyalleri hücre gövdesine iletirler ve oradan da aksonlar bir çıkış sinyali ile kendisine bağlı diğer sinir hücresine iletirler (48, 54).



Şekil 4. Biyolojik sinir hücresi (Saatçioğlu ve Özçakar'dan, 55).

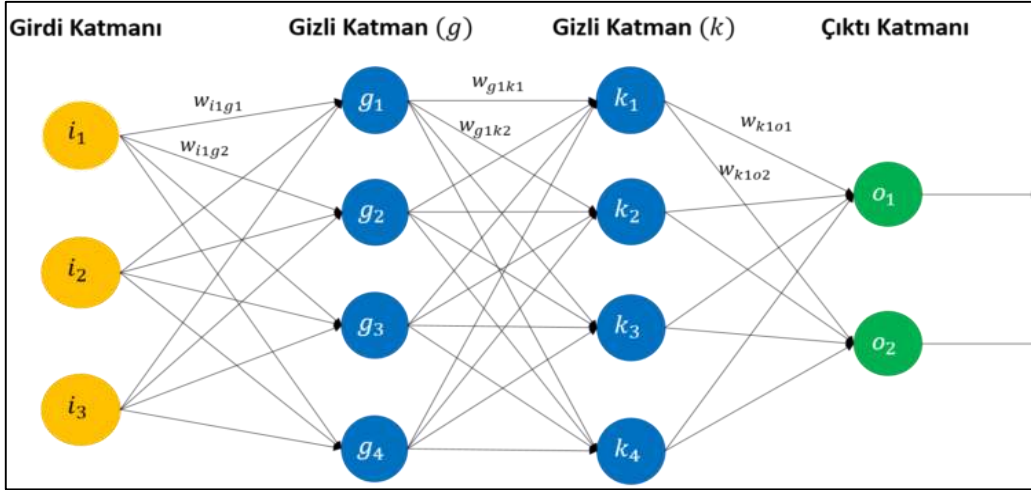
Biyolojik sinir hücresinin temel özelliklerini içeren yapay sinir ağı modelinde (Şekil 5) temel yapı; $\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_n$ girdi sinyalleri, $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_n$ bu sinyallere karşılık gelen ağırlık değerleri, τ eşik değeri (threshold) ve yapay nöron çıktı sinyali γ olarak çalışmaktadır (48).



Şekil 5. Yapay sinir ağı (Keskenler ve Keskenler'den, 54).

Son yıllarda yaşanan teknolojik gelişmelere paralel büyüyen veri miktarı yapay sinir ağlarının daha büyük veri kümeleriyle eğitilmesini mümkün kılmıştır. Yapay sinir ağlarının öğrenme performansının geliştirilmesi için çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bu yaklaşımlardan biri de çok katmanlı makine öğrenmesi modellerini kullanan derin öğrenmedir (56).

Derin öğrenme, gerçek hayat problemlerinin karmaşık yapısıyla çalışabilen, iç içe geçmiş ilişkileri ve hiyerarşik yapıları anlayabilen başarılı sonuçlar elde edilen bir makine öğrenmesi tekniğidir (56). Büyük veri setlerinde klasik istatistiksel analiz yöntemleri kullanılarak bilinmeyen örüntülerin keşfedilebilmesi, büyük veri analizinin avantajlarından biridir. Derin öğrenme, günümüzde birçok alanda, özellikle büyük veri analizinde çok sık kullanılan bir makine öğrenmesi yöntemidir. Derin öğrenme girdi ve çıktı katmanı arasında çok sayıda gizli katman olan yapay sinir ağlarıdır (49). Derin sinir ağı mimarisi Şekil 6'da verilmiştir.



Şekil 6. Derin sinir ağı mimarisi (57).

Derin öğrenme yaklaşımı; doğal dil işleme, nesne tanıma, sinyal işleme, hata tespiti gibi birçok alanda başarı ile kullanılmaktadır (58-60). Derin öğrenmede algoritmaların bir uzmanın bilgisine ihtiyaç duymadan öznelik seçimi yapabilme yeteneği vardır. Özellikle yüksek boyutlu verilerle çalışmak ve verilerden ayırt edici bilgileri elde etmek için çok uygun bir tekniktir (56).

3.3.2.1. Derin Sinir Ağlarına İlişkin Bazı Temel Kavramlar

Derin sinir ağlarında temel yapı taşı katmanlardır ve veri için filtre olarak görev yapmaktadır. Ham veri katmana verilir ve çıkışta daha kullanışlı bir formata dönüşür. Katmanların beslenmesi veri ile sağlanır ve bu verilerden problem çözümü için anlamlı gösterimler elde etmeye çalışırlar (61). Bu katmanlara “dense” adı verilmektedir. Bir ağın eğitilebilmesi için 3 temel şey önemlidir bunlar:

1. Kayıp fonksiyonum (Ağın eğitim aşamasında doğru yolu bulabilmesi)
2. Eniyileme (Ağın kendini güncellemesi)
3. Eğitim ve test süreci için metriklerin değerlendirilmesi (duyarlılık, özgüllük, doğruluk, hata oranı vb.)

Ağın eğitilmesine başlamadan önce bütün verinin $[0, 1]$ aralığına ölçeklenmesi gerekmektedir (61).

Tensörler: Makine öğrenmesi yöntemlerinin hemen hepsi *tensör* adı verilen temel veri yapısını kullanırlar. Tensör bir veri taşıyıcısıdır ve genellikle sayıları tutarlar. Örneğin, matrisler 2 boyutlu tensörlerdir (61).

- *Skalerler (0B Tensörler)*: Eğer tensör üzerinde bir eleman taşıyorsa bu tensöre 0 boyutlu tensör (=B tensör/skalerler tensör) adı verilir. Bir tensörün eksen sayısı o tensörün derecesi olarak da ifade edilebilir (61).
- *Vektörler(1B Tensörler)*: 1B tensör sadece bir eksene sahiptir ve sayı dizileri buna örnektir. Yedi elemanı olan bir vektörün, bir eksen üzerinde yedi elemanı vardır. Ancak, yedi boyutlu bir tensörün 7 eksenini vardır (61).
- *Matrisler (2B Tensörler)*: Vektör dizisi matristir yani 2B tensördür. Matrisin sütun ve satır olmak üzere iki eksenini vardır (61).
- *3B ve Daha fazla Boyutlu Tensörler*: Birkaç farklı matris bir dizi içerisinde birleştirilirse 3B tensör elde edilir. 3B tensörler bir dizi içerisinde birleştirilirse 4B tensörler elde edilir (61).

Tensörlerde eksen sayısı (derecesi), şekli ve veri tipi olmak üzere 3 önemli özellik vardır. Skaler tensörlerin şekli yoktur. Tensörün veri tipi unit8¹⁰, float64, float32 çok nadir de olsa char¹³ olabilir ancak string tipinde olması imkânsızdır. Çünkü string veri tipi değişken uzunlukta olabilir bu sebeple tensör yapıda kullanmak imkânsızdır. Veri setinde bir ardışıklık veya zamansal bir bağlantı söz konusu ise verileri 3B tensör olarak saklamak gerekir. Veri setindeki örnekler ilk eksen, zaman adımın ikinci eksen ve nitelikler üçüncü eksen olmak üzere 3B tensör yapı oluşturulur (56, 61).

Eniyileme (Optimizer) Algoritması

Makine öğrenmesi yöntemlerinde, eniyileme yani optimizasyon algoritmaları, modelin tahmin ettiği veriler ile beklenen değerler arasında hesaplanan sezgisel olarak fark olan kayıp veya maliyet işlevini en aza indirmeyi amaçlar (62, 63). Literatürde stokastik gradyan inişi (Stochastic Gradient Descent-SGD), Karelerin Ortalamasının Karekökü Yayılımı (Root Mean Square Propagation-RMSprop), Adaptif Moment Tahmini (Adaptive Moment Estimation-Adam), Nesterov Hızlandırılmış Gradyan (Nesterov-Accelerated Adam-Nadam), Adaptif Gradyan (Adaptif gradient-AdaGrad), AdaDelta gibi farklı eniyileme algoritmaları kullanılmaktadır (64, 65).

- *Adam*: Adam düşük dereceli momentlerin uyarlanabilir tahminlerine dayanan bir yaklaşımdır. Stokastik amaç fonksiyonlarının birinci dereceden gradyan tabanlı bir algoritmasıdır. Adam algoritması, makine öğrenmesi ile çalışan birçok araştırmacı tarafından kullanılan eniyileme algoritmalarından biridir (65).

- *AdaGrad*: Adagrad, parametrelere dayalı olarak öğrenme oranlarını güncelleyen gradyan tabanlı bir optimizasyon algoritmasıdır. İşleme hızı ve yüksek doğrulukta başarılı bilgi sağlama yeteneği nedeniyle kısa sürede veri işleme kabiliyeti nedeniyle kullanılmaktadır (65).
- *Adadelta*: Bu algoritma Adagrad algoritması temel alınarak geliştirilmiştir. Bu optimizasyon algoritması, baştan her yineleme için gradyanların karesini toplar ve bu nedenle kullanılan her terim pozitifdir. Böylece, birikmiş toplam eğitim boyunca artmaya devam eder ve sonunda, bazı yinelemelerden sonra öğrenme oranı sonsuz derecede küçük olur (66).
- *RMSprop*: Adadelta ve Adagrad optimizasyon algoritmasına benzer şekilde öğrenme oranının sürekli azalmasına odaklanarak geliştirilmiştir. Adadelta ile aynı zamanda geliştirilmiştir ancak ondan bağımsızdır. AdaDelta, RMSProp neredeyse benzer şekilde çalışır. Ancak Adadelta, başlangıç için bir başlangıç öğrenme hızı sabiti gerektirmez (66).
- *Nadam*: Nadam 2016 yılında Stanford Üniversitesi tarafından geliştirilmiştir. Nadam, Adam ve Nesterov Hızlandırılmış Gradyan'ın birleşimi olan bir algoritmadır (66).
- *SGD*: SGD, bir amaç fonksiyonunu optimize etmeye yönelik yinelemeli bir yaklaşımdır. Bu yöntem, herhangi bir fazlalıktan kaçınmak için bir seferde bir güncelleme gerçekleştirir ve bundan dolayı çok daha hızlıdır ayrıca çevrimiçi olarak öğrenilebilir (66).

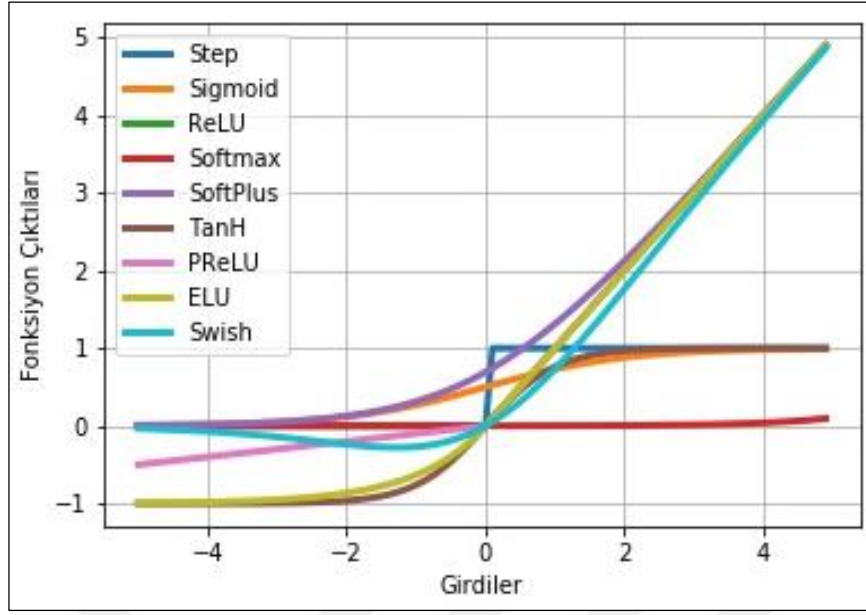
Aktivasyon Fonksiyonu

Biyolojik sinir hücresinde sinyallerin aksona iletilmesi sinyalin kuvvetinin belirli bir eşik değeri geçip geçmemesine bağlıdır. Yapay sinir ağlarında aktivasyon fonksiyonları bu görevi yerine getirmekle görevlidir yani sinyalin bir sonraki aşamaya iletilip ileilmeyeceğine karar verir (56). Gizli katmanlarda geri türevin alınabilmesi için gizli katmanların çıktısı bazı aktivasyon fonksiyonları ile normalize edilmesi gerekmektedir. Bu aktivasyon fonksiyonlarından bazıları Adım (Step), Rektifiye Edilmiş Lineer Birim (Rectified Linear Unit-ReLU), Doğrusal (Linear), Hiperbolik Tanjant Fonksiyonu (Tanh), Sigmoid, Kendinden Geçitli (A Self-Gated-Swish) vb.dir (67, 68).

- *Step*: Eşik değerine göre 0 veya 1 değerleri üreten tek nöron modeli için sık kullanılan bir fonksiyondur.

- *Tanh*: Hiperbolik tanjant fonksiyonu $[-1, 1]$ aralığında çıktı üreten, yapay sinir ağları için yaygın olarak kullanılan doğrusal olmayan bir aktivasyon fonksiyonudur.
- *Softmax Aktivasyon Fonksiyonu*: Çoklu sınıflandırma problemlerinde kullanılan ve lojistik regresyonun genelleştirilmiş hali olan bu fonksiyon, $[0,1]$ arası çıktılar üretmektedir.
- *Sigmoid*: Lojistik aktivasyon fonksiyonu olarak da bilinen sigmoid, makine öğrenmesinde en sık kullanılan aktivasyon fonksiyonlarından birisidir. $[0,1]$ aralığında çıktı üretir. Yapay sinir ağlarında yaygın kullanılmasına rağmen derin sinir ağlarında kaybolan eğim sorununu ortaya çıkardığı için çok fazla tercih edilmemektedir.
- *ReLU*: Doğrusal olmayan bir aktivasyon fonksiyonudur. ReLU fonksiyonu negatif girdiler için sıfırdır, pozitif girdiler için ise doğrusal olarak artmaktadır.
- *Softplus*: Bu aktivasyon fonksiyonu ReLU'nin pürüzsüz versiyonu olarak kabul edilmektedir. Geleneksel aktivasyon fonksiyonlarına (Sigmoid ve Tanh) alternatif olarak geliştirilen bu fonksiyon sıfırdan sonsuz aralığında türevlenebilir bir çıktı üretmektedir.
- *Swish*: Bu fonksiyon Google araştırmacıları tarafından 2017 yılında yayınlanmıştır. Bu fonksiyon ReLU fonksiyonuna çok benzemesine rağmen eksenin negatif olan bölgesinde farklı bir eğimli bölge oluşturur ve bu sayede nöronu pasif olma durumundan kurtarır (56, 68).

Derin öğrenme ile ilgili yapılan çalışmalarda sıkça kullanılan aktivasyon fonksiyonlarına ve bu fonksiyonlara ait çıktılara ilişkin grafik Şekil 7'de verilmiştir (68).



Şekil 7. Literatürde yaygın kullanılan aktivasyon fonksiyonları (68).

Kayıp Fonksiyonu (Loss Function) ve Metrik (Metric)

Loss bir diğer adıyla kayıp fonksiyonu, bir modelin eğitimi sırasında kullandığı fonksiyon ile bir hata değeri hesaplar ve ağırlıkların güncelleyerek sonraki iterasyona hazır hale getirir. Bu döngü kayıp fonksiyonu minimum değeri alana kadar devam eder. Bazı kaynaklarda hata fonksiyonu olarak da ifade edilmektedir (56).

Metrik, modelinizin performansını değerlendirmek için kullanılan bir işlevidir. Literatür çalışmaların sıkça kullanılan bazı kayıp fonksiyonları ve metrikler Tablo 5'te verilmiştir

Tablo 5. Kayıp fonksiyonları ve metrikler (56, 69).

Kayıp Fonksiyonları		Metrikler
Regresyon	Sınıflandırma	
Ortalama Karesel Hata (MSE)	Log-Loss	Ortalama mutlak hata (MAE)
Mutlak Hatalar Ortalaması	Dengeli Çapraz Entropi	Ortalama Karesel Hata (MSE)
Ortalama Yanlılık	Odak Kayıp	Ortalama mutlak yüzde hatası (MAPE)
Huber Kayıp	Sıfır-Bir Kayıp	Kök Ortalama Karesi Hatası (RMSE)
Kuantil Kayıp	Üstel Kayıp	Ortalama yanlılık hatası(MBE)
Log-Cosh Kayıp	Hinge Kayıp	----
----	Kullback-Leiber İraksaması	----

Bu tez çalışmasında regresyon kaybı fonksiyonu olan ortalama kare hata kayıp fonksiyonu olarak, kök ortalama karesi hatası ise metrik olarak kullanılmıştır.

Ortalama Kare Hatası (Mean Squared Error-MSE)

Ortalama kare hata, karesi alınmış (kuadratik) hatanın veya kaybın beklenen değerine karşılık gelen bir risk ölçüsüdür ve ortalama kare hatasını hesaplar. MSE'nin avantajı, eğitim hesaplamasının daha kolay olmasıdır. Hatanın karesini aldığımızda daha büyük hataların etkisi daha küçük hatalardan daha belirgin hale gelir, dolayısıyla model artık daha büyük hatalara daha fazla odaklanabilir (70, 71).

Kök Ortalama Karesi Hatası (Root Mean Squared Error-RMSE)

Kök Ortalama Karesi Hatası, hedef değer ile regresyon modeli tarafından tahmin edilen değer arasındaki kare farkının ortalamasının kareköküne karşılık gelir. Ortalama karekök hatası veya ortalama karekök sapma, tahminlerin kalitesini değerlendirmek için en sık kullanılan ölçülerden biridir. Öklid mesafesini kullanarak tahminlerin ölçülen gerçek değerlerden ne kadar uzak olduğunu gösterir. RMSE'yi hesaplamak için, her bir veri noktası için kalıntıyı (tahmin ile doğruluk arasındaki farkı) hesaplayın, her veri noktası için kalıntı normunu hesaplayın, artıkların ortalamasını hesaplayın ve bu ortalamanın karekökünü alın. RMSE, tahmin edilen her veri noktasında doğru ölçümleri kullandığından ve buna ihtiyaç duyduğundan denetimli öğrenme uygulamalarında yaygın olarak kullanılır (72, 73).

Kök ortalama kare hata (RMSE), makine öğrenmesi modelleri için, gerçek değerler ile tahmin edilen değerler ile arasında hesaplanan uzaklığın belirlenmesinde çok sık kullanılan bir yöntemdir. RMSE hata değeri 0'dan ∞ 'a kadar değişebilir ve negatif yönelimli puanlara sahip olan modeller yani daha düşük değerlere sahip tahminleyiciler daha iyi performans gösterirler. RMSE tahmin hatasının miktarının büyüklüğünü ifade eder bu yüzden bu değerlerin düşük olması yöntemin başarısını arttırmaktadır (62, 74).

