

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Asiye ŞAHİN

İLERİ ZAMANLI KAN GLİKOZ DEĞERİ TAHMİNİ

BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI

ADANA-2020

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

İLERİ ZAMANLI KAN GLİKOZ DEĞERİ TAHMİNİ

Asiye ŞAHİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

Bu Tez 05/08/2020 Tarihinde Aşağıdaki Jüri Üyeleri Tarafından
Oybirliği/Oyçokluğu ile Kabul Edilmiştir.

.....
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet AYDIN
DANIŞMAN

.....
Prof. Dr. Mutlu AVCI
ÜYE

.....
Prof. Dr. Mehmet Lütfi YOLA
ÜYE

Bu Tez Enstitümüz Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

Kod No:

**Prof. Dr. Mustafa GÖK
Enstitü Müdürü**

**Bu Çalışma Ç. Ü. Araştırma Projeleri Birimi Tarafından Desteklenmiştir.
Proje No: FYL-2019-12385**

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İLERİ ZAMANLI KAN GLİKOZ DEĞERİ TAHMİNİ

Asiye ŞAHİN

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI

Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Ahmet AYDIN
Yıl: 2020, Sayfa: 133
Jüri : Dr. Öğr. Üyesi Ahmet AYDIN
: Prof. Dr. Mutlu AVCI
: Prof. Dr. Mehmet Lütfi YOLA

Diyabet alanında yeni bir teknoloji olan sürekli glikoz izleme (CGM) cihazının kullanılmaya başlanmasıyla artan glikoz düzeyi ölçüm verileri, ileri zamanlı kan glikoz değeri tahmininde yapay zeka yöntemlerinin uygulanmasını hızlandırmıştır. İleri zamanlı kan glikoz değeri tahmini yani kandaki glikoz değerlerinin, belirli bir süre öncesinden tahmin edilmesi; diyabet hastalarının kandaki glikoz düzeylerini daha iyi yönetebilmesini, uygulanan yanlış tedavilerle ve hipoglisemi hiperglisemi gibi istenmeyen durumlarla ilgili erken uyarılar alabilmesini sağlar. Yapılan çalışmada; insülin ve alınan karbonhidrat verilerinin glikoz değeri üzerindeki etkisini modelleyen yeni bir fizyolojik model tasarlanmıştır. Yeni tasarlanan fizyolojik modeldeki çeşitli parametrelerin optimizasyonu yapılarak elde edilen kişiselleştirilmiş parametre değerlerine bağlı olarak oluşturulan plazma insülin konsantrasyonu ve glikoz emilim oranı verileri, geçmiş CGM verileri ile birlikte yapay sinir ağı ve uzun kısa süreli bellek ağında kullanılarak 30 ve 60 dakikalık tahmin ufkunda kişiselleştirilmiş kan glikoz değeri tahmini yapılmıştır. CGM verisi üzerindeki filtreleme işlemlerine ve kullanılan yönteme göre 4 ayrı model oluşturulmuştur ve bu modellerin sonuçları karşılaştırılarak sunulmuştur. CGM verisi üzerindeki filtreleme işlemlerinin tahmin performansını düşürdüğü, kişiye özgü parametrelerle hesaplanan verilerin tahmin performansını arttırdığı, bu problem için; işlem süresi kısa ve karmaşıklığı az olan yapay sinir ağı yönteminin, uzun kısa süreli bellek yönteminden daha iyi sonuçlar verdiği açıkça gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Sürekli Glikoz İzleme Cihazı, İleri Zamanlı Kan Glikoz Değeri Tahmini, Fizyolojik Modeller, Yapay Sinir Ağları, Uzun Kısa Süreli Bellek Ağları.

ABSTRACT

MSc THESIS

ADVANCED TIME BLOOD GLUCOSE VALUE PREDICTION

Asiye ŞAHİN

ÇUKUROVA UNIVERSITY
INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

Supervisor : Asst. Prof. Dr. Ahmet AYDIN
Year: 2020, Pages: 133
Jury : Asst. Prof. Dr. Ahmet AYDIN
: Prof. Dr. Mutlu AVCI
: Prof. Dr. Mehmet Lütü YOLA

Increased glucose level measurement data with the introduction of continuous glucose monitoring (CGM), a new technology in the field of diabetes, accelerated the application of artificial intelligence methods in the prediction of advanced time blood glucose value. Advanced time blood glucose value prediction, that is, predicting the glucose values in the blood before a certain period of time enables diabetic patients to manage their glucose levels in the blood better, to receive early warnings about the wrong treatments and unwanted conditions such as hypoglycemia hyperglycemia. In the study, a new physiological model was designed to model the effect of insulin and carbohydrate data on glucose value. Plasma insulin concentration and glucose absorption rate data created based on the personalized parameter values obtained by optimizing various parameters in the newly designed physiological model are used in the artificial neural network and long short term memory network together with the past CGM data, personalized blood glucose value prediction was made at the 30 and 60-minute prediction horizon. According to the filtering processes on CGM data and the method used, four different models were created, and the results of these models were compared and presented. It has been clearly shown that filtering operations on CGM data decrease the estimation performance, increase the estimation performance of the data calculated with personal parameters, and for this problem, the artificial neural network method with short processing time and less complexity gives better results than the long short term memory method.

Keywords: Continuous Glucose Monitoring Device, Advanced Time Blood Glucose Value Prediction, Physiological Models, Artificial Neural Networks, Long Short Term Memory Networks.

GENİŞLETİLMİŞ ÖZET

Son yıllarda; deri altı dokuya yerleştirilmiş bir sensör ile 5-15 dakika arasında değişen bir örnekleme periyodunda, glikoz konsantrasyonunu sürekli olarak ölçen sürekli glikoz izleme (CGM) cihazının kullanılmaya başlanmasıyla; diyabet alanındaki veri miktarında patlayıcı bir artış gözlenmiştir. Bu veri artışı da diyabet alanındaki yapay zeka çalışmalarına ilgiyi arttırmıştır.

Diyabet alanındaki ilgi gören yapay zeka çalışma konularından birisi de ileri zamanlı kan glikoz değeri tahminidir. İleri zamanlı kan glikoz değeri tahmini; kandaki glikoz değerlerinin, belirli bir süre (30-60 dakika gibi) öncesinden tahmin edilmesidir. Bu çalışmada da düşük hatalı kişiselleştirilmiş kan glikoz değeri tahmini yapılması amaçlanmıştır.

Öncelikle Ohio Üniversitesi'nin veri kullanım sözleşmesi yaparak bu alandaki araştırma ve çalışmalar için dağıttığı, 6 tip 1 diyabet (T1D) hastasının geniş çeşitlilikte verilerini barındıran Ohio Type 1 Diabetes Mellitus (OhioT1DM) veri setinden; CGM, uygulanan insülin ve alınan karbonhidrat verileri sağlanmıştır.

5 dakikalık örnekleme periyoduna sahip CGM verileri üzerindeki, cihazdaki ölçüm kopukluklarından kaynaklı oluşan 1 saatten az veri boşlukları, lineer interpolasyon ile doldurulmuştur. Bu durum veri boşluklarının çevresinde, bu boşluklardan kaynaklı tahminlerde kullanılamayan verilerin kullanılmasını sağlamıştır.

Sonrasında uygulanan insülin ve alınan karbonhidrat verilerinin, glikoz değeri üzerindeki etkisini modellemek için bir fizyolojik model tasarlanmıştır. Bu model önceden sunulmuş iki fizyolojik model üzerinde çeşitli modifikasyonlar ve kombinasyonlar yapılması ile oluşturulmuştur. Literatürde kan glikoz değeri tahmininde fizyolojik modellerin kullanıldığı çalışmalarda, tüm hastalar için fizyolojik model üzerindeki parametrelere aynı değer verilmiştir, bu yanlıştır çünkü bu parametreler herkeste aynı değerlerde olamaz. Bu çalışmada ise veri setinden sağlanan; uygulanan insülin, alınan karbonhidrat ve CGM verileri kullanılarak yeni

fizyolojik modeldeki, insülinin; maksimum etki zamanı, eliminasyon hızı, etkisinin gecikme süresi, glikozun maksimum emilim zamanı, doku glikoz alımı yeteneğinin kendiliğinden düşme oranı ve doku glikoz alım yeteneğinde insüline bağımlı artış oranı parametreleri kişiye özel olarak optimize edilmiştir. Bu parametrelerin ortalama hangi değerlerde seyrettiği, kişiye özel olarak belirlenmiştir.

Korelasyon analizi yapılarak kaç dakikalık geçmişinin kullanılacağına karar verilen CGM verilerine ek olarak, kişiselleştirilmiş parametre değerleriyle uygulanan fizyolojik modellerle elde edilen plazma insülin konsantrasyonu ve glikoz emilim oranı verileri de tahmin modellerinde özellik olarak kullanılmıştır.

CGM verisi üzerinde yapılan filtreleme işlemine ve kullanılan yöntemlere göre 4 farklı model oluşturulmuştur. Bu modellerde, yapay sinir ağı (YSA) ve uzun kısa süreli bellek (LSTM) ağı olmak üzere 2 farklı yöntem kullanılmıştır. CGM sinyali üzerinde ise Butterworth sonsuz dürtü yanıtı (IIR) alçak geçiren filtre ve kalman filtresi ile yapılan filtrelemelerin tahmin sonucuna etkisi incelenmiştir.

Filtreleme işlemleri, CGM verisi üzerinde bir miktar zaman gecikmesine neden olmuştur. Oluşan bu zaman gecikmesi filtrelemenin tahmine olan iyileştirici etkisini bastırarak, tahminlerde kötüleşmeye neden olmuştur.

Kişiselleştirilmiş parametre değerleriyle uygulanan fizyolojik modellerle elde edilen plazma insülin konsantrasyonu ve glikoz emilim oranı verilerinin yanında hiçbir filtreleme işleminin uygulanmadığı CGM verilerinin kullanıldığı MATLAB programında sinir ağı araç kutusu kullanılarak oluşturulan YSA ve LSTM modellerinin sonuçları karşılaştırılmıştır. LSTM modeliyle; 6 hastanın 30 ve 60 dakika sonraki kan glikoz değerleri; sırasıyla ortalama 19,71 ve 32,63 mg/dL RMSE ile tahmin edilebilirken, YSA modelinde, sırasıyla 18,53 ve 30,55 mg/dL RMSE ile tahmin edilebilmiştir. Bu problem için daha basit bir yöntem olan YSA'nın, LSTM'den daha iyi sonuçlar verdiği açıkça gözlenmiştir. Daha iyi sonuçlar veren YSA modelinin; 30 dakika sonraki kan glikoz değeri tahminlerinin Clarke hata ızgarası (CEG) analizinde, tahminlerin 6 hasta için ortalama %98,82'sinin klinik olarak kabul edilebilir, kötü sonuçlar doğurmayacak A ve B

bölgelerinde kaldığı görülmüştür. 60 dakika sonraki kan glikoz değeri tahminlerinin CEG analizinde ise, tahminlerin 6 hasta için ortalama %96,95'i klinik olarak kabul edilebilir A ve B bölgelerinde kalmıştır. Her iki tahmin ufkundaki tahminlerde de tehlikeli tedaviye neden olacak E bölgesinde, neredeyse hiç veri yoktur. Bu da yüksek doğrulukta, kötü sonuçlar doğurmayacak tahminler yapıldığını belirtir. Ayrıca sonuçlar son yıllarda bu alanda yapılmış güncel çalışmalarla karşılaştırıldığında; bu çalışmada önerilen modelin, diğer çalışmalara göre daha doğru sonuçlar verdiği açıkça görülmüştür.

Yapılan bu çalışma sonucunda elde edilen kişiselleştirilmiş model; diyabet hastalarının; kandaki glikoz düzeylerini daha iyi yönetebilmesini, uygulanan yanlış tedavilerle ve hipoglisemi hiperglisemi gibi istenmeyen durumlarla ilgili erken uyarılar alabilmesini sağlayacaktır.



TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve oluşturulmasında, her zaman yol gösterici olan, çalışma sürem boyunca bana zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle elinden gelenden fazlasını sunan değerli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ahmet AYDIN'a en içten dileklerle teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmamın sunumunda yer alan ve katkılarını esirgemeyen jüri üyeleri Sayın Prof. Dr. Mehmet Lütfi YOLA ve Sayın Prof. Dr. Mutlu AVCI'ya da ayrıca teşekkür ederim.

Ayrıca hayatımın her evresinde benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, her koşulda arkamda durarak bana destek veren bu hayattaki en büyük şansım olan aileme sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖZ	I
ABSTRACT.....	II
GENİŞLETİLMİŞ ÖZET	III
TEŞEKKÜR.....	VII
İÇİNDEKİLER	VIII
ÇİZELGELER DİZİNİ	XII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XIV
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	XVIII
1. GİRİŞ	1
1.1. Diyabet Türleri.....	3
1.1.1. Tip 1 Diyabet	3
1.1.2. Tip 2 Diyabet	4
1.1.3. Gestasyonel Diyabet	6
1.1.4. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri.....	6
1.2. Diyabetin Komplikasyonları	7
1.2.1. Akut Komplikasyonlar.....	8
1.1.1.1. Hipoglisemi.....	8
1.1.1.2. Hiperglisemi.....	9
1.1.1.3. Ketoasidoz.....	10
1.1.1.4. Laktik Asidoz.....	10
1.1.1.5. Bakteriyel Enfeksiyonlar.....	10
1.2.2. Kronik Komplikasyonlar	11
1.2.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar	11
1.2.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar.....	12
1.3. Diyabetin Önemi	14
1.4. İleri Zamanlı Kan Glikoz Değeri Tahmini.....	17
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	21

2.1. Otoregresif Modeller (AR) İle Kan Glikoz Değeri Tahmini	21
2.2. Dilbilgisel Evrim (GE) Algoritması İle Kan Glikoz Değeri Tahmini.....	22
2.3. Destek Vektör Regresyonu(SVR) İle Kan Glikoz Değeri Tahmini.....	24
2.4. Regresyon Ağaçları İle Kan Glikoz Değeri Tahmini.....	25
2.5. Topluluk Modeli İle Kan Glikoz Değeri Tahmini	26
2.6. Çok Katmanlı YSA İle Kan Glikoz Değeri Tahmini	27
2.7. Derin Öğrenme Algoritmaları İle Kan Glikoz Değeri Tahmini	29
3. MATERYAL VE METOD	35
3.1. OhioT1DM Veri Seti	36
3.2. Veri Setinden Sağlanan Veriler.....	38
3.2.1. CGM Verileri.....	38
3.2.2. Uygulanan Bolus İnsülin Verileri.....	39
3.2.3. Alınan Karbonhidrat Verileri.....	41
3.3. Veri Hazırlama.....	42
3.3.1. CGM Verisi Üzerinde Lineer İnterpolasyon	42
3.3.2. Fizyolojik Model Tasarlanması	43
3.3.2.1. İnsülin Emilim Modeli.....	43
3.3.2.2. Glikoz Emilim Modeli	45
3.3.2.3. Glikoz ve İnsülin Emilim Modellerinin Bergman Minimal Model ile Kombinasyonu.....	45
3.3.2.4. Fizyolojik Model Parametreleri	50
3.3.3. Parametre Optimizasyonu.....	52
3.4. Özellik Seçimi.....	67
3.5. Tahmin Modelleri	71
3.5.1. Yapay Sinir Ağı Modeli.....	71
3.5.1.1. Filtrelenmemiş CGM Verisinin Kullanıldığı YSA Modeli.....	78
3.5.1.2. Butterworth IIR Alçak Geçiren Filtre İle Filtrelenmiş CGM Verisinin Kullanıldığı YSA Modeli.....	81

3.5.1.3. Kalman Filtresiyle Filtrelenmiş CGM Verisinin Kullanıldığı YSA Modeli	85
3.5.2. Uzun-Kısa Süreli Bellek (LSTM) Ağı Modeli	92
3.6. Performans Metrikleri	96
3.6.1. Kök Ortalama Karesel Hata (RMSE)	97
3.6.2. Clarke Hata Izgarası (CEG) Analizi	97
4. SONUÇLAR	99
5. TARTIŞMA	117
KAYNAKLAR	121
ÖZGEÇMİŞ	133



ÇİZELGELER DİZİNİ

SAYFA

Çizelge 1.1.	Tip 1 diyabet ve tip 2 diyabetin karşılaştırılması.....	5
Çizelge 1.2.	Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2015-2040 yılları için diyabet tahminleri	16
Çizelge 3.1.	Hastaların CGM verilerinin örnek sayıları ve ölçüm kopukluklarından kaynaklı eksik veri noktası sayıları.....	39
Çizelge 3.2.	Hastaların kullandıkları; insülinler, insülinlerin tipi ve etki süreleri	40
Çizelge 3.3.	Alınan karbonhidrat ve uygulanan insülin bilgisine bağlı olarak değeri değişen parametreler	50
Çizelge 3.4.	Sabit parametreler	51
Çizelge 3.5.	Optimize edilecek parametreler	51
Çizelge 3.6.	Optimize edilecek parametrelerin alt ve üst sınırları	53
Çizelge 3.7.	Optimize edilmiş parametre değerlerinin ortalaması	67
Çizelge 3.8.	Korelasyon katsayısına göre değişkenler arasındaki ilişkinin kuvvetinin yorumlanması	68
Çizelge 3.9.	30 dakika sonraki glikoz değeri (CGM(t+6)) ile geçmiş glikoz değerleri arasındaki korelasyon katsayıları.....	69
Çizelge 3.10.	60 dakika sonraki glikoz değeri (CGM(t+12)) ile geçmiş glikoz değerleri arasındaki korelasyon katsayıları.....	70
Çizelge 3.11.	Yapay sinir hücresinin yapısında bulunan elemanların, biyolojik sinir hücresinde bulunanlarla eşleştirilmesi.....	73
Çizelge 3.12.	Kullanılan yapay sinir ağının parametreleri.....	75
Çizelge 4.1.	Bu çalışmada oluşturulan modeller.....	99
Çizelge 4.2.	Filtrelenmemiş CGM verisinin kullanıldığı YSA modelinin (1. model) RMSE türünden tahmin hataları	100

Çizelge 4.3.	Butterworth IIR alçak geçiren filtre ile filtrelenmiş CGM verisinin kullanıldığı YSA modelinin (2. model) RMSE türünden tahmin hataları	101
Çizelge 4.4.	Kalman filtresi ile filtrelenmiş CGM verisinin kullanıldığı YSA modelinin (3. model) RMSE türünden tahmin hataları.....	102
Çizelge 4.5.	Uzun kısa süreli bellek (LSTM) ağı modelinin gizli nöron sayısına bağlı olarak 30 dakikalık tahmin ufku için RMSE türünden tahmin hataları	103
Çizelge 4.6.	Uzun kısa süreli bellek (LSTM) ağı modelinin gizli nöron sayısına bağlı olarak 60 dakikalık tahmin ufku için RMSE türünden tahmin hataları	104
Çizelge 4.7.	Modellerin RMSE türünden tahmin hatalarının 6 hasta için ortalamasının karşılaştırması	105
Çizelge 4.8.	1. modelle yapılan 30 dakikalık tahmin ufkundaki tahminlerin CEG analizi.....	109
Çizelge 4.9.	1. modelle yapılan 60 dakikalık tahmin ufkundaki tahminlerin CEG analizi.....	109
Çizelge 5.1.	Bu çalışmada önerilen modelin sonuçlarının literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları ile karşılaştırılması.....	119

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

Şekil 1.1.	İnsülinin kan glikoz düzeyinin dengelenmesindeki rolü	2
Şekil 1.2.	Diyabetin Komplikasyonları	8
Şekil 3.1.	Normal bolus modu	41
Şekil 3.2.	Çift dalga bolus modu	41
Şekil 3.3.	Veri Setindeki 559 numaralı hastanın eğitim verisinin 6. günündeki CGM ölçümlerindeki boşlukların, lineer interpolasyon ile doldurulmuş hali.....	43
Şekil 3.4.	Tasarlanan yeni fizyolojik modelin denklemleri arasındaki ilişki.....	49
Şekil 3.5.	559 hastasının optimize edilen 19. parçasının fizyolojik model çıkışı ve CGM ölçümü karşılaştırması	55
Şekil 3.6.	559 hastasının optimize edilen 44. parçasının fizyolojik model çıkışı ve CGM ölçümü karşılaştırması	56
Şekil 3.7.	563 hastasının optimize edilen 4. parçasının fizyolojik model çıkışı ve CGM ölçümü karşılaştırması	57
Şekil 3.8.	563 hastasının optimize edilen 30. parçasının fizyolojik model çıkışı ve CGM ölçümü karşılaştırması	58
Şekil 3.9.	570 hastasının optimize edilen 17. parçasının fizyolojik model çıkışı ve CGM ölçümü karşılaştırması	59
Şekil 3.10.	570 hastasının optimize edilen 21. parçasının fizyolojik model çıkışı ve CGM ölçümü karşılaştırması	60
Şekil 3.11.	575 hastasının optimize edilen 72. parçasının fizyolojik model çıkışı ve CGM ölçümü karşılaştırması	61
Şekil 3.12.	575 hastasının optimize edilen 82. parçasının fizyolojik model çıkışı ve CGM ölçümü karşılaştırması	62
Şekil 3.13.	588 hastasının optimize edilen 23. parçasının fizyolojik model çıkışı ve CGM ölçümü karşılaştırması	63

Şekil 3.14. 588 hastasının optimize edilen 32. parçasının fizyolojik model çıkışı ve CGM ölçümü karşılaştırması	64
Şekil 3.15. 591 hastasının optimize edilen 11. parçasının fizyolojik model çıkışı ve CGM ölçümü karşılaştırması	65
Şekil 3.16. 591 hastasının optimize edilen 36. parçasının fizyolojik model çıkışı ve CGM ölçümü karşılaştırması	66
Şekil 3.17. Biyolojik sinir hücresinin yapısı	72
Şekil 3.18. Yapay sinir hücresinin matematiksel yapısı	73
Şekil 3.19. Çok katmanlı yapay sinir ağının mimarisi.....	74
Şekil 3.20. Lineer ve hiperbolik tanjant sigmoid aktivasyon fonksiyonlarının grafikleri	77
Şekil 3.21. 30 dakikalık tahmin ufku için filtrelenmemiş CGM verilerinin kullanıldığı yapay sinir ağı tahmin modeli	80
Şekil 3.22. Tasarlanan Butterworth IIR alçak geçiren filtrenin genlik yanıtı.....	82
Şekil 3.23. 559 numaralı hastanın; eğitim verisindeki 1 günlük CGM verilerinin sıfır fazlı Butterworth IIR alçak geçiren filtre ile filtrelenmesi sonucu	82
Şekil 3.24. 559 numaralı hastanın; test verisindeki 1 günlük CGM verilerinin gerçek zamanlı Butterworth IIR alçak geçiren filtre ile filtrelenmesi sonucu	83
Şekil 3.25. 30 dakikalık tahmin ufku için Butterworth IIR alçak geçiren filtre ile filtrelenmiş CGM verilerinin kullanıldığı yapay sinir ağı tahmin modeli.....	84
Şekil 3.26. 559 numaralı hastanın eğitim verisindeki 1 günlük CGM verilerinin kalman filtresi ile filtrelenmiş hali.....	89
Şekil 3.27. 559 numaralı hastanın test verisindeki 1 günlük CGM verilerinin kalman filtresi ile filtrelenmiş hali	89
Şekil 3.28. 30 dakikalık tahmin ufku için kalman filtresi ile filtrelenmiş CGM verilerinin kullanıldığı yapay sinir ağı tahmin modeli	91

Şekil 3.29. LSTM hücresinin yapısı	92
Şekil 3.30. Regresyon için LSTM ağı modeli	94
Şekil 3.31. 30 dakikalık tahmin ufku için LSTM ağı tahmin modeli	96
Şekil 3.32. Clarke hata ızgarası	98
Şekil 4.1. LSTM modelinin nöron sayısına bağlı olarak 30 dakikalık tahmin ufkundaki ortalama tahmin hatası	104
Şekil 4.2. LSTM modelinin nöron sayısına bağlı olarak 60 dakikalık tahmin ufkundaki ortalama tahmin hatası	105
Şekil 4.3. (a) 559 hastasının, (b) 563 hastasının, (c) 570 hastasının, (d) 575 hastasının, (e) 588 hastasının, (f) 591 hastasının; 1. modelle yapılan 30 dakika sonraki kan glikoz değeri tahminlerinin CEG grafikleri	107
Şekil 4.4. (a) 559 hastasının, (b) 563 hastasının, (c) 570 hastasının, (d) 575 hastasının, (e) 588 hastasının, (f) 591 hastasının; 1. modelle yapılan 60 dakika sonraki kan glikoz değeri tahminlerinin CEG grafikleri	108
Şekil 4.5. (a) 559 hastasının, (b) 563 hastasının, (c) 570 hastasının 1. modelle yapılan 30 dakika sonraki kan glikoz değeri tahminlerinin 1 günlük kesiti	111
Şekil 4.6. (a) 575 hastasının, (b) 588 hastasının, (c) 591 hastasının 1. modelle yapılan 30 dakika sonraki kan glikoz değeri tahminlerinin 1 günlük kesiti	112
Şekil 4.7. (a) 559 hastasının, (b) 563 hastasının, (c) 570 hastasının 1. modelle yapılan 60 dakika sonraki kan glikoz değeri tahminlerinin 1 günlük kesiti	113
Şekil 4.8. (a) 575 hastasının, (b) 588 hastasının, (c) 591 hastasının 1. modelle yapılan 60 dakika sonraki kan glikoz değeri tahminlerinin 1 günlük kesiti	114



SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA	: American Diabetes Association
WHO	: World Health Organization
IDF	: International Diabetes Federation
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
T1D	: Tip 1 Diyabet
T2D	: Tip 2 Diyabet
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
GFR	: Glomerular Filtration Rate
YSA	: Yapay Sinir Ağı
RMSE	: Root Mean Square Error
CGM	: Continuous Glucose Monitoring
AR	: Autoregressive
MAPE	: Mean Absolute Percentage Error
OhioT1DM	: Ohio Type 1 Diabetes Mellitus
CEG	: Clarke Error Grid
ARMA	: Autoregressive Moving Average
SVR	: Support Vector Regression
RF	: Random Forest
XGBoost	: Extreme Gradient Boosting
GP	: Genetik Programlama
KNN	: k-Nearest Neighbors
GE	: Grammatical Evolution
CNN	: Convolutional Neural Network
RNN	: Recurrent Neural Network
LSTM	: Long Short Term Memory
IIR	: Infinite Impulse Response
ARIMA	: Autoregressive Integrated Moving Average

ELM	: Extreme Learning Machine
MSE	: Mean Square Error
XML	: X Markup Language
β	: Beta hücreleri
I	: Plazma insülin konsantrasyonu
Ra	: Glikozun bağırsaktan emilim oranı
u	: İnsülin infüzyon hızı
BW	: Vücut ağırlığı
G	: Plazma glikoz konsantrasyonu
r	: Pearson korelasyon katsayısı
tansig	: Hiperbolik tanjant sigmoid
J	: Jacobian matrisi
μ	: Marquardt parametresi
σ	: Lojistik sigmoid fonksiyonu

1. GİRİŞ

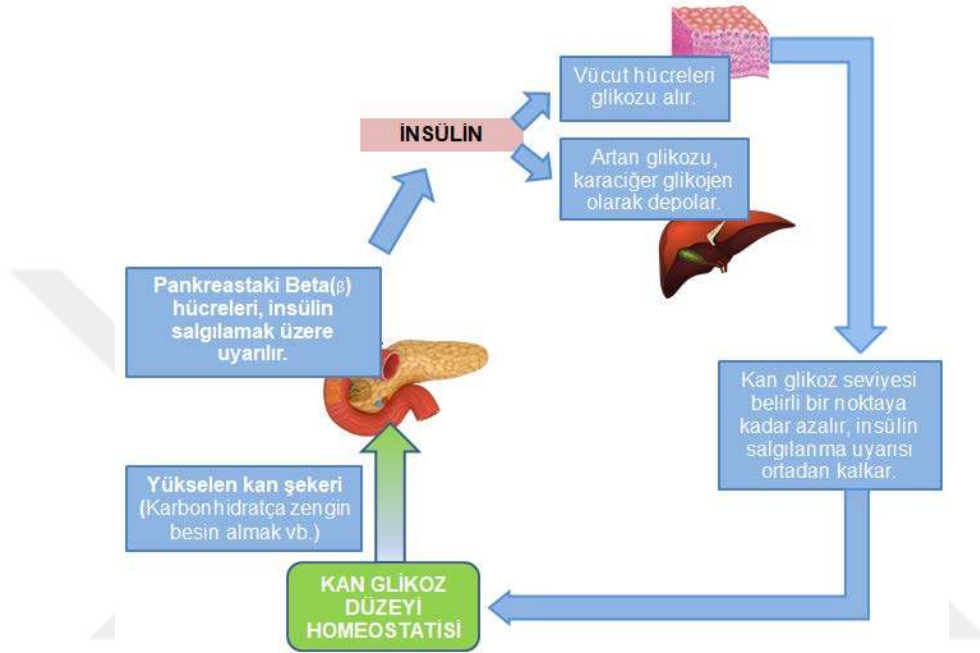
Beslenmenin temelini oluşturan en temel besin gruplarından olan karbonhidratların yapı taşı, Yunancada tatlı anlamına gelen glikozdur. Glikoz, vücuda yenilen yiyeceklerden alınan bir şeker türüdür. Öncelikle üzüm olmak üzere birçok meyvede yüksek oranda bulunur, bu nedenle ‘Üzüm şekeri’ olarak da bilinir (Aydın, 2013).

Patates, unlu gıdalar, nişasta, pirinç, kuru baklagiller, kuru yemişler ve meyveler gibi karbonhidratça zengin besinler sindirilirken, çeşitli enzimatik faaliyetler sonucunda parçalanarak yapı taşları olan glikoza dönüşür. Karbonhidrat içeren besinlerin sindirilmesi sonucu ortaya çıkan glikoz da bağırsaklardan emilerek kana karışır, bu nedenle glikoza, ‘Kan şekeri’ de denilir.

Öğün alımında ve sonrasında (posprandial dönemde), karbonhidratların sindirilmesi sonucunda ortaya çıkan glikoz, eksojen olarak kanda görülür. Öğün alımı olmayan aralarda ise önceden alınan glikozun fazlası, ihtiyaç durumunda kullanılmak için depolandığı karaciğerdeki glikojen depolarından, endojen olarak salınır (Aydın, 2013). Bu sayede, öncelikle kalp ve beyin olmak üzere çeşitli organ ve dokuların, enerji kaynağı olarak kullanıldıkları glikoza ihtiyaçları karşılanmış olur.

Midenin arkasında bulunan bir bez olan pankreastaki, Beta (β) hücrelerinden salgılanan insülin ve alfa hücrelerinden salgılanan glukagon sayesinde kan glikoz düzeyinin homeostasisi sağlanır. İnsülin, alınan besinlerin bağırsaklarda parçalanarak glikoza dönüştürülmesi sonucu kana geçmesiyle yükselen kandaki şekerin, hücrelere taşınmasını sağlar. İnsülin sayesinde hücrelere taşınan şekerin, kanda birikmesi önlenmiş olur. Glukagonla ise uzun süreli açlık durumlarında, glikozun önceden depolandığı yerlerden endojen olarak salgılanması ve kana karışması sağlanır. Yani insülin ile kandaki glikoz miktarının aşırı miktarda artması, glukagon ile ise kandaki glikoz miktarının aşırı miktarda azalması önlenmiş olur, bu sayede kan glikoz düzeyi (kan şekeri) dengesi sağlanır.

Besin alındıktan sonra, insülinin kan glikoz düzeyinin dengelenmesindeki rolü şekil 1.1 de gösterildiği gibidir.



Şekil 1.1. İnsülinin kan glikoz düzeyinin dengelenmesindeki rolü

Amerikan Diyabet Derneği (ADA), Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) gibi kuruluşların, uluslararası tanı kriterlerine göre sağlıklı bir bireyde, 8 saat ve daha fazla aç kalma durumu sonrasındaki kan glikoz değerinin (açlık kan şekerinin) 70-100 mg/dL, öğün alımından 2 saat sonraki kan glikoz değerinin (tokluk kan şekerinin) ise 140 mg/dL'nin altında olması beklenir (TEMD, 2019; ADA, 2020). Ancak eğer insülin, yeteri kadar üretilemezse ya da üretilen insülin, vücutta etkili bir şekilde kullanılamazsa; hücrelere taşınamayan glikoz kanda kalır, bunun sonucunda kan glikoz düzeyi yani kan şekeri yükselir ve halk arasında yaygın olarak “Şeker Hastalığı” diye bilinen “Diyabet” ortaya çıkar.

Bir kişinin diyabet hastası olup olmadığı; açlık kan şekeri ölçümü ve oral glikoz tolerans testi (OGTT) sonrasında kolayca saptanır.

Açlık kan şekerinin; 100-125 mg/dL olması prediyabet denilen gizli şekerin, 126 mg/dL'nin üzerinde olması ise diyabetin habercisidir. Kişilere glikozca zengin sıvı verilip 2 saat sonraki kan glikoz değerlerinin ölçümüne dayanan OGTT'ye göre ise; glikoz alımından 2 saat sonraki kan glikoz değeri 140-199 mg/dL ise gizli şeker, 200 mg/dL'nin üzerinde ise diyabet şeklinde yorumlanır.(TEMD, 2019; ADA, 2020). Diyabet sonucunda kan glikoz düzeyinin normal değerlerin üzerinde seyretmesiyle, çeşitli akut ve kronik komplikasyonlar baş gösterir. Alt başlıklarda; diyabetin türleri, neden olduğu bu komplikasyonlar ve arz ettiği önem detaylandırılmıştır ve ileri zamanlı kan glikoz değeri tahmininden bahsedilmiştir.

1.1. Diyabet Türleri

Diyabet;

1. Tip 1 diyabet (T1D),
2. Tip 2 diyabet (T2D),
3. Gestasyonel diyabet,
4. Pankreası etkileyen çeşitli nedenlerle baş gösteren diğer spesifik tipler olmak üzere alt sınıflara ayrılır (Yalın ve ark., 2011).

1.1.1. Tip 1 Diyabet

Viral enfeksiyon (virüslerden kaynaklı enfeksiyon), travma veya stres, beslenme bozuklukları gibi durumlar sonrasında, genetik yatkınlığı olan bireylerde bağışıklık sistemi, bir hata olarak pankreasta insülin üretiminden sorumlu beta hücrelerini yabancı olarak algılayıp, onun yok edilmesi için iltihabi bir reaksiyon başlatır. Bunun sonucunda beta hücrelerinde, dolayısıyla insülin üretiminde azalma meydana gelir. Bu azalma %80'nin üzerine çıkana kadar hastalığın klinik belirtileri gözlenmez ve tolere edilebilir. Ancak azalma bu eşiğin üzerine çıktığında glikoz

regülasyonu tolere edilemeyecek kadar bozulur, beta hücreleri zaman içinde tamamen kaybolur ve “Tip 1 Diyabet” ortaya çıkar (Daneman, 2006; Yalın ve ark., 2011).

Tip 1 diyabette, vücut insülini hiç üretmez ya da az üretmeye başlar ve hastalar, ömürleri boyunca insülini; insülin kalemleri, enjeksiyon kalemleri veya insülin pompası ile dışardan almak zorunda kalırlar. Bu yüzden T1D’e, “İnsüline Bağımlı Diyabet” de denilir.

Ağız kuruluğu, fazla su tüketimi, idrara çıkmanın sıklaşması, artan yorgunluk hissi, kilo kaybında artış gibi belirtiler gösteren T1D, genelde 30 yaşın altında yani genç yaşlarda ortaya çıkar ve tip 1 diyabetli hastalar, dünyadaki tüm diyabet hastalarının %5-10’luk bir kısmını oluşturur (Daneman, 2006).

Tip 1 diyabetli hastaların, kan glikoz düzeylerini belirli sınırlar içerisinde tutabilmesi için gerekli en temel şey olan insülin uygulanmasına ek olarak, fiziksel egzersiz ve sağlıklı beslenmeyi de bir yaşam biçimi haline getirmeleri yaşam kalitelerini arttıracaktır ve diyabeti yönetmelerinde önemli rol oynayacaktır (Chimen ve ark., 2012; Kara ve Çınar, 2011).

1.1.2. Tip 2 Diyabet

Vücutta insülinin az üretilmesi ya da hiç üretilmemesi diye açıklanan tip 1 diyabetten farklı olarak, T2D yetersiz olan insülin üretiminden ziyade üretilen insülinin, vücutta etkili bir şekilde kullanılamaması olarak tanımlanır. T2D hastaları insülinin etkilerine direnç gösterirler, bu nedenle tip T2D, “İnsülin Direnci” olarak da bilinir (Malek, 2010).

Dünyadaki tüm diyabet hastalarının yaklaşık %90’lık bir kısmında görülen diyabet türü olan T2D, dünya çapında en yaygın görülen diyabet türüdür (Yalın ve ark., 2011).

Hareketsiz yaşam, beslenme bozuklukları, fazla kilolar, stres gibi durumların tetiklediği bu diyabet türü; yaralarda geç iyileşme, vücutta kaşıntılar, görmede bozukluk, baş ağrısı, ağız kuruluğu gibi belirtiler gösterir. Genelde 35-40

yaş üzerinde yetişkin insanlarda rastlanır (Oğuztürk, 2018). Yakın bir aile ferdi diyabet hastası olanlar, kalp damar hastalığı geçirenler, fazla kilolu ve obez olanlar, polikistik over sendromu olan bayanlar ve zihinsel hastalığa sahip kişiler (bipolar bozukluk, şizofreni gibi), T2D risk grubundadırlar.

T2D'in tedavisi; kişisel bir diyet, fiziksel egzersiz ve %5-10'luk bir kilo kaybı ile başlamalıdır (Eray ve Balcı, 2005). Başlarda sadece sağlıklı beslenme ve egzersiz ile kontrol altına alınabilen bir durumdayken, ilerleyen zamanlarda hastalığın ilerlemesiyle, insülin sekresyonunu (salgılanması) ve Emilimini arttıran ilaçlara ya da uygun dozajlarda insülin enjeksiyonlarına başlanması gerekebilir (Oğuztürk, 2018).

Diyabetin diğer türlerine göre daha sık rastlanan türlerinden olan T1D ve T2D'in karşılaştırılması, çizelge 1.1 de verilmiştir (Beyazıt, 2005).

Çizelge 1.1. Tip 1 diyabet ve tip 2 diyabetin karşılaştırılması

Tip 1 Diyabet	Tip 2 Diyabet
Otoimmün kökenlidir.	Otoimmün kökenli değildir.
Genellikle, 30'un altındaki genç yaşlarda ortaya çıkar.	Genellikle, 35-40 yaş üzerindeki yetişkin insanlarda rastlanır.
Kişiler genelde zayıftır.	Kişiler kilo problemine sahiptir, genelde obezdir.
Belirtileri ani şekilde başlayıp, hızlıca ilerler.	Belirtileri yavaş şekilde başlayıp, yavaş ilerler.
Teşhisini yapmak kolaydır.	Teşhisini yapmak zordur.
Tedavisinde, insülin kullanımı zorunludur.	Tedavisinde, insülin kullanımı zorunlu değildir; diyet, sağlıklı beslenme, insülin salgılanmasını ve Emilimini arttıran ilaçlarla kontrol altına alınabilir.
Sonbahar-kış aylarında daha sık görülmeye başlanmıştır.	Görülmesinin, mevsimlerle ilişkisi yoktur.
Ketoasidoz eğilimi fazladır.	Ketoasidoz eğilimi azdır.

1.1.3. Gestasyonel Diyabet

Tanısı ilk kez gebelik döneminde konulan diyabet türüdür ve genellikle gebeliğin 24. haftasında ortaya çıkar (Aydın, 2013). Gebelik döneminde pankreasın hormon salgılama fonksiyonlarında gerçekleşen değişimle vücutta yeterli miktarda insülin üretilmemesiyle meydana gelir. “Gebelik Diyabeti” ya da “Hamilelik Şekeri” olarak da bilinir. Görülme sıklığı, sağlıklı beslenme ve obezitedeki artışla doğru orantılı olarak gittikçe artmaktadır (Metin, 2017). Ayrıca 40-45 gibi ileri yaşlarda gebelik yaşayan kişilerde, gestasyonel diyabet riski daha fazladır (Aydın, 2013).

Tedavisi için öncelikle fiziksel egzersiz ve diyet önerilir ancak sadece egzersiz ve diyetle kontrol altına alınamazsa insülin tedavisine geçilir, şeker ilaçları verilmez. Kontrol altına alınamazsa; kan damarları, böbrekler, gözler gibi yapılar üzerinde çok ciddi tahribatlara neden olabilir (Oğuztürk, 2018).

Hamilelik döneminde ortaya çıkan bu diyabet, genelde hamilelik dönemi sonrasında son bulur. Ancak hamilelikten sonraki dönemde, gestasyonel diyabet olmuş kadınların, ilerleyen zamanlarda tip 2 diyabet olma riski oldukça yüksektir. Bu yüzden gestasyonel diyabet geçiren kadınların, hamilelik sonrası dönemde düzenli aralıklarla kan glikoz düzeylerinin takibinin yapılması gerekir.

Doğurganlık dönemindeki kadınlara sağlıklı beslenme eğitimlerinin verilmesi ve uygun kilo kazanımı için takip edilmeleri, gestasyonel diyabet riskinin azaltılmasında etkili olabilir (Metin, 2017).

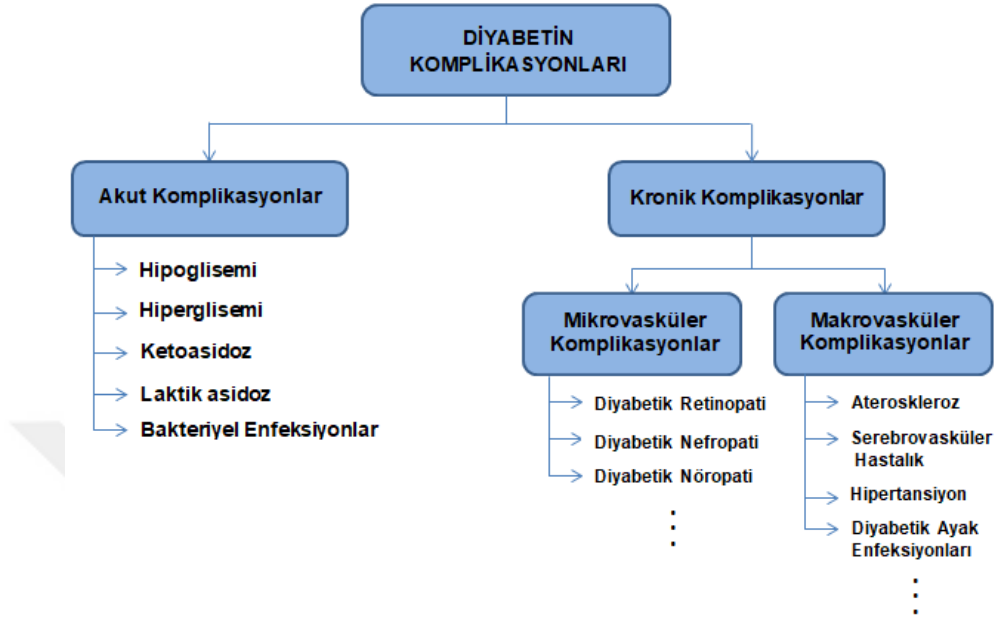
1.1.4. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

T1D, T2D, gestasyonel diyabet dışındaki diğer spesifik diyabet türleri; insülin üretiminden sorumlu olan Beta (β) hücrelerinin işlevindeki veya insülinin işlevindeki genetik bozukluklar, endokrin hastalıklar, pankreasta meydana gelen sorunlar, enfeksiyon durumları ve ilaçlar ya da kimyasal maddeler nedeniyle ortaya çıkarlar, çok sık rastlanmazlar (Yalın ve ark., 2011).

1.2. Diyabetin Komplikasyonları

Beslenme şekli, kullanılan ilaçlar, fiziksel aktivite, yetersiz uyku, stres ve hastalık, alerji, sigara ve alkol kullanılması gibi çeşitli faktörler, kan glikoz düzeyini etkiler. Diyabetli bir bireyde kan glikoz düzeyinin dengesinden sorumlu bir hormon olan insülinin; yeterli şekilde ya da hiç üretilmemesi veya üretilen insülinin etkili bir şekilde kullanılamaması sonucu birçok faktörden etkilenen kan glikoz düzeyinin, kontrol altında tutulması oldukça zorlaşır. Diyabet hastaları kan glikoz düzeylerini etkileyen faktörleri dengede tutamazsa, yani kan glikoz düzeylerini kontrol altına alamazsa, kısa ve uzun vadede çok ciddi sonuçlar doğuran komplikasyonlar baş gösterir (Uludağ, 2010).

Diyabetten kaynaklı komplikasyonlar, akut komplikasyonlar ve kronik komplikasyonlar olarak 2 alt sınıfa ayrılır. Kronik komplikasyonlar da mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olmak üzere alt sınıflara ayrılır. Diyabetin komplikasyonları ve ayrıldığı alt sınıflar, şekil 1.2 de gösterilmiştir ve alt başlıklarda detaylandırılmıştır.



Şekil 1.2. Diyabetin Komplikasyonları

1.2.1. Akut Komplikasyonlar

Kandaki glikozun kontrol alınamaması sonucu kısa vadede ortaya çıkan komplikasyonlardır. Diyabetten kaynaklı meydana gelen akut komplikasyonların başlıcaları;

- Hipoglisemi,
- Hiperglisemi,
- Ketoasidoz,
- Laktik asidoz,
- Bakteriye enfeksiyonlardır.

1.1.1.1. Hipoglisemi

Gereğinden fazla insülin uygulanması, çok az besin alınması (ana veya ara öğünlerin atlanması, kaçırılması ya da yanlış zamanlarda yenmesi), artmış fiziksel

aktivite gibi nedenlerle kan glikoz değerinin 50 mg/dL'nin altına düşmesi olarak tanımlanır (Adaş, 2019). Amerikan Endokrin Cemiyeti'nin 2009 yılındaki tanı ve tedavi rehberinde, hipoglisemi sınırı 70 mg/dL olarak belirtilmiştir (TEMD, 2013).

Hipoglisemiye kısaca anormal kan şekeri düşüklüğü denilebilir. En sık rastlanan diyabetik akut komplikasyondur.

Kalp ritminde bozulmalar, terleme, yorgunluk hissi, ciltte solgunluk, ağız bölgesinde uyuşukluklar, sinirlilik gibi belirtiler ile başlayan hipogliseminin; ilerleyen aşamalarında; anormal davranışlar, mantıksız konuşmalar, sara nöbetlerine benzer nöbetler, bilinç kayıpları, koma gibi ciddi durumlar gözlenir.

Hipoglisemiye ortadan kaldırmada, kişinin; bilincinin açık olması ve çiğneme, yutma gibi reflekslerini yerine getirebilmesi durumunda glikoz alması sağlanır. Ancak kişi bu fonksiyonları yerine getiremiyorsa; kişiye, insülin salgılanmasını inhibe eden madde ya da glukagon enjeksiyonu uygulanır (Adaş, 2019).

1.1.1.2. Hiperglisemi

Hiperglisemi; çok fazla besin alınması ya da yanlış besin gruplarından beslenilip gereğinden az insülin uygulanması, hastanın insülin kullanmayı reddetmesi, enfeksiyon ve hastalık gibi nedenlerle kan glikoz değerinin, normal değerlerin üzerine çıkmasıdır.

Açlık kan glikoz değerinin, 140 mg/dL'nin; tokluk kan glikoz değerinin, 180 mg/dL'nin üzerinde olması halinde hiperglisemi durumundan söz edilebilir (TEMD, 2013).

Hiperglisemi; ketoasidoz, dehidratasyon, sinir sistemi bozuklukları, kalp hastalıkları, tansiyon hastalığı (hipertansiyon) gibi oldukça ciddi sonuçlar ortaya çıkarır (Adaş, 2019).

Hiperglisemi durumunu ortadan kaldırmak için kişilerin, ilave insülin alması, oral sıvı alımı (şekersiz), insülin dışında anti-hiperglisemik ajanları kullanması sağlanmalıdır (Adaş, 2019).

1.1.1.3. Ketoasidoz

Kandaki glikoz düzeyinin çok yüksek, vücuttaki insülin düzeyinin ise çok düşük olması durumunda, hücrelere giremeyen glikoz kanda kalır ve yüksek kan glikoz konsantrasyonuna neden olur. Bu durumda vücut insüline gereksinim duymadan kullanılabilen bir yakıt olan yağı parçalamaya başlar. Yağın parçalanmasıyla, kanda ve idrarda keton cisimcikleri (ketonemi ve ketonüri) artar, bu duruma da diyabetik ketoasidoz denir (Adaş, 2019)

Diyabetik ketoasidozun başlıca nedeni insülin eksikliğidir. Tip 1 diyabetli kişilerde, tip 2 diyabetli kişilere göre diyabetik ketoasidoza daha sık rastlanır (Sözeri ve Kutlutürkan, 2016). Çünkü tip 2 diyabetli kişilerin vücudunda, az da olsa bir miktar insülin mevcuttur.

İlaç dozlarının talimatlara uygun kullanılmasına, doğru beslenmeye, bol su tüketimine, sık sık kan glikoz düzeyi ölçümü yapmaya dikkat ederek, diyabetik ketoasidoz önlenabilir.

1.1.1.4. Laktik Asidoz

Hücreler, insülin eksikliği veya insülinin etkili kullanılamaması sonucu glikozu alamayıp, glikoz dışında bir yakıt kullandıklarında, laktik asit üretirler. Laktik asit, çok fazla üretilip yeteri miktarda sindirilemediğinde, laktik asidoz oluşur. Kısaca kandaki, laktik asit fazlalığı denilebilir. Çok sık rastlanan bir diyabetik komplikasyon değildir.

Vücuttaki laktik asit miktarındaki artış; kalbin ve kasların çalışmasında ciddi sıkıntılara ve zorluklara neden olur. Laktik asidozun ortadan kaldırılması için oksijen dolaşımı ve iletilmesini destekleyen tedaviler uygulanır.

1.1.1.5. Bakteriyel Enfeksiyonlar

Eğer diyabetli kişi bakımına dikkat etmezse, genelde cilt ve tırnaklarda olmak üzere, bakteriyel ve fungal (mantar) enfeksiyonlar gözlenir.