3.3.2.2. Yinelemeli Sinir Ağları (Recurrent Neural Network-RNN)

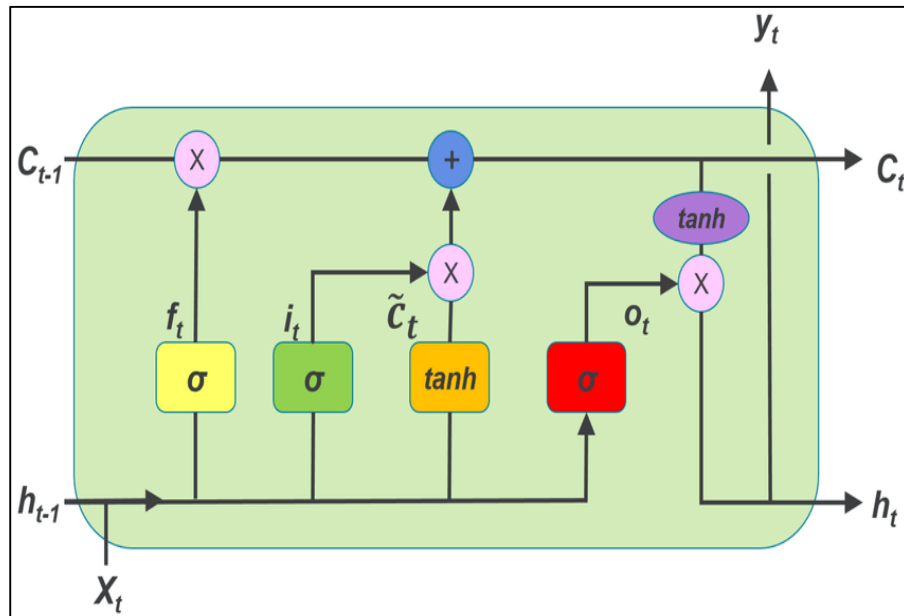
Yinelemeli sinir ağları (RNN) diğer ağlar gibi her girdiyi birbirinden bağımsız olarak işlemez, dizilerin her bir elemanı üzerinde ilerler ve öğrendiği bilgiyi durum bilgisi olarak saklayan ve kendi iç döngüsü olan bir mimariye sahiptir. RNN'ler, girdinin hafızasını dahili olarak koruyabilen güçlü bir yapay sinir ağı türüdür. Bu, onları özellikle bir zaman serisi gibi sıralı veriler içeren problemleri çözmek için diğer sinir ağlarına kıyasla avantajlı hale getirir. Tüm veri tek seferde ağa girdi olarak verilmez, ağın iç döngüsünde eleman eleman

işlenir. Daha basit bir tanımlama yapılacak olursa, RNN her döngüde bir önceki adımın değerlerini kullanma esasına dayanan bir *for* döngüsü olarak düşünülebilir ve adım fonksiyonları ile karakterizedir (61, 75).

Basit yapıdaki (SimpleRNN) RNN çok uzun dizilerde gradyan yok olması problemi nedeniyle çok etkili değildir. Bu problemle başa çıkabilmek için uzun kısa süreli bellek (Long-Short Term Memory-LSTM) ve kapılı tekrarlayan hücre (Gated Recurrent Unit-GRU) katmanların geliştirilmiştir (61, 75). Bu tez çalışmasında tekrarlayan vizit bilgileri kullanılması nedeniyle SimpleRNN katmanının daha farklı bir versiyonu olan LSTM kullanılmıştır.

3.3.2.3. Uzun Kısa Süreli Bellek (Long-Short Term Memory-LSTM)

Uzun kısa süreli bellek (LSTM), bir tür tekrarlayan sinir ağıdır. Bu algoritma 1997 yılında Hochreiter ve Schmidhuber tarafından geliştirilmiştir ve gradyan yok olması probleminde dönüm noktası olmuştur. LSTM geçmiş bilgiyi geleceğe ek bir veri akışı ile taşır ve ihtiyacı olduğunda kullanır böylece Gradyan yok olması problemini de ortadan kaldırır. Her LSTM katmanına bir drop out katmanı eşlik etmelidir. Böyle bir katman, rastgele seçilen nöronları atlayarak eğitimde aşırı uyumu önlemeye yardımcı olur, böylece bireysel nöronların belirli ağırlıklarına duyarlılığı azaltır (61). LSTM'lerin bellekleri daha uzun sürelidir ve kendisinden daha önceki girdilerden öğrenebilirler.



Şekil 8. Uzun kısa süreli bellek sinir ağı (LSTM) (İsmail'den, 76).

LSTM'nin üç ünitesi vardır: yeni girişin içeri girip girmeyeceğini belirleyen bir giriş ünitesi, önemli olmayan bilgileri silen bir unutma ünitesi ve hangi bilgilerin çıktı olacağına karar veren bir çıkış ünitesi. Bu üç ünite, 0 ile 1 aralığında çalışan sigmoid fonksiyonuna dayalı analog kapılardır (75). Basit bir LSTM ağı yapısı Şekil 8'de verilmiştir. Giriş kapısı ve çıkış kapısı çalışması, bellek hücresi giriş ve çıkışlarının ağına geri kalanına akışını kontrol etmek için kullanılır. Çıktı bilgisini bir önceki nöronun bir sonraki nörona yüksek ağırlıklarla ileten hafıza hücresine bir unutma kapısı eklenmiştir. Bellekte bulunan bilgi, yüksek aktivasyon sonuçlarına bağlıdır; giriş ünitesi yüksek aktivasyona sahipse bilgi hafıza hücresinde saklanır. Ayrıca çıkış birimi yüksek aktivasyona sahipse bilgiyi bir sonraki nörona iletecektir (77).

Uzun kısa süreli bellek örüntü tanıma, sınıflandırma, tahmin, farklı tanıma analizleri ve dizi oluşturma gibi çeşitli amaçlarla kullanılabilir. LSTM, sıralı verileri işleme yeteneği nedeniyle tıp, ulaşım, istatistik, dilbilim, bilgisayar bilimi gibi birçok farklı alanda kullanılan etkili bir yöntemdir. LSTM; günümüzde Google Translate, Siri, Cortana, Google sesli asistan gibi iyi bilinen araçların geliştirilmesine katkıda bulunmuştur. Bir RNN ağına LSTM hücreleri birden fazla boyuta ve yöne sahip olabilir. Tek yönlü LSTM en yaygın kullanılan ağlardır. LSTM, sıralı ve zamansal verileri işlemek için geliştirilmiş bir yöntemdir (78).

3.4. Model Eniyileme

Hiperparametre Optimizasyonu

Model performansının eniyileme sürecinde öncelikle RNN yapısındaki bazı parametrelerin yani hiperparametrelerin optimizasyonudur. Bu tez çalışmasında hiperparametrelerin optimizasyonu için GridSearch yöntemi kullanılmıştır.

GridSearch optimizasyon algoritması, aranan parametreleri belirli bir aralıkta aynı uzunluktaki şebekelere (Grid) bölen kapsamlı bir algoritmadır. Gridlerdeki her nokta bir dizi parametreyi temsil eder ve en uygun çözüm elemanı, gridlerdeki tüm noktalar üzerinden geçilerek elde edilir (77).

Özellik Seçimi

Özellik seçimi, büyük verilerde bir özellik alt kümesinin seçilmesine odaklanır. Giriş verilerini etkili bir şekilde tanımlayabilen giriş verilerinden. Ayrıca özellik seçimi, veri

setlerinde gürültüden veya alakasız özelliklerden kaynaklanan olumsuz etkileri büyük ölçüde azaltabilir.

Tahmin performansını iyileştirmek için veri miktarı azaltılabilir (79). Özellik seçimi ile veri setinden gereksiz veriler eleyerek modelin aşırı öğrenmesine karşı bir tedbirdir ve bu sayede modelin doğruluğu artırılabilir (49). Bu çalışmada özellik seçimi olarak ısı haritası ile korelasyon matrisi yöntemi kullanılmıştır.

Korelasyon, değişkenlerin birbiriyle olan ya da bağımlı değişkenle olan ilişkiyi belirtir. Isı haritası, hangi bağımsız değişkenlerin hedef değişkenle en çok ilişkili olduğunu belirlemeyi kolaylaştırır (80).



4. BULGULAR

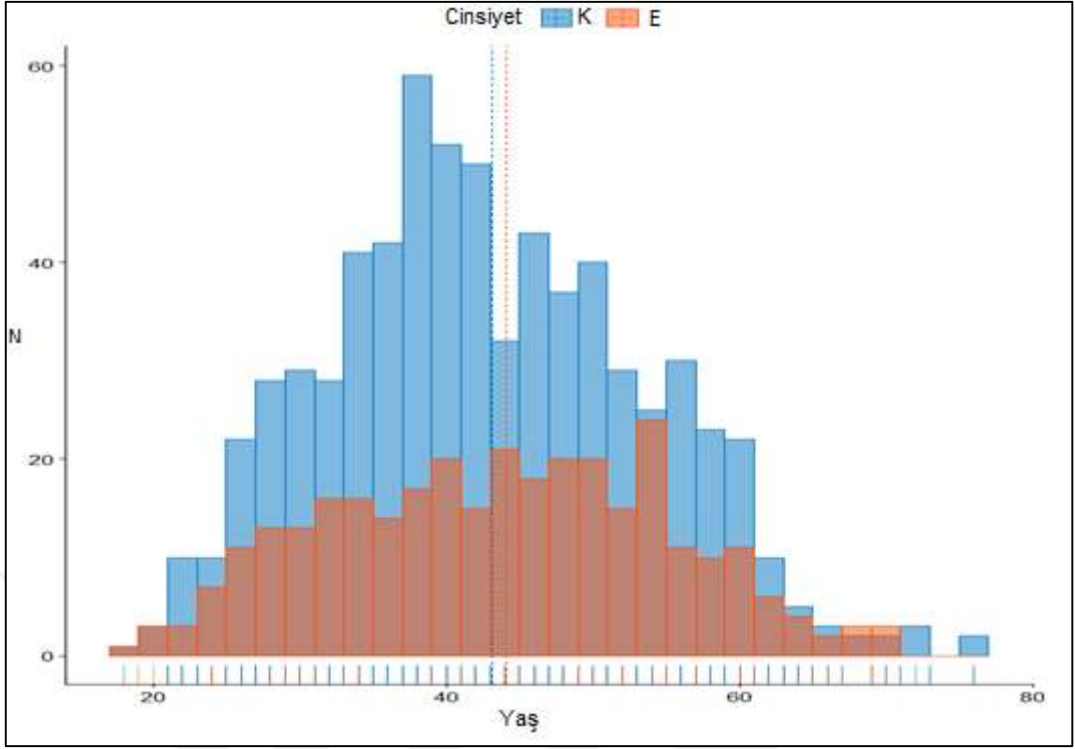
4.1. Verilerin Elde Edilmesine Ait Bulgular

Çalışmaya dahil edilmesine karar verilen değişkenlere ait demografik bilgiler R programlama dili ile analiz edilmiştir. Veri setindeki 1000 örneğin 683 (%68.3)'ü kadın, 317 (%31.7)'si erkek hastalardan oluşmaktadır. Hastaların %75.4'ü evli, %51.6'sı ilköğretim mezunu ve %44.1'i ev hanımıdır. Veri setine ait diğer demografik özellikler Tablo 6'te yer almaktadır.

Tablo 6. Veri setindeki demografik özelliklerine ve hastaların tedavi bilgilerine ait tanımlayıcı istatistikler.

Demografik Özellikler	n(%)
Cinsiyet (n=1000)	Erkek 317 (31.7)
	Kadın 683 (68.3)
Medeni Durum (n=1000)	Evli 754 (75.4)
	Bekar 228 (22.8)
	Boşanmış 14 (1.4)
Eğitim Durumu (n=1000)	İlköğretim 516 (51.6)
	Lise 254 (25.4)
	Lisans 230 (23)
İş Durumu (n=1000)	Çalışıyor 328 (32.8)
	Çalışmıyor 81 (8.1)
	Ev hanımı 441 (44.1)
	Emekli 43 (4.3)
	Öğrenci 107 (10.7)

Kadın hastaların yaş ortalaması 43 olarak elde edilirken erkek hastaların yaş ortalaması 44 olarak elde edilmiştir (Tablo 8). Kadın ve erkek hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırılmasına dair grafik Şekil 9'da verilmiştir.



Şekil 9. Cinsiyete göre yaş dağılımı.

Verilere bazı veri filtreleme işlemleri yapıldıktan sonraki ilk ham haline ait eksik verilerin sayıları Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Veri setindeki değişkenler ve eksik veri sayısı.

Değişkenler	Eksik Veri Sayısı
1.yıl KFS ambulasyonu	993
2.yıl ADL etkisi	917
1.yıl ADL etkisi	813
İlk semptomdan itibaren relaps sayısı	620
MRG Juxta kortikal lezyon (2 yıl)	618
MRG Periventriküler lezyon (2yıl)	618
MRG T2 lezyon (2 yıl)	609
MRG infratentoriyal (2 yıl)	460
MRG T1 gadolinyum lezyon (2 yıl)	395
Baskın el	251
Aile öyküsü	189
5.yıl EDSS	138
Süre (İlk tanı- tedavi)	120
2.yıl EDSS	103
MRG spinal kord lezyon (2 yıl)	98
İlk iki yıl tedavi alma	81
2.yıl KFS 6	72
2.yıl KFS 5	71
2.yıl KFS ambulasyonu	71
1.yıl EDSS	69
2.yıl KFS 1	69
2.yıl KFS 2	69
2.yıl KFS 3	69
2.yıl KFS 4	69
2.yıl KFS 7	69
Süre (İlk belirti-tanı)	59
1.yıl KFS 5	38
1.yıl KFS 3	37
1.yıl KFS 4	37
1.yıl KFS 7	37
1.yıl KFS 1	36
1.yıl KFS 2	36
1.yıl KFS 6	36
Süre (İlk belirti-ilk relaps)	16

ADL: Günlük yaşama etkisi; KFS: Krutzke fonksiyonel sistem; KFS 1: Piramidal fonksiyon; KFS 2: Serebellar fonksiyon; KFS 3: Beyinsapı fonksiyonu; KFS 4: Duyusal fonksiyon; KFS 5: Barsak-mesane fonksiyonu; KFS 6: Görsel fonksiyon; KFS 7: Mental fonksiyon; EDSS: Genişletilmiş özürlülük durum ölçeği

Tahmin modelinin geliştirilmesinde kullanılması düşünülen sayısal ve kategorik değişkenlerin eksik veri sayıları belirlendikten sonra eksik veri oranı %45 ve üzerinde olan 15 değişken eksik veri analiz dışı bırakılmış ve sonraki aşamalarda kullanılmamıştır. Çıkarılan değişkenlerden sonra kalan 33 değişkene ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 8. ve Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 8. Veri setindeki sayısal değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler.

Sayısal Değişkenler	n	Ortalama±SS	Min-Max
Yaş	1000	43.43±10.9	18-76
Süre	İlk belirti-tanı	941	3.57±5.43
	İlk belirti-ilk relaps	984	0.13±1.07
	Tanı-tedavi	984	1.47±3.08
1. yıl	KFS1	964	0.95±1.15
	KFS2	964	0.36±0.75
	KFS3	963	0.34±0.73
	KFS4	963	0.83±0.95
	KFS5	962	0.35±0.75
	KFS6	964	0.42±0.91
	KFS7	963	0.11±0.43
	EDSS	931	2.05±1.67
2. yıl	KFS1	931	0.85±1.14
	KFS2	931	0.29±0.69
	KFS3	931	0.23±0.61
	KFS4	931	0.71±0.89
	KFS5	929	0.35±0.75
	KFS6	928	0.35±0.85
	KFS7	931	0.13±0.45
	KFS ambulasyonu	929	0.54±1.42
	EDSS	897	1.83±1.81
5. yıl	EDSS	862	2.21±2.05

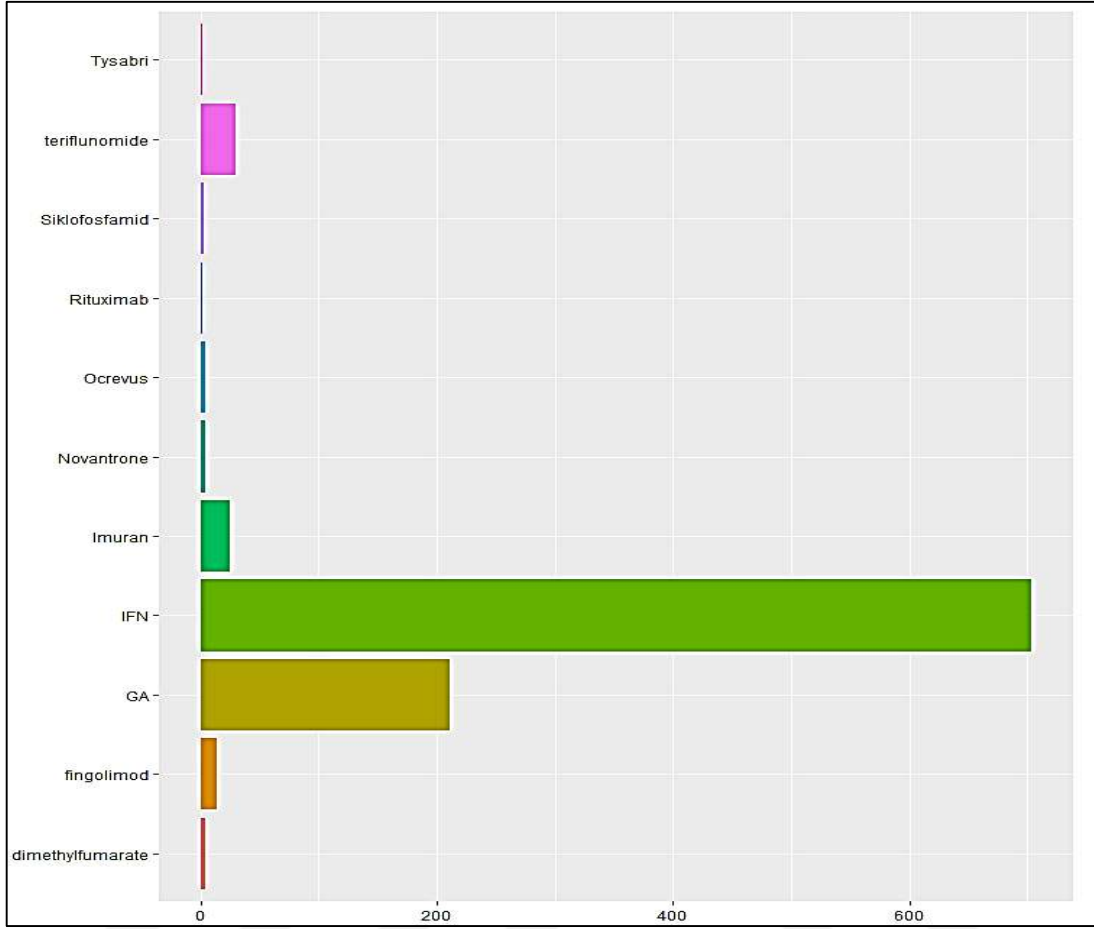
KFS: Krutzke fonksiyonel sistem; KFS 1: Piramidal fonksiyon; KFS 2: Serebellar fonksiyon; KFS 3: Beyinsapı fonksiyonu; KFS 4: Duyusal fonksiyon; KFS 5: Barsak-mesane fonksiyonu; KFS 6: Görsel fonksiyon; KFS 7: Mental fonksiyon; EDSS: Genişletilmiş özürülük durum ölçeği

Tablo 8’de veri setindeki sayısal değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler verilmiştir. MS hastalarının yaş ortalamaları 43.43 olarak elde edilmiştir. Hastaların ilk belirti vermeleri ve ilk tanı almaları arasında geçen süre ortalama 3.5 yıl olarak elde edilmiştir. İlk tanı alındıktan sonra tedaviye başlanması arasında geçen sürenin ortalaması 1.4 olarak elde edilmiştir.

Tablo 9. Veri setindeki kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler.

Kategorik Değişkenler		n(%)
Baskın El (n=749)	Sağ	736 (98.3)
	Sol	13 (1.7)
Aile Öyküsü (n=811)	Var	128 (16)
	Yok	683 (84)
İlk iki yıl tedavi alma (n=919)	Evet	823 (89.5)
	Hayır	96 (11.5)
Tedavi (n=1000)	Dimethylfumarate	4 (0.4)
	Fingolimod	14 (1.4)
	GA	211 (21.1)
	IFN	703 (70.3)
	Imuran	25 (2.5)
	Novantrone	4 (0.4)
	Ocrevus	4 (0.4)
	Rituximab	1 (0.1)
	Siklofosfamid	3 (0.3)
	Teriflunomide	30 (3)
MRG T1 gadolinyum lezyon (2 yıl) (n=605)	Tysabri	1 (0.1)
	Normal	473 (78.1)
MRG spinal kord lezyon (2 yıl) (n=902)	Anormal	132 (21.9)
	Anormal tipik olmayan MS	30 (3.4)
	Anormal tipik MS	631 (69.9)
	Normal	241 (26.7)

Hastaların %98.3'ünün baskın olarak sağ elini kullanmakta, %16'sının aile öyküsünde MS bulunmakta, %89.5'i ilk iki yıl içerisinde tedaviye başlamıştır. Tablo 9 ve Şekil 10 incelendiğinde KTÜ Nöroloji ve OMÜ Nöroloji Anabilim Dalları tarafından takipli MS hastalarının tedavilerinde sıklıkla interferon (IFN) (%70.3) grubu ilaçların kullanıldığı daha sonra sırasıyla glatiramer asetat (GA) (%21.1), teriflunomide (%3), fingolimod (%1.4) gurubu ilaçların daha sık kullanıldığı belirlenmiştir (Tablo 9).



Şekil 10. Tedavide kullanılan ilaçların dağılımları.

4.2. Eksik Verilerin Tamamlanması ve İstatistiksel Analize Ait Bulgular

4.2.1. Eksik Verilerin Tamamlanmasına Ait Bulgular

Zincir Denklemleri ile Çoklu Değer Atama (MICE) Yöntemini Kullanarak Eksik Veri Tamamlama Bulguları

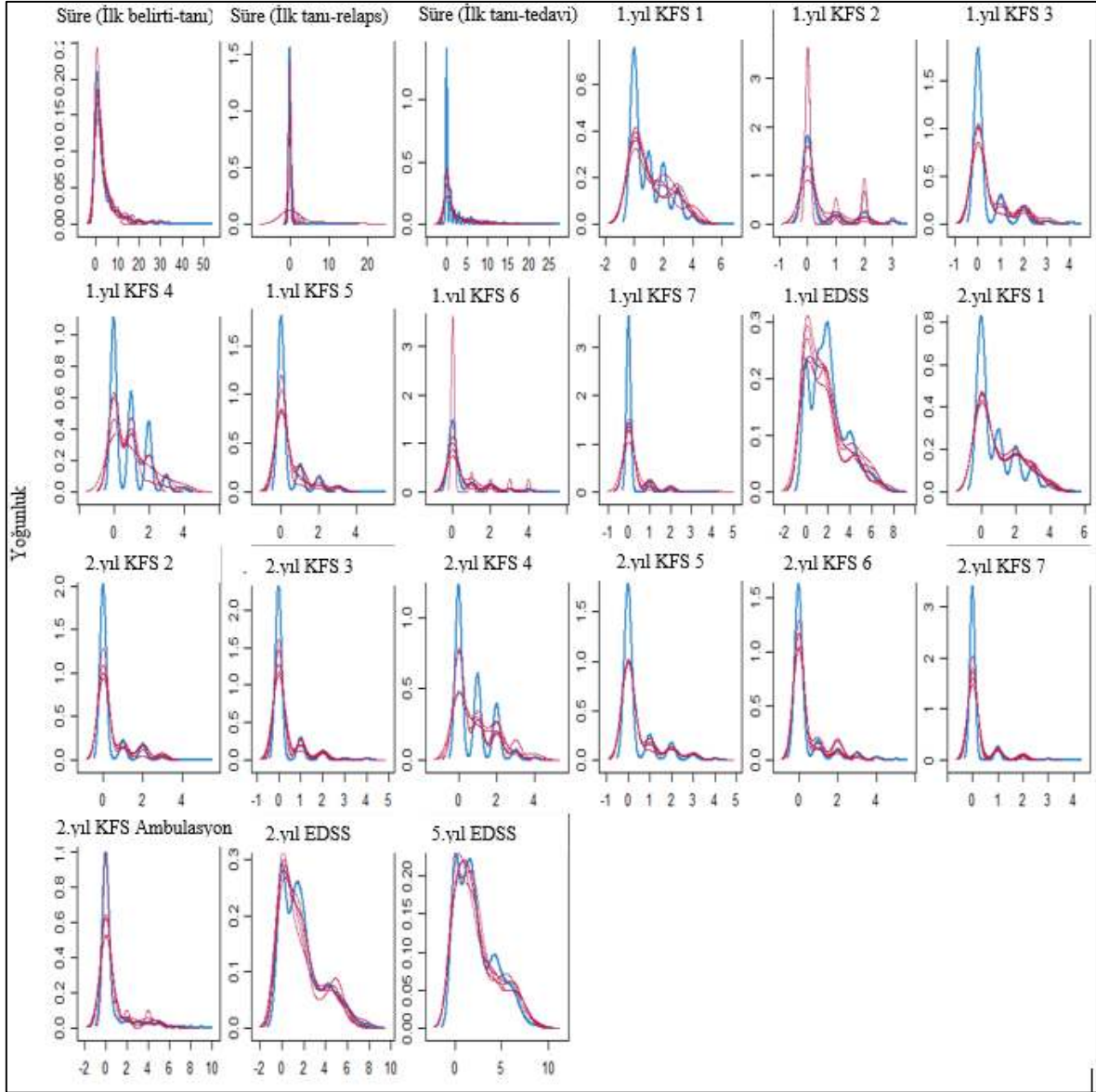
Kullanılan “mice” fonksiyonunda numerik veriler için “pmm” yani tahmini ortalama eşleştirme, ikili kodlanmış kategorik verilerde “loreg” lojistik regresyon, 2 veya daha fazla faktörlü değişkenlerde “polyreg” Polytomous lojistik regresyon, 2 veya daha fazla sıralı kategorik değişkenlerde ise “polr” Orantılı oran modeli (10) yöntemleri ile eksik veri doldurma işlemi gerçekleştirilmiştir. Tablo 10’da veri setindeki değişkenlere göre kullanılan algoritmalar verilmiştir.

Tablo 10. Veri setindeki değişkenler için kullanılan *mice* yaklaşımı algoritmaları.

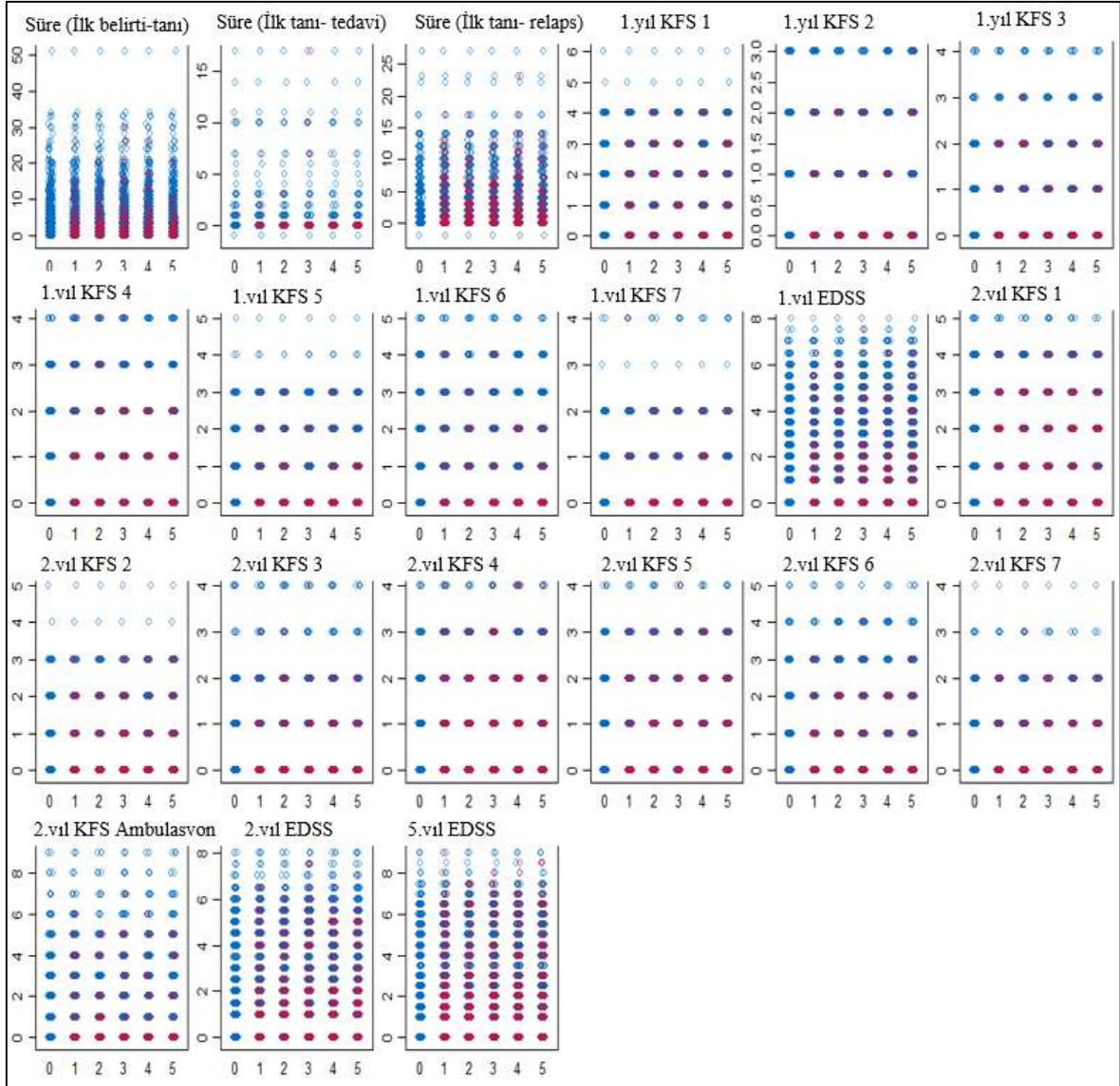
Değişkenler	Yöntem
1.yıl EDSS	pmm
1.yıl KFS 1	
1.yıl KFS 2	
1.yıl KFS 3	
1.yıl KFS 4	
1.yıl KFS 5	
1.yıl KFS 6	
1.yıl KFS 7	
2.yıl KFS 1	
2.yıl KFS 2	
2.yıl KFS 3	
2.yıl KFS 4	
2.yıl KFS 5	
2.yıl KFS 6	
2.yıl KFS 7	
2.yıl KFS ambulasyonu	
2.yıl EDSS	
5.yıl EDSS	
Süre (İlk belirti-tanı)	
Süre (İlk tanı- tedavi)	
Süre (İlk tanı- ilk relaps)	
Baskın el	logreg
Aile öyküsü	
MRG T1 gadolinyum lezyon (2 yıl)	polyreg
MRG spinal kord lezyon (2 yıl)	

KFS 1: Piramidal fonksiyon; KFS 2: Serebellar fonksiyon; KFS 3: Beyinsapı fonksiyonu; KFS 4: Duyusal fonksiyon; KFS 5: Barsak-mesane fonksiyonu; KFS 6: Görsel fonksiyon; KFS 7: Mental fonksiyon; EDSS: Genişletilmiş özürllülük durum ölçeği

Aşağıda verilen Şekil 11 ve Şekil 12’de orijinal veri seti ve doldurma işlemi ile elde edilen 5 veri setindeki numerik değişkenlerin dağılım karşılaştırması verilmiştir. Bu grafikte mavi renklerle gösterilenler orijinal veri setindeki değişkenlere ait değerler ve bordo olarak görülen renklerle ise eksik veri tamamlama işlemi sonrası elde edilen veri setlerindeki verilerdir. Renkler ile ifade edilen değerlerin birbiri üzerine gelmesi yapılan tamamlama işleminin iyi bir sonuç verdiği anlamına gelmektedir. Buna göre, Şekil 3 ve Şekil 4 incelendiğinde *pmm* yöntemi ile elde edilen 5 farklı veri setinin de orijinal veriyi iyi temsil ettiği görülmektedir.



Şekil 11. *pmm* yöntemi ile doldurma işlemi yapılan 5 yeni veri seti ile orijinal veri setindeki numerik değişkenlerin dağılımlarının karşılaştırması için saçılım grafiği.



Şekil 12. *pmm* yöntemi ile tamamlama işlemi ile elde edilen değerler ve gözlemlenen değerlerin marjinal dağılımları için çekirdek yoğunluk tahminleri.

Elde edilen sonuçların doğruluğunu desteklemek ve hangi veri setinin seçileceğine karar vermek için Tablo 11’de verile Kolmogrov-Smirnov ve Tablo 12’de verilen ki-kare test sonuçlarına bakıldığında sayısal bütün değişkenlerin orijinal verideki dağılımdan istatistiksel olarak farklı olmadığı görülmektedir ($p>0.05$).

Tablo 11. Orijinal veri seti ve tamamlama işlemi ile elde edilen 5 farklı veri setindeki numerik değişkenlerin dağılımlarının karşılaştırılması için Kolmogrov-Smirnov test sonuçları.

Değişkenler	Tamamlanmış Veri Setleri	p	RMSE
1.yıl EDSS	mice_1	0.7307	2.191118
	mice_2	0.6431	2.200682
	mice_3	0.6211	2.189578
	mice_4	0.5992	2.178933
	mice_5	0.6652	2.199773
1.yıl KFS 1	mice_1	0.1756	1.569076
	mice_2	0.164	1.57035
	mice_3	0.1657	1.569713
	mice_4	0.1756	1.570669
	mice_5	0.1756	1.567482
1.yıl KFS 2	mice_1	0.9207	1.016366
	mice_2	0.9449	1.016858
	mice_3	0.9641	1.014889
	mice_4	0.9718	1.010445
	mice_5	0.9449	1.023719
1.yıl KFS 3	mice_1	0.1725	1.103177
	mice_2	0.2045	1.108603
	mice_3	0.1934	1.10227
	mice_4	0.1827	1.100454
	mice_5	0.2161	1.104989
1.yıl KFS 4	mice_1	0.9999	1.374045
	mice_2	0.9994	1.3755
	mice_3	0.9981	1.370401
	mice_4	0.9995	1.369306
	mice_5	0.9991	1.365284
1.yıl KFS 5	mice_1	0.2582	0.9792855
	mice_2	0.2199	0.9782638
	mice_3	0.3013	0.9690201
	mice_4	0.2582	0.9746794
	mice_5	0.2582	0.9731393
1.yıl KFS 6	mice_1	1	1.465947
	mice_2	1	1.455335
	mice_3	1	1.4580810
	mice_4	1	1.450517
	mice_5	1	1.450862
1.yıl KFS 7	mice_1	1	0.6395311
	mice_2	1	0.6316645
	mice_3	1	0.6300794
	mice_4	1	0.6308724
	mice_5	1	0.6316645
Süre (İlk belirti-tanı)	mice_1	0.2287	8.0346130
	mice_2	0.1632	8.039838
	mice_3	0.1938	8.163271
	mice_4	0.145	8.097283
	mice_5	0.2545	8.019352
Süre (İlk tanı- ilk relaps)	mice_1	1	1.846619
	mice_2	1	1.86628
	mice_3	1	1.977878
	mice_4	1	1.863867
	mice_5	1	1.863867
Süre (İlk tanı- tedavi)	mice_1	0.9595	4.346608
	mice_2	0.9811	4.292785
	mice_3	0.9751	4.252881
	mice_4	0.9999	4.441396
	mice_5	0.986	4.267669

Tablo 11. (Devam)

2.yıl KFS 1	mice_1	0.08843	1.498332
	mice_2	0.08843	1.494323
	mice_3	0.1072	1.500667
	mice_4	0.09437	1.499667
	mice_5	0.08843	1.50333
2.yıl KFS 2	mice_1	0.9987	0.9154234
	mice_2	1	0.9060905
	mice_3	0.9979	0.9241212
	mice_4	1	0.9126883
	mice_5	0.9979	0.9224966
2.yıl KFS 3	mice_1	0.7353	0.9246621
	mice_2	0.7774	0.9289779
	mice_3	0.6919	0.9268225
	mice_4	0.7137	0.9181503
	mice_5	0.7353	0.9224966
2.yıl KFS 4	mice_1	0.5248	1.259762
	mice_2	0.504	1.255388
	mice_3	0.5248	1.273578
	mice_4	0.6109	1.270827
	mice_5	0.6769	1.268464
2.yıl KFS 5	mice_1	0.9992	1.062073
	mice_2	0.9992	1.057355
	mice_3	0.9975	1.069112
	mice_4	0.9975	1.062544
	mice_5	0.9985	1.064894
2.yıl KFS 6	mice_1	0.6043	1.305374
	mice_2	0.6483	1.310343
	mice_3	0.4775	1.299231
	mice_4	0.5185	1.298846
	mice_5	0.5185	1.306905
2.yıl KFS 7	mice_1	0.9996	0.6324555
	mice_2	0.9978	0.6308724
	mice_3	0.9998	0.6371813
	mice_4	0.9987	0.6276942
	mice_5	0.9996	0.6332456
2.yıl EDSS	mice_1	0.01089	2.335755
	mice_2	0.01287	2.324597
	mice_3	0.00648	2.357382
	mice_4	0.01184	2.335862
	mice_5	0.01646	2.339444
5.yıl EDSS	mice_1	0.1398	2.623214
	mice_2	0.09019	2.631159
	mice_3	0.1398	2.636048
	mice_4	0.1575	2.640786
	mice_5	0.1238	2.64457
2.yıl KFS ambulasyonu	mice_1	0.70951	1.762101
	mice_2	0.6436	1.753568
	mice_3	0.7525	1.773133
	mice_4	0.7734	1.751571
	mice_5	0.7939	1.744133

KFS: Krutzke fonksiyonel sistem; KFS 1: Piramidal fonksiyon; KFS 2: Serebellar fonksiyon; KFS 3: Beyinsapı fonksiyonu; KFS 4: Duyusal fonksiyon; KFS 5: Barsak-mesane fonksiyonu; KFS 6: Görsel fonksiyon; KFS 7: Mental fonksiyon; EDSS: Genişletilmiş özür lülük durum ölçeği

Kategorik değişkenler için yapılan ki-kare test sonuçları incelendiğinde orijinal veri setindeki değişkenler ve tamamlama işlemi ile elde edilen veri setlerindeki değişkenler

arasında bağımsızlığın olmadığı sonucu elde edilmiştir ($p < 0.0001$). Ayrıca tablolarda verilen ki-kare büyük değerler alması kategorik değişkenlerin birbirleri ile olan ilişkilerinin iyiliğini temsil etmektedir.