1.2.2. Kronik Komplikasyonlar

Uygun bakım ve tedavilerin yapılmaması sonucu kan glikoz düzeyinin uzun süreli yüksek seyretmesi, uzun vadede kronik komplikasyonlara sebebiyet verir. Kronik komplikasyonlar mikrovasküler komplikasyonlar(retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler komplikasyonlar(ateroskleroz, serebrovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabetik ayak) olmak üzere 2 alt sınıfa ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonların görülme sıklığı, makrovasküler komplikasyonlardan çok daha fazladır (Papatheodorou ve ark., 2018).

1.2.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Gelişme riski hiperglisemik durumun şiddeti ve süresi ile doğru orantılı olan, diyabetten kaynaklı başlıca mikrovasküler komplikasyonlar şunlardır (Fowler, 2008):

- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nefropati
- Diyabetik nöropati

(1) Diyabetik Retinopati

En sık rastlanan diyabetik mikrovasküler komplikasyon olan diyabetik retinopati, gözün arka kısmının iç yüzünü kaplayan retinada bulunan damarların, hasar görmesi sonucu oluşur.

Diyabet hastalarının retinopati oluşup oluşmadığı ile ilgili taramalarının, yılda en az bir kez yapılması çok önemli ve gereklidir. Çünkü retinopati, ileriki yaşlardaki diyabet hastalarında körlük oluşumunun başlıca sebebidir (Önmez, 2017). Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde bile yılda yaklaşık 10000 diyabetten kaynaklı körlük vakası gerçekleşmektedir (Fong ve ark., 2004).

(2) Diyabetik Nefropati

Diyabetten kaynaklı hasar oluşan organlardan birisi de kandaki zararlı maddelerin süzülüp idrar olarak atılmasından sorumlu olan böbrektir. Diyabet nedeniyle böbrekte oluşan hasar olarak tanımlanan diyabetik nefropati, böbrek yetmezliğinin en önemli sebebidir (Fowler, 2008). Amerika Birleşik Devletleri'nde böbrek yetmezliği sorunu yaşayan kişilerin %40'ının diyabet hastaları olduğu saptanmıştır (Önmez, 2017).

Glomerüler filtrasyon hızı testi (GFR testi) ile diyabetin böbreklerin süzme fonksiyonlarını etkileyip etkilemediği, etkilediyse ne seviyede etkilediği hakkında bilgi sahibi olunur. Ayrıca kandaki, sodyum, potasyum, kreatin ve üre değerleri de böbrekte sorun oluşup oluşmadığı ile ilgili bilgi sağlayabilir (Oğuztürk, 2018).

(3) Diyabetik Nöropati

Özellikle alt ekstremitelerin etkilendiği diyabetik nöropati, diyabetten kaynaklı olarak sinirlerde oluşan tahribattır. En sık gözlenen belirtileri; uyuşmalar, karıncalanmalar ve özellikle geceleri oluşan yanma hissidir (Önmez, 2017).

Diyabetik nöropati ilerleyen aşamalarda, duyu kaybı oluşumuna neden olur ve genellikle alt ekstremitelerde amputasyonlarına sebep olan yaraların, başlıca nedenlerinden biridir (Oğuztürk, 2018).

Diyabetten kaynaklı nöropati gerçekleşip gerçekleşmediğiyle ilgili taramanın, tip 1 diyabetli kişilerde teşhis edildikten 5 yıl sonra, tip 2 diyabetli kişilerde ise teşhis edildikten itibaren hemen sonra başlamak şartıyla, her yıl yapılması önerilmektedir (Önmez, 2017).

1.2.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabet nedeniyle oluşan başlıca makrovasküler komplikasyonlar şunlardır:

- Ateroskleroz
- Serebrovasküler hastalık
- Hipertansiyon
- Diyabetik ayak enfeksiyonları

(1) Ateroskleroz

Damar sertleşmesi de denilen ateroskleroz, atar damarların en iç kısmında yağ, kolesterol ve atıkların birikmesiyle, atar damar duvarında oluşan kalınlaşma ve lümende azalmadır.

Ateroskleroz oluşması durumunda, organların beslenmesinde sorunlar oluşur ve ateroskleroz, başta kalp olmak üzere beyin, böbrek gibi çeşitli organlarda hasarlara neden olur. Diyabet, aterosklerozun başlıca nedenlerindendir. Diyabet hastalarının ateroskleroza yatkınlığı oldukça fazladır (Çakır, 2007).

(2) Serebrovasküler hastalık

“Felç İnmesi Hastalığı” olarak da bilinen serebrovasküler hastalık, beyin damarlarında oluşan ani tıkanma ve kanama olarak tanımlanır. Vücudun çeşitli bölümlerinde kuvvet kaybı, konuşmada bozulma (peltekleşme), görme bozuklukları (çift görme), hafıza sorunları, baş ağrısı ve dönmesi gibi belirtilerle ortaya çıkar. Diyabetin en sık rastlanan makrovasküler komplikasyonlarından biridir (Tekeşin ve ark., 2014).

(3) Hipertansiyon

Hipertansiyon; ateroskleroz için önemli risk faktörü oluşturan, tedavi edilmediğinde öncelikle böbrek, kalp, göz ve beyin olmak üzere çeşitli organlarda zarara neden olan ve ölüm riskini arttıran yüksek kan basıncı düzeyi ile karakterize edilen, kronik bir rahatsızlıktır. Sistolik kan basıncının 130 mmHg’nın, diyastolik

kan basıncının ise 80 mmHg'nın üzerinde olması durumunda hipertansiyondan söz edilebilir.

Yapılan çalışmalar; diyabetli kişilerde, diyabet olmayan kişilere göre hipertansiyon riskinin 2 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (Önder ve Özerkan, 2000). Hipertansiyonun oluşmasında diyabet önemli bir etkindir.

(4) Diyabetik Ayak Enfeksiyonları

Diyabete bağlı olarak, dolaşım sistemindeki bozulmalarla ayakta yaraların oluşması ve ilerleyen zamanlarda kangrene dönüşmesidir. Ayakta ağrı, yara, kızarıklık, tırnakta batma, ayak derisinde kuruma, kalınlaşma ve çatlak oluşumu gibi çeşitli semptomlarla ortaya çıkan diyabetik ayak enfeksiyonları, ilerleyen aşamalarda çok ciddi sonuçlar ortaya çıkarır. Ayak amputasyonlarının başlıca nedenidir (Demir ve ark., 2007).

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Konseyi tarafından hazırlanan 2004 yılı kılavuzunda, diyabetik ayak enfeksiyonları, sadece subkutan dokuyu etkilemekle sınırlı yani hafif; daha derin dokuları daha geniş çapta etkileyen orta ve metabolik bozuklukların eşlik ettiği yani şiddetli olmak üzere alt sınıflara ayrılmıştır (Lipsky ve ark., 2004).

Hastalar, diyabetik ayak enfeksiyonlarından korunmak için; çıplak ayakla gezmeme, kullandıkları çorap ve ayakkabılara dikkat etmeli, tırnak kesimlerini doğru yapmalı ve ayaklarının sık sık kontrol etmelidir (Demir ve ark., 2007).

1.3. Diyabetin Önemi

Kan glikoz düzeyinin, normal fizyolojik koşulların üzerinde seyretmesi ile karakterize edilen diyabet, hayatın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilen ve hayat boyu devam eden kronik metabolik bir hastalıktır (Eren ve ark., 2003). Oluşması cinsiyetten bağımsız olarak; fazla kilolar (obezite), genetik yatkınlık, gebelik, yaş, hareket azlığı, stres gibi birçok faktör tarafından tetiklenir. Görülme sıklığı, gün geçtikçe artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonunun 2015

yılında yayınlamış olduğu diyabet atlasına göre, 4,72 milyar olan dünya yetişkin(20-79 yaş arası) nüfusunda diyabetli hastalarının %7,2-11,4 (340-536 milyon arası yani yaklaşık 415 milyon kişi) oranında yer aldığı ve 2040 yılına kadar 6,2 milyar olacağı düşünülen dünya yetişkin nüfusunda, diyabetli hastaların oranının %8,5-13,5'e (521-829 milyon arası yani 642 milyon kişi) kadar artacağı tahmin edilmiştir (Ogurtsova ve ark., 2017).

Sinsice ilerler ve teşhis edilmesi oldukça zordur. En gelişmiş ülkelerde bile diyabet olup henüz teşhis edilememiş kişilerin sayısı, diyabetli kişilerin sayısının yaklaşık yarısı kadardır diye düşünülmektedir (Oğuztürk, 2018).

Uygun bakım ve tedaviler yapılmayıp kontrol altına alınmadığında ciddi komplikasyonlara neden olur. Başta kalp, böbrek, göz, beyin olmak üzere çeşitli organlarda ve sinirlerde ciddi hasarlara yol açarak ve kişilerin yaşam kalitesini büyük oranda oranda düşürür. Bu etkilerinin yanında kişilerde ruhsal, duygusal ve psikolojik bozukluklar da yaratır (Leedom ve ark., 1991). Diyabete bağlı bu komplikasyonlar için uygulanan bakım ve tedavilerin maliyetleri, oldukça fazladır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2015-2040 yılları için tahminlerini belirttiği diyabet atlasında, diyabetle ilgili toplam sağlık harcamalarının, 2015 yılında 673 milyar ABD doları olduğu ve 2040 yılına kadar 802 milyar ABD dolarına ulaşacağı belirtilmiştir (Ogurtsova ve ark., 2017).

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2015-2040 yılları için diyabet tahminleri çizelge 1.2 de verilmiştir (Ogurtsova ve ark., 2017).

Çizelge 1.2. Uluslararası Diyabet Federasyonu’nun 2015-2040 yılları için diyabet tahminleri

	2015	2040
Toplam Dünya Nüfusu	7,3 milyar	9 milyar
Yetişkin Nüfus (20-79 yaş)	4,72 milyar	6,2 milyar
Çocuk Nüfusu (0-14 yaş)	129,4 milyon	-
DİYABET (20-79 yaş)		
Küresel Prevelans	%8,8 (%7,2-11,4)	10,4% (8,5–13,5%)
Diyabetli Birey Sayısı	415 milyon (340-536 milyon arası)	642 milyon (521-829 milyon arası)
Diyabetten Hayatını Kaybedenlerin Sayısı	5 milyon	-
DİYABETE BAĞLI SAĞLIK HARCAMALARI (20-79 yaş)		
Toplam Sağlık Harcamaları	673 milyar ABD Doları	802 milyar ABD Doları
HAMİLELİKTE HİPERGLİSEMİ		
Etkilenen Canlı Doğumların Oranı	%16,2	-
Etkilenen Canlı Doğumların Sayısı	20,9 milyon	-
BOZULMUŞ GLİKOZ TOLERANSI		
Küresel Prevelans	%6,7	%7,8
Bozulmuş Glukoz Toleransı Olan Kişi Sayısı	318 milyon (212–572 milyon arası)	481 milyon (317–856 milyon arası)
TİP 1 DİYABET		
Tip 1 Diyabetli Çocuk Sayısı	542000	
Her Yıl Yeni Teşhis Konulanların Sayısı	86000	

Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından yapılan daha güncel bir çalışmaya göre de 2019 yılında dünyada 463 milyon diyabet hastasının bulunduğu ve bu değerin 2030 yılına kadar 578 milyona, 2045 yılına kadar 700 milyona ulaşacağı tahmin edilmiştir (Saeedi ve ark., 2019).

1.4. İleri Zamanlı Kan Glikoz Değeri Tahmini

Normal fizyolojik koşullardan anormal derece düşük ve yüksek kan glikoz düzeylerinin (hipoglisemi ve hiperglisemi) gerçekleşmesini önlemek, uzun vadede diyabete bağlı oluşacak komplikasyonların önüne geçebilmek, hastanın uygulanan insülin tedavisine, beslenmeye, fiziksel aktiviteye yanıtını kontrol edebilmek ve insülin doz ayarlaması yapabilmek için düzenli kan glikoz düzeyi ölçümü çok büyük önem arz etmektedir, ayrıca hastaya daha güvenli bir yaşam sağlamaktadır.

Kişiler, kan glikoz düzeylerini takip etmek için yaygın olarak, taşınabilir şeker ölçüm cihazı (glukometre cihazı) kullanmaktadır. Bir damla kanın cihaza bağlı olan tek kullanımlık test çubuğuna damlatılmasıyla ölçüm yapan bu cihaz, istenilen her yerde ve zamanda, kısa bir sürede, kolaylıkla kan glikoz düzeyiyle ilgili bilgi sahibi olunmasına olanak sağlar.

Kişiler, glukometre cihazıyla, öğünlerden önce ve sonra olmak üzere günde birkaç kez kan glikoz düzeylerini kontrol ederek ölçüm yaptıkları andaki kan glikoz değerlerini öğrenebilirler.

Kan glikoz düzeyi takibinde kullanılan daha yeni bir teknoloji ise sürekli glikoz izleme (CGM) cihazıdır. CGM cihazı, deri altı dokuya yerleştirilmiş bir sensör ile 5-15 dakika arasında değişen bir örnekleme periyodunda, dokular arası sıvı içerisindeki glikoz konsantrasyonunu sürekli olarak ölçer. Yani bir CGM cihazıyla, günde 96'dan 288'e kadar glikoz ölçümü elde edilebilir. Sensör tarafından alınan dokular arasındaki sıvı konsantrasyonu bilgisi, belirli aralıklarla glukometre verileriyle kalibre edilerek kan glikozu hakkında gerçek zamanlı bilgi sahibi olunmasını sağlar.

CGM cihazında deri altı dokuya yerleştirilmiş sensörle yapılan ölçümler, sensörün üzerine yerleştirilmiş bir vericiyle radyo dalgaları üzerinden alıcıya gönderilir. Alıcı da verici tarafından aldığı glikoz bilgilerini ve eğilimlerini gösterir.

CGM cihazı, glukometre cihazına göre önemli avantajlara sahiptir:

- Hastaları glikoz düzeylerini ölçmek için parmak delme zorunluluğundan kurtarmıştır.
- Düşük ve yüksek glikoz düzeylerinde alarmlar verir.
- Glikoz düzeyinin nasıl eğilim gösterdiği ile ilgili eğilim grafikleri oluşturur.
- Glikoz düzeyinin eğiliminin ne yönde ve ne derecede olduğunu, eğilim oklarıyla gösterir.

CGM cihazının, glukometre cihazına göre en büyük avantajı kuşkusuz ki daha sık ölçüm yapıp daha fazla glikoz ölçümü sağlaması nedeniyle, kan glikozunun eğilimi ile ilgili gerçek zamanlı bilgi sahibi olunmasını sağlamasıdır (Pappada ve ark., 2010). CGM cihazı ve glukometre cihazı arasındaki bu ilişki normal bir fotoğraf makinesi ve güvenlik kamerası arasındaki farka benzetilebilir. Fotoğraf makinesi istenilen anda fotoğrafı çeker ve istediğimiz her fotoğrafı çekmek için ayrıca çaba sarf etmemiz gerekir. Ayrıca çekilen fotoğraf gelecek veya geçmiş hakkında bir bilgi vermez sadece içinde bulunulan anı gösterir. Diğer yandan bir güvenlik kamerası ise çok sayıda kare alır, eğilimi geleceği öngören sıralı bir çerçeve dizisi halinde görüntüler ve açıldıktan sonra otomatik olarak sürekli çalışır (Klonoff, 2005).

CGM cihazının kullanılmasıyla birlikte diyabet alanındaki veri miktarı, katlanarak artmıştır. Bu da diyabeti, mobil bilgi işlem ve sensör teknolojileri de dahil olmak üzere en son teknolojilerle birleştirildiğinde kronik hastalıklarla başa

çıkma da daha iyi yönetim hizmetlerinin oluşturulmasını ve sunulmasını sağlama potansiyeline sahip yapay zeka yöntemleriyle birlikte gözde çalışma alanlarından biri haline getirmiştir (Contreras ve Vehi, 2018). Buna bağlı olarak da diyabetli ilgili yapay zeka çalışmalarının sayısında dikkat çekici bir artış gözlenmiştir. Bu çalışmaların odaklandığı başlıca konuları şöyledir:

- Diyabet yönetiminde yaşam tarzı ve günlük yaşam desteği,
- Öğünlerin ve egzersizin tespiti,
- Hasta için risklerin kişiselleştirilmesi,
- İnsülin hesaplama ve danışma sistemleri,
- Olumsuz glisemik olayların tespiti ve
- Kan glikoz değeri tahminidir (Contreras ve Vehi, 2018).

“İleri Zamanlı Kan Glikoz Değeri Tahmini”, gelecek kan şekeri değerlerinin belirli bir süre öncesinden (30, 60 dk gibi) tahmin edilebilmesidir.

Bu çalışmada, düşük hata ile ileri zamandaki kan glikoz değerinin tahmini için kişiselleştirilmiş tahmin modeli oluşturulması amaçlanmıştır. Alınan karbonhidrat ve uygulanan insülinin kan glikoz düzeyi üzerindeki etkisini modelleyen önceden tasarlanmış iki farklı fizyolojik model üzerinde modifikasyonlar ve kombinasyonlar yapılarak yeni bir fizyolojik model önerilmiştir. Yeni önerilen fizyolojik modeldeki çeşitli parametrelerde kişiye özel parametre optimizasyonu yapılmıştır. Kişiselleştirilmiş parametre değerleri ile oluşturulan alınan karbonhidrat ve uygulanan insülinin ile ilgili özellikler, CGM verilerine ek olarak tahmin modellerinin girişi olarak kullanılmıştır. CGM verileri üzerindeki sensörden kaynaklı gürültüleri elimine etmek amacıyla gerçekleştirilen çeşitli filtreleme işlemlerinin tahmine etkisi incelenmiştir. En iyi sonuç veren model ile yüksek doğrulukta, klinik olarak kabul edilebilir, tehlikeli sonuçlara neden olmayacak tahminler gerçekleştirilmiştir. Yapılan yüksek doğrulukta

tahminler; kandaki glikozunun daha iyi yönetilebilmesi, hipoglisemi ve hiperglisemi gibi riskli durumlar oluşmadan haberdar olup ona göre önlem alınabilmesi, dolayısıyla kronik komplikasyonların etkisinin büyük ölçüde azaltılabilmesi, yanlış ve yetersiz tedavilerle ilgili erken uyarılar alınabilmesi gibi önemli sonuçlar ortaya koyar. İlerleyen aşamalarda CGM cihazı ile kombine bir şekilde çalışması düşünülen bu kişiye özel tahmin modelinin; yaptığı tahminlere göre hastaya, belirli bir süre içerisinde ne kadar insülin uygulaması veya ne kadar karbonhidrat alması için uyarılar vererek; hastaların kandaki glikoz düzeylerinin daha iyi yönetilebilmesini sağlaması amaçlanmaktadır.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

En ölümcül ve yaygın kronik hastalıklardan birisi olan diyabetle ilgili, komplikasyonların önlenmesi ve istenmeyen durumlara karşı erken uyarılar alınabilmesini sağlayacak olan ileri zamanlı kan glikoz değerinin tahmini üzerine, literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda; tıbbi cihazlar, mobil bilgi işlem ve sensör teknolojileri de dahil olmak üzere en yeni teknolojiler ile birleştğinde kronik hastalıklarla başa çıkma ve daha iyi yönetim hizmetlerinin sunulmasını sağlama potansiyeline sahip olan yapay zeka yöntemleri kullanılmıştır (Contreras ve Vehi, 2018). Literatürdeki çalışmalar kullanılan yöntemlere göre sınıflandırılarak, alt başlıklarda detaylandırılmıştır.

2.1. Otoregresif Modeller (AR) İle Kan Glikoz Değeri Tahmini

Geçmiş değerlerin içerdiği bilgiye dayanarak, gelecek değerler hakkında tahmin yapabilmede yani zaman serisi analizinde sıklıkla kullanılan AR modellerinin kan glikoz düzeyi tahmininde kullanıldığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Zanderigo ve arkadaşları, geçmiş CGM verilerinin birinci dereceden bir AR modelde kullanılmasıyla, 30 ve 45 dakika sonraki kan glikozunun tahminini yapmışlardır. Sonuçlar tahmin algoritmasının doğruluğunun genel olarak çok iyi olduğunu ve glisemik olayları hafifletmek için yeterli bir hataya sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca sonuçlar, geçmiş CGM verilerini kullanan 1. dereceden polinomal regresyon modeli ile karşılaştırıldığında, AR modelinin daha iyi bir performans gösterdiği görülmüştür (Zanderigo ve ark., 2007).

Reifman ve arkadaşları ise AR modellerin; glikoz zaman serisi verilerindeki korelasyonları yakalama, tahmin ufkunun bir fonksiyonu olarak doğru tahminler yapma ve model ayarlamasına gerek kalmadan kişiden kişiye taşınabilir hale getirme yeteneklerini araştırmışlardır. Araştırma, dokuz tip 1 diyabetik hastadan 5 günlük bir süre boyunca toplanan CGM verileri kullanılarak

gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar, Clarke hata ızgarası(CEG) analizi ile değerlendirildiğinde; glikoz seviyelerinin 10. dereceden AR modeline dayalı kişiye özel modellerle 30 dakikalık tahmin ufkundaki tahminlerinin, % 97,6 ila 100'ünün; kişiden kişiye taşınabilir 30 dakikalık tahmin ufkundaki tahminlerinin ise % 95,8 ila 99,7'sinin klinik olarak kabul edilebilir A ve B bölgelerinde kaldığı görülmüştür (Reifman ve ark., 2007). Kişiye özel tahmin modellerinin, kişiden kişiye taşınabilir tahmin modellerinden daha doğru sonuçlar verdiği açıkça görülmüştür.

Gani ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, Tikhonov regülerizasyonu ile CGM verileri yumuşatılmış ve AR model katsayıları regüle edilmiştir. Yumuşatılmış CGM verileri, katsayıları regüle edilmiş AR modelinde kullanılarak 30 ve 60 dakikalık tahmin ufkunda kan glikoz düzeyi tahmini yapılmıştır. 9 denegin verileri üzerinde denenen modelle, klinik olarak kabul edilebilir tahminler elde edilmiştir (Gani ve ark., 2008).

Yapılan bir diğer çalışmada da hastaneye yatırılan ve normal günlük yaşam koşulları altında olan iki ayrı hastanın verileri, AR ve otoregresif hareketli ortalama (ARMA) modelde kullanılarak kan glikoz düzeyi tahminleri incelemiştir. 3. Dereceden AR modelin ve otoregresiflik derecesi 3, hareketli ortalama derecesi 1 olan ARMA modelin oldukça tatmin edici sonuçlar verdiği görülmüştür (Eren-Oruklu ve ark., 2009).

Ying ve arkadaşları da ARMA modelinin kan glikoz değeri tahmininde kullanılabilirliği üzerinde çalışmışlardır. 4 ayrı hastanedeki 4 ayrı hastanın verileri üzerinde yaptıkları çalışmada, sadece stokastik ve durağan zaman serileri için uygun olan ARMA modelinin; her hasta için tatmin edici sonuçlar elde edemeyeceği sonucuna varmışlardır (Ying ve ark., 2014).

2.2. Dilbilgisel Evrim (GE) Algoritması İle Kan Glikoz Değeri Tahmini

Kural tabanlı bir yeniden yazma dizisinin seçimi, rekombinasyonu ve mutasyonu yoluyla evrimsel bir süreç oluşturan sezgisel bir arama algoritması olan GE algoritması da kan glikoz düzeyi tahmininde kullanılmıştır.

Contreras ve arkadaşları; Clarke hata ızgarasına (CEG) dayalı bir cezalandırıcı fonksiyon ile hedef kan şekeriinden sapmaların neden olduğu klinik zararı dikkate alarak, insülin (Wilinska ve ark., 2005) ve karbonhidrat emilimi (Hovorka ve ark., 2004) için fizyolojik modeller ile dilbilgisel evrimi içeren kan glikoz düzeyi tahmin modeli tasarlamışlardır. Tahmin modelinde, UVA/Padova tip 1 diyabet (T1D) simülatöründe oluşturulan 100 sanal hasta için 14 gün boyunca elde edilen veriler kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar umut verici olmuştur; 120 dakikalık tahmin ufku için tahminlerin ortalama %98,31'i CEG'in A ve B bölgelerine düşmüştür (Contreras ve ark., 2017).

Contreras ve arkadaşları yaptıkları bir sonraki çalışmada ise simüle edilmiş veriler yerine gerçek hastaların verilerini içeren OhioT1DM (Marling ve Bunescu, 2018) veri setinden sağlanan verileri kullanmışlardır. İnsülin (Wilinska ve ark., 2005), karbonhidrat (Hovorka ve ark., 2004) ve aktivite (Ozaslan ve ark., 2017) ile ilgili fizyolojik model çıkışlarına ek olarak CGM ölçümlerini içeren değişken özellikleri dilbilgisel evrim algoritmasında kullanarak; 30, 60, 90 dakikalık tahmin ufuklarında kişiselleştirilmiş kan glikoz düzeyi tahmini modeli tasarlamışlardır. 30, 60 ve 90 dakikalık tahmin ufku için sırasıyla ortalama 21,19 mg/dL, 32,39 mg/dL, 40,23 mg/dL kök ortalama karesel hataya (RMSE) ulaşmışlardır (Contreras ve ark., 2018).

Vehí ve arkadaşları, tahmin yapılacak zamandan önceki 2 saatlik çerçevede bulunan CGM değerlerine ek olarak, vücutta aktif bulunan insülin miktarını (Wilinska ve ark., 2005) ve karbonhidrat emilim miktarını (Hovorka ve ark., 2004) veren fizyolojik model çıkışlarını, GE algoritmasında kullanarak; 60 dakika sonraki kan glikoz değerinin tahminini yapmışlardır. Medtronic CGM sistemini kullanan 8 ve 10 T1D hastasından oluşan 2 grup ile UVA/Padova T1D simülatör tarafından oluşturulan 100 sanal hastanın verilerini içeren 3 adet veri seti üzerinde çalışmışlardır. Sonuçlar CEG analizi ile değerlendirildiğinde her 3 veri seti için de %96'dan fazlası A ve B bölgesinde kalmıştır, A ve B bölgeleri dışındaki hataların

çoğunun D bölgesinde yoğunlaştığını görülmüştür. Ancak D bölgesinde yer alan tahminler, her zaman yüzde 4'ün altında kalmıştır.(Vehi ve ark., 2019).

2.3. Destek Vektör Regresyonu (SVR) İle Kan Glikoz Değeri Tahmini

Bazı araştırmacılar, ileri zamandaki kan glikoz değerini tahmin etmede regresyon için özellikle güçlü, esnek ve genelleme yeteneği yüksek bir algoritma olan destek vektör regresyonu (SVR) yöntemini kullanmışlardır.

Geçmiş CGM ölçümlerini SVR'de kullanarak mobil platformlar için kan glikoz düzeyi tahmini modeli oluşturan Reymann ve arkadaşları, hem 5 sanal hastanın hem de 1 gerçek T1D hastasının verileri üzerinde çalışmışlardır. 30 dakikalık tahmin ufkundaki tahminlerde, sanal hastalar için %0,3-7 ortalama mutlak yüzde hata (MAPE) elde edilirken, gerçek T1D hastasında MAPE %19,8'e ulaşmıştır. Sanal hastaların verilerinin insan gliko-düzenleyici sisteminin karmaşıklığını hesaba katamayacağından hata değerleri daha düşük çıkmıştır. Gerçek hastada elde edilen sonuç ise ticari olarak kullanılan cihazlar için izin verilen % 15 hata dikkate alındığında, mobil tahmin algoritmalarının daha da geliştirilmesi için temel oluşturmuştur (Reymann ve ark., 2016).

Mayo ve arkadaşları, OhioT1DM veri setinden sağlanan CGM verilerinden üretilen polinomal özelliklerin, lineer SVR'de kullanılmasıyla birçok yöntemden daha düşük hatayla normal aralıktaki kan glikoz değerinin tahmininin yapabildiği sonucuna varmışlardır. Ancak CGM verilerini kullanan çok katmanlı bir YSA, polinomal özelliklerle eğitilmiş lineer SVR'den daha iyi sonuçlar vermiştir (Mayo ve ark., 2019).

Georga ve arkadaşları ise METABO (Georga ve ark., 2009) adlı bir AB araştırma projesi çerçevesinde 27 hastadan toplanan verileri kullanarak, kan glikoz değeri tahminini SVR ile çok değişkenli bir regresyon problemi olarak ele almışlardır. Önerdikleri yöntem CGM ölçümlerinin, fizyolojik modeller sayesinde elde edilen; plazma insülin konsantrasyonunun (Tarin ve ark., 2005), sistemik dolaşımda glikoz görünüm oranı bilgisinin (Lehmann ve Deutsch,1992) ve fiziksel

faaliyetler sırasındaki enerji harcamasının SVR’de kullanılmasına dayanmaktadır. SVR modelini hem optimize etmek hem de test etmek için her veri kümesine on kat çapraz doğrulama uygulanmıştır. 15, 30, 60 ve 120 dakikalık tahmin ufukları için sırasıyla 5,21, 6,03, 7,14 ve 7,62 mg/dL RMSE sonucuna ulaşmışlardır. Sonuçlar, çok değişkenli verilerin SVR’de kullanılmasının, hem kısa hem de uzun vadeli tahminlerin doğruluğunu, önemli ölçüde artırabildiğini açıkça göstermiştir (Georga ve ark., 2012a).

2.4. Regresyon Ağaçları İle Kan Glikoz Değeri Tahmini

Yüksek kararlılığa, doğruluğa ve yorumlanma kolaylığına sahip, veri bilimi problemlerinde yaygın olarak kullanılan ağaç tabanlı öğrenme algoritmalarından olan rastgele orman (RF) ve aşırı gradyan artırma (XGBoost) yöntemleri de kan glikoz düzeyi tahmininde kullanılmıştır.

Georga ve arkadaşları, RF regresyon yöntemine dayanan, kişiselleştirilmiş glikoz değeri tahmini modeli sunmuşlardır. 27 T1D hastasının CGM ölçümlerinin, plazma insülin konsantrasyonunun, öğün alımından kaynaklı glikozun, bağırsaktan emiliminin ve günlük enerji harcamasının bilgilerini içeren çok değişkenli bir veri kümesi kullanarak; 15, 30, 60 ve 120 dakikalık tahmin ufuklarında kan glikoz değerinin tahmini yapmışlardır. Rastgele ormanlar yöntemi ile, kan glikoz düzeyinin yüksek hassasiyetli kısa ve uzun vadeli tahminlerini yapabileceğinin sonucuna varmışlardır (Georga ve ark., 2012b).

Hidalgo ve arkadaşları ise RF, genetik programlama (GP), K-en yakın komşu (KNN) ve GE yöntemlerinin kan glikoz düzeyindeki performanslarının karşılaştırmışlardır. 10 T1D hastasından sağlanan verileri kullanarak; 30, 60, 90 ve 120 dakikalık tahmin ufuklarında tahminler yapmışlardır. Sonuçlar, RF ve KNN'nin, geçmiş glikoz değerlerinin yanı sıra insülin ve karbonhidrat girdilerini de kullanarak iki saat öncesine kadar kan şekeri düzeyinin tahmininde GP ve GE'den daha iyi performans sergilediğini göstermiştir (Hidalgo ve ark., 2017).

Midroni ve arkadaşları da OhioT1DM veri setinden (Marling ve Bunescu, 2018) sağlanan CGM ölçümü verilerine ek olarak, hastanın manuel olarak bildirdiği öğün bilgileri, glukometre ölçümleri, hastalık, stres, egzersiz verilerini XGBoost yönteminde kullanarak, 30 dakikalık tahmin ufkunda 19,32 mg/dL RMSE ile kan glikoz düzeyi tahmini yapabilmışlardır. Sonuçları RF ile karşılaştırdıklarında; XGBoost yönteminin, RF'den daha iyi sonuç verdiğini gözlemlemişlerdir (Midroni ve ark., 2018).

2.5. Topluluk Modeli İle Kan Glikoz Değeri Tahmini

Topluluk modelleri, çeşitli algoritmaların sonuçlarını birleştirerek tek bir tahmin sonucu elde etmeye dayanır.

Wang ve arkadaşları da her tahmin algoritmasının kendine göre avantajları ve dezavantajları olduğu gerekçesiyle tahmin algoritmalarının dezavantajlarının en aza indirilip avantajlarının ön plana çıkarılacağı şekilde bir adaptif ağırlıklandırılmış hareketli ortalama metodu önermişlerdir. Kullanılan her algoritmanın tahminlerinin, RMSE değeriyle ters orantılı olacak şekilde adaptif olarak ağırlıklandırılıp ortalaması alınarak ortak bir tahmin sonucu elde edilmesine dayanan bu yöntemde; 10 hastanın CGM verileri; AR model, aşırı öğrenme makinaları (ELM) ve SVM'de kullanılarak 30 dakika sonraki kan glikoz düzeyinin tahmini yapılmıştır. Her algoritmanın ayrı ayrı ve bu çalışmada önerilen yöntemle birleştirilmiş ortak tahmin sonucu RMSE türünden değerlendirilip karşılaştırılmıştır. AR, ELM, SVR algoritmalarının ayrı ayrı ve önerilen yeni yöntem ile üretilen ortak tahmin sonucunu sırasıyla 22,38 mg/dL, 33,7 mg/dL, 20,74 mg/dL ve 16,38 mg/dL kök ortalama karesel hata (RMSE) olarak elde edilmiştir. Önerilen topluluk modeli sayesinde, daha az hata ile 30 dakika sonraki kan glikoz tahmini yapılabilmektedir (Wang ve ark., 2013).

2.6. Çok Katmanlı YSA İle Kan Glikoz Değeri Tahmini

İnsan beynini oluşturan biyolojik üniteler olan nöronların çalışma prensibini mimik ederek işlev gösteren ve doğrusal olmayan yapıların modellenmesinde oldukça başarılı olan yapay sinir ağı (YSA) yöntemi, ileri zamanlı kan glikoz değeri tahmininde yaygın olarak kullanılmıştır.

Pérez-Gandía ve arkadaşları, Medtronic Guardian CGM sistemini kullanan 9 kişi ve Abbott Navigator CGM sistemini kullanan 6 kişiden sağlanan geçmiş CGM verilerini, Levenberg Marquardt geri yayılım algoritması ile eğitilen çok katmanlı ileri beslemeli YSA'nın girişleri olarak kullanarak; 15, 30 ve 45 dakika olmak üzere üç farklı tahmin ufkunda glikoz konsantrasyonu tahmini yapmışlardır. Tahmin sonuçlarını, tahmin edilen değer ve hedef değer arasındaki uzaklığın bulunmasında sıklıkla kullanılan RMSE ile değerlendirmişlerdir. 15, 30 ve 45 dakikalık tahmin ufukları için sırasıyla 10, 18 ve 27 mg/dL RMSE elde etmişlerdir (Pérez-Gandía ve ark., 2010). Ayrıca bu sonuçları, GlucoDay CGM sistemini kullanan 28 diyabetik hastanın geçmiş glikoz verilerinin birinci dereceden AR modelin girişleri olarak kullanıldığı bir çalışma (Sparacino ve ark., 2007) ile karşılaştırmışlardır. Karşılaştırma; önerilen YSA'nın, Sparacino ve arkadaşlarının önerdiği otoregresif (AR) modelden daha doğru tahmin yapabildiğini göstermiştir (Pérez-Gandía ve ark., 2010).

Pappada ve arkadaşları da yoğun bakım hastalarında ileri zamanlı glikoz tahmini için bir sinir ağı modeli geliştirmişlerdir. Yoğun bakımdaki 38 yaşındaki travma hastasından 16 gün boyunca Medtronic CGM sistemi kullanılarak toplanan CGM ölçümlerini, CGM ölçüm zamanlarını ve hastanın manuel olarak bildirdiği tıbbi kayıt verilerini (glukometre ölçümleri ve zamanları, insülin iletim tipi ve verilen insülin miktarı) çok katmanlı YSA'nın girişleri olarak kullanarak, 75 dakika sonraki glikoz düzeyinin tahminini yapan kişiye özel bir model tanımlamışlardır. Ayrıca 5 yoğun bakım hastasından yaklaşık 22 gün boyunca toplanan CGM ve tıbbi kayıt verilerini kullanarak, kişiye özel modelle aynı mimariye sahip YSA ile 75 dakika sonraki glikoz düzeyinin genel (tek bir modelle

farklı hastalar için tahmin yapabilen) tahmin modelini oluşturmuşlardır. Hastaya özel sinir ağı modeli ile %7,9 MAPE (ortalama mutlak yüzde hata), genel sinir ağı modeli ile %15,9 MAPE elde edilmiştir. Hastaya özel model %8 daha az hata içermiştir. Hastaya özgü modellerin, genel modellerden daha doğru sonuçlar verdiği açıkça gösterilmiştir (Pappada ve ark., 2010).

Pappada ve arkadaşları yaptıkları bir sonraki çalışmada ise yoğun bakımdaki diyabet hastaları gibi spesifik bir hasta grubu yerine, genel olarak diyabet hastalarında kan glikoz düzeyi tahmini üzerine yoğunlaşmışlardır. 27 diyabet hastasının; CGM ölçümleri ve elektronik ortamda günlük kullanılarak belirlenen insülin dozajları, glukometre ölçümleri, öğün alımı ve duygusal faktörleri; YSA'nın girişleri olarak kullanılarak, 75 dakikalık tahmin ufkundaki glikoz değerlerinin tam bir vektörünün tahminini 43,9 mg/dL RMSE ile gerçekleştirilmiştir. Kullandıkları eğitim setinde sınırlı sayıda hipoglisemik durum olduğu için model hipoglisemik durumların tahmininde yetersiz kalmıştır (Pappada ve ark., 2011).

Zecchin ve arkadaşları da geçmiş CGM okumalarına ek olarak, fizyolojik bir model aracılığıyla tanımlanan karbonhidrat alımlarıyla ilgili bilgileri kullanan, kısa vadeli (30 dakika) bir glikoz tahmin algoritması geliştirmişlerdir. Algoritma; doğrusal dinamikleri tanımlamak için basit 1. dereceden polinomal regresyon modeli ve polinomal regresyon modeli tarafından yapılan hatayı düzeltmek için eğitilmiş bir çok katmanlı YSA olmak üzere iki bölümden oluşmuştur. Bu yeni algoritma, UVA/Padova T1D simülatörü (Man ve ark., 2014) aracılığıyla üretilen 5 sanal hasta için $9,7 \pm 1,1$ mg/dL RMSE ile yalnızca YSA veya yalnızca 1. dereceden polinomal regresyon modeli kullanılarak yapılan tahminlerden daha düşük hatayla, 30 dakika sonraki kan glikoz düzeyinin tahminini yapabilmıştır (Zecchin ve ark., 2011).

Zecchin ve arkadaşları yaptıkları diğer bir çalışmada ise insülin ve karbonhidrat bilgilerinin glikoz tahminini ne kadar geliştirdiği araştırmışlardır. CGM sistemleri tarafından ölçülen glikoz değerleri ve manuel olarak kaydedilen

uygulanan insülin ve alınan karbonhidrat verileri farklı kombinasyonlarla YSA'nın girişleri olarak kullanılmıştır. 30 dakikalık tahmin ufku için, CGM verilerine ek olarak insülin ve karbonhidrat bilgisinin de YSA'nın girişi olarak kullanılmasının tahmin doğruluğunu % 10 artırdığı, 45 dakika ve daha fazla olan tahmin ufuklarında ise karbonhidrat bilgisinin tahmin üzerindeki etkisinin insülininkinden 5 kat daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır (Zecchin ve ark., 2016).

Bertachi ve arkadaşları ise 6 farklı T1D hastasının yaklaşık sekizer haftalık çeşitli verilerini içeren OhioT1DM veri setinden sağlanan verileri, YSA'da kullanarak ileri zamanlı glikoz tahmini yapmışlardır. CGM ölçümleri alt parçalara bölünerek, her parça için ayrı ayrı 5'er tane sinir ağı modeli oluşturulmuştur. YSA'nın girişi olarak CGM ölçümleri, CGM ölçümlerinin son 20 dakikadaki değişimi, karbonhidratla (Hovorka ve ark., 2004), insülinle (Wilinska ve ark., 2005) ve aktivite (Ozaslan ve ark., 2017) ile ilgili fizyolojik model çıkışları kullanılarak, 30 ve 60 dakika sonraki kan glikoz değerinin tahmini yapılmıştır. 6 hasta için; 30 dakikalık tahmin ufkunda ortalama 19,33 mg/dL, 60 dakikalık tahmin ufkunda ortalama 31,72 mg/dL RMSE elde edilmiştir (Bertachi ve ark., 2018).

Bu çalışmaların sonuçları YSA'larının, kan glikoz değeri tahminini tatmin edici bir gerçekleştirmeye uygun göründüklerini ve diyabet hastalarının kan şekeri kontrolünü geliştirmelerine yardımcı olmak için karar destek sistemlerinde kullanılabileceğini göstermiştir.

2.7. Derin Öğrenme Algoritmaları İle Kan Glikoz Değeri Tahmini

Son yıllarda kan glikoz düzeyi tahmininde derin öğrenme algoritmalarının kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır. Zhu ve arkadaşları, OhioT1DM veri kümesinden sağlanan CGM ölçümleri, insülin olayları, karbonhidrat alımı ve zaman endeksi verilerini derin öğrenme modeli olan konvolüsyonel sinir ağının (CNN) girişleri olarak kullanarak, 30 dakikalık tahmin ufkundaki kan glikoz değerinin tahminini yapmışlardır. Sonuçlar hata parametresi olan RMSE ile

değerlendirilmiştir ve OhioT1DM veri setindeki altı hastanın en iyi RMSE sonucunun ortalama değeri, 21,72 mg/dL olarak elde edilmiştir. Model birçok algoritmadan daha iyi performans göstermiştir ancak tahmin performansı, ölçüm kopukluklarından kaynaklı eksik olan CGM değerlerinden etkilenmiştir (Zhu ve ark., 2018).

Lie ve arkadaşları da CGM, yemek bilgisi ve insülin verilerini kullanarak, T1D'li kişilerin 30 ve 60 dakikalık tahmin ufkundaki kan glikoz değerlerini tahmin etmek için kullanılan konvolüsyonel sinir ağını içeren GluNet adında bir çerçeve sunmuşlardır. Sonuçlar UVA/Padova T1D simülátörde üretilen 20 sanal hastadan, ABC4D projesi kapsamında toplanan 10 T1D hastasından (Reddy ve ark., 2016) ve OhioT1DM veri setinden sağlanan verilerle ayrı ayrı değerlendirilmiştir. UVA/Padova T1D simülátörde üretilen 10 yetişkin hasta için 30 dakikalık tahmin ufkunda $8,8 \pm 0,77$ mg/dL, 60 dakikalık tahmin ufkunda $19,9 \pm 3,17$ mg/dL RMSE'e ulaşılmıştır. UVA/Padova T1D simülátörde üretilen 10 ergen hasta için ise 30 dakikalık tahmin ufkunda $10,73 \pm 1,66$ mg/dL, 60 dakikalık tahmin ufkunda $22,65 \pm 4,71$ mg/dL hata elde edilmiştir. Yetişkin hastalarda, ergen hastalara göre daha az hata ile tahmin yapılabildiği görülmüştür. ABC4D projesindeki 10 T1D deneğin verileri için 30 dakikalık tahmin ufkunda $19,19 \pm 2,74$ mg/dL, 60 dakikalık tahmin ufkunda $31,78 \pm 4,94$ mg/dL RMSE elde edilmiştir. OhioT1DM veri seti üzerinde ise 30 dakikalık tahmin ufkunda $19,28 \pm 2,76$ mg/dL, 60 dakikalık tahmin ufkunda $31,83 \pm 3,49$ mg/dL RMSE'e ulaşılmıştır (Li ve ark., 2019).

Kan glikoz düzeyi tahmininde en sık kullanılan derin öğrenme yöntemleri, tekrarlayan sinir ağları (RNN) ve RNN'in bir türü olan uzun kısa süreli bellek (LSTM)'dir. Allam ve arkadaşları, 9 T1D hastasının ikişer günlük CGM verilerini bir alçak geçiren filtre ile filtreleyip, RNN'in girişleri olarak kullanarak 15, 30, 45 ve 60 dakikalık tahmin ufuklarında kan glikoz düzeyi tahmini yapmışlardır. Sonuçlar ileri beslemeli bir YSA ve SVR ile karşılaştırılmıştır ve uzun tahmin ufuklarında RNN'in daha iyi sonuç verdiği görülmüştür (Allam ve ark., 2011).

Daskalaki ve arkadaşları ise 23 T1D hastasından sağlanan CGM verilerini, RNN’de kullanarak, kan glikoz değeri tahmini yapmışlardır. Geçmiş CGM verilerini kullanan RNN’in; 15, 30 ve 45 dakikalık tahmin ufuklarında 11,9, 18,9 ve 26,1 mg/dL RMSE ile kan glikoz değeri tahmininde iyi performans gösterdiği görülmüştür (Daskalaki ve ark., 2013).

Martinsson ve arkadaşları, OhioT1DM veri setinden sağlanan verilerle, sadece geçmiş yarım saatteki (6 veri noktası) CGM verilerini LSTM’nin girişleri olarak kullanarak 30 dakikalık tahmin ufukunda $20,1 \pm 2,5$ mg/dL , 60 dakikalık tahmin ufukunda $33,2 \pm 3,1$ mg/dL RMSE sonucunu elde etmişlerdir (Martinsson ve ark., 2018).

Meijner ve arkadaşları ise CGM verilerine ek olarak olarak insülin ve karbonhidrat verilerini de kullanan LSTM’nin kan glikoz düzeyi tahminindeki performansını incelemişlerdir ve sonuçları SVR ve otoregresif entegre hareketli ortalama (ARIMA) modeli ile karşılaştırmışlardır. LSTM’nin SVR ve ARIMA’dan daha iyi performans göstermesi beklenmiştir ama öyle olmamıştır. Doğrulukta beklendiği kadar artış gözlenmemiştir. LSTM ile 60 dakikalık tahmin ufukunda 32,86 mg/dL RMSE’e ulaşılabilmektedir (Meijner ve ark., 2017).

Sun ve arkadaşları ise farklı tahmin ufuklarındaki kan glikoz değerlerini tahmin etmek için geçmiş CGM verilerini kullanan bir LSTM katmanı, bir Bi-LSTM katmanı ve birkaç tam bağlı katmana sahip sıralı bir model kullanılmıştır. Sonuçlar ARIMA ve SVR ile karşılaştırılmıştır. LSTM tabanlı model; 15, 30, 45 ve 60 dakikalık tahmin ufukları için sırasıyla 11,63, 21,75, 30,22 ve 36,92 mg/dL RMSE ile diğer yöntemlerden daha iyi sonuç vermiştir (Sun ve ark., 2018).

Mirshekarian’ın yapmış olduğu çalışmada da OUBasis gerçek hasta veri setinden sağlanan veriler, tek gizli katmana ve 5 düğüme sahip basit bir LSTM ağında kullanılarak kan glikoz düzeyinin 30 ve 60 dakika içerisindeki değişimi tahmin edilmiştir. LSTM ağının girişleri olarak yalnızca geçmiş CGM verileri kullanılarak; 30 dakikalık tahmin ufukunda $19,8 \pm 0,15$ mg/dL, 60 dakikalık tahmin ufukunda $31,16 \pm 0,27$ mg/dL RMSE’e ulaşılmıştır. CGM değerlerine ek olarak

insülin ve karbonhidrat verilerini de LSTM ağının girişleri olarak kullanarak; 30 dakikalık tahmin ufkunda $19,01 \pm 0,12$ mg/dL, 60 dakikalık tahmin ufkunda $30,87 \pm 0,22$ mg/dL RMSE elde edilmiştir. Sonuçlar basit bir LSTM ağının, hem 30 hem de 60 dakikalık zaman dilimlerinde SVR, ARIMA ve ARIMAX'dan daha iyi performans elde edebildiğini doğrulamıştır (Mirshekarian, 2018).

Aliberti ve arkadaşları geniş hasta çeşitliliğine sahip geçmiş CGM verileriyle eğitilen modelle, eğitimde kullanılmayan hastaların gelecekteki glikoz düzeylerinin tahmini yapmışlardır. CGM sensöründen kaynaklı gürültülerin, tahminin performansını kötüleştireceği düşünülerek eğitimde kullanılacak CGM verileri Tikhonov regülerizasyonu ile filtrelenmiştir. Filtrelenmiş geçmiş CGM verileri, LSTM ağının girişleri olarak kullanılarak; 30, 45, 60 ve 90 dakikalık tahmin ufkundaki kan glikoz düzeylerinin vektörlerini tahmin etmeyi sağlayan bir model oluşturulmuştur. Modelin eğitiminde kullanılmamış filtrelenmemiş test verileri üzerinden modelin performansı değerlendirilmiştir. 30, 45, 60 ve 90 dakikalık tahmin ufuklarındaki kan glikoz düzeyi tahminlerinde düşük hata elde etmişlerdir. Filtrelenmiş verilerle eğitilen LSTM'nin, filtrelenmemiş verilerle yapılan tahminlerden daha iyi sonuç verdiği görülmüştür (Aliberti ve ark., 2019).

Mohebbi ve arkadaşları, Glooko uygulaması üzerinden sağlanan 15 diyabet hastasının 14 günlük CGM ölçüm verilerini (5 dakikalık örnekleme periyoduna sahip), topluluk tabanlı LSTM ağının girişleri olarak kullanarak 15, 30, 45, 60, 90 dakikalık tahmin ufuklarında kan glikoz değeri tahmini yapmışlardır. Gerçek hastalardan alınan CGM verileri; sensör veya insan hatası nedeniyle genellikle eksik değerlere (veya boşluklara) sahiptir bu yüzden sadece %70'ten fazla CGM ölçümü bulunan günler kullanılmıştır. 15 hastanın her biri için 14 CGM gün süreleri 7 günlük iki bölüme ayrılmıştır. İlk 7 gün modelin eğitimi, son 7 gün geliştirilen modelleri test edilmesi için kullanılmıştır. 15, 30, 45, 60 ve 90 dakikalık tahmin ufuklarında RMSE değerleri sırasıyla $11,69 \pm 0,81$ mg/dL, $20,80 \pm 1,36$ mg/dL, $29,14 \pm 1,92$ mg/dL, $36,57 \pm 2,51$ mg/dL ve $48,09 \pm 3,55$ mg/dL olarak elde edilmiştir. Popülasyon tabanlı bir LSTM modelinin, tüm tahmin ufuklarında

kişiselleştirilmiş tahminlerde iyi genelleme yaptığı bulunmuştur (Mohebbi ve ark., 2020).