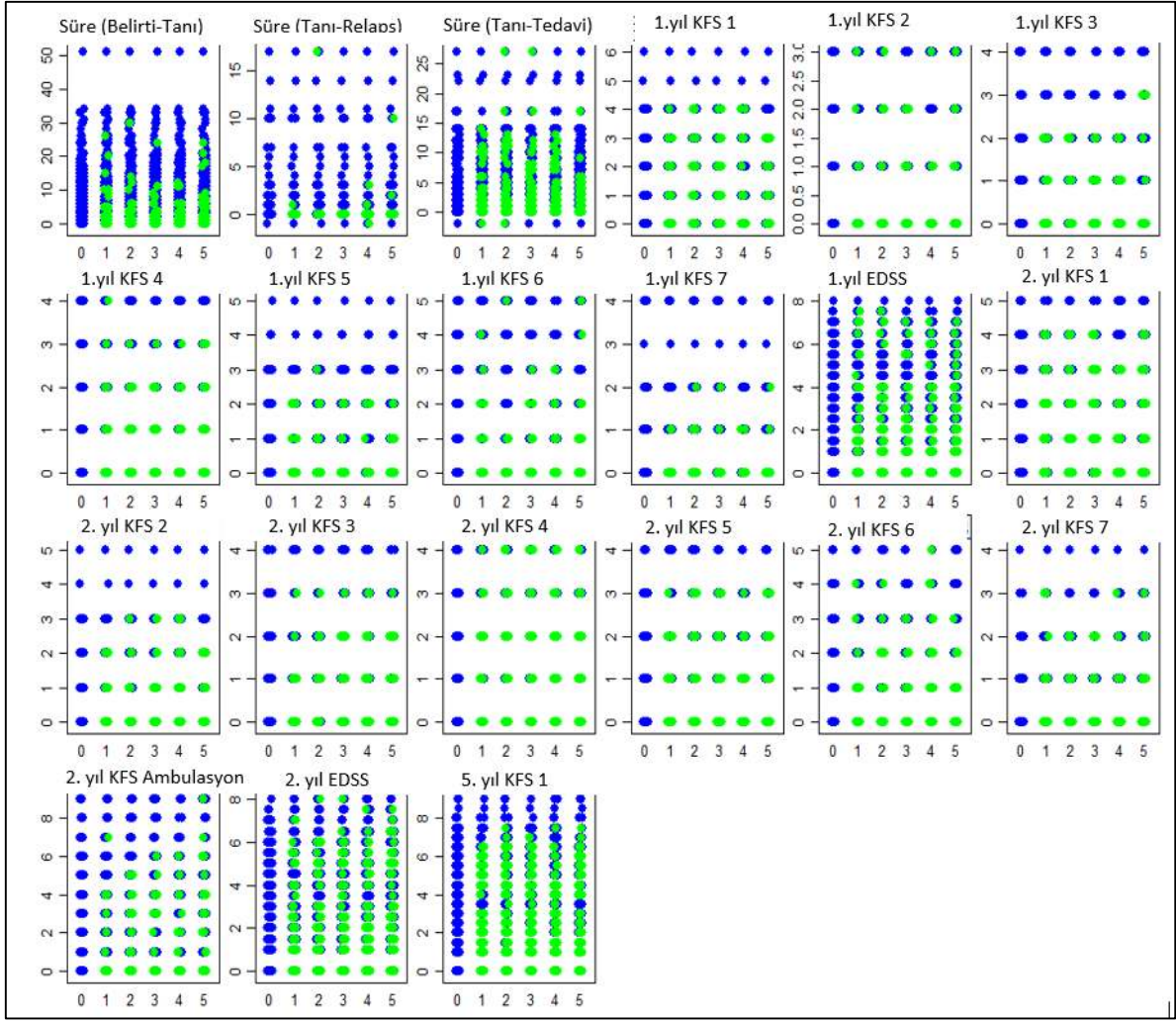
Tablo 12. Orijinal veri seti ve tamamlama işlemi ile elde edilen 5 farklı veri setindeki kategorik değişkenlere ait ki-kare bağımsızlık testi sonuçları.

Değişkenler	Tamamlanmış veri setleri	χ^2	p
MRG spinal kord lezyon (2yıl)	mice_1	1804	>0.0001
	mice_2	1804	
	mice_3	1804	
	mice_4	1804	
	mice_5	1804	
MRG T1 gadolinyum lezyon (2 yıl)	mice_1	599.15	>0.0001
	mice_2	599.15	
	mice_3	599.15	
	mice_4	599.15	
	mice_5	599.15	
İki yıl tedavi alma	mice_1	908.34	>0.0001
	mice_2	908.34	
	mice_3	908.34	
	mice_4	908.34	
	mice_5	908.34	
Aile öyküsü	mice_1	803.49	>0.0001
	mice_2	803.49	
	mice_3	803.49	
	mice_4	803.49	
	mice_5	803.49	
Baskın el	mice_1	691.51	>0.0001
	mice_2	691.51	
	mice_3	691.51	
	mice_4	691.51	
	mice_5	691.51	

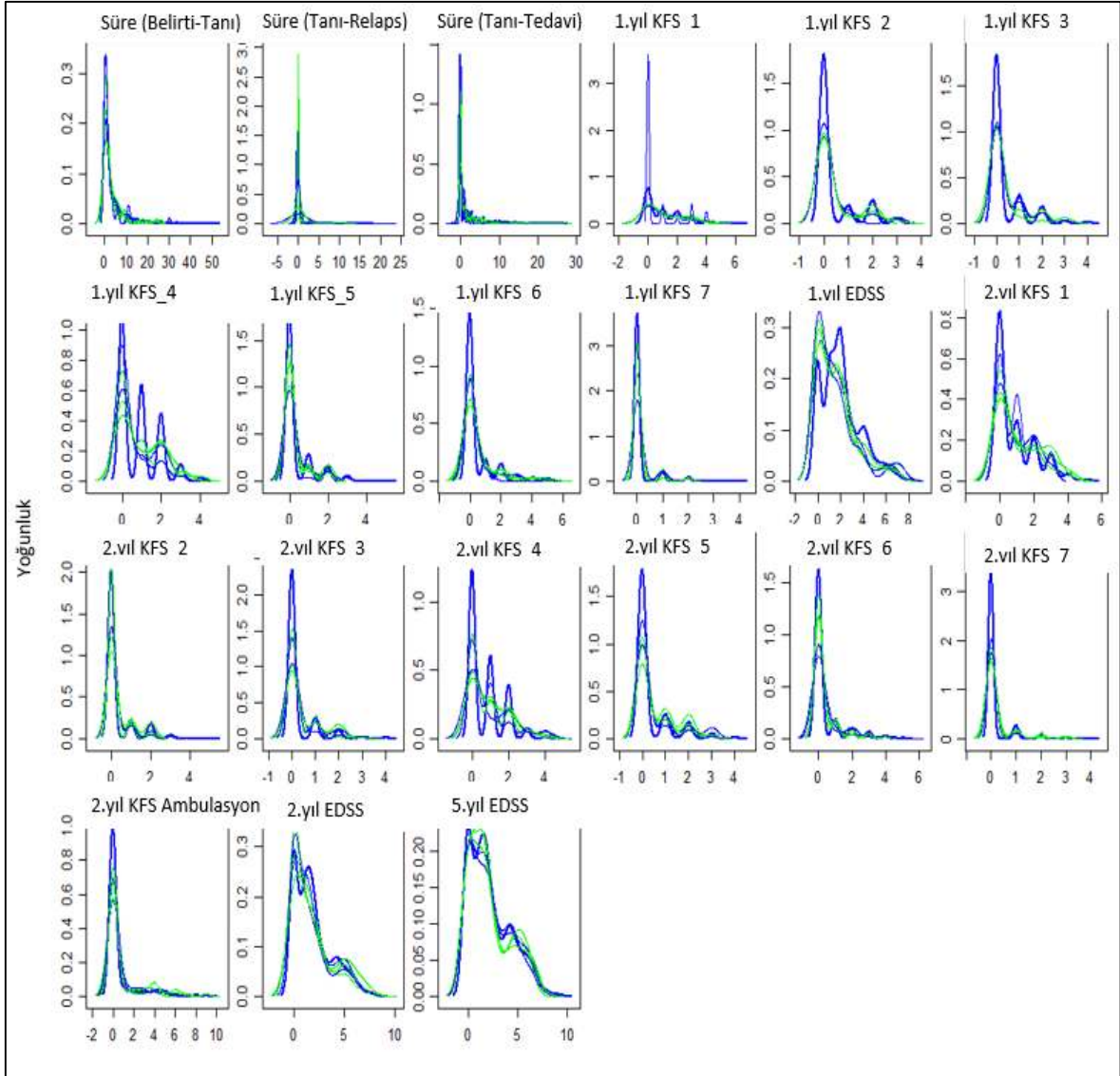
Bütün bu sonuçlar değerlendirildiğinde hangi veri setinin seçileceğine karar vermek için ise Tablo 11’de verilen RMSE değerleri kullanılmıştır. Buna göre hata oranı en düşük olan değişken sayısı fazla olan “*mice_4*” veri seti bir sonraki aşama için seçilmiştir.

CART ile Eksik Veri Tamamlama Bulguları

Şekil 13 ve Şekil 14’deki grafikler incelendiğinde orijinal veri setindeki değerleri temsil eden mavi noktaların ve tamamlama işlemi sonrası elde edilen 5 veri setindeki değerleri temsil eden yeşil noktaların birbiri üzerine denk geldiğini görmekteyiz.



Şekil 13. *cart* yöntemi ile doldurma işlemi yapılan 5 yeni veri seti ile orijinal veri setindeki numerik değişkenlerin dağılımlarının karşılaştırması için saçılım grafiği.



Şekil 14. *cart* yöntemi ile tamamlama işlemi ile elde edilen değerler ve gözlemlenen değerlerin marjinal dağılımları için çekirdek yoğunluk tahminleri.

Yukarıda verilen Şekil 13 ve Şekil 14'te orijinal veri seti ve *cart* algoritması kullanılarak doldurma işlemi ile elde edilen 5 veri setindeki numerik değişkenlerin dağılım karşılaştırması verilmiştir. *mice* algoritması ile elde edilen sonuçlara benzer şekilde, yeşil renklerle gösterilenler orijinal veri setindeki değişkenlere ait değerler ve mavi olarak görülen renkler ise eksik veri tamamlama işlemi sonrası elde edilen veri setlerindeki verilerdir. Renkler ile ifade edilen değerlerin birbiri üzerine gelmesi yapılan tamamlama işleminin iyi bir sonuç verdiği anlamına gelmektedir.

Bu sonuçların yanı sıra dağılımların karşılaştırılması için yapılan ve Tablo 13'te verilen Kolmogrov-Smirnov sonuçlarına bakıldığında orijinal veri setindeki numerik

değişkenler ile *cart* algoritması ile doldurulan 5 farklı veri setindeki numerik değişkenlerin dağılımlarının istatistiksel olarak birbirinden farklı olmadığı sonucu elde edilmiştir ($p>0.05$).

Tablo 13. Orijinal veri seti ve tamamlama işlemi ile elde edilen 5 farklı veri setindeki numerik değişkenlerin dağılımlarının karşılaştırılması için Kolmogrov-Smirnov test sonuçları.

Değişkenler	Tamamlanmış Veri Setleri	p	RMSE
1.yıl EDSS	cart_1	0.577	2.205788
	cart_2	0.709	2.196247
	cart_3	0.621	2.194083
	cart_4	0.555	2.201704
	cart_5	0.687	2.196531
1.yıl KFS 1	cart_1	0.1657	1.569395
	cart_2	0.1657	1.573213
	cart_3	0.1657	1.575436
	cart_4	0.1017	1.577023
	cart_5	0.1657	1.574166
1.yıl KFS 2	cart_1	0.9641	1.018823
	cart_2	0.9551	1.019313
	cart_3	0.9551	1.019804
	cart_4	0.9783	1.017349
	cart_5	0.9641	1.020294
1.yıl KFS 3	cart_1	0.1725	1.10090
	cart_2	0.1934	1.10408
	cart_3	0.1827	1.09909
	cart_4	0.1827	1.10363
	cart_5	0.1446	1.10272
1.yıl KFS 4	cart_1	0.9999	1.37149
	cart_2	0.9995	1.36161
	cart_3	0.9995	1.36674
	cart_4	0.9995	1.36784
	cart_5	0.9998	1.37186
1.yıl KFS 5	cart_1	0.2721	0.975704
	cart_2	0.2721	0.976729
	cart_3	0.2864	0.974166
	cart_4	0.3326	0.972625
	cart_5	0.3013	0.966954
1.yıl KFS 6	cart_1	1	1.457738
	cart_2	0.9999	1.451551
	cart_3	1	1.453616
	cart_4	1	1.451551
	cart_5	1	1.459452
1.yıl KFS 7	cart_1	1	0.623698
	cart_2	1	0.626099
	cart_3	1	0.625299
	cart_4	1	0.622896
	cart_5	1	0.625299
Süre (İlk belirti-tanı)	cart_1	0.2414	8.112521
	cart_2	0.3125	8.033119
	cart_3	0.2682	8.080965
	cart_4	0.2825	8.061265
	cart_5	0.2414	8.063064
Süre (İlk tanı- relaps)	cart_1	1	1.864135
	cart_2	1	1.939845
	cart_3	1	1.863867
	cart_4	1	1.867887
	cart_5	1	1.891564

Tablo 13. (Devam)

Süre (İlk tanı- tedavi)	cart_1	0.967	4.217819
	cart_2	0.939	4.293018
	cart_3	0.899	4.351781
	cart_4	0.967	4.397613
	cart_5	0.728	4.289872
2.yıl KFS 1	cart_1	0.0775	1.499333
	cart_2	0.0943	1.498332
	cart_3	0.0884	1.508973
	cart_4	0.1292	1.494657
	cart_5	0.1142	1.501999
2.yıl KFS 2	cart_1	1	0.8961027
	cart_2	1	0.9022195
	cart_3	1	0.9099451
	cart_4	1	0.9049862
	cart_5	0.9996	0.9121403
2.yıl KFS 3	cart_1	0.7137	0.923581
	cart_2	0.7353	0.921412
	cart_3	0.8366	0.934344
	cart_4	0.7353	0.932737
	cart_5	0.8885	0.939680
2.yıl KFS 4	cart_1	0.6549	1.268858
	cart_2	0.4836	1.287633
	cart_3	0.5248	1.280234
	cart_4	0.5674	1.272399
	cart_5	0.6769	1.266491
2.yıl KFS 5	cart_1	0.9992	1.054988
	cart_2	0.9941	1.071914
	cart_3	0.9998	1.058301
	cart_4	1	1.053565
	cart_5	0.9878	1.072381
2.yıl KFS 6	cart_1	0.5185	1.301538
	cart_2	0.5396	1.317953
	cart_3	0.5609	1.299615
	cart_4	0.5396	1.313393
	cart_5	0.4775	1.298075
2.yıl KFS 7	cart_1	0.9965	0.6379655
	cart_2	0.9987	0.6292853
	cart_3	0.9987	0.6316645
	cart_4	0.9965	0.6340347
	cart_5	0.9987	0.6308724
2.yıl EDSS	cart_1	0.0084	2.3444
	cart_2	0.0091	2.3514
	cart_3	0.0077	2.3467
	cart_4	0.0113	2.3437
	cart_5	0.0128	2.3570
5.yıl EDSS	cart_1	0.1398	2.602739
	cart_2	0.1026	2.630922
	cart_3	0.1316	2.609789
	cart_4	0.1093	2.592923
	cart_5	0.1026	2.627118
2.yıl KFS ambulasyonu	cart_1	0.868	1.7464
	cart_2	0.709	1.7538
	cart_3	0.813	1.7541
	cart_4	0.833	1.7521
	cart_5	0.643	1.7936

KFS: Krutzke fonksiyonel sistem; KFS 1: Piramidal fonksiyon; KFS 2: Serebellar fonksiyon; KFS 3: Beyinsapı fonksiyonu; KFS 4: Duyusal fonksiyon; KFS 5: Barsak-mesane fonksiyonu; KFS 6: Görsel fonksiyon; KFS 7: Mental fonksiyon; EDSS: Genişletilmiş özürüllük durum ölçeği

Veri setindeki kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için yapılan ki-kare bağımsızlık testi sonuçlarında ise değişkenler arasında bağımsızlığın olmadığı sonuçları elde edilmiştir ($p < 0.0001$).

Tablo 14. Orijinal veri seti ve tamamlama işlemi ile elde edilen 5 farklı veri setindeki kategorik değişkenlere ait ki-kare bağımsızlık testi sonuçları

Değişkenler	Tamamlanmış veri setleri	χ^2	p
MRG spinal kord lezyon (2 yıl)	cart_1	1804	>0.0001
	cart_2	1804	
	cart_3	1804	
	cart_4	1804	
	cart_5	1804	
MRG T1 gadolinyum lezyon (2yıl)	cart_1	599.15	>0.0001
	cart_2	599.15	
	cart_3	599.15	
	cart_4	599.15	
	cart_5	599.15	
İki yıl tedavi alma	cart_1	908.34	>0.0001
	cart_2	908.34	
	cart_3	908.34	
	cart_4	908.34	
	cart_5	908.34	
Aile öyküsü	cart_1	803.49	>0.0001
	cart_2	803.49	
	cart_3	803.49	
	cart_4	803.49	
	cart_5	803.49	
Baskın el	cart_1	691.51	>0.0001
	cart_2	691.51	
	cart_3	691.51	
	cart_4	691.51	
	cart_5	691.51	

Hangi veri setinin daha uygun olduğuna karar vermek için Tablo 13'te RMSE sonuçlarına bakıldığında hata oranının en düşük olduğu en fazla değişken sayısına sahip olan “cart_1” veri seti bir sonraki aşama için seçilmiştir.

Rastgele Orman (Random Forest-RF) Yöntemi ile Eksik Veri Tamamlama Bulguları

Tablo 15'te verilen NRMSE ve PFC değerleri incelendiğinde orman algoritmasındaki ağaç sayısı azaldıkça hata yüzdesinin arttığı gözlemlenmektedir. Bu tabloya göre hata oranı en düşük olan ağaç sayısının 500 ve 1000 olduğu, kategorik

değişkenlerin %15 hata ile ve sürekli değişkenlerin %14 hata ile tamamlandığı sonucu elde edilmiştir.

Tablo 15. Farklı ağaç sayıları kullanılarak tamamlama işlemi yapılan veri setlerindeki hata yüzdeleri

Tamamlanmış veri setleri	Zaman (sn)	Ağaç sayısı	NRMSE	PFC
rf_1000	700	1000	0.1527193	0.1411630
rf_500	330	500	0.1529766	0.1412804
rf_200	139	200	0.1544785	0.1446101
rf_100	70	100	0.1554455	0.1510500
rf_50	33	50	0.1559497	0.1590557
rf_10	7	10	0.1802971	0.2029641

Algoritmanın hata yüzdeleri ve çalışma süreleri de göz önüne alındığında ağaç sayısı 500 olan “rf_500” isimli tamamlama yapılan veri setinin çalışmanın sonraki aşaması için en uygun olan veri seti olduğu belirlenmiştir.

KNN Yöntemi ile Eksik Veri Tamamlama Bulguları

Bu tez çalışmasında “k” değeri için 3, 5, 7 ve 10 kullanılarak eksik veri tamamlama işlemi uygulanmıştır. Aşağıda verilen Tablo 16 incelendiğinde orijinal veri setindeki ve farklı “k” değerleri ile elde edilen tamamlanmış 4 veri setindeki numerik değişkenlerin dağılımlarının karşılaştırılması için yapılan Kolmogrov Smirnow test sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı farklığın olmadığı ($p>0.05$), yani doldurma işlemi sonrası elde edilen 4 farklı veri setinden hepsinin orijinal veriyi iyi temsil ettiği yorumu yapılabilir.