Martinsson ve arkadaşları, diyabet hastaları için gelecek 1 saate kadar kan şekeri seviyelerini tahmin etmeye yönelik, glikoz seviyesi geçmişinden başka bir şey gerektirmeyen LSTM ağlarına dayalı bir yaklaşım sunmuşlardır. Metod kan şekeri seviyesi tahmini için OhioT1DM veri seti üzerinde eğitilmiş ve değerlendirilmiştir. Nihai modeller, gelecekteki 30 ve 60 dakikalık tahminler için 60 dakikalık glikoz seviyesi geçmişi kullanılarak eğitilmiştir. 30 dakikalık tahmin ufkunda 6 hasta için ortalama $18,87 \pm 1,79$ mg/dL, 60 dakikalık tahmin ufkunda 6 hasta için ortalama $31,40 \pm 2,08$ mg/dL RMSE'e ulaşılmıştır. Sonuçlar, gelecekteki glikoz seviyelerini sadece geçmiş glikoz seviyelerinden tahmin etmenin mümkün olduğunu göstermiştir. Ayrıca yalnızca CGM geçmişini kullanan LSTM tabanlı basit bir kurulumun, daha fazla özellik içeren daha karmaşık çözümlerle eşit sonuçlar elde ettiği sonucuna varılmıştır (Martinsson ve ark., 2020).

Aiello ve arkadaşları da kan glikoz değeri tahmini için UVA/Padova T1D simülatöründe (Man ve ark., 2014) üretilen 100 sanal yetişkin hastanın verileri üzerinde eğitilmiş ve hem sanal hem de gerçek hastalar üzerinde test edilmiş, 2 tane LSTM ağının kullanılmasına dayalı bir model sunmuşlardır. Modele; CGM ölçümlerini, karbonhidrat alımını ve insülin tedavisi yoluyla elde edilen önceki değerleri girip 60 dakikaya kadarki tahmin ufuklarında, hastanın kan glikozu seviyesini tahmin etmişlerdir. Önerilen çözümün, simüle edilmiş sanal hastalarda görülmemiş yeni verilerde genelleme yapabilir olduğu, gerçek hastalarda ise klasik kişiselleştirilmiş modellerle karşılaştırılabilir performansa ulaşabileceği sonucuna varılmıştır (Aiello ve ark., 2020).



3. MATERYAL VE METOD

Yapılan çalışmada, OhioT1DM veri setinden; 6 T1D hastasının yaklaşık 8'er haftalık; CGM, uygulanan insülin ve alınan karbonhidrat verileri sağlanmıştır. CGM verilerinde ölçüm kopukluklarından kaynaklı oluşan boşluklar yer alması, kan glikoz değeri tahmininde birçok örneğin kullanılamamasına dolayısıyla eğitim verisinin örnek sayısında azalışa neden olacağından; tahmin performansını kötüleştireceği düşünülmüştür. Bu nedenle CGM verileri üzerindeki 1 saatten az boşluklar, lineer interpolasyon kullanılarak doldurulmuştur.

CGM, insülin ve karbonhidrat verileri kullanılarak; uygulanan bolus insülin ve alınan karbonhidrat verilerinin glikoz düzeyi üzerindeki etkisini modelleyen bir fizyolojik model tasarımı yapılmıştır. Tasarlanan bu yeni model; Hovorka ve çalışma arkadaşları tarafından tasarlanan fizyolojik modelin (Hovorka ve ark., 2004) glikoz ve insülin emilimini açıklayan alt sistemleri üzerinde çeşitli modifikasyonlar yapıp, Bergman minimal modeline (Bergman, 2005) kombine edilmesiyle oluşturulmuştur.

Yeni tasarlanan fizyolojik modeldeki; insülinin maksimum etki zamanı, eliminasyon hızı, etkisinin gecikme süresi, glikozun maksimum emilim zamanı, doku glikoz alımı yeteneğinin kendiliğinden düşme oranı ve doku glikoz alım yeteneğinde insüline bağımlı artış oranı parametrelerinin, kişiye özel optimizasyonu yapılmıştır. Optimizasyon sonucu elde edilen kişiye özel parametrelerle, hesaplanan plazma insülin konsantrasyonu (I) ve glikozun bağırsaktan emilim oranı (Ra) bilgileri, korelasyon analizi yapılarak geçmişlik derecesi belirlenen CGM verilerine ek olarak tahmin modellerinde özellik olarak kullanılmıştır. Filtrelenmemiş CGM verilerini, Butterworth IIR alçak geçiren filtre ile filtrelenmiş CGM verilerini ve Kalman filtresi ile filtrelenmiş CGM verilerini kullanan 3 farklı YSA modeli denenmiştir. Ayrıca son zamanlarda kullanımı gittikçe yaygınlaşan derin öğrenme algoritması olan bir LSTM ağı modeli oluşturulup sonuçları, YSA modellerinin sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

3.1. OhioT1DM Veri Seti

Ohio Üniversitesi tarafından, kan glikoz düzeyi tahminini araştırmak ve kolaylaştırmak için geliştirilmiş bir veri setidir. 2018 yılında sadece araştırma ve çalışmalar için, veri kullanım sözleşmesi yapılarak dağıtılmaya başlanmıştır (Marling ve Bunescu, 2018).

Tip 1 diyabetli altı kişinin her biri için yaklaşık sekizer haftalık CGM, insülin, fizyolojik sensör ve manuel olarak bildirilen yaşam olayları verilerini içerir. Bilindiği kadarıyla, T1D kişiler için bu kadar geniş çeşitlilikte veri içeren ilk halka açık veri kümesidir (Marling ve Bunescu, 2018).

Verilerin toplandığı ikisi erkek dördü kadın olmak üzere 6 kişinin hepsi 40 ila 60 yaşları arasındadır. Bu kişilere 559, 563, 570, 575, 588 ve 591 kimlik numaraları ile atıf yapılmıştır. 563 ve 570 numaralı kişiler erkek iken; 559, 575, 588 ve 591 numaralı kişiler kadındır.

Bu kişilerin hepsi yaklaşık 8 haftalık veri toplama süresi boyunca Medtronic530G insülin pompası ve Medtronic Enlite CGM cihazı kullanmışlardır. Ayrıca özel bir akıllı telefon uygulaması aracılığıyla, manuel olarak yaşam olayı verilerini bildirmişlerdir ve bir fizyolojik ölçüm bandı ile fizyolojik veriler sağlamışlardır.

Her kişinin, eğitim ve test verileri için ayrı ayrı birer XML (X Markup language) uzantılı dosya vardır. Bu da altı katılımcıdan her biri için iki tane olmak üzere toplam 12 tane XML dosyası ile sonuçlanır.

Her hasta için eğitim ve test olarak ayrı ayrı gönderilen XML dosyaları, aşağıdaki veri alanlarını içerir (Marling ve Bunescu, 2018):

- Hasta kimlik numarası ve hastanın kullandığı insülinin tipi,
- Her 5 dakikada bir kaydedilen CGM verileri,
- Hastanın kendi kendini izlemesi ile elde edilen kan şekeri değerleri (glukometre ölçümü verileri),

- Sürekli infüze edilen bazal insülinin iletim hızı,
- Geçici bazal insülin iletim hızı,
- Tipik olarak yemekten önce veya hasta hiperglisemik durum yaşadığında hastaya verilen bolus insülin miktarı,

Hasta tarafından manuel olarak bildirilen;

- Öğün zamanı ve hastanın aldığı karbonhidrat miktarı tahmini,
- Uyku süreleri ve hastanın uyku kalitesinin öznel değerlendirmesi (1 ise zayıf, 2 ise orta, 3 ise iyi),
- Stres zamanları,
- Hipoglisemik atak zamanları,
- Hastalık zamanları,
- Hastanın iş yoğunluğunun ve fiziksel eforunun öznel değerlendirmesi (Değerin arttıkça, aktivitenin yoğunluğunun arttığı, 1 ila 10 arasında bir ölçekte),
- Egzersiz süresi ve yoğunluğu (Değerin arttıkça, egzersiz yoğunluğunun arttığı 1 ila 10 arasında bir ölçekte),

Fizyolojik ölçüm bandı tarafından toplanan;

- Her 5 dakikada bir toplanan kalp atış hızı,
- Her 5 dakikada bir toplanan galvanik deri yanıtı,
- Her 5 dakikada bir toplanan cilt sıcaklığı (Fahrenheit cinsinden),
- Her 5 dakikada bir toplanan hava sıcaklığı (Fahrenheit cinsinden),
- Her 5 dakikada bir toplanan adım sayısı,
- Uyku kalitesi tahmini.

Veri seti tanımlanırken, tüm tarihler aynı miktarda geleceğe kaydırılmıştır. Haftanın günleri ve günün saatleri, yeni zaman dilimlerinde tutularak aylar

değiştirilmiştir. Böylece mevsimsellik veya tatillerin etkilerini dikkate almak mümkün değildir (Marling ve Bunesu, 2018).

3.2. Veri Setinden Sağlanan Veriler

Ohio Üniversitesi tarafından gönderilen XML formatındaki veri dosyaları, okunurluğu kolaylaştırmak için XLSX formatına dönüştürüldükten sonra, dosyanın içerisindeki;

- CGM verileri,
- Uygulanan bolus insülin verileri ve
- Alınan karbonhidrat verilerinin olduğu sayfalar MATLAB programı üzerinde diğer sayfalardan ayrıştırıldı.

3.2.1. CGM Verileri

Veri setinden; 6 hastanın, Medtronic Enlite CGM cihazı ile ölçülen 5 dakikalık örnekleme periyoduna sahip, ortalama 54 günlük CGM verileri alınmıştır. Ancak bu verilerde, CGM cihazındaki 10-15 dakika gibi kısa sürelerden 7-8 saat gibi uzun sürelere kadar ulaşan ölçüm kopukluklarından kaynaklı, boşluklar yer almaktadır. Bu boşluklara bağlı olarak hastaların CGM verilerindeki örnek sayılarında azalmalar gözlenmiştir. Çizelge 3.1 de veri setinde kişilerin kaç günlük CGM verilerinin yer aldığı, buna bağlı olarak olması gereken veri sayısı, ölçüm kopukluklarından kaynaklı gerçekte olan veri noktası sayısı ve ölçüm kopukluklarından kaynaklı oluşan veri eksilikleri gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Hastaların CGM verilerinin örnek sayıları ve ölçüm kopukluklarından kaynaklı eksik veri noktası sayıları

	HASTA					
	559	563	570	575	588	591
Eğitim Verisi Günü Sayısı	42	46	41	46	46	43
Test Verisi Günü Sayısı	10	10	10	10	10	10
Olması Gereken Eğitim Veri Noktası Sayısı	12096	13248	11808	13248	13248	12384
Olması Gereken Test Veri Noktası Sayısı	2880	2880	2880	2880	2880	2880
Gerçekte Olan Eğitim Veri Noktası Sayısı	10796	12124	10982	11866	12640	10847
Gerçekte Olan Test Veri Noktası Sayısı	2514	2570	2745	2590	2791	2760
Eksik Eğitim Veri Noktası Sayısı	1300	1124	826	1382	608	1537
Eksik Test Veri Noktası Sayısı	366	310	135	290	89	120

Çizelge 3.1 incelendiğinde; 575 kişinin, eğitim ve test için toplamda 1672 veri noktası (yaklaşık 6 gün) ile en fazla ölçüm kopukluğu yaşayan kişiye, 588 kişinin eğitim ve test için toplamda 697 veri noktası (yaklaşık 3 gün) ile en az ölçüm kopukluğu yaşayan kişi olduğu açıkça görülür.

3.2.2. Uygulanan Bolus İnsülin Verileri

Diyabetli kişiler, eksojen olarak insülini; insülin ya da enjeksiyon kalemleriyle günde tek ve çoklu dozlar halinde veya enjeksiyon yapmadan sürekli cilt altı insülin verilmesi mantığına dayanan insülin pompası tedavisiyle alırlar (Konca ve Karakoç, 2010).

OhioT1DM veri setindeki hastalar, insülinin eksojen olarak sağlanması için insülin pompası tedavisine tabi tutulmuşlar. 6 hastanın insülin pompası tedavisi sırasında kullandıkları insülinler, bu insülinlerin; tipleri, etkilerinin başlama zamanı, maksimum etki zamanları ve etki süreleri çizelge 3.2 de gösterilmiştir (Konca ve Karakoç, 2010).

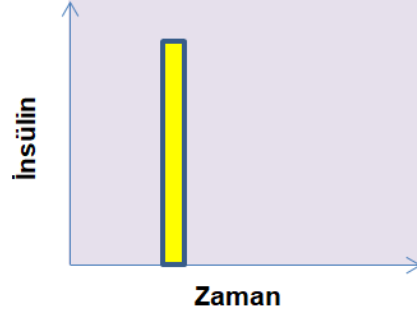
Çizelge 3.2. Hastaların kullandıkları; insülinler, insülinlerin tipi ve etki süreleri

HASTA	İnsülin	İnsülin Tipi	Etkinin Başlama Zamanı	Maksimum Etki Zamanı	Etki Süresi
559	Novolog	Kısa Süreli Hızlı Etkili	5 - 15 dakika	30 - 90 dakika	3 - 5 saat
563	Humalog				
570	Humalog				
575	Novolog				
588	Novolog				
591	Novolog				

Hastaların kullandığı kısa süreli hızlı etkili insülin türlerinden olan Humalog ve Novolog insülinlerin, diyabetli kişiler üzerindeki etkisi aynı görülür denilebilir (Abacı ve ark., 2007). Ancak Humalog insülin, en az 3 yaşında olan çocuklarda ve yetişkinlerde kullanılabilirken; Novolog insülin, 2 yaşında olan çocuklarda da diyabet tedavisinde kullanılabilir.

Bu insülinler hastalara, insülin pompası ile normal bolus ve çift dalga bolus modu olmak üzere 2 farklı iletim modunda verilmiştir.

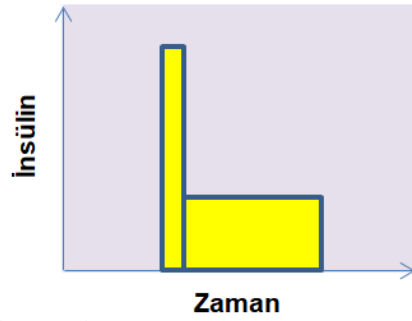
Normal bolus modunda, belirlenen dozdaki bolus insülin miktarı, 1-2 dakika içerisinde kişiye iletilir ve bu iletim şekil 3.1 de gösterildiği gibi temsil edilir. 559, 563 ve 588 numaralı kişilere, sadece normal bolus modunda insülin iletimi yapılmıştır.



Şekil 3.1. Normal bolus modu

Çift dalga bolus modu ise, normal bolus modunda verilen bir bolus insülinin hemen arkasından belirli bir süreye yayılarak (30 dakika-8 saat arasında değişen) verilen kare dalga bolustan oluşur. Bu modda iletim, Şekil 3.2 de gösterildiği gibi temsil edilir.

570, 575 ve 591 numaralı hastalara insülin iletimi yaparken, bu moddan faydalanılmıştır. Bu hastalara yapılan insülin iletimi, normal bir bolus modunun ardından, 30-60 dakika aralığında verilen kare dalga bolustan oluşmuştur.



Şekil 3.2. Çift dalga bolus modu

3.2.3. Alınan Karbonhidrat Verileri

Bu veri setindeki hastalar; insülin pompası tarafından, verilecek insülin miktarının belirlenmesi için; öğünlerde aldıkları karbonhidrat miktarlarını, karbonhidrat sayımı yaparak hesaplayıp gr cinsinden insülin pompasına girmişlerdir. Bu bilgiler de OhioT1DM veri seti üzerinden sağlanmıştır.

3.3. Veri Hazırlama

OhioT1DM veri setinden sağlanan CGM, uygulanan insülin ve alınan karbonhidrat verilerini; tahmin modelinde kullanmadan önce çeşitli işlemler yapılmıştır. Verinin hazırlanması sırasında yapılan bu işlemler alt başlıklarda detaylandırılmıştır.

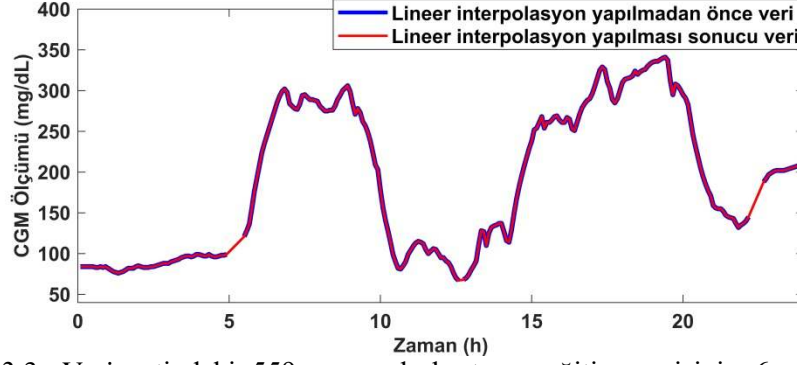
3.3.1. CGM Verisi Üzerinde Lineer İnterpolasyon

CGM verisindeki ölçüm kopukluklarından kaynaklı oluşan boşluklar, birçok örneğin kullanılamamasına, dolayısıyla eğitim verisinin örnek sayısında azalışa neden olur. Bu durum, tahmin performansını düşürebilir. Bunun için CGM verisindeki 1 saatten (12 veri noktasından) az boşluklar, lineer interpolasyon (1. dereceden interpolasyon) kullanılarak doldurulmuştur.

Lineer interpolasyon; bir $f(x)$ fonksiyonunun x_k ve x_{k+1} değerlerinin bilinmesi durumunda $x \in [x_k, x_{k+1}]$ noktasındaki değerinin (y), bu iki noktadan geçen 1. dereceden bir polinom sayesinde bulunmasıdır, eşitlik (1)'de gösterildiği gibi hesaplanır (Tezel ve Hangün, 2017).

$$y = f(x_k) + \frac{f(x_{k+1}) - f(x_k)}{x_{k+1} - x_k} (x - x_k) \quad (1)$$

Örnek olarak 559 numaralı hastanın eğitim verisinin 6. günündeki CGM ölçümlerinde bulunan 1 saatten (12 veri noktası) az boşlukların, lineer interpolasyon ile doldurulmuş hali şekil 3.3 te gösterilmiştir.



Şekil 3.3. Veri setindeki 559 numaralı hastanın eğitim verisinin 6. günündeki CGM ölçümlerindeki boşlukların, lineer interpolasyon ile doldurulmuş hali

3.3.2. Fizyolojik Model Tasarlanması

Uygulanan bolus insülin ve alınan karbonhidrat verilerinin glikoz düzeyi üzerindeki etkisini modelleyen yeni bir fizyolojik model tasarımı yapılmıştır. Tasarlanan bu yeni model; Hovorka ve çalışma arkadaşları tarafından tasarlanan fizyolojik modelin (Hovorka ve ark., 2004) glikoz ve insülin emilimini açıklayan alt sistemleri üzerinde çeşitli modifikasyonlar yapıp, Bergman minimal modeline (Bergman, 2005) kombine edilmesiyle oluşturulmuştur. Yapılan bu modifikasyonlar ve kombinasyonlardan, alt başlıklarda detaylıca bahsedilmiştir.

3.3.2.1. İnsülin Emilim Modeli

Hovorka ve arkadaşları, deri altına uygulanan kısa süreli hızlı etkili insülinin emilimini, S_1 ve S_2 olmak üzere iki bölmeli bir zincir ile temsil etmişlerdir. Zaman bilgisi t , t anında uygulanan insülinin infüzyon hızı $u(t)$, insülinin maksimum etki gösterdiği zaman $t_{max,I}$ ile temsil edildiğinde, zincirlerdeki (S_1 ve S_2) zamana bağlı insülin değişimi, eşitlik (2) ve eşitlik (3)'teki gibi hesaplanır (Hovorka ve ark., 2004).

$$\frac{dS_1(t)}{dt} = u(t) - \frac{S_1(t)}{t_{max,I}} \quad (2)$$

$$\frac{dS_2(t)}{dt} = \frac{S_1(t)}{t_{max,I}} - \frac{S_2(t)}{t_{max,I}} \quad (3)$$

Plazma insülin emilim oranı U_I , yani uygulanan kısa süreli hızlı etkili insülinin plazmada görünme miktarı; eşitlik (3)'te elde edilen S_2 'ye bağlı olarak eşitlik (4)'teki hesaplanır (Hovorka ve ark., 2004).

$$U_I(t) = \frac{S_2(t)}{t_{max,I}} \quad (4)$$

İnsülin eliminasyon hızı k_e , insülin dağıtım hacmi V_I , kişinin vücut ağırlığı BW iken eşitlik (4)'te hesaplanan plazma insülin emilim oranına (U_I) bağlı olarak plazma insülin konsantrasyonunun değişiminin hesabı eşitlik (5)'te gösterildiği gibi yapılır (Hovorka ve ark., 2004).

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{U_I(t)}{BW V_I} - k_e I(t) \quad (5)$$

Bu çalışmada, Hovorka ve arkadaşları (2004) tarafından sunulan bu modele, insülinin etkisinin gecikmesini de dahil edecek gecikme parametresi, d eklendi. Çünkü veri setindeki hastaların kullandığı Humalog ve Novolog insülinler, uygulandıktan sonra, bir miktar (5-15 dakika) gecikme ile etkisini göstermeye başlıyordu. Eşitlik (2)'deki denklem üzerine eklenen gecikme parametresiyle oluşturulmuş yeni denklem, eşitlik (6)'da verilmiştir.

$$\frac{dS_1(t)}{dt} = u(t - d) - \frac{S_1(t)}{t_{max,I}} \quad (6)$$

Yeni modelde; eşitlik (6)'daki denklemi, eşitlik (3), eşitlik (4) ve eşitlik (5)'teki denklemler takip eder.

3.3.2.2. Glikoz Emilim Modeli

Vücudumuza giren başlıca enerji kaynaklarından olan karbonhidratlar, ince bağırsakta glikoza parçalanır ve glikoz kan dolaşımına katılır. Glikozun bağırsaktan emilimi, kan glikoz düzeylerini etkileyen temel bir süreçtir. Hovorka ve arkadaşları, karbonhidratın glikoz olarak bağırsaktan emilim oranını (Ra) açıklayan bir fizyolojik model tanımlamışlardır (Hovorka ve ark., 2004). Model, eşitlik (7)'de verilmiştir. Zaman bilgisi t , alınan karbonhidrat miktarı C_{in} , karbonhidratın emilme ve fizyolojik olarak aktif bir biçimde ortaya çıkma ölçüsü C_{bio} ve glikozun maksimum emilim zamanı $t_{max,G}$ ile ifade edilmiştir.

$$Ra(t) = \frac{C_{in} C_{bio} t e^{\frac{-t}{t_{max,G}}}}{t_{max,G}^2} \quad (7)$$

Hovorka ve arkadaşlarının sunduğu bu modelin sonucunda elde edilen eşitlik (7)'de verildiği gibi glikoz emilim oranı (Ra) değeri, alınan karbonhidrata bağlı olarak plazmadaki glikoz görünüm miktarının (D) hesabı için eşitlik (8)'de kullanılmıştır. Eşitlik (8)'deki V_G , glikoz dağıtım hacmini; BW , kişinin vücut ağırlığını ifade eder.

$$D(t) = \frac{Ra(t)}{BW * 10 * V_G} \quad (8)$$

3.3.2.3. Glikoz ve İnsülin Emilim Modellerinin Bergman Minimal Model ile Kombinasyonu

Bergman, insülinin glikoz konsantrasyonu üzerindeki etkisini açıklayan diferansiyel denklemlerle ifade edilen basit bir model tasarlamıştır (Bergman, 2005; Gallardo-Hernández ve ark., 2019).

Uygulanan insülinin, plazmada görülme miktarındaki değişim, eşitlik (9)'da gösterildiği gibi ifade edilmiştir. Eşitlikte; zaman bilgisi t , plazma insülin

konsantrasyonu I , insülinin vücutta eliminasyon oranı n , plazmadaki insülinin bazal değeri I_b , yemekten sonraki pankreatik insülin sekresyonu $\gamma[G - h]^+t$, insülin infüzyon hızı $u(t)$ ile temsil edilmiştir (Bergman, 2005).

$$\frac{dI(t)}{dt} = -n(I(t) - I_b) + \gamma[G - h]^+t + u(t) \quad (9)$$

T1D hastalarında, β hücrelerinin tahrip olması nedeniyle $\gamma=0$ alınarak ve düşük bir I_b değeri kullanılarak model güncellenebilir (Gallardo-Hernández ve ark., 2019).

Plazmadaki insüline bağlı olarak glikoz konsantrasyonundaki değişim oranının (X) zamana bağlı değişimi; doku glikoz alım yeteneğinin kendiliğinden düşme oranı p_2 , doku glikoz alım yeteneğinde insüline bağımlı artış oranı p_3 ve eşitlik (9) ile hesaplanan I 'ya bağlı olarak; eşitlik (10)'daki gibi ifade edilmiştir (Bergman, 2005).

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2X(t) + p_3(I(t) - I_b) \quad (10)$$

Eşitlik (10) ile hesaplanan X 'e bağlı olarak plazma glikoz konsantrasyonunun değişimi de eşitlik (11)'de gösterildiği gibi hesaplanır (Bergman, 2005). Zaman bilgisi t , insülinde bağımsız glikoz kaybolma oranı p_1 , plazma glikoz konsantrasyonu değeri G , plazmadaki bazal glikoz konsantrasyonu değeri G_b ile ifade edilmiştir.

$$\frac{dG(t)}{dt} = -p_1(G(t) - G_b) - G(t)X(t) \quad (11)$$

T1D hastalarında $p_1=0$ alınarak model güncellenebilir (Gallardo-Hernández ve ark., 2019).

Bu çalışmada; Bergman Minimal modelinde, eşitlik (9)'daki gibi hesaplanan plazma insülin değişimi yerine; sırasıyla eşitlik (6), eşitlik (3), eşitlik (4) ve eşitlik (5)'teki denklemler sonucu elde edilen plazma insülin değişimi kullanılmıştır.

Ayrıca Bergman minimal modelinde alınan karbondhidratın plazmada glikoz olarak görünmesi ile ilgili bir denklem bulunmamaktadır. Bunu da hesaba katmak için eşitlik (11)'e, eşitlik (7) ve eşitlik (8) sonucunda hesaplanan, alınan karbondhidrata bağlı olarak plazmadaki glikoz görünüm miktarı (D) değişkeni eklenmiştir.

Bu çalışmada tasarlanan yeni modelin denklemleri adım adım açıklanacak olursa; eşitlik (12) bloğunda gösterilen denklemler ile zamana bağlı plazma insülin değişimi miktarı dolayısıyla plazma insülin miktarı (I) elde edilmiştir.

$$\frac{dS_1(t)}{dt} = u(t - d) - \frac{S_1(t)}{t_{max,I}} \quad (12)$$

$$\frac{dS_2(t)}{dt} = \frac{S_1(t)}{t_{max,I}} - \frac{S_2(t)}{t_{max,I}}$$

$$U_I = \frac{S_2(t)}{t_{max,I}}$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{U_I(t)}{V_I * BW} - k_e I(t)$$

$$I(t) = I(t - 1) + \frac{dI(t-1)}{dt}$$

Eşitlik (12) bloğundaki denklemler sonucu elde edilen I , eşitlik (13)'te X 'in zamana bağlı değişimini hesaplamak için kullanılmıştır. X 'in zamana bağlı değişimi ve X , eşitlik (13) bloğundaki gibi hesaplanır.

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2X(t) + p_3I(t) \quad (13)$$

$$X(t) = X(t-1) + \frac{dX(t-1)}{dt}$$

Eşitlik (14) bloğundaki denklemlerle plazmadaki glikoz görünüm miktarının (D) hesabı yapılmıştır.

$$Ra(t) = \frac{C_{in}C_{bio}t e^{-\frac{t}{t_{max,G}}}}{t_{max,G}^2} \quad (14)$$

$$D(t) = \frac{Ra(t)}{BW*10*V_G}$$

Eşitlik (13) bloğu sonucunda elde edilen X bilgisi, eşitlik (14) bloğundaki denklemlerle hesaplanan D ile beraber eşitlik (15)'te gösterilen plazmadaki glikoz konsantrasyonunun (G) zamana bağlı değişiminin hesabında kullanılmıştır.

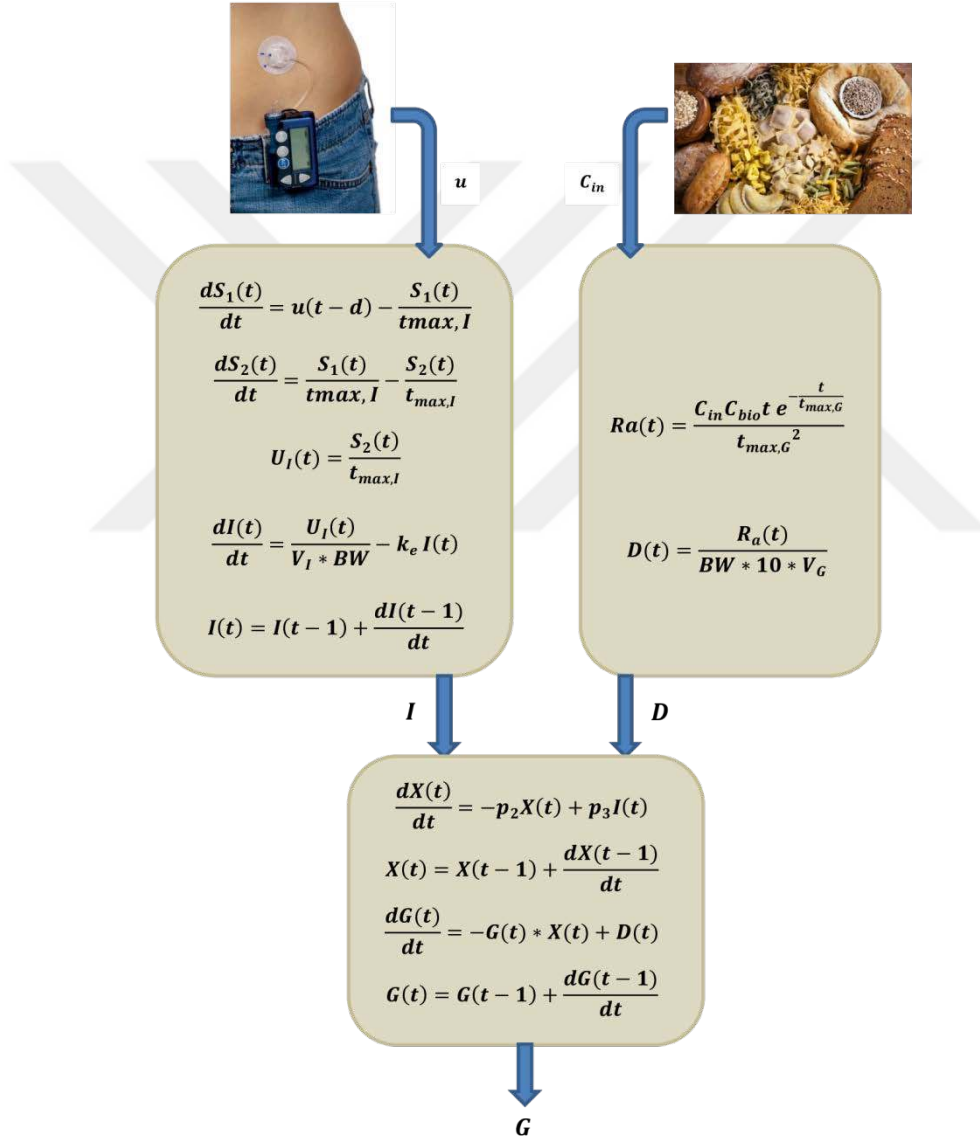
$$\frac{dG(t)}{dt} = -G(t) * X(t) + D(t) \quad (15)$$

Eşitlik (15)'te hesaplanan plazmadaki glikoz konsantrasyonunun (G) zamana bağlı değişimi verisinden, plazma glikoz konsantrasyonunun hesabı da eşitlik (16)'daki gibidir.

$$G(t) = G(t-1) + \frac{dG(t-1)}{dt} \quad (16)$$

Veri setinin hazırlanmasında gönüllü olan hastaların hepsinin T1D hastası olmasından dolayı eşitlik (9), eşitlik (10) ve eşitlik (11)'de eşitlikleri verilen

Bergman minimal modeldeki, $p_1=0$ olarak kabul edilmiştir. Bazal insülin konsantrasyonu değeri I_b , çok küçük değerler olacağı için ihmal edilmiştir. Tasarlanan yeni fizyolojik model ve modelin denklemleri arasındaki ilişki şekil 3.4 te gösterilmiştir.



Şekil 3.4. Tasarlanan yeni fizyolojik modelin denklemleri arasındaki ilişki

3.3.2.4. Fizyolojik Model Parametreleri

Tasarlanan yeni fizyolojik model, birçok parametre içermektedir. Bu parametreler alınan karbonhidrat ve uygulanan insülin bilgisine bağlı olarak değeri değişen parametreler, sabit parametreler ve optimize edilecek parametreler olarak 3'e ayrılmıştır. Alınan karbonhidrat ve uygulanan insülin bilgisine bağlı olarak değeri değişen parametrelerin kısaca tanımları ve birimleri, Çizelge 3.3 te verilmiştir.

Çizelge 3.3. Alınan karbonhidrat ve uygulanan insülin bilgisine bağlı olarak değeri değişen parametreler

PARAMETRE	TANIM	BİRİM
S_1 ve S_2	Uygulanan insülinin emilimini temsil eden iki bölmeli zincir	mU
u	İnsülin infüzyon hızı	mU / min
U_I	Plazma insülin emilim oranı yani uygulanan insülinin plazmada görünme miktarı	mU / min
I	Plazma insülin konsantrasyonu	mU / L
Ra	Glikozun bağırsaktan emilim oranı	mg / min
C_{in}	Alınan karbonhidrat miktarı	Mg
D	Alınan karbonhidrata bağlı olarak plazmada glikoz görünümü	mg / dL
X	İnsüline bağlı olarak plazma glikoz konsantrasyonu azalması	1 / min

Tasarlanan modelde her hasta için aynı kabul edilen parametrelerin yani sabit parametrelerin; tanımları, değerleri ve birimleri Çizelge 3.4 te verilmiştir.

Çizelge 3.4. Sabit parametreler

PARAMETRE	TANIM	DEĞER	BİRİM
BW	Vücut ağırlığı	70	Kg
V_I	İnsülin Dağıtım Hacmi	0.12	L / kg
C_{bio}	Karbonhidratın emilme ve fizyolojik olarak aktif bir biçimde ortaya çıkma ölçüsü	0.8	-
V_G	Glikoz Dağıtım Hacmi	0.16	L / kg

Veri setindeki kişilerin vücut ağırlığı bilgisi yer almadığı için BW , ortalama sabit bir değer kabul edilmiştir. V_I , C_{bio} ve V_G değerleri için ise Hovorka ve arkadaşlarının kullandığı sabit değerler referans alınmıştır (Hovorka ve ark., 2004).

Bu çalışmanın asıl amacı parametre optimizasyonu yaparak, önemli parametreleri kişiye özgü hale getirmektir. Optimize edilecek parametreler, parametrelerin tanımları ve birimleri çizelge 3.5 te verilmiştir.

Çizelge 3. 5. Optimize edilecek parametreler

PARAMETRE	TANIM	BİRİM
$t_{max,I}$	İnsülinin maksimum etki zamanı	min
k_e	İnsülin eliminasyon hızı	1 / min
d	İnsülin etkisi gecikme süresi	Min
$t_{max,G}$	Glikozun maksimum emilim zamanı	Min
p_2	Doku glikoz alımı yeteneğinin kendiliğinden düşme oranı	1 / min
p_3	Doku glikoz alım yeteneğinde insüline bağımlı artış oranı	$\text{min}^{-2} (\mu\text{U})/(\text{mL})^{-1}$

3.3.3. Parametre Optimizasyonu

Optimizasyon, bir fonksiyonu maksimize ya da minimize etmek için değişkenlerin belirli bir aralıkta seçilip fonksiyona yerleştirilmesiyle, en uygun değişken değerlerinin elde edilmesidir. Her zaman için hedef, amaç fonksiyonu için en iyi sonucu bulmaktır. Bu yüzden optimizasyona, “En iyileme” de denir.

Bu çalışmada, uygulanan insülin ve alınan karbonhidratın kan glikoz düzeyi üzerindeki etkisini modelleyen yeni bir fizyolojik model tasarlanmıştır. Model, birçok parametre içermektedir ve bu parametreler; alınan karbonhidrat ve uygulanan insülin bilgisine bağlı olarak değeri değişen parametreler, sabit parametreler ve optimize edilecek parametreler olarak 3’e ayrılmıştır.

Optimize edilecek parametreler, fizyolojik modeli kişiye özgü hale getirecek parametrelerdir. Çünkü şu açıktır ki; insülinin maksimum etki zamanı, eliminasyon hızı, etkisinin gecikme süresi, glikozun maksimum emilim zamanı, doku glikoz alımı yeteneğinin kendiliğinden düşme oranı ve doku glikoz alım yeteneğinde insüline bağımlı artış oranı, herkes için aynı değildir. Bu parametrelerin kişiye özgü optimize edilmesi, kişisel bir model elde edilip daha doğru modelleme yapmayı sağlayacaktır.

Optimizasyon için, MATLAB Optimizasyon Araç Kutusu’ndan yararlanılmıştır. Çok değişkenli doğrusal olmayan kısıtlı problemlerin optimizasyonunda kullanılan fmincon algoritması kullanılmıştır. Tanımlanan eşitlik kısıtlarına, eşitsizlik kısıtlarına ve parametrelerin sınırlarına göre fonksiyonun minimum değerini bulmayı amaçlar. Minimize edilmek istenen, x ’e bağlı fonksiyon $f(x)$ için eşitlik kısıtları, eşitsizlik kısıtları ve parametre sınırları eşitlik (17) bloğunda gösterilmiştir. Eşitlik bloğunda; optimize edilecek parametreler x , bu parametrelerin; alt sınırları lb , üst sınırları ub , eşitlik kısıtları A_{eq} , B_{eq} , C_{eq} ve eşitsizlik kısıtları A , B , C ile gösterilmiştir.

$$A_{eq} * x = B_{eq} \quad (17)$$

$$C_{eq}(x) = 0$$

$$A * x \leq B$$

$$C(x) \leq 0$$

$$lb \leq x \leq ub$$

Bu algoritmada kullanılan x değerleri, yani optimize edilecek parametreler olan $t_{max,I}$, k_e , d , $t_{max,G}$, p_2 ve p_3 için alt ve üst sınırlar (lb ve ub belirlenmiştir, eşitlik ve eşitsizlik kısıtları (A_{eq} , B_{eq} , C_{eq} ve A , B , C) kullanılmamıştır. Parametreler için belirlenen alt ve üst sınırlara bağlı olarak minimize edilmek istenen amaç fonksiyonu $f(x)$ ise uygulanan insülin ve alınan karbonhidrat sonrası 5 saatlik zaman diliminde fizyolojik model çıkışı ve gerçekleşen CGM ölçümü arasındaki RMSE türünden hata değeridir. 5 saatlik zaman dilimindeki parçalarda optimizasyon yapılmasının nedeni, insülin ve glikoz emiliminin etkisinin 5 saat içerisinde bitmiş olacağının tahmin edilmesidir. Optimize edilecek parametreler için belirlenen alt ve üst sınırlar çizelge 3.6 da verilmiştir.

Çizelge 3. 6. Optimize edilecek parametrelerin alt ve üst sınırları

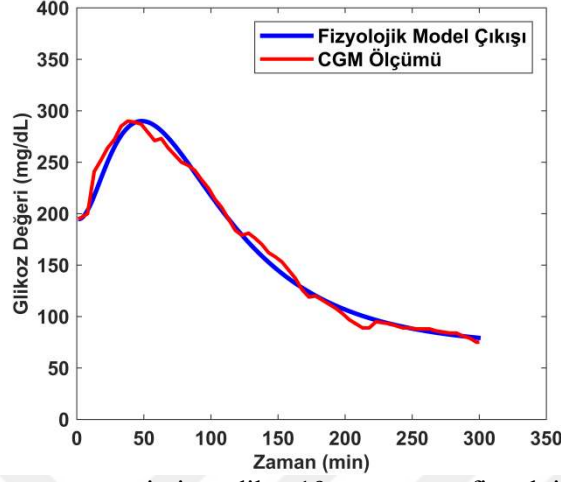
PARAMETRE	ALT SINIR	ÜST SINIR
$t_{max,I}$	30	90
k_e	0.01	0.5
d	5	15
$t_{max,G}$	15	60
p_2	10^{-4}	0.21
p_3	$7*10^{-5}$	$5.1*10^{-4}$

k_e , p_2 ve p_3 değerlerinin sınırları için Gallardo-Hernández ve arkadaşlarının (2019) yapmış olduğu çalışma referans alınmıştır. d ve $t_{max,I}$ parametrelerinin sınırları için 5-15 dakika gecikme ile etki göstermeye başlayıp,

30-90 dakika arasında maksimum etkisini gösteren Humalog ve Novalog insülinler göz önünde bulundurulmuştur (Konca ve Karakoç, 2010). $t_{max,G}$, parametresi için ise geniş bir aralık seçilmiştir.

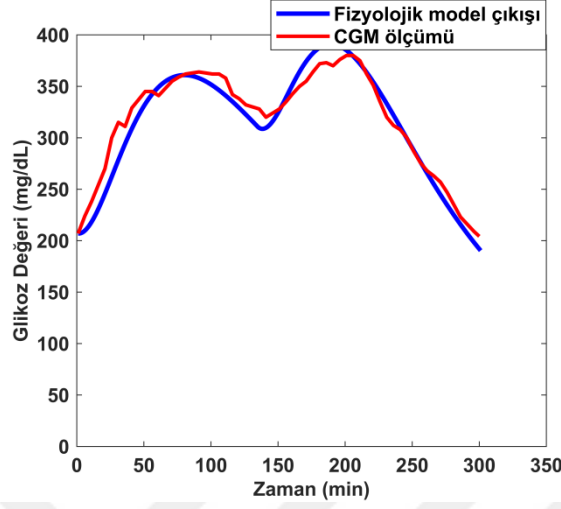
Veri setinde bulunan 6 kişinin eğitim verisinde hem CGM verisi hem de uygulanan insülin ve alınan karbonhidrat bilgisinin olduğu noktalar belirlenmiştir. Bu noktalardan sonraki 5 saatlik zaman diliminde bulunan veriler ayrıştırılmıştır. Ayrıştırılan parçalardan, CGM ölçümlerinde kopukluk olan parçalar atıldığında 559, 563, 570, 575, 588 ve 591 hastaları için sırasıyla 52, 40, 34, 84, 74 ve 38 tane 5 saatlik veri içeren parça elde edilmiştir. Elde edilen bu parçalar üzerinde Çizelge 3.6 da alt ve üst sınırları belirtilen 6 parametrenin, fmincon algoritması ile optimizasyonu gerçekleştirilmiştir.

Optimizasyon sonucunda elde edilen sonuçların bazıları örnek olarak gösterilmiştir. şekil 3.5 te, 559 hastasının optimizasyonu yapılan 52 parçası içerisinde 19. parçasında başlangıç anında 4,1 doz insülin uygulanması ve 36 gram karbonhidrat alınması sonucu ölçülen CGM değerleri ve optimize edilen parametrelerle elde edilen fizyolojik model çıkışı gösterilmiştir. CGM ölçümleri ve fizyolojik model çıkışı arasındaki fark RMSE cinsinden 6,99 mg/dL olarak bulunmuştur.



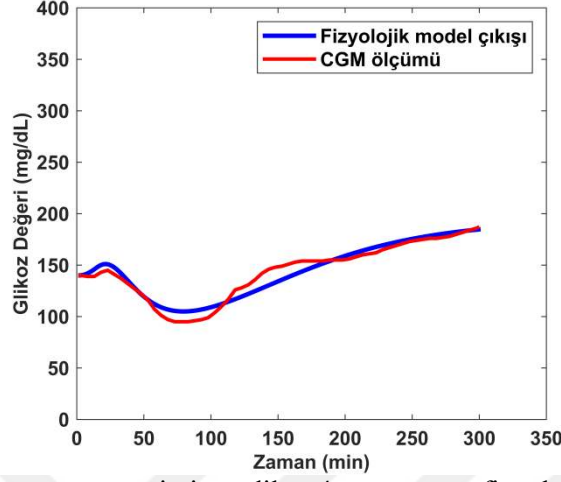
Şekil 3.5. 559 hastasının optimize edilen 19. parçasının fizyolojik model çıkışı ve CGM ölçümü karşılaştırması

Şekil 3.6 da örnek olarak, 559 hastasının optimizasyonu yapılan 52 parçası içerisinde 44. parçasında; başlangıç anında 5 doz insülin uygulanması ve 45 gram karbonhidrat alınması, 133. dakikada 6,6 doz insülin uygulanması ve 60 gram karbonhidrat alınması sonucu ölçülen CGM değerleri ve optimize edilen parametrelerle elde edilen fizyolojik model çıkışı gösterilmiştir. CGM ölçümleri ve fizyolojik model çıkışı arasındaki fark RMSE cinsinden 13,26 mg/dL olarak bulunmuştur.



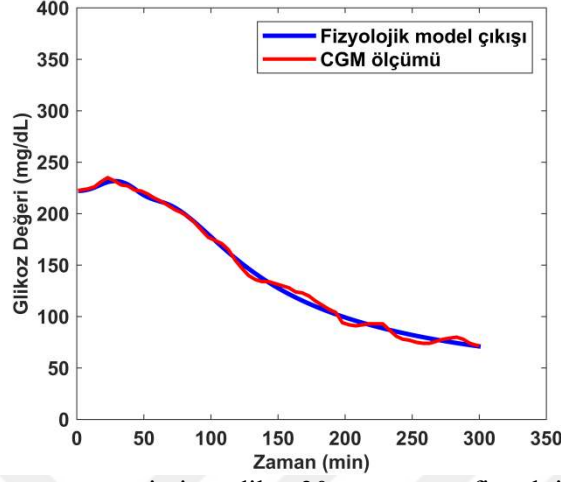
Şekil 3.6. 559 hastasının optimize edilen 44. parçasının fizyolojik model çıkışı ve CGM ölçümü karşılaştırması

Şekil 3.7 de ise 563 hastasının optimizasyonu yapılan 40 parçası içerisinde 4. Parçasında; başlangıç anında 12,5 doz insülin uygulanması ve 44 gram karbonhidrat alınması sonucu ölçülen CGM değerleri ve optimize edilen parametrelerle elde edilen fizyolojik model çıkışı gösterilmiştir. CGM ölçümleri ve fizyolojik model çıkışı arasındaki fark RMSE cinsinden 6,99 mg/dL olarak bulunmuştur.



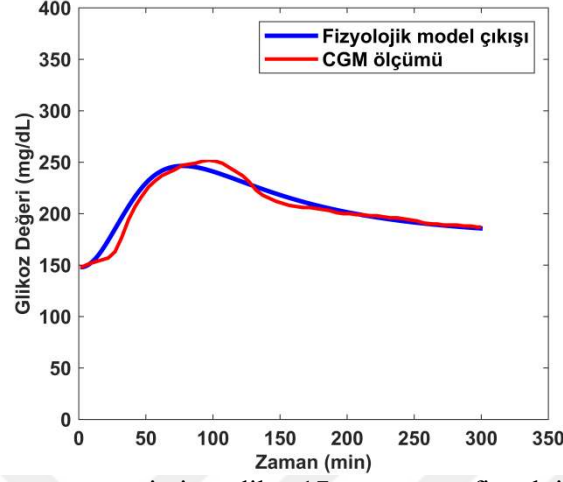
Şekil 3.7. 563 hastasının optimize edilen 4. parçasının fizyolojik model çıkışı ve CGM ölçümü karşılaştırması

563 hastasının optimizasyonu yapılan 40 parçası içerisinde 30. parçasında; başlangıç anında 12,8 doz insülin uygulanması ve 24 gram karbonhidrat alınması sonucu ölçülen CGM değerleri ve optimize edilen parametrelerle elde edilen fizyolojik model çıkışı şekil 3.8 de gösterilmiştir. CGM ölçümleri ve fizyolojik model çıkışı arasındaki fark RMSE cinsinden 3,65 mg/dL olarak bulunmuştur.



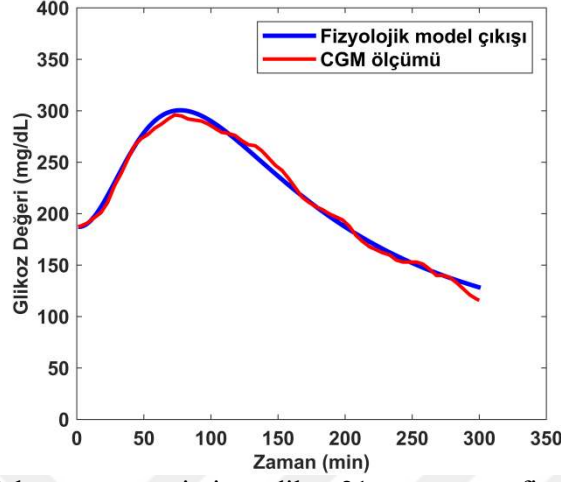
Şekil 3.8. 563 hastasının optimize edilen 30. parçasının fizyolojik model çıkışı ve CGM ölçümü karşılaştırması

Şekil 3.9 da, 570 hastasının optimizasyonu yapılan 34 parçası içerisinde 17. parçasında; başlangıç anında 5,4 doz insülin uygulanması ve 80 gram karbonhidrat alınmasının ardından 3. dakikada kare modda 30 dakika boyunca toplamda 5 doz insülin uygulanması sonucu ölçülen CGM değerleri ve optimize edilen parametrelerle elde edilen fizyolojik model çıkışı gösterilmiştir. CGM ölçümleri ve fizyolojik model çıkışı arasındaki fark RMSE cinsinden 6,65 mg/dL olarak bulunmuştur.