Tablo 16. Orijinal veri seti ve tamamlama işlemi ile elde edilen 5 farklı veri setindeki numerik değişkenlerin dağılımlarının karşılaştırılması için Kolmogrov-Smirnov test sonuçları

Değişkenler	Tamamlanmış veri setleri	p	RMSE
1.yıl EDSS	knn_3	>0.0001	4.05308
	knn_5	>0.0001	4.05752
	knn_7	>0.0001	4.05752
	knn_10	>0.0001	4.05398
1.yıl KFS 1	knn_3	0.1563	1.56620
	knn_5	0.1563	1.56716
	knn_7	0.1228	1.57226
	knn_10	0.1154	1.56780
1.yıl KFS 2	knn_3	0.9718	1.01341
	knn_5	0.9962	1.00697
	knn_7	0.9962	1.00697
	knn_10	0.9943	1.00747
1.yıl KFS 3	knn_3	0.1725	1.103177
	knn_5	0.1362	1.101363
	knn_7	0.1281	1.099545
	knn_10	0.1362	1.100568
1.yıl KFS 4	knn_3	0.9997	1.367114
	knn_5	0.9995	1.370036
	knn_7	0.9995	1.367479
	knn_10	0.9991	1.365925
1.yıl KFS 5	knn_3	0.2449	0.9721111
	knn_5	0.3013	0.9762172
	knn_7	0.3167	0.9731393
	knn_10	0.2721	0.9722397
1.yıl KFS 6	knn_3	1	1.45017
	knn_5	0.9994	1.44672
	knn_7	0.9995	1.44775
	knn_10	0.9983	1.44551
1.yıl KFS 7	knn_3	0.1729	0.621289
	knn_5	0.1831	0.621289
	knn_7	0.1284	0.622093
	knn_10	0.1208	0.622294
Süre (İlk belirti-tanı)	knn_3	1	8.01904
	knn_5	1	8.02589
	knn_7	1	8.02116
	knn_10	1	8.02410
Süre (İlk tanı- relaps)	knn_3	1	1.863867
	knn_5	1	1.863867
	knn_7	1	1.863867
	knn_10	1	1.863867
Süre (İlk tanı- tedavi)	knn_3	0.7498	4.207137
	knn_5	0.4707	4.186168
	knn_7	0.4707	4.189749
	knn_10	0.3593	4.183689
2.yıl KFS 1	knn_3	0.09437	1.49566
	knn_5	0.05133	1.49866
	knn_7	0.05507	1.49532
	knn_10	0.04138	1.48121

Tablo 16. (Devam)

2.yıl KFS 2	knn_3	1	0.904986
	knn_5	1	0.904986
	knn_7	1	0.899444
	knn_10	1	0.896660
2.yıl KFS 3	knn_3	0.6478	0.919238
	knn_5	0.6039	0.916515
	knn_7	0.5605	0.913783
	knn_10	0.5181	0.913372
2.yıl KFS 4	knn_3	0.4062	1.261348
	knn_5	0.3205	1.251399
	knn_7	0.305	1.251799
	knn_10	0.1995	1.251799
2.yıl KFS 5	knn_3	0.9633	1.086738
	knn_5	0.9914	1.077033
	knn_7	0.9985	1.062544
	knn_10	0.9961	1.060424
2.yıl KFS 6	knn_3	0.837	1.311106
	knn_5	0.648	1.308816
	knn_7	0.626	1.302306
	knn_10	0.497	1.302018
2.yıl KFS 7	knn_3	0.9993	0.630872
	knn_5	0.9978	0.628490
	knn_7	0.9888	0.620483
	knn_10	0.9846	0.620685
2.yıl EDSS	knn_3	>0.0001	4.22998
	knn_5	>0.0001	4.13591
	knn_7	>0.0001	4.16902
	knn_10	>0.0001	4.10849
5.yıl EDSS	knn_3	>0.0001	4.807052
	knn_5	>0.0001	4.770613
	knn_7	>0.0001	4.769041
	knn_10	>0.0001	4.758335
2.yıl KFS ambulasyonu	knn_3	0.6656	1.796942
	knn_5	0.7939	1.767201
	knn_7	0.7311	1.775387
	knn_10	0.7347	1.751856

KFS: Krutzke fonksiyonel sistem; KFS 1: Piramidal fonksiyon; KFS 2: Serebellar fonksiyon; KFS 3: Beyinsapı fonksiyonu; KFS 4: Duyusal fonksiyon; KFS 5: Barsak-mesane fonksiyonu; KFS 6: Görsel fonksiyon; KFS 7: Mental fonksiyon; EDSS: Genişletilmiş özürllülük durum ölçeği

Benzer şekilde Tablo 17 incelendiğinde eksik veri tamamlama işlemi yapılan veri setlerine ait kategorik değişkenler ile orijinal veri setinde bulunan kategorik değişkenlerin birbirlerinden bağımsız olmadığı ($p < 0.001$) ve elde edilen ki-kare değerlerine bakıldığında da veri setlerindeki kategorik değişkenler arasında mükemmel ilişki olduğu söylenebilir.

Tablo 17. Orijinal veri seti ve tamamlama işlemi ile elde edilen 5 farklı veri setindeki kategorik değişkenlere ait ki-kare bağımsızlık testi sonuçları

Değişkenler	Tamamlanmış veri setleri	χ^2	p
MRG spinal kord lezyon (2 yıl)	knn_3	510.97	>0.0001
	knn_5	510.97	
	knn_7	510.97	
	knn_10	510.97	
MRG T1 gadolinyum lezyon (2 yıl)	knn_3	599.15	>0.0001
	knn_5	599.15	
	knn_7	599.15	
	knn_10	599.15	
İki yıl tedavi alma	knn_3	717.65	>0.0001
	knn_5	717.65	
	knn_7	717.65	
	knn_10	717.65	
Aile öyküsü	knn_3	803.49	>0.0001
	knn_5	803.49	
	knn_7	803.49	
	knn_10	803.49	
Baskın el	knn_3	691.51	>0.0001
	knn_5	691.51	
	knn_7	691.51	
	knn_10	691.51	

Bu sonuçlar göz önüne alındığında KNN yöntemi ile elde edilen herhangi bir veri setinin orijinal veriye yakın sonuçlar verdiği söylenebilir. Çalışmanın sonraki aşaması için RMSE hata değeri en düşük olan değişken sayısı fazla olduğu için “*knn_3*” veri seti seçilmiştir.

4.2.1.1. Eksik Veri Tamamlama Yöntemlerinin Karşılaştırılmasına Ait Bulgular

Eksik veri tamamlama yöntemlerinden hangisinin orijinal veriyi en iyi temsil eden veri setini oluşturduğunun belirlenmesinde her yöntem için seçilen en uygun veri setinde bulunan numerik değişkenler ile orijinal veri setindeki numerik değişkenlerin gözlemlenen ve beklenen değerlerin karşılaştırılmasında hesaplanan hata oranı olarak da bilinen RMSE değerlerinin ortalaması karşılaştırılmıştır.

Tablo 18. Eksik veri tamamlama yöntemlerinin performanslarının değerlendirilmesi

Değişkenler	MİCE	CART	RF	KNN
1.yıl EDSS	2.178933	2.205788	4.100234	4.053085
1.yıl KFS 1	1.570669	4.217819	1.565024	1.566206
1.yıl KFS 2	1.010445	1.569395	1.010771	1.006976
1.yıl KFS 3	1.100454	1.499333	1.095652	1.103177
1.yıl KFS 4	1.369306	1.018823	1.363061	1.367114
1.yıl KFS 5	0.974679	0.896102	0.970462	0.972111
1.yıl KFS 6	1.450517	1.100909	1.447171	1.450172
1.yıl KFS 7	0.630872	0.92358	0.622602	0.621289
Süre (İlk belirti-tanı)	8.097283	1.371496	8.012392	8.01904
Süre (İlk tanı- relaps)	1.863867	1.268858	1.858222	1.863867
Süre (İlk tanı- tedavi)	4.441396	4.217819	4.173668	4.207137
2.yıl KFS 1	1.499667	1.499333	1.481085	1.49566
2.yıl KFS 2	0.912688	0.896102	0.895828	0.904986
2.yıl KFS 3	0.918150	0.92358	0.915183	0.919238
2.yıl KFS 4	1.270827	1.268858	1.254698	1.261348
2.yıl KFS 5	1.062544	1.054988	1.052173	1.086738
2.yıl KFS 6	1.298846	1.301538	1.295863	1.311106
2.yıl KFS 7	0.627694	0.637965	0.621763	0.630872
2.yıl EDSS	2.335862	2.344408	4.19294	4.229982
5.yıl EDSS	2.640786	2.602739	4.825439	4.807052
2.yıl KFS ambulasyonu	1.751571	0.975704	1.746256	1.796942
Ortalama RMSE	2.183935	1. 902806	2.293813	2.003898

KFS: Krutzke fonksiyonel sistem; KFS 1: Piramidal fonksiyon; KFS 2: Serebellar fonksiyon; KFS 3: Beyinsapı fonksiyonu; KFS 4: Duyusal fonksiyon; KFS 5: Barsak-mesane fonksiyonu; KFS 6: Görsel fonksiyon; KFS 7: Mental fonksiyon; EDSS: Genişletilmiş özürüllük durum ölçeği

Tablo 18’de her bir yöntem ile tamamlama işlemi yapılan veri setlerindeki her bir değişken için hesaplanan RMSE değerleri verilmiş olup sonunda ortalama RMSE değerleri verilmiştir. Buna göre ortalama hata değeri en az olan CART yönteminin en başarılı yöntem olduğu ve bu algoritma ile elde “*cart_1*” veri setinin orijinal veriyi en iyi temsil eden veri seti olduğu belirlenmiştir.

4.2.2. İstatistiksel Analiz Bulguları

Eksik veri analizi sonucunda seçilen yeni veri setindeki numerik tanımlayıcı istatistikler aşağıdaki Tablo 19’da, kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ise Tablo 20’de verilmiştir.

Tablo 19. Eksik veri tamamlama sonrası elde edilen veri setindeki sayısal değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler

Sayısal Değişkenler		n	Ortalama±SS	Min-Max
Süre	Yaş	1000	43.43±10.9	18-76
	İlk belirti-tanı	941	3.53±5.4	0-51
	İlk belirti-ilk relaps	984	0.13±1.06	0-17
	Tanı-tedavi	984	1.48±3.07	0-27
1. yıl	KFS1	964	0.95±1.15	0-6
	KFS2	964	0.36±0.75	0-3
	KFS3	963	0.34±0.73	0-4
	KFS4	963	0.83±0.96	0-4
	KFS5	962	0.35±0.74	0-5
	KFS6	964	0.42±0.92	0-5
	KFS7	963	0.11±0.43	0-4
	EDSS	931	2.02±1.6	0-8
2. yıl	KFS1	931	0.85±1.14	0-5
	KFS2	931	0.28±0.68	0-5
	KFS3	931	0.23±0.61	0-4
	KFS4	931	0.73±0.90	0-4
	KFS5	929	0.36±0.75	0-4
	KFS6	928	0.35±0.84	0-5
	KFS7	931	0.13±0.46	0-4
	KFS ambulasyonu	929	0.52±1.42	0-9
5. yıl	EDSS	897	1.79±1.81	0-8
	EDSS	862	2.18±2.03	0-9

KFS: Krutzke fonksiyonel sistem; KFS 1: Piramidal fonksiyon; KFS 2: Serebellar fonksiyon; KFS 3: Beyinsapı fonksiyonu; KFS 4: Duyusal fonksiyon; KFS 5: Barsak-mesane fonksiyonu; KFS 6: Görsel fonksiyon; KFS 7: Mental fonksiyon; EDSS: Genişletilmiş özürölülük durum ölçeği

Tablo 20. Eksik veri tamamlama sonrası elde edilen veri setindeki kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler

Kategorik Değişkenler		n(%)
Baskın El	Sağ	982 (98.2)
	Sol	18 (1.8)
Aile Öyküsü	Var	150 (15)
	Yok	850 (85)
İlk iki yıl Tedavi alma	Evet	898 (89.8)
	Hayır	102 (10.2)
MRG T1 gadolinyum lezyonu (2 yıl)	Normal	762 (76.2)
	Anormal	238 (23.8)
MRG spinal kord lezyonu (2 yıl)	Anormal tipik olmayan MS	33 (3.3)
	Anormal tipik MS	711 (71.1)
	Normal	256 (25.6)

Cinsiyete göre yaş ortalaması, 1. yıl EDSS, 2. yıl EDSS ve 5. yıl EDSS ortalamaları arasındaki farkın değerlendirilmesi için yapılan Mann Whitney-U testi sonuçları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

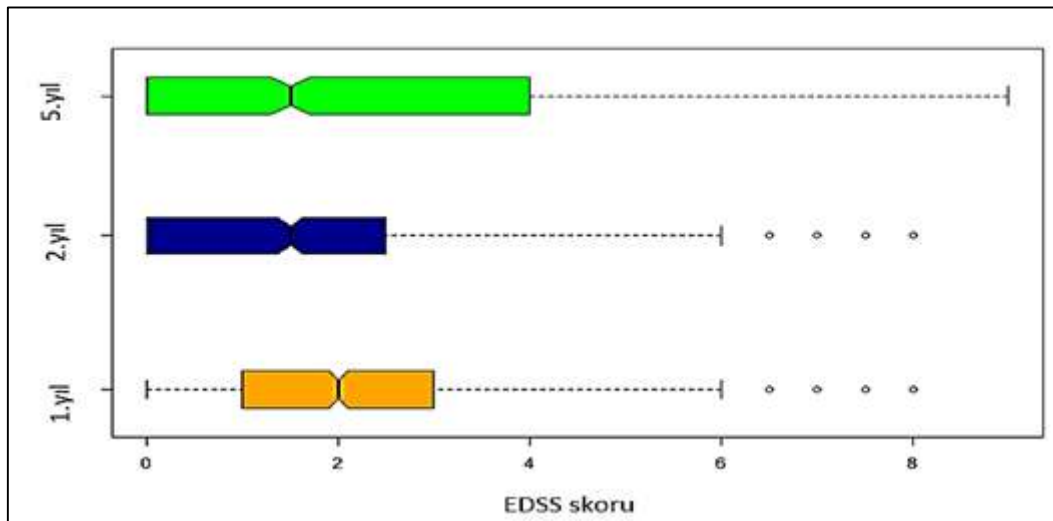
Tablo 21. Cinsiyete göre bazı değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılması

Değişkenler		n	Sıra ortalaması	Z	U	p
Yaş	Erkek	317	519.5	-1,425184	102201	0,15
	Kadın	683	491.6			
1.yıl EDSS	Erkek	317	526.6	-1,970522	99975	0,17
	Kadın	683	488.3			
2.yıl EDSS	Erkek	317	518.5	-1,370670	102542	0,02
	Kadın	683	492.1			
5.yıl EDSS	Erkek	317	530.9	-2,300250	98602	0,04
	Kadın	683	486.3			

EDSS: Genişletilmiş özürlülük durum ölçeği

Tablo 21'e bakıldığında kadın ve erkeklerin yaş ortalamaları ve 1. yıl EDSS skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı ($p>0.05$) görülmektedir. Ayrıca, kadın ve erkeklerin 2. yıl EDSS skoru ortalamaları ve 5. yıl EDSS skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p<0.05$).

Veri setindeki 1000 MS hastasının 1. vizit, 2. vizit ve 5. vizitlerinde hesaplanan EDSS skorlarının ortalamalarına ait kutu grafiği Şekil 15'de verilmiştir.



Şekil 15. 1. yıl EDSS, 2. yıl EDSS ve 5. yıl EDSS skorları için kutu grafiği

Grafik incelendiğinde hesaplanan EDSS ortalamaların birbirine yakın olduğu görülmektedir. Ancak ortalamalar arasındaki farkın değerlendirildiği Friedman testi sonuçlarına (Tablo 22) bakıldığında üç bağımlı ölçümün arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir ($p<0.000$).

Tablo 22. MS hastalarının 1. yıl, 2. yıl ve 5. yıl EDSS skorları ortalamalarının karşılaştırılması

Değişkenler	N	Sıra ortalaması	χ^2	df	p
1.yıl EDSS	1000	2.05			
2.yıl EDSS	1000	1.81	74.447	2	<0.000
5.yıl EDSS	1000	2.14			

EDSS: Genişletilmiş özürülük durum ölçeği

Friedman testi sonucunda elde edilen istatistiksel farkın hangi ölçümler arasında olduğunu belirlemek için yapılan ikili değişkenlerin karşılaştırılması (post-hoc) Wilcoxon testi sonuçlarında bütün grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p<0.005$).

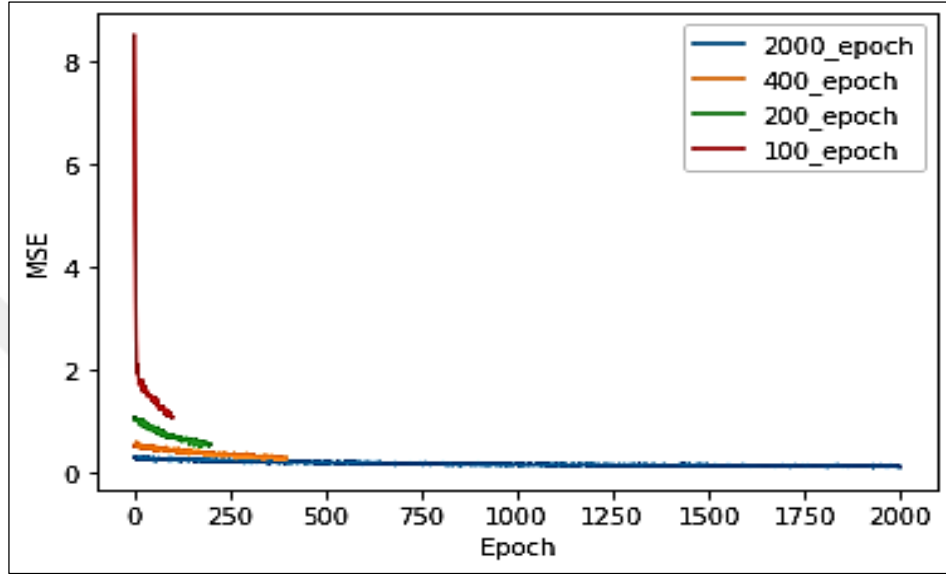
4.3. Derin Öğrenme Modeli Bulguları

Başlangıç olarak basit bir sinir ağı modeli geliştirilmiş, sonrasında tekrarlayan sinir ağı modeli (RNN) mimarisi kurulmuştur. Programlama dili olarak Spyder (Anaconda 3) arayüzü aracılığı ile Python 3.5 programlama dili kullanılmıştır. Veri seti programa yüklendikten sonra veri yapıları ile ilgili düzeltmeler yapılmıştır. Ardından derin öğrenme modelinde kullanabilmek için veri setindeki veriler tensör yapılarına dönüştürülmüştür.

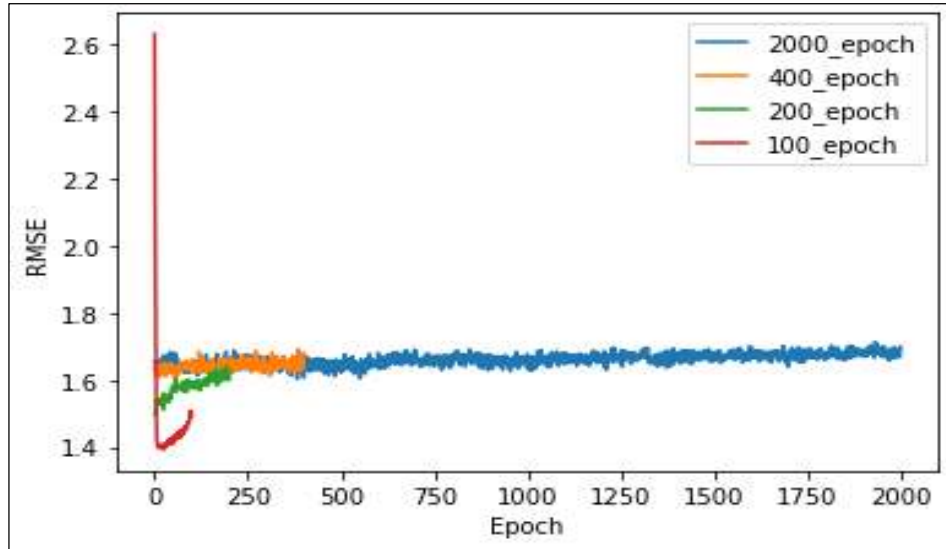
Veriler tensör yapıya dönüştürüldükten sonra eğitim ve test setleri oluşturulmuştur. Veri setinin %70'i modelin eğitilmesi için; kalan %30 ise modelin performansının değerlendirilmesinde kullanılacak olan test seti olarak rastgele ayrılmıştır.