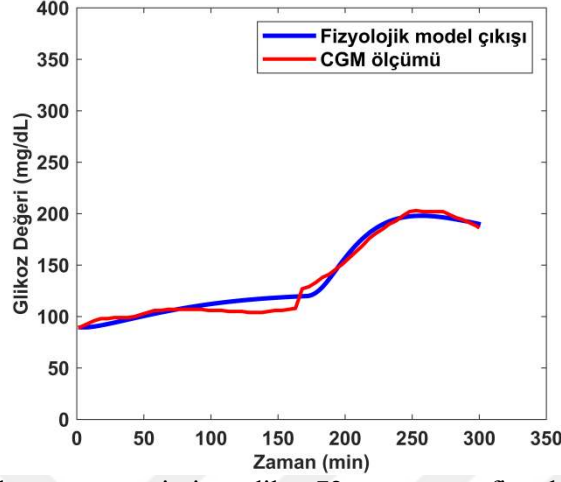
Şekil 3.9. 570 hastasının optimize edilen 17. parçasının fizyolojik model çıkışı ve CGM ölçümü karşılaştırması

Şekil 3.10 da ise, 570 hastasının optimizasyonu yapılan 34 parçası içerisinde 21. parçasında; başlangıç anında 6,9 doz insülin uygulanması ve 85 gram karbonhidrat alınması sonucu ölçülen CGM değerleri ve optimize edilen parametrelerle elde edilen fizyolojik model çıkışı gösterilmiştir. CGM ölçümleri ve fizyolojik model çıkışı arasındaki fark RMSE cinsinden 5,1 mg/dL olarak bulunmuştur.



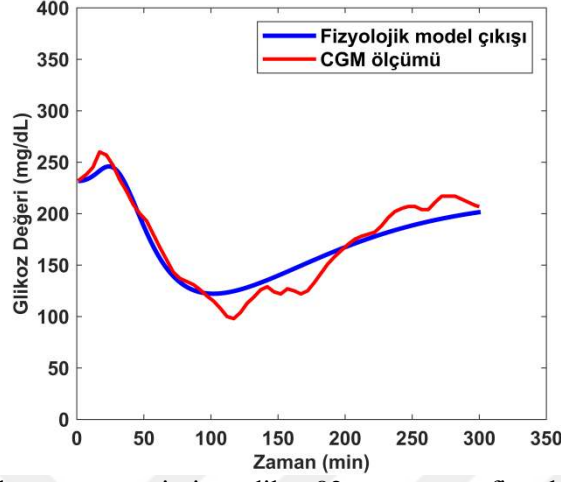
Şekil 3.10. 570 hastasının optimize edilen 21. parçasının fizyolojik model çıkışı ve CGM ölçümü karşılaştırması

575 hastasının optimizasyonu yapılan 84 parçası içerisinde 72. parçasında; başlangıç anında 0,9 doz insülin uygulanması ve 10 gram karbonhidrat alınması, 170. dakikada 7 doz insülin uygulanması ve 70 gram karbonhidrat alınması sonucu ölçülen CGM değerleri ve optimize edilen parametrelerle elde edilen fizyolojik model çıkışı Şekil 3.11 de gösterilmiştir. CGM ölçümleri ve fizyolojik model çıkışı arasındaki fark RMSE cinsinden 6,52 mg/dL olarak bulunmuştur.



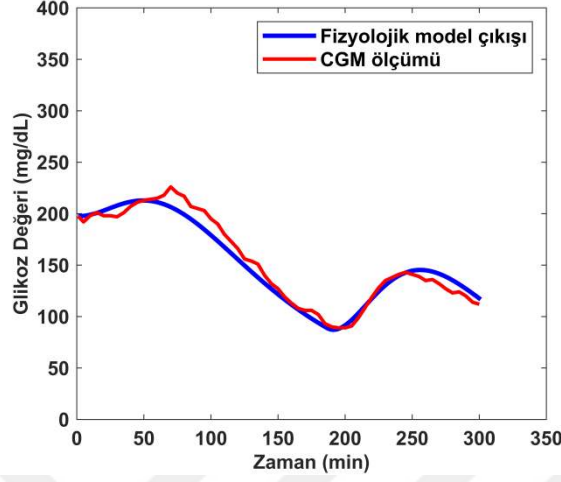
Şekil 3.11. 575 hastasının optimize edilen 72. parçasının fizyolojik model çıkışı ve CGM ölçümü karşılaştırması

Şekil 3.12 de, 575 hastasının optimizasyonu yapılan 84 parçası içerisinde 82. parçasında; başlangıç anında 6,6 doz insülin uygulanması ve 50 gram karbonhidrat alınması sonucu ölçülen CGM değerleri ve optimize edilen parametrelerle elde edilen fizyolojik model çıkışı gösterilmiştir. CGM ölçümleri ve fizyolojik model çıkışı arasındaki fark RMSE cinsinden 13,63 mg/dL olarak bulunmuştur.



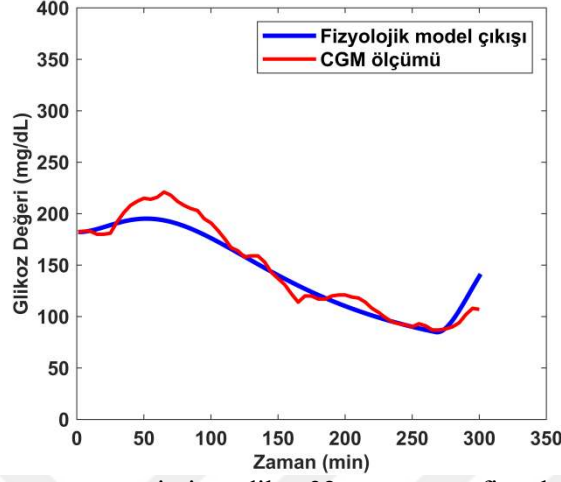
Şekil 3.12. 575 hastasının optimize edilen 82. parçasının fizyolojik model çıkışı ve CGM ölçümü karşılaştırması

Şekil 3.13 de ise, 588 hastasının optimizasyonu yapılan 74 parçası içerisinde 23. parçasında; başlangıç anında 4,4 doz insülin uygulanması ve 10 gram karbonhidrat alınması, 185. dakikada 6,4 doz insülin uygulanması ve 40 gram karbonhidrat alınması sonucu ölçülen CGM değerleri ve optimize edilen parametrelerle fizyolojik model çıkışı gösterilmiştir. CGM ölçümleri ve fizyolojik model çıkışı arasındaki fark RMSE cinsinden 8,61 mg/dL olarak bulunmuştur.



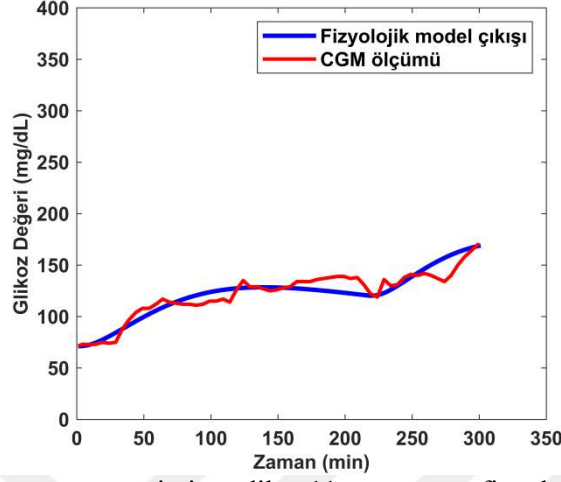
Şekil 3.13. 588 hastasının optimize edilen 23. parçasının fizyolojik model çıkışı ve CGM ölçümü karşılaştırması

Şekil 3.14 de, 588 hastasının optimizasyonu yapılan 74 parçası içerisinde 32. parçasında; başlangıç anında 2,7 doz insülin uygulanması ve 5 gram karbonhidrat alınması, 266. dakikada 4,35 doz insülin uygulanması ve 30 gram karbonhidrat alınması sonucu ölçülen CGM değerleri ve optimize edilen parametrelerle elde edilen fizyolojik model çıkışı gösterilmiştir. CGM ölçümleri ve fizyolojik model çıkışı arasındaki fark RMSE cinsinden 11,74 mg/dL olarak bulunmuştur.



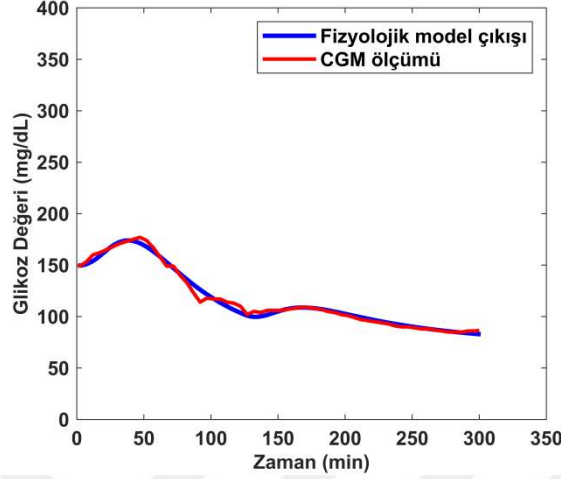
Şekil 3.14. 588 hastasının optimize edilen 32. parçasının fizyolojik model çıkışı ve CGM ölçümü karşılaştırması

591 hastasının optimizasyonu yapılan 38 parçası içerisinde 11. parçasında; başlangıç anında 1,9 doz insülin uygulanması ve 25 gram karbonhidrat alınması, 216. dakikada 2,1 doz insülin uygulanması ve 37 gram karbonhidrat alınması sonucu ölçülen CGM değerleri ve optimize edilen parametrelerle hesaplanan fizyolojik model çıkışı şekil 3.15 de gösterilmiştir. CGM ölçümleri ve fizyolojik model çıkışı arasındaki fark RMSE cinsinden 8,6 mg/dL olarak bulunmuştur.



Şekil 3.15. 591 hastasının optimize edilen 11. parçasının fizyolojik model çıkışı ve CGM ölçümü karşılaştırması

Şekil 3.16 da, 591 hastasının optimizasyonu yapılan 38 parçası içerisinde 36. parçasında; başlangıç anında 5,2 doz insülin uygulanması ve 44 gram karbonhidrat alınması, 124. dakikada 3,5 doz insülin uygulanması ve 36 gram karbonhidrat alınması sonucu ölçülen CGM değerleri ve optimize edilen parametrelerle hesaplanan fizyolojik model çıkışı gösterilmiştir. CGM ölçümleri ve fizyolojik model çıkışı arasındaki fark RMSE cinsinden 3,08 mg/dL olarak bulunmuştur.



Şekil 3.16. 591 hastasının optimize edilen 36. parçasının fizyolojik model çıkışı ve CGM ölçümü karşılaştırması

Veri setindeki 559, 563, 570, 575, 588 ve 591 numaralı hastaların her biri için, üzerinde optimizasyon yapılan parçaların sonuçları incelendi. Hastaların optimizasyonn yapılan parçalarındaki parametre değerlerinin birebir aynı olması beklenmiyordu. Çünkü insülinin emilim hızını; egzersiz, ortam ısısı ve vücut ısısı gibi, glikozun bağırsaklardan emilim hızını da; partikül boyutu, ağızda çiğneme süresi gibi çeşitli faktörler etkiler. Birden fazla parçaya optimizasyon yapmaktaki amaç hastanın glikoz ve insülin emilimi ile ilgili parametrelerinin ortalama hangi değerde olduğunu tespit etmektir.

Parçaların, optimize edilen parametrelerle hesaplanan fizyolojik model çıkışları ve ölçülen CGM değerleri arasındaki RMSE değerlerinin çoğunun 15 mg/dL'den düşük olduğu görüldü. Kalan parçaların RMSE değerlerinin 15 mg/dL'den dikkat çekici derecede yüksek olduğu gözlemlendi. Bunun nedeninin de yanlış veya eksik girilen insülin ve karbonhidrat verileri olduğu düşünüldü. RMSE için 15 mg/dL eşik olarak seçildi ve optimizasyon sonucu elde edilen parametrelerle hesaplanan fizyolojik model çıkışları ve ölçülen CGM değerleri arasındaki RMSE değeri 15 mg/dL'nin üzerinde olan parçaların, optimize edilmiş

parametre değerleri dikkate alınmadı. Optimizasyon sonucu elde edilen parametrelerle hesaplanan fizyolojik model çıkışları ve ölçülen CGM değerleri arasındaki RMSE değeri 15 mg/dL'nin altında olan parçaların parametrelerinin ortalama değeri alındı, böylelikle hastaların insülin ve glikoz emilimi parametrelerinin ortalama hangi değerlerde seyrettiği bulunmuş oldu.

Kişilerin bu işlemler sonucu elde edilen, optimize edilmiş parametre değerlerinin ortalaması çizelge 3.7 de verilmiştir.

Çizelge 3.7. Optimize edilmiş parametre değerlerinin ortalaması

HASTA	k_e	p_2	p_3	$t_{max,G}$	d	$t_{max,I}$
559	0,4230	0,1379	0,00023	47	9	57
563	0,4467	0,1706	0,00011	53	9	53
570	0,4838	0,2057	0,00025	60	8	56
575	0,4388	0,1471	0,00027	50	8	58
588	0,4651	0,1267	0,00011	46	11	69
591	0,4394	0,1612	0,00027	51	9	64

3.4. Özellik Seçimi

Geçmiş CGM verisinin, ileri zamandaki glikoz değerleri ile ilgili önemli bilgiler barındırdığı ve ileri zaman kan glikoz değeri tahmini için özellik olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

CGM verisinin kaç dakikalık geçmişinin kan glikoz değeri tahmini için özellik olarak kullanılacağına karar verilmesinde; iki değişken arasındaki ilişkinin kuvvetini ve yönünü belirlemede kullanılan ve değişkenlerde meydana gelen değişimlerin birbirleri üzerinde etki gösterip göstermediklerinin bilgisini veren, ikili (basit) korelasyondan yararlanılmıştır.

Korelasyon analizi sonucunda, değişkenler arasındaki ilişkiyi yorumlamayı sağlayan bir değer olan Pearson korelasyon katsayısı (r) elde edilir. Pearson

korelasyon katsayısı eşitlik (18)'de gösterildiği gibi hesaplanır (Zou ve ark., 2003). A ve B değişkenler iken, $\bar{A}$ ve $\bar{B}$, A_i ve B_i değişken değerlerinin ortalamasıdır.

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (A_i - \bar{A})(B_i - \bar{B})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (A_i - \bar{A})^2 \sum_{i=1}^n (B_i - \bar{B})^2}} \quad (18)$$

-1 ile +1 arasında değerler alan korelasyon katsayısının; mutlak değeri (0-1 arası) değişkenler arası ilişkinin kuvvetini gösterirken, işareti (+,-) değişkenlerin ilişkisinin aynı yönde olup olmadığını belirtir. Korelasyon katsayısının; 0 olması değişkenler arasında hiç ilişki olmadığını, 1 olması değişkenlerin birbiriyle mükemmel ilişkili olduğunu gösterir. Korelasyon katsayısına göre değişkenler arasındaki ilişkinin kuvvetinin nasıl yorumlandığı çizelge 3.8 de gösterilmiştir (Zou ve ark., 2003).

Çizelge 3.8. Korelasyon katsayısına göre değişkenler arasındaki ilişkinin kuvvetinin yorumlanması

$ r < 0,2$	Çok zayıf ilişki, ilişki yok
$0,2 \leq r < 0,4$	Zayıf ilişki
$0,4 \leq r < 0,6$	Orta ilişki
$0,6 \leq r < 0,8$	Yüksek ilişki
$ r \geq 0,8$	Çok yüksek ilişki

30 ve 60 dakika sonraki glikoz değerleri ile geçmiş glikoz değerleri arasındaki korelasyon katsayıları incelenmiştir. Veri setindeki 6 hasta için 30 dakika sonraki glikoz değeri (CGM(t+6)) ile geçmiş glikoz değerleri arasındaki korelasyon katsayıları çizelge 3.9 da verilmiştir.

Çizelge 3.9. 30 dakika sonraki glikoz değeri (CGM(t+6)) ile geçmiş glikoz değerleri arasındaki korelasyon katsayıları

	#559	#563	#570	#575	#588	#591	Ortalama
CGM(t-11)	0.61	0.62	0.80	0.56	0.62	0.57	0.63
CGM(t-10)	0.64	0.65	0.81	0.60	0.64	0.60	0.66
CGM(t-9)	0.67	0.68	0.83	0.62	0.66	0.62	0.68
CGM(t-8)	0.70	0.71	0.84	0.66	0.68	0.65	0.71
CGM(t-7)	0.73	0.73	0.86	0.69	0.71	0.68	0.73
CGM(t-6)	0.76	0.76	0.87	0.72	0.73	0.71	0.76
CGM(t-5)	0.78	0.79	0.88	0.75	0.75	0.74	0.78
CGM(t-4)	0.81	0.82	0.90	0.79	0.78	0.77	0.81
CGM(t-3)	0.84	0.84	0.91	0.82	0.80	0.80	0.84
CGM(t-2)	0.86	0.87	0.92	0.85	0.83	0.82	0.86
CGM(t-1)	0.89	0.89	0.94	0.88	0.86	0.85	0.89
CGM(t)	0.91	0.92	0.95	0.90	0.88	0.88	0.91

Veri setindeki 6 hasta için 60 dakika sonraki glikoz değeri (CGM(t+12)) ile geçmiş glikoz değerleri arasındaki korelasyon katsayıları ise çizelge 3.10 da verilmiştir.

Çizelge 3.10. 60 dakika sonraki glikoz değeri (CGM(t+12)) ile geçmiş glikoz değerleri arasındaki korelasyon katsayıları

	#559	#563	#570	#575	#588	#591	Ortalama
CGM(t-11)	0.45	0.47	0.7	0.38	0.5	0.45	0.49
CGM(t-10)	0.48	0.5	0.71	0.40	0.52	0.47	0.51
CGM(t-9)	0.51	0.52	0.73	0.43	0.54	0.49	0.54
CGM(t-8)	0.53	0.55	0.75	0.46	0.56	0.51	0.56
CGM(t-7)	0.56	0.57	0.76	0.5	0.58	0.53	0.58
CGM(t-6)	0.59	0.6	0.78	0.53	0.6	0.55	0.61
CGM(t-5)	0.61	0.62	0.8	0.56	0.62	0.58	0.63
CGM(t-4)	0.64	0.65	0.81	0.6	0.64	0.6	0.66
CGM(t-3)	0.67	0.68	0.83	0.62	0.66	0.62	0.68
CGM(t-2)	0.7	0.71	0.84	0.66	0.68	0.65	0.71
CGM(t-1)	0.73	0.73	0.86	0.69	0.71	0.68	0.73
CGM(t)	0.76	0.76	0.87	0.72	0.73	0.71	0.76

6 hasta için korelasyon katsayılarının ortalamaları incelendiğinde; 30 dakika sonraki kan glikoz değerleriyle çok yüksek ilişkili ve 60 dakika sonraki kan glikoz değerleriyle yüksek ilişkili olan son 20 dakikadaki glikoz değerlerinin (CGM(t-4) ile CGM(t) arası), kan glikoz değeri tahmininde özellik olarak kullanılmasına karar verilmiştir.

Geçmiş CGM verilerine ek olarak, uygulanan insülinin ve alınan karbonhidratın kan glikoz değeri üzerindeki etkisini de dahil etmek için; eşitlik (12) bloğunda gösterildiği gibi hesaplanan plazma insülin konsantrasyonu ($I(t)$) ve eşitlik (14) bloğunda gösterildiği gibi hesaplanan glikozun bağırsaktan emilim oranı ($Ra(t)$) verileri de özellik olarak kullanılmıştır.

$I(t)$ ve $Ra(t)$ değerlerinin hesabında, Çizelge 3.6 da verilen, parametre optimizasyonu sonucu elde edilen kişiye özel parametre değerleri kullanılmıştır.

3.5. Tahmin Modelleri

Kan glikoz değeri tahmini için; yapay sinir ağı (YSA) ve uzun kısa-süreli bellek (LSTM) yöntemlerinin sonuçları incelenmiştir. Tahmin modelleri alt başlıklarda detaylandırılmıştır.

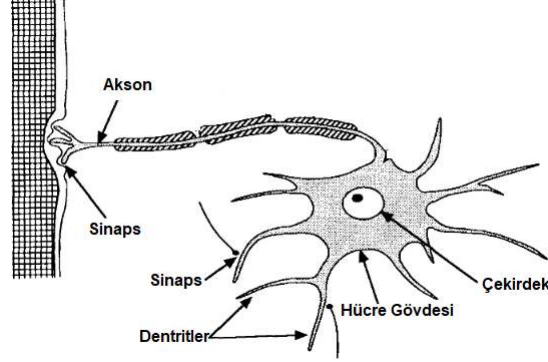
3.5.1. Yapay Sinir Ağı Modeli

Beynin çalışma prensibini mimik ederek çalışan yapay sinir ağları, en çok ilgi gösterilen yapay zeka yöntemlerinden biridir ve insan beyninin en önemli özelliği olan öğrenme işlevini gerçekleştirir (Ardıç, 2015). Eksik bilgi ile de işlev gösterebilen, hata toleransına sahip, doğrusal olmayan yapıların analizinde ve modellenmesinde oldukça başarılı olan bu yöntemin; hayatın neredeyse her alanında uygulamalarını görmek mümkündür (Öztemel, 2003).

Biyolojik sinir sistemi göz önünde bulundurularak geliştirilmiştir. Bir biyolojik sinir hücresi, 4 temel kısımdan oluşur:

1. Gövde
2. Akson
3. Çok sayıda sinir ucu (dendrit)
4. Akson ile diğer sinir hücreleri arasındaki uzantılar (sinaps)

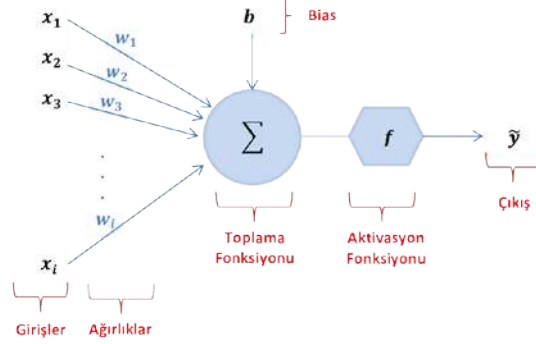
Dendritler, gelen sinyalleri hücre gövdesinde bulunan çekirdeğe; çekirdek de dendritlerden gelen sinyalleri toplayarak aksona iletir. Toplanan sinyaller, akson tarafından işlenerek sinapslara gönderilir. Sinapslar da üretilen yeni sinyalleri, diğer sinir hücrelerine iletmekten sorumludur (Ardıç, 2015; Öztemel, 2003). Biyolojik sinir hücresinin yapısı, şekil 3.17 de gösterilmiştir.



Şekil 3.17. Biyolojik sinir hücresinin yapısı (Freeman ve Skapura, 1991)

Biyolojik sinir hücresinin simüle edilmesiyle elde edilen yapay sinir hücresi (nöron) ise işlevini yerine getirirken şunlar gerçekleşir:

Diğer nöronlardan veya dış ortamdan gelen bilgiler yani girişler (x), girişlerin çıkışa etkisini belirleyen ağırlıklar (w) ile nörona bağlanır. Her nöronun, girişlerin toplamının 0 olmasını engelleyen sabit bir bias (b) girişi vardır. Toplama fonksiyonu; girişler ve ilgili girişlere ait ağırlıkların çarpımını içeren işlemle net giriş hesaplar. Aktivasyon fonksiyonuna giren net giriş ile net çıkış ($\tilde{y}$) yani nöronun çıkışı elde edilir. Çeşitli toplama (toplam, maksimum, minimum, çarpım, kümülatif toplam vb.) ve aktivasyon fonksiyonları (lineer, adım, sigmoid, eşik değer, sinüs, hiperbolik tanjant sigmoid vb.) mevcuttur (Ardıç, 2015). Bir yapay sinir hücresinin (nöron) matematiksel yapısı, şekil 3.18 de gösterildiği gibidir.



Şekil 3.18. Yapay sinir hücresinin matematiksel yapısı

Net çıkışın yani nöronun çıkışının ($\tilde{y}$); girişlere (x), ağırlıklara (w), bias değerlerine (b) ve aktivasyon fonksiyonuna (f) bağlı olarak hesaplanması, eşitlik (19)'da gösterilmiştir.

$$\tilde{y} = f(w * x + b) \quad (19)$$

Yapay sinir hücresinin yapısında bulunan elemanların, biyolojik sinir hücresinde bulunanlarla eşleştirilmesi çizelge 3.11 de verilmiştir.

Çizelge 3.11. Yapay sinir hücresinin yapısında bulunan elemanların, biyolojik sinir hücresinde bulunanlarla eşleştirilmesi

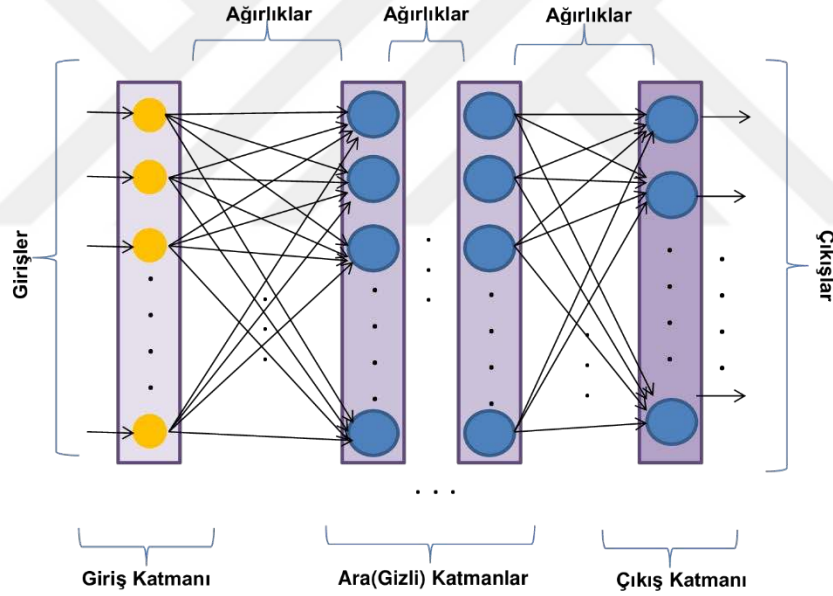
Biyolojik sinir hücresi	Yapay sinir hücresi
Dentrit	Toplama Fonksiyonu
Sinaps	Ağırlıklar
Çekirdek	Aktivasyon Fonksiyonu
Akson	Çıkış

YSA, birbirine bağlı yapay sinir hücrelerinden oluşur. Bu yapay sinir hücreleri arasındaki her bağlantının sahip olduğu ağırlıklarda bilgi saklıdır ve bilgi, ağa yayılmış şekilde bulunur.