İlk aşamada oluşturulan LSTM modelinin ilk katmanında 50 nöron, ikinci katmanında 16 nöron ve son çıkış katmanında ise 1 nöron vardır. Aktivasyon fonksiyonu olarak *relu* fonksiyon, optimizör olarak *adam* kullanılmıştır ve farklı epoch sayılarında (10000, 400, 200, 100) modelin performansı karşılaştırılmıştır. Geliştirilen modelin tahmin performanslarının değerlendirilmesinde RMSE metrik olarak kullanılmıştır.

Tahmin modelinin geliştirilmesinin ilk aşamasında eğitilen derin ağ modelinin farklı epoch sayılarına ait sonuçlar aşağıdaki Şekil 16'da ve Şekil 17'de verilmiştir. Şekil 17 incelendiğinde geliştirilen modelin test seti üzerindeki tahmin hatası oranı 1.7 olarak elde edilmiştir.



Şekil 16. İlk LSTM modeli eğitim seti kayıp fonksiyonu grafiği



Şekil 17. İlk LSTM modelinin test setine ait RMSE değeri grafiği

4.4. Model Eniyileme Bulguları

Hiperparametre Optimizasyonu Bulguları

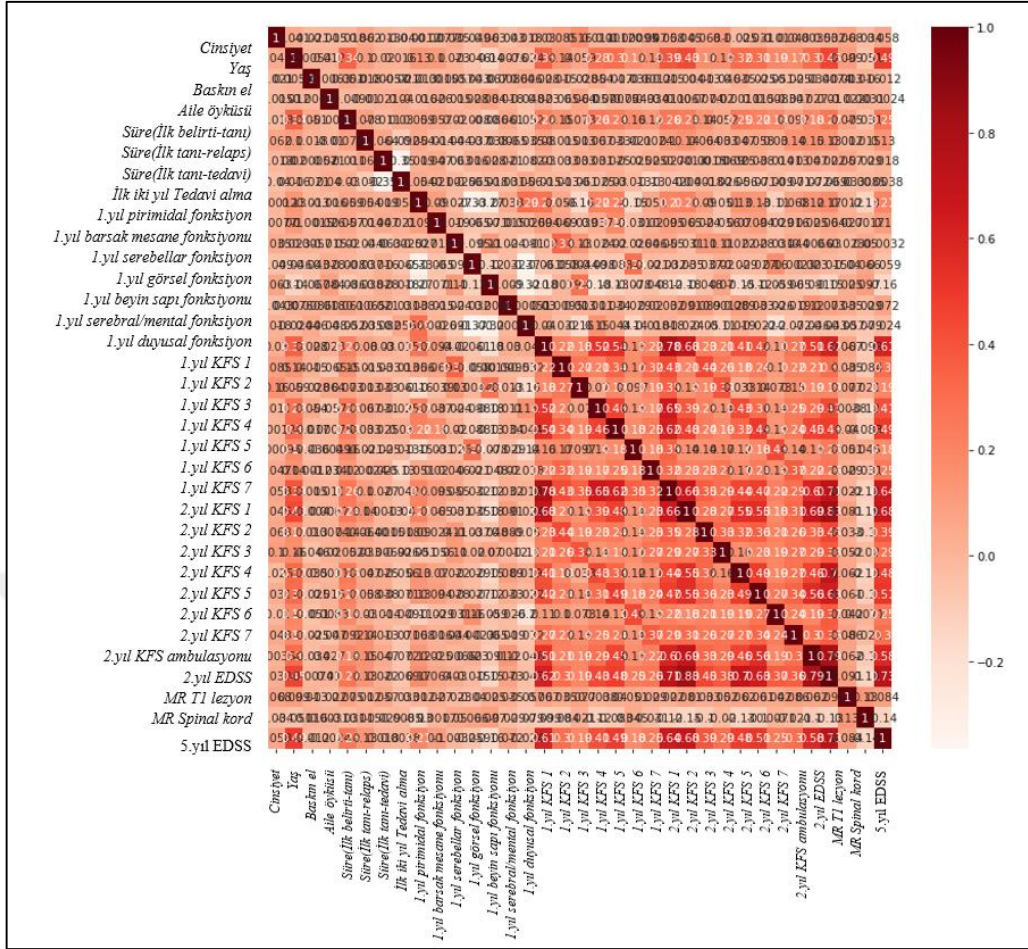
Ağ mimarisinde kullanılan “*Batch_size*, *epoch sayısı*, *aktivasyon fonksiyonları*, *nöron sayıları*, *optimizer*” hiperparametreleri için bir arama uzayı oluşturulduktan sonra optimizasyon için *GridSearch* algoritması kullanılarak modelin tahmin performansının en iyi olduğu, yani tahmin hatası (RMSE) oranının en düşük olduğu optimum değerler belirlenmiştir. Bu değerler ile ağ mimarisi yeniden oluşturulup tahmin performansı test seti üzerinde yeniden değerlendirilmiştir. Optimizasyon için kullanılan hiperparametreler ve bunlara ait değerler Tablo 23’de verilmiştir.

Tablo 23. Optimizasyon için arama uzayında kullanılan hiperparametre değerleri

Hiperparametreler	Optimizasyon için kullanılan değerler
Optimizer	Adam, RMSprop, SGD, Adagard, AdaDelta
Batch_size	32, 64, 128, 256
Epoch sayısı	100, 200, 400, 1000
1. Gizli katman aktivasyon fonksiyonu	relu, tanh, softmax, linear
1. Gizli katma nöron sayısı	5, 10, 15, 20, 25
2. Gizli katman aktivasyon fonksiyonu	relu, tanh, softmax, linear
2. Gizli katman nöron sayısı	5, 10, 15, 20, 25

Özellik Seçimi Bulguları

Isı haritası ve korelasyon matrisi yöntemi kullanılarak bağımsız değişkenler önem sırasına göre belirlenmiştir. Isı haritası, hangi özelliklerin hedef değişkenle en çok ilişkili olduğunu gösterir. Phyton kullanılarak ilişkili özelliklerin ısı haritasını çizilmiş ve bağımlı değişken ile arasındaki ilişki düzeyi belli bir eşik değerden büyük ($r > 0.3$) olan değişkenler belirlenmiştir. Isı haritası sonuçlarına göre bağımlı değişken (5.yıl EDSS) üzerinde etkisi yüksek olan değişkenler belirlenmiştir. Modelin tahmin hatası oranının düşürülmesi yani tahmin performansının iyileştirilmesi için kullanılan korelasyon matrisine ait ısı haritası Şekil 18’de verilmiştir.



Şekil 18. Modelin geliştirilmesinde kullanılan değişkenlere ait ısı haritası

Korelasyon matrisi ve ısı haritası sonuçlarına göre bağımlı değişken ile anlamlı ilişkili çıkan değişkenler Tablo 24’te verilmiştir.

Tablo 24. Özellik seçimi sonrası belirlenen değişkenler

Değişkenler
Yaş
1.yıl KFS 1
1.yıl KFS 2
1.yıl KFS 4
1.yıl KFS 5
1.yıl EDSS
2.yıl KFS 1
2.yıl KFS 2
2.yıl KFS 4
2.yıl KFS 5
2.yıl KFS ambulasyonu
2.yıl EDSS

Tablo 24’te verilen değişkenler ile derin öğrenme modeli yeniden eğitilmiş ve 5. yıl EDSS skoru için modelin tahmin performansı tekrar değerlendirilmiştir.

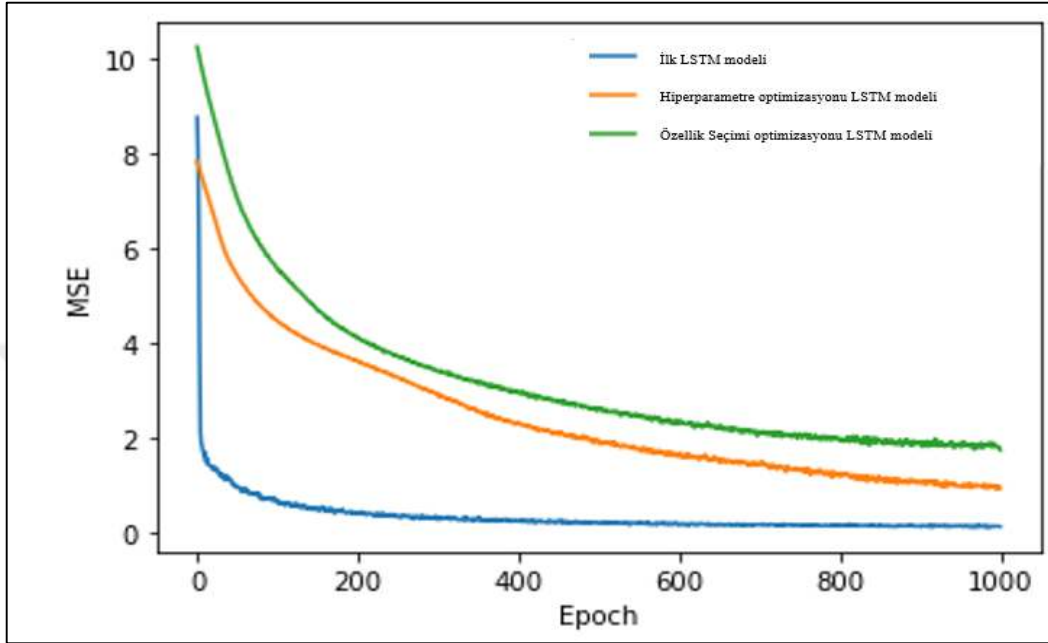
4.5. Geliştirilen Modellerin Tahmin Performanslarının Karşılaştırılması

Optimizasyonu öncesi geliştirilen ilk tahmin modeli, hiperparametre optimizasyonu sonrası ve ardından hireparametre optimizasyonuna ek olarak özellik seçimi optimizasyonu sonrası olmak üzere geliştirilen üç modele ait hiperparametreler ve tahmin hataları Tablo 25’te verilmiştir. Geliştirilen üç farklı tahmin modelinin test seti üzerindeki tahminlerine ait hata oranları Şekil 20’de verilmiştir.

Tablo 25. Üç farklı modele ait kullanılan hiperparametreler ve test seti üzerindeki tahmin performansları

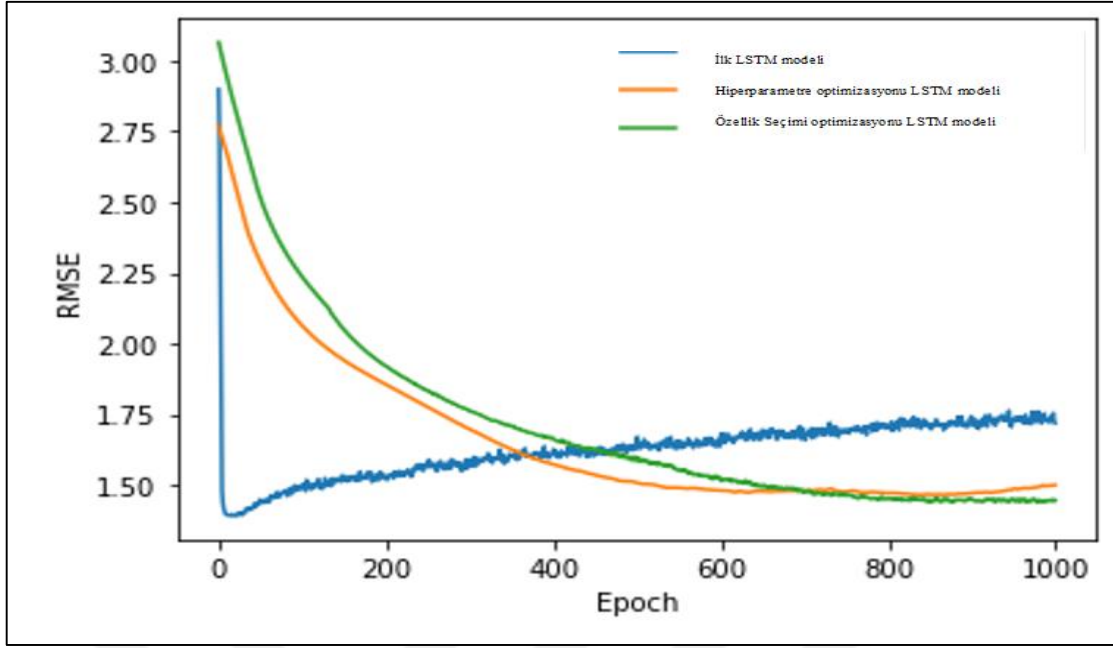
Tahmin modelleri	Hiperparametreler	RMSE
İlk LSTM modeli	Optimizer: “Adam” Gizli katman aktivasyon fonksiyonu: “relu” Dropout: 0.2 1. Gizli katman nöron sayısı: 50 2. Gizli katman nöron sayısı:50 3. Gizli katman nöron sayısı:1 Batch_size: 32 Epochs: 100	1.7182
Hiperparametre optimizasyonu LSTM modeli	Optimizer: “Adam”, 1. Gizli katman aktivasyon fonksiyonu: “tanh” 2. Gizli katman aktivasyon fonksiyonu: “softmax” Dropout: 0.2 1. Gizli katman nöron sayısı: 16 2. Gizli katman nöron sayısı: 8 3. Gizli katman nöron sayısı: 1 Batch_size: 128 Epochs: 1000	1.4996
Hiperparametre+özellik seçimi optimizasyonu LSTM modeli	Optimizer: “Adam” 1. Gizli katman aktivasyon fonksiyonu: “tanh” 2. Gizli katman aktivasyon fonksiyonu: “softmax” Dropout: 0.2 1. Gizli katman nöron sayısı: 16 2. Gizli katman nöron sayısı: 8 3. Gizli katman nöron sayısı: 1 Batch_size: 128 Epochs: 1000	1.4451

Tablo 25'e bakıldığında RMSE hata değerinin en yüksek olduğu modelin ilk geliştirilen tahmin modeli olduğu ve en düşük olduğu modelin ise hiperparametre ve özellik seçimi optimizasyonları sonrası geliştirilen modele ait olduğu görülmektedir.



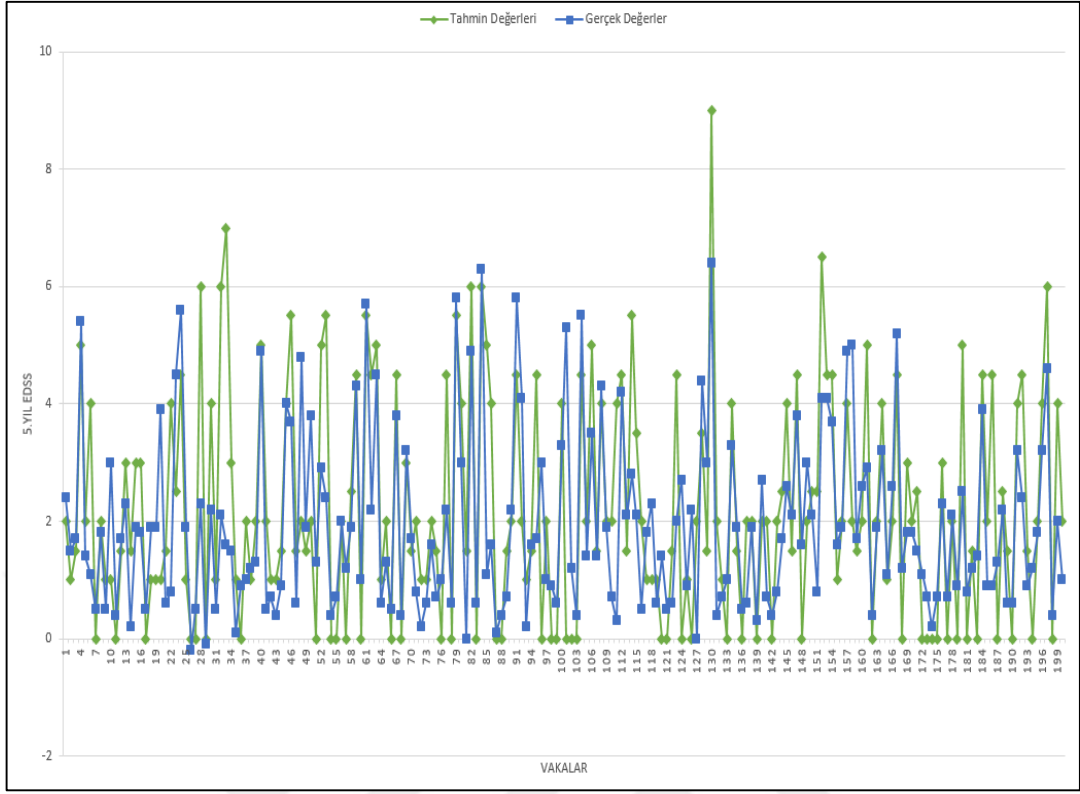
Şekil 19. Tahmin modellerinin eğitim seti üzerindeki kayıp fonksiyonu grafiği

Şekil 19'da üç farklı tahmin modelinin eğitilmesi esnasında hesaplanan kayıp oranlarının karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre eğitim aşamasında kayıp oranı en düşük olan modelin ilk geliştirilen tahmin modeli olduğu görülmektedir. Ancak, Şekil 20'de eğitim süreci tamamlanan tahmin modellerinin tahmin performanslarının değerlendirildiği RMSE hata değeri grafiğine bakıldığında ise ilk geliştirilen modelin belirli bir epoch sayısından sonra hata oranı arttığı görülmektedir. Bu durum, ilk geliştirilen modelin ezbere öğrendiğini yani aşırı uyum (overfit) olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte hiperparametre ve özellik seçimi optimizasyonları sonrası geliştirilen modelin ise test seti üzerindeki tahmin performansının diğer modellere oranla daha iyi olduğu görülmektedir.



Şekil 20. Tahmin modellerinin test seti üzerindeki tahmin hatalarının (RMSE) karşılaştırılması

Şekil 21’de modelin tahmin performansının değerlendirilmesi için ayrılan test setindeki üzerindeki tahmin değerleri ve gerçek değerlerin karşılaştırılması verilmiştir. Garfikteki mavi noktalar test setindeki 200 hastaya ait 5. yıl EDSS ölçümlerini temsil ederken yeşil noktalar ise geliştirilen modelin tahmin ettiği değerleri temsil etmektedir. Bu iki rengi temsil eden noktaların birbirine yakın olması ya da üst üste gelmesi modelin tahmin hatasının düşük olduğu anlamına gelmektedir.



Şekil 21. Gerçek değerler ile modelin tahmin ettiği değerlerin karşılaştırılmasına dair saçılım grafiği

Şekil 20 ve Tablo 25 incelendiğinde çalışmanın ilk aşamasında geliştirilen tahmin modelinin test seti üzerindeki hata oranının optimizasyon yaklaşımı sonrası düştüğü görülmüştür. Buna göre, 5. yıl EDSS tahmininde gerçek değerleri ile modelin tahmin ettiği değerler arasındaki fark yani hata oranı en düşük olan “*özellik seçimi optimizasyonu LSTM modeli*” en iyi tahmin modeli olarak elde edilmiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Multipl Skleroz araştırmaları son zamanlarda deneysel çalışmalardan ziyade gerçek hayattan elde edilen klinik veri kaynaklarından bilgi çıkarmaya odaklanmıştır. Bu tarz veriler, klinik deneyler sırasında elde edilen verilerden daha fazladır ve gerçek dünyadaki klinik uygulamalar hakkında potansiyel olarak daha bilgilendirici verilerdir. Bu çalışmada boylamsal dinamik ve statik hasta verilerinden bilgi çıkararak MS hastalarının engellilik ilerlemesi tahmin edilmiştir.

Klasik istatistiksel analizlerde veya veri madenciliği, makine öğrenmesi, örüntü tanıma gibi alanlarda eksik veriler ile başa çıkmak da sık karşılaşılan bir problemdir. Bu problem ile başa çıkmak için zaman zaman eksik verilerin silinmesi tercih edilse de hem örneklem sayısının azalması hemde bilgi kaybı olasılığı problemi nedeniyle bu yöntemi tercih etmek doğru bir yaklaşım olmayacaktır. Eksik verilerin silinmesi yerine eksik veri analizi yöntemleri ile kayıp verinin doldurulması yöntemleri tercih edilmektedir. Ancak doldurma işlemi yapılan değişkenlerin eksik veri yüzdesinin yüksek olması durumu soru işareti yaratabilmektedir. Eksik veri doldurma yöntemleri ve oranları ile ilgili 111 makalenin incelendiği bir derleme çalışmasında (81) yaklaşık 45 makalede doldurulan eksik veri oranının %30-%50 arasında olduğu görülmektedir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda da eksik veri kaybını en aza indirmek ve olabildiğince çok bilgiden faydalanabilmek için eksik veri oranı %45'ten küçük olan değişkenler farklı makine öğrenmesi yöntemleri kullanılarak doldurma işlemine tabi tutulmuştur. Orijinal veriyi temsil eden en iyi doldurulmuş veri setinin ise sınıflandırma ve regresyon ağaçları yöntemi ile elde edilmiştir.

MS hastalarının prognozu kişiden kişiye değişiklik göstermekle birlikte alınan tedavi, hastalığın türü, yaş, cinsiyet gibi birçok faktörden etkilenmektedir. MS en sık 20 ile 40 yaşları arasında başlar ve kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (82). Çalışmamıza ait tanımlayıcı istatistikler değerlendirildiğinde literatürü destekler şekilde hastalara ait ortalama yaşın 43 olduğu ve tanı alan kadın sayısının erkeklerden daha fazla olduğu belirlenmiştir.

MS'te erken dönemde ve özellikle ilk 3 yılda tedaviye başlanması hastalık prognozu için iyi bir işaretçi olarak görülürken EDSS artışı kötü prognoz işaretçisi olarak kabul edilmektedir (83). Çalışmamızda MS hastalarının ilk tanı aldıktan sonra ortalama 1.5 yılda tedaviye başladıkları belirlenmiştir. Ayrıca tanı aldıktan sonra ilk iki yıl içerisinde tedaviye başlayanların oranı %89.8 olarak elde edilmiştir. Bu bulgular çalışmaya dahil edilen MS

hastalarının büyük çoğunluğunun erken dönemde tedaviye başlamasının iyi prognoz işaretçisine sahip olduğu yorumu yapılabilir. EDSS ortalamalarının karşılaştırılmasında elde edilen sonuçlar bu varsayımı destekler niteliktedir. MS hastalarında EDSS ölçeğinin puanlanması aşamasında farklı uygulayıcılar tarafından değerlendirilmesi konusu bias olasılığı düşündürse de bu ölçek MS hastalarının özürülük değerlendirmesinde 30 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır ve bir hastanın 20 yıl önceki klinik tablosu ile günümüz arasındaki farkı objektif olarak ortaya koyabilmektedir (84).

MS hastalarında ilk 10-15 yıllık süre içerisinde EDSS değerinin 3'ten küçük olması iyi huylu MS olarak değerlendirilmektedir (83). KTÜ Nöroloji ve OMÜ Nöroloji anabilim dalları tarafından takipli ve MSBase veri tabanına kayıtlı ve 5 yıl takipli 1000 MS hastasına ait verilerin değerlendirildiği bu çalışmada hastaların 5. yıl EDSS ortalamalarının 3'ten küçük olarak seyrettiği belirlenmiştir. Bunun yanı sıra çalışmamızda 1. yıl, 2. yıl ve 5. yıl EDSS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p<0.05$). İkili grupların karşılaştırılmasında yapılan post-hoc test sonuçlarında 1. yıl ve 2. yıl, 1. yıl ve 5. yıl, 2. yıl ve 5. yıl EDSS ortalamaları arasında da anlamlı fark olduğu görülmüştür.

Hastaların 5. yıl EDSS ölçümleri ile yüksek ilişkili olan değişkenlerin belirlendiği özellik seçimi yöntemi sonuçlarına bakıldığında 1. yıl piramidal fonksiyon, 1. yıl serebellar fonksiyon, 1. yıl duyuşal fonksiyon, 2. yıl piramidal fonksiyon, 2. yıl serebellar fonksiyon, 2. yıl duyuşal fonksiyon, 2. yıl KFS ambulasyonu, 1. yıl EDSS ve 2. yıl EDSS ölçümlerinin diğer değişkenlere göre daha yüksek ilişkili olduğu görülmüştür ($r>0.3$). Ayrıca cinsiyet, aile öyküsü, baskın el, her iki vizitte de hesaplanan beyinsapı, görsel ve mental fonksiyonel değerlendirmeler gibi diğer değişkenlerin 5. yıl EDSS ölçümleri ile düşük derecede ilişkili olduğu görülmüştür ($r<0.3$).

Yapılan bu tez çalışmasında MS tanısı alan hastalarının MRG sonuçları, demografik ve klinik bilgileri ile derin öğrenme yöntemi kullanılarak 5. yıl olası EDSS prognozu için bir tahmin modeli geliştirilmiştir. Prognoz tahmin modelinin geliştirilmesi aşamasında hastalara ait bilgiler giriş vektörleri olarak kullanılmış ve bu değerlere karşılık bir çıkış değeri yani olası 5. yıl EDSS değeri elde edilmiştir.

Multipl Skleroz hastalarında prognoz tahmini ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde genellikle ilerleme var/yok veya kötüleşen/kötüleşmeyen şeklinde sınıflandırma çalışmalarının yapıldığı görülmektedir. 2017 yılında yapılan bir çalışmada 1693 MS hastasına ait klinik ve MRG bilgileri kullanılarak başlangıç vizitesinden sonra beş

yıla kadar kötüleşen MS veya kötüleşmeyen MS ($EDSS \geq 1.5$) şeklinde bir sınıflandırma yapılmış. Sınıflandırma algoritması olarak destek vektör makinesi ve lojistik regresyon analizleri kullanılmıştır. Modelin MS hastalarının 5 yıl sonraki prognozlarındaki değişimleri (kötüleşen/kötüleşmeyen) %71 duyarlılık ve %68 özgüllük ile tahmin edilmiştir (24).

Thomas ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları çalışmada RRMS tanısı alan 177 hastanın klinik ve MRG parametreleri ile Cox orantılı modeli kullanarak 1 yıllık engellilik sonuçlarının erken tahmininin için yaptıkları çalışmada bireysel öngörü için %58-68 doğruluk oranı elde etmişlerdir (85).

Multipl Skleroz hastalarının 6 ve 12 yıl sonra fiziksel engellilik ve bilişsel işlev değişikliğinin değerlendirilmesi için beyin, ventriküler ve lezyon hacimlerindeki erken değişikliklerin prediktif değerinin belirlendiği bir çalışmada (84), 6 yıl takipli 115 hasta ve 12 yıl takipli 72 MS hastasına ait bazı klinik ve MRG rapor bilgileri kullanılarak çoklu lojistik regresyon yöntemi ile bir model geliştirilmiştir. Çalışmanın sonucunda fiziksel engellilik durumu ve bilişsel işlev değişikliği için cinsiyet, eğitim düzeyi, başlangıç EDSS skoru, T1 lezyon, beyin hacmi değişikliği yüzdesi (PBVC) gibi değişkenler potansiyel öngörücüler olarak belirlenmiştir (86).

Tousignant ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tek bir ziyaretteki MRG taramalarından prognozu tahmini için evrişimli sinir ağlarını (CNN) kullanılmıştır ve modelin tahmin performansı ROC-AUC değeri yaklaşık 0.70 olarak elde edilmiştir (87).

İki yıl takipli 261 MS hastasına ait MRG bilgileri doğrusal regresyon modeli kullanılarak tüm beyin atrofisi, lezyon hacmindeki değişikliklerin 10 yıllık EDSS tahmin etme üzerindeki başarısı değerlendirilmiştir. MS'te sakatlığı öngörmek için atrofi ve lezyon hacimlerinin öngörücü özelliklerinin olduğu vurgulanmıştır ($R^2=0.74$) (88).

Çok merkezli yapılan bir diğer çalışmada 2 yıl takipli MS hastalarının prognozunun klinik ve bilişsel olarak kötüleşip kötüleşmediğini tahmin etmek için derin öğrenme algoritmalarından CNN yöntemi ile görüntü işleme yapılarak bir tahmin modeli geliştirilmiştir. Geliştirilen modelin tahmin performansı hem test seti üzerinde değerlendirilmiş hem de iki uzman hekim ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak derin öğrenme modelinin klinik prognozun kötüleşme durumu için tahmin performansı %83.3 doğruluk oranı, bilişsel durum için doğruluk oranı ise %67 olarak elde edilmiştir. Uzman hekimlerin tahmin performansı ise %70 doğruluk olarak elde edilmiştir (89).

Çalışmamıza benzer olarak 2021 yılında yayımlanan bir çalışmada MSBase veri tabanında kayıtlı 6682 MS hastasına ait veriler kullanılarak bazı makine öğrenmesi yöntemleri ve RNN-GRU derin öğrenme yöntemi ile 2. yıl prognozlarında kötüleşme var/yok şeklinde bir sınıflandırma modeli geliştirilmiştir. GRU modelinin diğer tahmin modellerine kıyasla daha başarılı bir sınıflandırma performansı gösterdiği görülmüştür (ROC-AUC=0.85) (90).

Roca ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan bir diğer çalışmada MS hastalarına ait MRG görüntüleri ve bazı demografik ve klinik bilgiler ile entegre edilerek derin öğrenme yöntemlerinden olan CNN ile görüntü işleme yapılmış ve sonrasında 2. yıl EDSS skoru tahmin edilmiştir. Geliştirilen modelin tahmin hatası (MSE) 3 olarak elde edilmiştir (91).

Marzullo ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yayımlanan bir çalışmada direk EDSS tahmini için 83 MS hastasına ait toplam 455 MRG görüntüsü ile CNN kullanılmış ve geliştirilen modelin tahmin hatası 1.08 RMSE olarak elde edilmiştir (92). Tablo 26’da MS hastalarında prognoz tahmini için yapılan literatür çalışmalarına ait özet bilgiler verilmiştir.

Tablo 26. MS hastalarında engellilik durumları ile ilgili yapılan son çalışmaların özetleri

Yazar, Yıl	Özürlülük Tahmini	Kullanılan Değişkenler	Yöntem	Sonuç
Tousignant, 2019 (87)	Progresyon var/yok	MRG (Görüntü)	CNN	AUC=0.70
Roca, 2020 (91)	1 EDSS ölçümü, 2. Yıl EDSS tahmini	MRG (Görüntü)	CNN	MSE=3
De Brouwer, 2021(90)	Kötüleşen/kötüleşmeyen prognoz		GRU	AUC=85
Storelli, 2019 (89)	Kötüleşen/kötüleşmeyen klinik prognoz Kötüleşen/kötüleşmeyen bilişsel prognoz	MRG (Görüntü)	CNN	AUC=0.83 (Klinik prognoz) AUC=0.67 (Bilişsel prognoz)
Zhao,2017 (24)	Kötüleşen/kötüleşmeyen klinik prognoz 5.yıl	Klinik ve MRG bilgi	SVM, Lojistik regresyon	Doğruluk %70
Dekker, 2019 (86)	Bilişsel kötüleşme var/yok (6 ve 12 yıl)	Demografik, klinik, MRG bilgi	Multipl lojistik regresyon	R ² = 0.26 (6 yıl) R ² = 0.14 (12 yıl)
Marzullo, 2019 (92)	EDSS tahmini	MRG (Görüntü)	CNN	RMSE (ortalama)=1.08

Yapılan tez çalışmasında ise MS tanısı alan hastaların 5. yıl EDSS tahmini için 1000 MS hastasına ait demografik, iki yıllık klinik ve MRG bilgileri kullanılmıştır. Yani MS hastaları her yönüyle değerlendirilmiş olup, hastalara ait hem statik hem dinamik hem de boylamsal veriler kullanılmıştır. Bilgi kaybını önlemek için olabildiğince çok değişkenden faydalanılmıştır. Bu amaçla modelin geliştirilmesinden önce veri setindeki eksik veriler makine öğrenmesi yöntemleri ile tamamlandıktan sonra orijinal veri setini en iyi temsil eden tamamlanmış veri seti belirlenmiş ve modelin eğitilmesi ve test edilmesi aşamasında kullanılmıştır. Tez çalışması sonuçlarına göre, geliştirilen modeller eğitim aşamasından önce ayrılan ve hiç görmediği 200 hastaya ait test seti üzerindeki tahmin performansı değerlendirilmiş ve hastaların 5.yıl klinik ziyaretlerinde hesaplanan gerçek EDSS değerleri ile modelin tahmin ettiği EDSS değerleri arasındaki hata oranı geliştirilen ilk model için RMSE hata değeri 1.71 olarak elde edilmiştir.

Modelin tahmin performansını iyileştirmek yani gerçek değerler ile tahmin edilen değerler arasındaki RMSE hata değerini düşürmek için hiperparametre optimizasyonu sonrası test seti üzerindeki tahmin performansı yeniden değerlendirilmiş ve geliştirilen ikinci modelin RMSE hata değeri 1.49' a düşürülmüştür. Hiperparametre optimizasyonuna ek olarak özellik seçimi optimizasyonu sonrası modelin tahmin ettiği bağımlı değişken yani 5.yıl EDSS skoru üzerine etkisi düşük olan değişkenler çıkarılmış ve test seti üzerinde tahmin performansı tekrar değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, geliştirilen üçüncü ve en başarılı tahmin modelinin RMSE hata değeri 1.44 olarak elde edilmiştir.

Tablo 26'da verilen literatür çalışmaları da incelendiğinde, MS hastalarında prognoz tahminlerinde genellikle sınıflandırma çalışmalarının yapıldığı, hastaların demografik bilgiler gibi statik veriler ve klinik bilgileri, MRG bilgileri gibi boylamsal 2 yıllık verileri ve derin öğrenme yöntemi kullanılarak 5. yıl EDSS skor değerinin direk tahmin edildiği benzeri bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Yapılan bu tez çalışması ile birlikte belirti ve ilerlemesi kişiden kişiye çok fazla değişkenlik gösteren MS hastalığında bireysel prognoz tahmini ile tedavi yaklaşımının belirlenmesinde gerekli izinlerin alınması ve geliştirilen modelin hastane bilgi sistemine entegrasyonu ile hekimlere yardımcı olabilecek pilot bir uygulama olarak kullanılabilir. Ayrıca, hastalığın prognozunun erken dönemde öngörülmesi tedavi sürecinin kişiye özel olarak planlanmasına ve bu sayede hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde de MS hastalarına destek sağlanabilir.

Bununla birlikte yapılan tez çalışması MS hastalarına ait büyük veriler kullanılarak yeni araştırmaların yapılmasına, konuya ilişkin yeni yöntemlerin geliştirilmesine ve diğerk nörodejeneratif hastalıklar için de benzer tahmin modellerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.



6. KAYNAKLAR

1. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA (2015). Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology* 15(9): 545-558.
2. Ribbons KA, McElduff P, Boz C, Trojano M, Izquierdo G, Duquette P, Oreja GC (2015). Male sex is independently associated with faster disability accumulation in relapse-onset MS but not in primary progressive MS. *PloS One* 10: 1-11.
3. Kara F (2015). Multipl skleroz hastalarında özürlülük gelişiminin belirleyicileri. Doktora tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Trabzon
4. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, Lorscheider J, Havrdova E, Horakova D, Grammond P (2016). Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 80: 89-100.
5. Ransohoff RM, Hafler DA, Lucchinetti CF (2015). Multiple sclerosis a quiet revolution. *Nature Reviews Neurology* 11: 134-143.
6. Özmen S (2015). Multipl Sklerozlu hastalara bakım verenlerin bakım yükleri ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi. Doktora tezi, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, Erzurum
7. Gezer A (2016). Multipl Skleroz hastalarında atak ve remisyon dönemlerinde serum sitokin düzeylerinin karşılaştırılması, özürlülük ölçeği (EDSS) ile ilişkisi. Doktora tezi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya
8. Özdelikara A, Taştan A (2019). Multipl Skleroz ve Tamamlayıcı Terapiler. *Journal of Academic Research in Nursing* 5(3): 228-232.
9. Hauser SL, Cree BA (2020). Treatment of multiple sclerosis: a review. *The American Journal of Medicine* 133(12): 1380-1390.
10. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X (2018). Multiple sclerosis: clinical aspects. *Current Opinion in Neurology* 31(6): 752-759.
11. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH (2017). Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet* 389(10076): 1336-1346.
12. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH (2019). Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology* 92(1): 26-33.

13. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Cohen, JA (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology* 17(2): 162-173.
14. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Wolinsky JS (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology* 69(2): 292-302.
15. Zurawski J, Glanz BI, Chua A, Lokhande H, Rotstein D, Weiner H, Healy BC (2019). Time between expanded disability status scale (EDSS) scores. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 30: 98-103.
16. Langeskov CD, Feys P, Baert I, Riemenschneider M, Stenager E, Dalgas U (2017). Performed and perceived walking ability in relation to the expanded disability status scale. *Journal of the neurological sciences* 382: 131-136.
17. Bulut S, Kılıç H, Demir CF (2011). Yukarı Fırat Bölgesinde multipl skleroz tanısı ile izlenen hastaların klinik ve demografik özellikleri. *Fırat Tıp Dergisi* 16(2): 84-90.
18. Karaca Y, Cattani C, Moonis M (2017). Comparison of deep learning and support vector machine learning for subgroups of multiple sclerosis. *Lecture Notes in Computer Science* 10405: 142-153.
19. Şen S (2018). Neurostatus and EDSS calculation with cases. *Archives of Neuropsychiatry* 55(1): 80-83.
20. Öztürk S, Aytaç G, Kızılay F, Sindel M (2017). Multipl Skleroz. *Akdeniz Tıp Dergisi* 3(3): 137-147.
21. Ulucan Karnak F (2020). Multipl Skleroz hastalığına karşı tedavi yaklaşımları. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 7(2): 49-54.
22. Wang SH, Tang C, Sun J, Yang J, Huang C, Phillips P, Zhang YD (2018). Multiple sclerosis identification by 14-layer convolutional neural network with batch normalization, dropout, and stochastic pooling. *Frontiers in Neuroscience* 12: 1-11.
23. Zhao Y, Chitnis T, Doan T (2019). Ensemble learning for predicting multiple sclerosis disease course. *Multiple Sclerosis Journal* 25: 160-161.

24. Zhao Y, Healy BC, Rotstein D, Guttmann CRG, Bakshi R, Weiner HL (2017) Exploration of machine learning techniques in predicting multiple sclerosis disease course. *PloS One* 12(4): e0174866.
25. Law MT, Traboulsee AL, Li DK., Carruthers RL, Freedman MS, Kolind SH, Tam R (2019). Machine learning in secondary progressive multiple sclerosis: an improved predictive model for short-term disability progression. *Multiple Sclerosis Journal–Experimental, Translational and Clinical* 5(4): 1-14.
26. Yperman J, Becker T, Valkenburg D, Popescu V, Hellings N, Wijmeersch BV, Peeters LM (2020). Machine learning analysis of motor evoked potential time series to predict disability progression in multiple sclerosis. *BMC Neurology* 20(1): 1-15.
27. Efendi H, Yandım Kuşçu D (2018). *Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018*. Galenos Yayınevi, İstanbul; Sayfa: 10-23.
28. Garcí Laencina PJ, Abreu PH, Abreu MH, Afonoso N (2015). Missing data imputation on the 5-year survival prediction of breast cancer patients with unknown discrete values. *Computers in Biology and Medicine* 59: 125-133.
29. Doquire G, Verleysen M (2012). Feature selection with missing data using mutual information estimators. *Neurocomputing* 90: 3-11.
30. Çüm S, Demir EK, Gelbal S, Kışla T (2018). Kayıp veriler yerine yaklaşık değer atamak için kullanılan gelişmiş yöntemlerin farklı koşullar altında karşılaştırılması. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi* 45: 230-249.
31. Sezgin E, Çelik Y (2013). Veri madenciliğinde kayıp veriler için kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması. *Akademik Bilişim Konferansı, Antalya, 23-25 Ocak 2013*, 569-572.
32. Çilingirtürk AM, Altaş D (2010). Makro iktisat verilerinde kayıp verilerin regresyona dayalı en yakın komşu “hot deck” yöntemi ile tamamlanması. *Dokuz Eylül Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi* 25(2): 73-83.
33. Lin WC, Tsai CF (2020). Missing value imputation: a review and analysis of the literature (2006–2017). *Artificial Intelligence Review* 53(2): 1487-1509.
34. Pauzi M, Azifah N, Wah YB, Deni SM, Rahim NA, Khatijah S (2021). Comparison of Single and MICE imputation methods for missing values: A Simulation Study. *Pertanika Journal of Science & Technology* 29(2): 979-998.

35. Shah AD, Bartlett JW, Carpenter J, Nicholas O, Hemingway H (2014). Comparison of random forest and parametric cartutation models for cartuting missing data using CART: a CALIBER study. *American Journal of Epidemiology* 179(6): 764-774.
36. Stekhoven DJ, Bühlmann P (2012). MissForest—non-parametric missing value cartutation for mixed-type data. *Bioinformatics* 28(1): 112-118.
37. Breiman L (2001). Random forests. *Machine learning* 45(1): 5-32.
38. R-Bloggers (2021). Missing value treatment. <https://www.r-bloggers.com/2016/04/missing-value-treatment/>. [Erişim Tarihi 11 Mart 2021].
39. Zhang S, Li X, Zong M, Zhu X, Cheng D (2017). Learning k for knn classification. *ACM Transactions on Intelligent Systems and Technology (TIST)* 8(3): 1-19.
40. Frey BB (2018). The SAGE encyclopedia of educational research, measurement, and evaluation. <https://methods.sagepub.com/reference/the-sage-encyclopedia-of-educational-research-measurement-and-evaluation>. [Erişim Tarihi 8 Haziran 2021].
41. Sitthiyot T, Budsaratagoon P, Holasut K (2020). An alternative method to test scale invariance. *MethodsX* 7: 100875.
42. McHugh ML (2013). The chi-square test of independence. *Biochemia Medica* 23(2): 143-149.
43. Zibran MF (2007). Chi-squared test of independence. Department of Computer Science, University of Calgary, Alberta, Canada, 1(1): 1-7.
44. Güngör M, Bulut Y (2008). Ki-kare testi üzerine. *Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları* 7(1): 84-89.
45. Muharemi F, Logofătu D, Leon F (2018). Review on general techniques and packages for data imputation in R on a real world dataset. 10th International Conference on Computational Collective Intelligence, Bristol, UK, 5-7 Eylül 2018, 386-395.
46. Kamble VB, Deshmukh SN (2019). Comparision between accuracy and mse, rmse by using proposed method with imputation technique. *Oriental Journal of Computer Science and Technology* 10(4): 773-779.

47. Cihan P (2018). A Comparison of five methods for missing value imputation in data sets. *International Scientific and Vocational Studies Journal* 2(2): 80-85.
48. Gürsakal N (2018). *Makine Öğrenmesi*. Birinci baskı, Dora Yayınları, Bursa, Sayfa: 20-57.
49. Uğuz S (2019). *Makine Öğrenmesi-Teorik Yönleri ve Python Uygulamaları ile Bir Yapay Zekâ Ekolu*. Nobel Akademik Yayıncılık, Ankara; Sayfa: 12-65 .
50. El Naqa I, Murphy MJ (2015). What is machine learning? El Naqa I, Li R, Murphy MJ (Ed.) *Machine Learning in Radiation*, 3-11. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-18305-3_1.
51. Dal Mas F, Piccolo D, Cobianchi L, Edvinsson L, Presch G, Massaro M, Bagnoli C (2019). The effects of artificial intelligence, robotics, and industry 4.0 technologies. Insights from the Healthcare sector. In *Proceedings of the First European Conference on the Impact of Artificial Intelligence and Robotics*, Oxford, 30 Kasım-1 Aralık 2019, 88-95.
52. Balaban ME, Kartal E (2015). *Veri Madenciliği ve Makine Öğrenmesi Temel Algoritmaları ve R Dili ile Uygulamaları*. Birinci baskı. Çağlayan Kitabevi, İstanbul; Sayfa: 11-45.
53. Shinde PP, Shah S (2018). A review of machine learning and deep learning applications. In *2018 Fourth international conference on computing communication control and automation (ICCUBEA)*, Pune, 16-18 Ağustos 2018, 1-6.
54. Keskenler MF, Keskenler EF (2017). Geçmişten günümüze yapay sinir ağları ve tarihçesi. *Takvim-i Vekayi* 5(2): 8-18.
55. Saatçioğlu D, Özçakar N (2016). Yapay sinir ağları yöntemi ile aralıklı talep tahmini. *Beykoz Akademi Dergisi* 4(1): 1-32.
56. Ünal Z (2020). *Derin Öğrenme*. Nobel Bilimsel Eserler, Ankara; Sayfa: 23-85.
57. Derin Öğrenme (2022). Geri yayılım algoritması'na matematiksel yaklaşım. <https://www.derinogrenme.com/2018/06/28/geri-yayilim-algoritmasina-matematiksel-yaklasim/>. [Erişim Tarihi 22 Nisan 2021].
58. Blaschek A, Calabrese P, Rostásy K, Huppke P, Kessler J, Kalbe E, MUSICADO Study group (2019). Fatigue and depression predict health-related quality of life in patients

- with pediatric-onset multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 36: 1-16.
59. Valverde S, Cabezas M, Roura E, González-Villà S, Pareto D, Vilanova JC, Lladó X (2017). Improving automated multiple sclerosis lesion segmentation with a cascaded 3D convolutional neural network approach. *NeuroImage* 155: 159-168.
60. Siuly S, Zhang Y (2016). Medical big data: neurological diseases diagnosis through medical data analysis. *Data Science and Engineering* 1: 54-64.
61. Chollet F (2018). Python ile Derin Öğrenme. Birinci baskı. Aksoy B, Buzdağı yayınevi, Ankara, Sayfa: 27-248.
62. Wichrowska O, Maheswaranathan N, Hoffman MW, Colmenarejo SG, Denil M, Freitas N, Sohl-Dickstein J (2017). Learned optimizers that scale and generalize. *International Conference on Machine Learning, Sydney, 7 Eylül 2017*, 3751-3760.
63. ICHI.PRO (2022). Adam ve rmsprop optimizier için eksiksiz kılavuz. <https://ichi.pro/tr/adam-ve-rmsprop-optimizier-icin-eksiksiz-kilavuz-129692177630142>. [Erişim Tarihi 24 Mart 2021].
64. Zaman SM, Hasan MM, Sakline RI, Das D, Alam MA (2021). A Comparative Analysis of Optimizers in recurrent neural networks for text classification. *Asia-Pacific Conference on Computer Science and Data Engineering (CSDE), Australia, 8-10 Aralık 2021*, 1-6.
65. Towards Data Science (2022). Adam-latest trends in deep learning optimization. Adam-latest trends in deep learning optimization. [by Vitaly Bushaev] Towards Data Science [Erişim Tarihi 18 Mayıs 2021].
66. Halgamuge MN, Daminda E, Nirmalathas A (2020). Best optimizer selection for predicting bushfire occurrences using deep learning. *Natural Hazards* 103(1): 845-860.
67. Deep Learning Türkiye (2022). Derin öğrenme uygulamalarında en sık kullanılan hiper-parametreler. <https://medium.com/deep-learning-turkiye/derin-ogrenme-uygulamalarinda-en-sik-kullanilan-hiper-parametreler-ece8e9125c4>. [Erişim Tarihi 23 Haziran].

68. Büyük Veri ve Yapay Zeka Laboratuvarı (2021). Derin sinir ağları için aktivasyon fonksiyonları. <http://buyukveri.firat.edu.tr/2018/04/17/derin-sinir-aglari-icin-aktivasyon-fonksiyonlari/>. [Erişim Tarihi 11 Temmuz 2021].
69. Rajagukguk RA, Ramadhan RA, Lee HJ (2020). A review on deep learning models for forecasting time series data of solar irradiance and photovoltaic power. *Energies* 13(24): 6623.
70. Keras (2021). Regression metrics. https://keras.io/api/metrics/regression_metrics/#meansquarederror-class. [Erişim Tarihi 29 Temmuz 2021].
71. Towards Data Science (2022). Metrics to evaluate your machine learning algorithm <https://towardsdatascience.com/metrics-to-evaluate-your-machine-learning-algorithm-f10ba6e38234>. [Erişim Tarihi 13 Nisan 2021].
72. Neptuneblog (2021). Performance metrics in machine learning [Complete Guide]. <https://neptune.ai/blog/performance-metrics-in-machine-learning-complete-guide>. [Erişim Tarihi 10 Haziran 2021].
73. C3.ai (2022). Root Mean Square Error (RMSE). What is Root Mean Square Error (RMSE)? <https://c3.ai/glossary/data-science/root-mean-square-error-rmse/>. [Erişim Tarihi 11 Mart 2021].
74. Veri Bilimcisi (2022). MSE, RMSE, MAE, MAPE ve diğer metrikler. <https://veribilimcisi.com/2017/07/14/mse-rmse-mae-mape-metrikleri-nedir/>. [Erişim Tarihi 09 Temmuz 2021].
75. Yadav A, Jha CK, Sharan A (2020). Optimizing LSTM for time series prediction in Indian stock market. *Procedia Computer Science* 167: 2091-2100.
76. Ismail AA, Wood T, Bravo HC (2018). Improving long-horizon forecasts with expectation-biased LSTM networks. *arXiv* 1804.06776: <https://doi.org/10.48550/arXiv.1804.06776>.
77. Shahid F, Zameer A, Muneeb M (2020). Predictions for COVID-19 with deep learning models of LSTM, GRU and Bi-LSTM. *Chaos, Solitons & Fractals* 140: 110212 [Baskıdaki makale]. doi: 10.1016/j.chaos.2020.110212.

78. Smagulova K, James AP (2019). A survey on LSTM meMRGistive neural network architectures and applications. *The European Physical Journal Special Topics* 228(10): 2313-2324.
79. Zhang R, Nie F, Li X, Wei X (2019). Feature selection with multi-view data: A survey. *Information Fusion* 50: 158-167.
80. Towards Data Science (2022). Feature selection techniques in machine learning with python. <https://towardsdatascience.com/feature-selection-techniques-in-machine-learning-with-python-f24e7da3f36e>. [Erişim Tarihi 17 Mayıs 2021].
81. Lin, Tsai (2020). Missing value imputation: a review and analysis of the literature (2006–2017). *Artificial Intelligence Review* 53(2): 1487-1509.
82. Goldenberg MM (2012). Multiple sclerosis review. *Pharmacy and Therapeutics* 37(3): 175-184.
83. Kıyılıoğlu N (2018). Multipl Skleroz olgularında prognoz-özürlölük biyoışaretçileri: Son beş yıla ait literatürün gözden geçirilmesi. *Turk Noroloji Dergisi* 24(3): 203.
84. Çinar, Yorgun (2018). What we learned from the history of multiple sclerosis measurement: Expanded Disability Status Scale. *Archives of Neuropsychiatry* 55: 69-75.
85. Uher T, Vaneckova M, Sobisek L, Tyblova M, Seidl Z, Krasensky J., Ramasamy D, Zivadinov R, Havrdova E, Kalincik T, Horakova D (2017). Combining clinical and magnetic resonance imaging markers enhances prediction of 12-year disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 23(1): 51-61.
86. Dekker I, Eijlers AJC, Popescu V, Balk LJ, Vrenken H, Wattjes MP, Uitdehaag BMJ, Killestein J, Geurts JJG, Barkhof F, Schoonheim MM (2019). Predicting clinical progression in multiple sclerosis after 6 and 12 years. *European Journal of Neurology* 26(6): 893-902.
87. Tousignant A, Lemaître P, Precup D, Arnold DL, Arbel T (2019). Prediction of disease progression in multiple sclerosis patients using deep learning analysis of MRGI data. *Proceedings of Machine Learning Research* 102: 483–492.
88. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, Sluimer IC, Knol DL, Sormani MP, Enzinger C, Ropele S, Alonso J, Sastre-Garriga J, Rovira A, Montalban X, Bodini B, Ciccarelli O, Khaleeli

- Z, Chard DT, Matthews L, Palace J, Giorgio A, Stefano ND, Eisele D, Gass A, Polman CH, Uitdehaag BMJ, Messina MJ, Comi G, Filippi M, Barkhof F, Vrenken H, MAGNIMS Study Group (2013). Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 84(10): 1082-1091.
89. Storelli L, Azzimonti M, Gueye M, Vizzino C, Preziosa P, Tedeschi G, Stefano ND, Pantano P, Filippi M, Rocca MA (2022). A Deep learning approach to predicting disease progression in multiple sclerosis using magnetic resonance imaging. *Investigative Radiology* 57(7): 423-432.
 90. De Brouwer E, Becker T, Moreau Y, Havrdova EK, Trojano M, Eichau S, Ozakbas S, Onofrij M, Grammond P, Kuhle J, Kappos L, Sola P, Cartechini E, Lechner-Scott J, Alroughani R, Gerlach O, Kalincik T, Granella F, Grand'Maison F, Bergamaschi R, José Sá M, Van Wijmeersch B, Soysal A, Sanchez-Menoyo JL, Solaro C, Boz C, Iuliano G, Buzzard K, Aguera-Morales E, Terzi M, Castillo Trivio T, Spitaleri D, Van Pesch V, Shaygannejad V, Moore F, Oreja-Guevara C, Maimone D, Gouider R, Csepany T, Ramo-Tello C, Peeters L (2021). Longitudinal machine learning modeling of MS patient trajectories improves predictions of disability progression. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 208: 106180 [Baskıdaki makale]. doi: 10.1016/j.cmpb.2021.106180.
 91. Roca P, Attie A, Colas L, Tucholka A, Rubini P, Cackowski S, Ding j, Budzik J-F, Renard F, Doyle S, Barbier EL, Bousaid I, Casey R, Vukusic S, Lassau N, Verclytte S, Cotton F, OFSEP Investigators; Steering Committee; Investigators; Imaging group (2020). Artificial intelligence to predict clinical disability in patients with multiple sclerosis using FLAIR MRGI. *Diagnostic and Interventional Imaging* 101(12): 795-802.
 92. Marzullo, Kocevar, Stamile, Calimeri, Terracina, Durand-Dubief, Sappey-Marinier (2019). Prediction of multiple sclerosis patient disability from structural connectivity using convolutional neural networks. 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 23-27 Temmuz 2019, 2087-2090.



Ek 1. Etik Kurum İzni

KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 5	Tarih: 12.10.2020
	Dr.Öğr.Üyesi Burçin KURT'un sorumluluğunda yürütülmesi planlanan Öğr.Gör.İlknur BUÇAN KIRKBİR'e ait "Derin Öğrenme Yaklaşımı ile Multiple Skleroz Hastaları için Prognoz Tahmin Modeli" başlıklı 2020/232 no.lu ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma/tez başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına; toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Faruk AYDIN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **	İmza
Prof. Dr. Faruk AYDIN Başkan:	Tıbbi Mikrobiyoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Murat LİVAOĞLU Başkan Yrd.:	Plastik, Rekons. ve Estetik Cer.	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. S. Murat KESİM Raportör:	Tıbbi Farmakoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Yılmaz BÜLBÜL Üye:	Göğüs Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Murat ÇAKIR Üye:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	
Prof. Dr. Şafak ERSÖZ Üye:	Tıbbi Patoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Nazım Ercüment BEYHUN Üye:	Halk Sağlığı	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Demet SAĞLAM AYKUT Üye:	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin YAMAN Üye:	Tıbbi Biyokimya	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

- 2 Kangalgil, M., Sahinler, A., Kırkbir, I. B., & Ozcelik, A. O. (2021). Associations of maternal characteristics and dietary factors with anemia and iron-deficiency in pregnancy. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 50(8), 102137.

BİLDİRİLER

1. Veri Biliminde Eksik Veri Analizi: Multiple Skleroz Veri Seti Örneği. Buçan Kırkbir İ., Kurt B., Boz C., Terzi M. 13.TıpBilişimiKongresi,24 -27 Mart 2021.
2. A computer based systemfor predicting ongoing pregnancy after in vitro fertilization BuçanKırkbir İ., KurtB. 7. InternationalConference onMedical Informatics and telemedicine, Rome, İtalya,12 -13Ağustos2019, ss.1
3. Handlingmissing value usingmultiple imputation approach. Buçan Kırkbir İ, Kurt B. 11.UlusalTıp Bilişimi Kongresi, Ankara, Türkiye,16 -17Kasım2018, ss.9-13
4. Psoriasis (Sedef) Tanısında Yardımcı Klinik Karar Destek SistemiModeli Buçan Kırkbir İ., Kurt B. X. Uluslararası Katılımlı Tıp Bilişimikongresi, Antalya, Türkiye, 12 -15 Ekim 2017
5. Survival and Enrichment Analyzes of Cisplatin-Based Drug Resistance-Related Genes for Non-Smal Cel Lung Cancer. Kurt B, Ünsan S, Buçan Kırkbir İ, Turhan K. 10th International Symposiumon Health Informatics and Bioinformatics, Kıbrıs (KKTC)28 - 30 Haziran 2017
6. A Computer Aided Diagnosis Systemfor Heart Attack Using Decision Tree. Buçan Kırkbir İ, Kurt B, Turhan K. 10 th International Symposiumon Health Informatics and Bioinformatics, (HIBIT),28 -30 Haziran 2017
7. Akut Apandisit Nedeniyle Opere Edilen Hastaların Kümeleme Yöntemi Ile Profil erinin Belirlenmesi. Turhan K, Kurt T, Kurt B, Buçan Kırkbir. Tıp Bilişiminde Yenilikler Sempozyumu, Ankara, Türkiye, 25 Mart 2017, ss.1
8. SVM ille Tip 2 Diyabet Karar Destek Sistemi. Buçan Kırkbir İ, Kurt B, Turhan K. Tıp Bilişiminde Yenilikler Sempozyumu, Ankara, Türkiye, 25 Mart 2017, ss.1