Yapay sinir ağlarının en yaygın kullanıma sahip türü, çok katmanlı ağlardır. Çok katmanlı ağlarda; yapay sinir hücreleri, paralel 3 katmanda bir araya gelerek yapay sinir ağını oluşturur. Bunlar;

- Dışardan gelen bilgileri alan giriş katmanı,
- Giriş katmanından gelen bilgileri işleyen ara (gizli) katmanlar ve
- Ara katmandan gelen bilgileri işleyerek ağın çıkışını üreten çıkış katmanıdır (Öztemel, 2003).

Çok katmanlı yapay sinir ağının mimarisi, şekil 3.19 da gösterilmiştir.



Şekil 3.19. Çok katmanlı yapay sinir ağının mimarisi

Problem için kullanılacak özellik kadar, giriş düğümü bulunur. Giriş ve çıkış katmanları arasında kaç tane ara katman olacağı ve bu ara katmanlarda kaç tane nöron olacağı ile ilgili bir standart yoktur, probleme göre deneme yanılma

yoluyla belirlenir. Giriş katmanındaki nöronlar ara katmandaki nöronlara, ara katmandaki nöronlar da çıkış katmanındaki nöronlara bağlıdır ve bilgi akışı giriş katmanından, çıkış katmanına doğrudur (Öztemel, 2003).

YSA'nın eğitimi sırasında; hem girişler, hem de o girişler için oluşan çıkışlar ağa sunulur. Öğrenme, eğitim sırasında ağın ürettiği çıkışlar ile üretmesi gereken (beklenen) çıkışlar arasındaki farkı (hatanın) ağın ağırlıklarına dağıtarak zaman içinde bu farkın en aza indirgenmesini temel alan delta kuralı ile yapılır (Ardıç, 2015). Öğrenme esnasında öncelikle girdiler ağa sunulur ve bu girdilere karışıklık gelen çıkışlar üretilir. Buna ileri doğru hesaplama denir. Daha sonra ağın ürettiği çıkış ile olması gereken (beklenen) çıkış karşılaştırılır ve aralarındaki fark yani hata, geriye doğru yayılarak ağırlıklar değiştirilir. Bu işleme de geriye doğru hesaplama denmektedir (Öztemel, 2003).

Ağın eğitimi tamamlandıktan sonra eğitim sırasında kullanılmayan örneklerle karşı ağın ürettiği sonuçlara bakılır. Ağ, eğitim sırasında görmediği örneklerle göre de doğru sonuçlar üretiyorsa performansı iyidir yani olayı öğrenmiştir denilir (Öztemel, 2003).

Bu çalışmada; Levenberg Marquardt geri yayılım algoritması ile eğitilen ileri beslemeli çok katmanlı YSA modeli, kan glikoz değeri tahmini gerçekleştirmek amacıyla kullanılmıştır. Kullanılan YSA'nın parametreleri, çizelge 3.12 de verilmiştir.

Çizelge 3.12. Kullanılan yapay sinir ağının parametreleri

Eğitim Algoritması	Levenberg Marquardt
Performans Fonksiyonu	Ortalama Karesel Hata (MSE)
Girişlerin Sayısı	7
Gizli Katman Sayısı	1
Gizli Katman Nöron Sayısı	5
Gizli Katman Aktivasyon Fonksiyonu	Hiperbolik Tanjant Sigmoid
Çıkış Katmanı Nöron Sayısı	1
Çıkış Katmanı Aktivasyon Fonksiyonu	Lineer

30 ve 60 dakikalık tahmin ufukları için aynı mimariye sahip iki ayrı YSA, MATLAB Sinir Ağları Araç Kutusu kullanılarak oluşturulmuştur. Ağların girişleri hazırlanırken; CGM verilerindeki 1 saatten az boşluklar lineer interpolasyon ile doldurulmuştur ve parametre optimizasyonu yapılarak elde edilen kişiye özel parametrelerle, plazma insülin konsantrasyonu (I) ve glikoz emilim oranı (Ra) bilgileri elde edilmiştir.

CGM, insülin emilimi ve karbonhidrat emilimi verilerini içeren 7 tane giriş belirlenmiştir. Denemeler sonucunda, tek ara (gizli) katman ve bu gizli katmanda 5 nöron kullanılmasına karar verilmiştir. 30 dakikalık tahmin ufku için çıkış, 30 ve 60 dakika içerisindeki kan glikoz değerinin değişimidir. Tahmin edilen bu değişim, 30 ve 60 dakika önce ölçülen CGM değerine eklenince; 30 ve 60 dakikalık tahmin ufkundaki glikoz değerlerinin tahmini yapılmış olur.

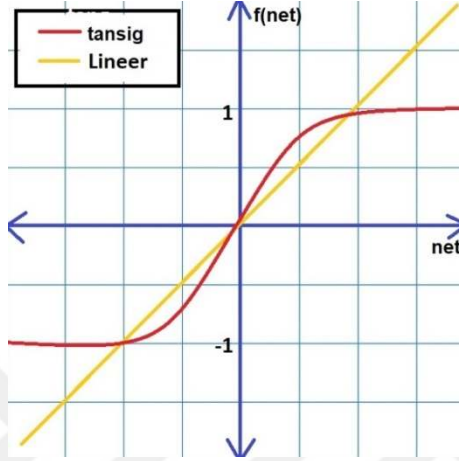
Ara katmandaki nöronlarda hiperbolik tanjant sigmoid (tansig), çıkış katmanındaki nöronda lineer aktivasyon fonksiyonu kullanılmıştır. Ağdaki nöronlarda kullanılan toplama fonksiyonu sonucu elde edilen net giriş (net), bias (b) değerine ek olarak girişlerle (x), girişlerin sahip olduğu ağırlıkların (w) çarpılıp toplanmasıyla, eşitlik (20)'de gösterildiği gibi hesaplanır. Ara katmanda kullanılan hiperbolik tanjant sigmoid aktivasyon fonksiyonu (f_1) eşitlik (21)'de ve lineer aktivasyon fonksiyonu (f_2) da eşitlik (22)'deki gibi eşitlik (20)'de hesaplanan net 'e bağlı olarak hesaplanır.

$$net = (\sum_{i=1}^n x_i w_i) + b \quad (20)$$

$$f_1(net) = \frac{e^{net} + e^{-net}}{e^{net} - e^{-net}} \quad (21)$$

$$f_2(net) = net \quad (22)$$

Lineer ve hiperbolik tanjant sigmoid (tansig) aktivasyon fonksiyonlarının grafikleri şekil 3.20 de gösterilmiştir.



Şekil 3.20. Lineer ve hiperbolik tanjant sigmoid aktivasyon fonksiyonlarının grafikleri

Eğitim ölçüt değeri, ortalama karesel hata (MSE) ile hesaplanmıştır. n , örnek sayısını; y , istenen (beklenen) çıkışı; $\tilde{y}$, tahmin edilen çıkışı temsil ederken MSE eşitlik (23)'te gösterildiği gibi hesaplanır (Wang ve Bovik, 2009):

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n (y_k - \tilde{y}_k)^2 \quad (23)$$

Ağın eğitimi yüksek hız ve kararlılık sağlayan Levenberg-Marquardt geri yayılım algoritması ile yapılmıştır. Levenberg-Marquardt algoritması, doğrusal olmayan sistemlerin çözümü için en sık kullanılan en küçük kareler yöntemidir. Ağ hatalarının (e), ağırlıklara göre birinci dereceden türevi olan, eşitlik (24)'deki gibi hesaplanan Jacobian matrisine (J) ve Marquardt parametresine (μ) bağlı olarak eşitlik (25)'de gösterildiği şekilde ağırlıkları (w) günceller ve hatayı minimize eder (Kılıç, 2015). Marquardt parametresi (μ), skaler bir değişkendir ve başlangıçta

0.001 olarak belirlenmiştir. Uygun ağırlık değerleri bulunana kadar; eski ağırlık değeri güncellenen yeni ağırlık değerinden küçükse μ , 10 kat arttırılmış; büyükse μ , 10 kat azaltılmıştır.

$$J(t) = \frac{\partial e(t)}{\partial w(t-1)} \quad (24)$$

$$w(t+1) = w(t) - [J^T(t)J(t) + \mu I]^{-1} J^T(t)e(t) \quad (25)$$

CGM verilerinin sensörden kaynaklı gürültüye sahip olabileceği düşünüülerek, CGM verisi üzerinde çeşitli filtreleme işlemleri uygulanarak bunun tahmine etkisi incelenmiştir. Özellik olarak kullanılan CGM verisi üzerinde yapılan filtreleme işlemine göre;

- Filtrelenmemiş CGM verisinin kullanıldığı YSA,
- Butterworth sonsuz dürtü yanıtı (IIR) alçak geçiren filtre ile filtrelenmiş CGM verisinin kullanıldığı YSA modeli ve
- Kalman filtresiyle filtrelenmiş CGM verisinin kullanıldığı YSA modeli

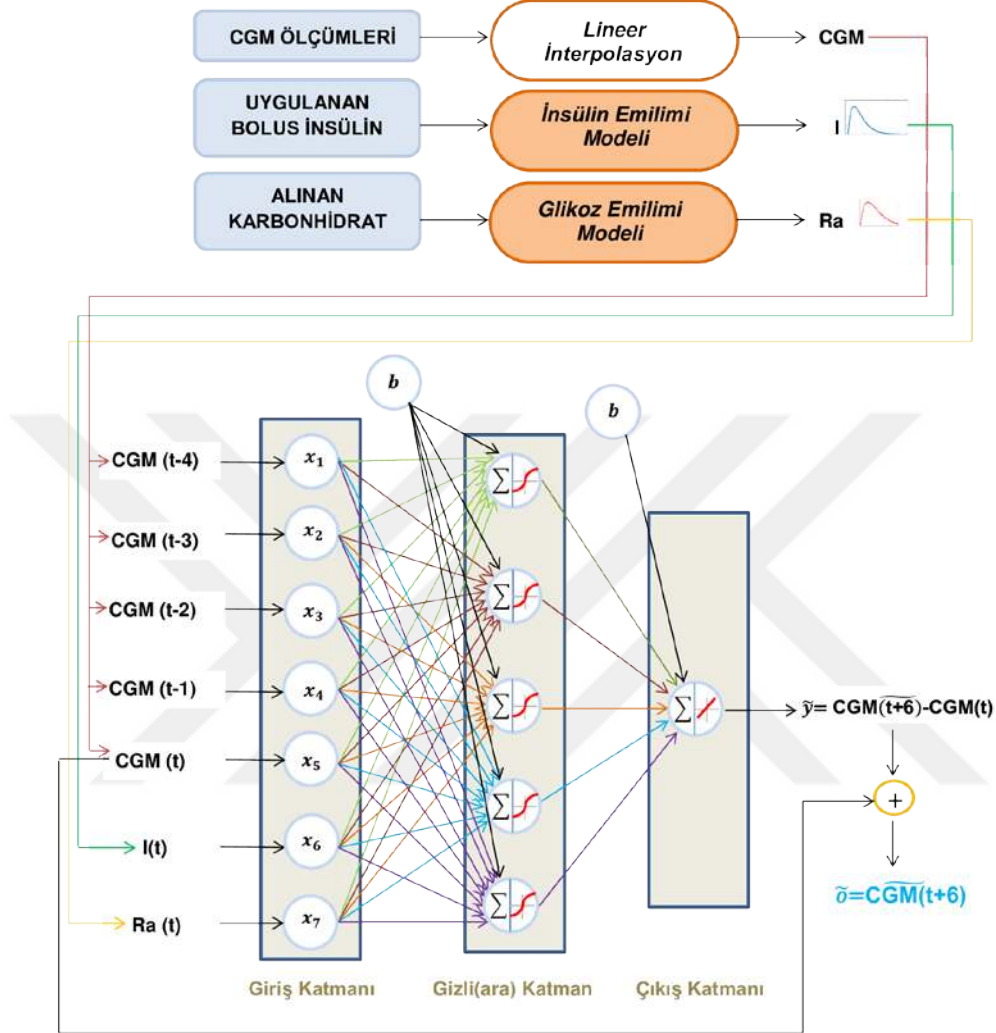
olmak üzere aynı mimaride 3 adet YSA modeli tasarlanmıştır. Bunlar alt başlıklarda detaylandırılmıştır.

3.5.1.1. Filtrelenmemiş CGM Verisinin Kullanıldığı YSA Modeli

1 saatten (12 veri noktası) az boşlukların lineer interpolasyon ile doldurulmuş olduğu CGM verisi üzerinde hiçbir filtreleme işlemi uygulanmamıştır ve parametre optimizasyonu yapılarak elde edilen kişiye özel parametrelerle tasarlanmış olan yeni fizyolojik model üzerinden plazma insülin konsantrasyonu (I) ve glikoz emilim oranı (Ra) bilgileri elde edilmiştir.

YSA'nın girişi $CGM(t-4)$, $CGM(t-3)$, $CGM(t-2)$, $CGM(t-1)$, $CGM(t)$, $I(t)$ ve $Ra(t)$ olarak 7 tanedir. 30 dakikalık tahmin ufku için çıkış;

$CGM(t + 6) - CGM(t)$, 60 dakikalık tahmin ufku için çıkış $CGM(t + 12) - CGM(t)$ 'dir, yani YSA; 30 ve 60 dakika içerisindeki kan glikoz değerinin değişimini tahmin eder. Tahmin etmiş olduğu bu değişimi, 30 ve 60 dakika önce ölçülen CGM değerine ekleyince; 30 ve 60 dakikalık tahmin ufuklarındaki glikoz değerleri tahmin edilmiş olur. 30 dakikalık tahmin ufku için $CGM(t - 4)$ ile $CGM(t)$ arası ve $CGM(t + 6)$ verilerinde, 60 dakikalık tahmin ufku için $CGM(t - 4)$ ile $CGM(t)$ arası ve $CGM(t + 12)$ verilerinde ölçüm kopukluğu olan ve interpolasyonla doldurulamamış veri noktaları varsa tahmin yapılmamıştır. 30 dakikalık tahmin ufku için filtrelenmemiş CGM verilerinin kullanıldığı yapay sinir ağı tahmin modeli şekil 3.21 de gösterilmiştir.



Şekil 3.21. 30 Dakikalık Tahmin Ufku İçin Filtrelenmemiş CGM Verilerinin Kullanıldığı Yapay Sinir Ağı Tahmin Modeli

60 dakikalık tahmin ufku için tahmin modeli, şekil 3.21 de gösterilen yapıda; YSA modelinin çıkışının ($\hat{y}$), $CGM(t + 12) - CGM(t)$ (gelecekteki 60 dakika içerisindeki glikoz konsantrasyonunun değişiminin tahmini); yapılan tahminin($\hat{\sigma}$), $\widehat{CGM}(t + 12)$ 'ya (60 dakika sonraki glikoz konsantrasyonunun tahminine) eşit olacak şekilde güncellenmiş halidir.

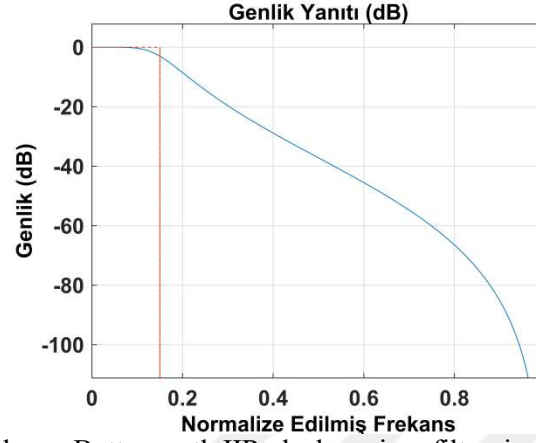
3.5.1.2. Butterworth IIR Alçak Geçiren Filtre İle Filtrelenmiş CGM Verisinin Kullanıldığı YSA Modeli

CGM verilerindeki sensörden kaynaklı yüksek frekans içeriğini, yani gürültüyü zayıflatmak için analog prototipleme yapılarak klasik IIR alçak geçiren filtre kullanılmıştır. Kullanılan alçak geçiren IIR filtrenin analog prototiplemesi için Butterworth metodu kullanılmıştır. Öncelikle Butterworth metodu ile analog olarak tasarlanan filtrenin dijital karşılığı elde edilip CGM sinyalleri bu dijital filtre ile filtrelenmiştir.

Eğitim verisi, ileri yönde filtrelediği veriyi tersine çevirerek tekrar filtreden geçiren sıfır fazlı dijital filtreleme ile filtrelenmiştir. Sıfır fazlı filtrelemede, zaman gecikmesi olmaz. Test verisi için ise gerçek zamanlı filtreleme yapılmıştır. Çünkü tahmin yaparken elimizde sadece o ana kadar olan CGM verileri mevcut olacaktır ve ileri zamandaki CGM verileri olmadığında sıfır fazlı filtrelemenin bir anlamı olmayacaktır. Alçak geçiren IIR filtre gerçek zamanlı olarak, eşitlik (26)'daki gibi uygulanır (Karaboğa, 2005). Eşitlik (26)'daki x , filtrelenmemiş sinyal; $\bar{y}$, filtrelenmiş sinyal; N , filtre derecesini; a ve b Butterworth metodu ile elde edilen filtre katsayılarını gösterir.

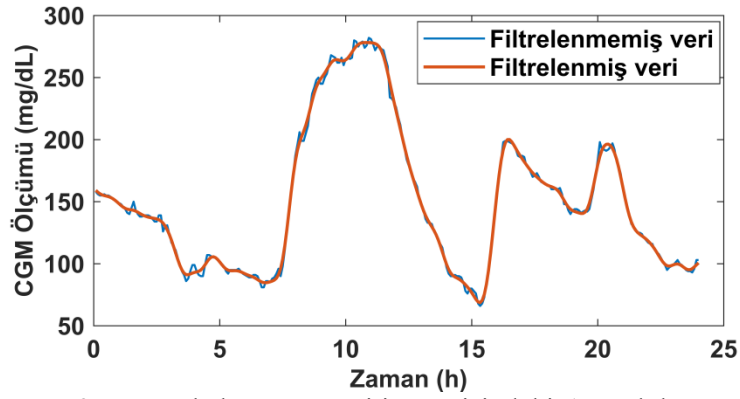
$$\bar{y}(n) = \sum_{k=1}^N b_k x(n-k) - \sum_{k=1}^N a_k \bar{y}(n-k) \quad (26)$$

Eşitlikte de görüldüğü gibi, IIR filtrelemede önceden filtrelenmiş sinyal, yeni filtrelenecek sinyal üzerindeki filtrelemeyi a katsayılarına bağlı olarak etkiler. Filtre derecesi(N) 3, genliğin 3 dB düştüğü normalize edilmiş frekans 0,15 olarak belirlenerek Butterworth filtre katsayıları elde edilmiştir ve bu katsayılarla eğitimde kullanılan CGM verisi, sıfır fazlı dijital filtreleme; testte kullanılan CGM verisi, gerçek zamanlı filtreleme ile filtrelenmiştir. Tasarlanan Butterworth IIR alçak geçiren filtrenin genlik yanıtı şekil 3.22 de gösterildiği gibidir.

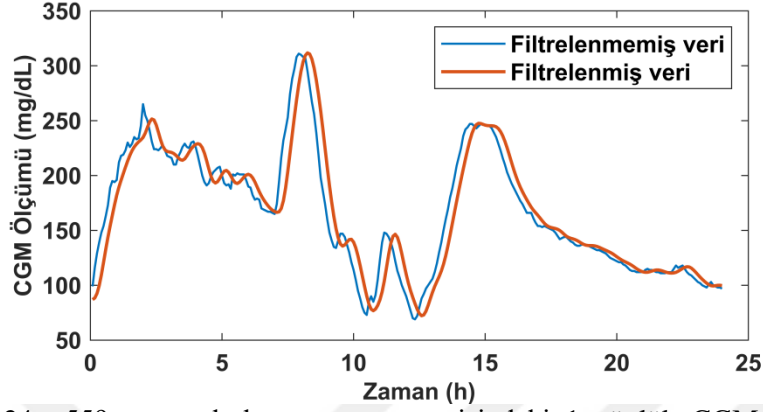


Şekil 3.22. Tasarlanan Butterworth IIR alçak geçiren filtrenin genlik yanıtı

559 numaralı hastanın; eğitim verisindeki 1 günlük CGM verilerinin sıfır fazlı Butterworth IIR alçak geçiren filtre ile filtrelenmesi sonucu şekil 3.23 te, test verisindeki 1 günlük CGM verilerinin gerçek zamanlı Butterworth IIR alçak geçiren filtre ile filtrelenmesi sonucu, şekil 3.24 te gösterilmiştir.



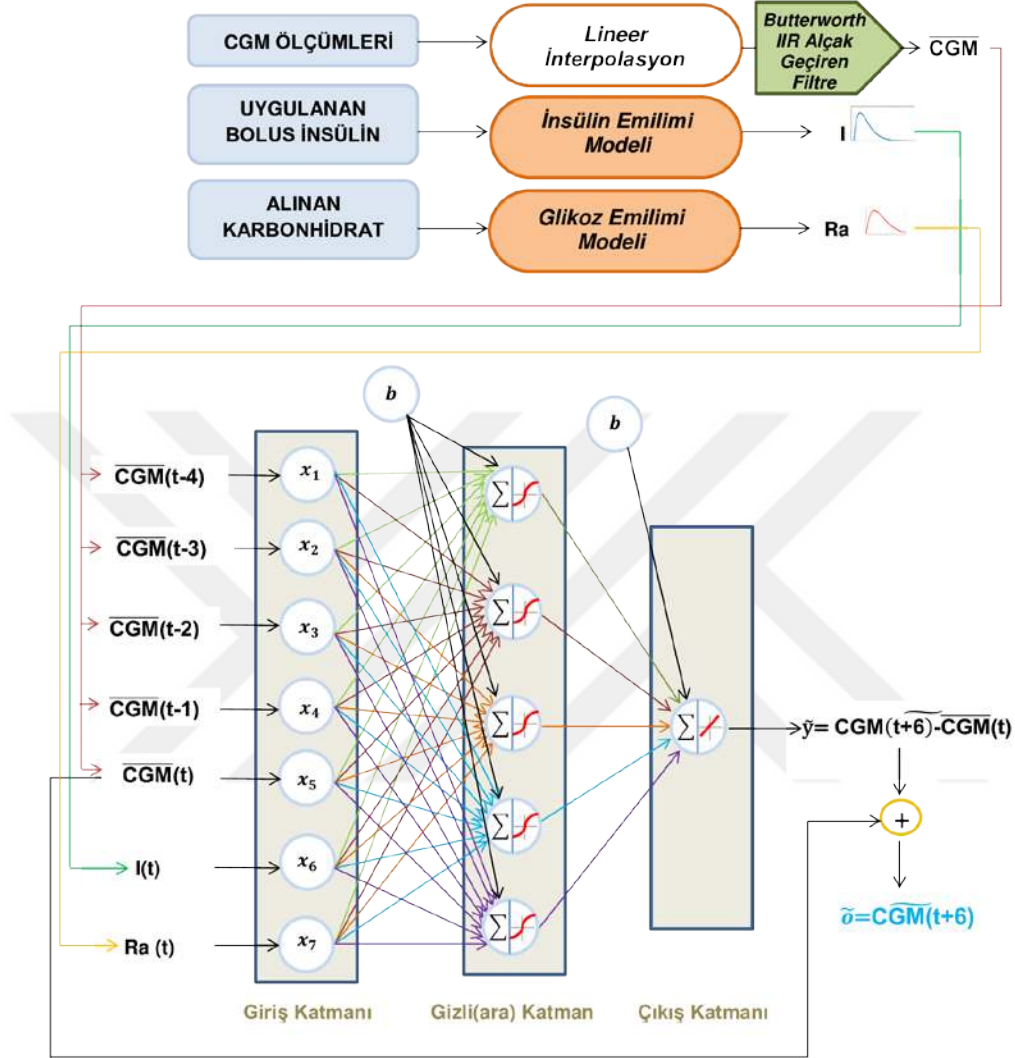
Şekil 3.23. 559 numaralı hastanın; eğitim verisindeki 1 günlük CGM verilerinin sıfır fazlı Butterworth IIR alçak geçiren filtre ile filtrelenmesi sonucu



Şekil 3.24. 559 numaralı hastanın; test verisindeki 1 günlük CGM verilerinin gerçek zamanlı Butterworth IIR alçak geçiren filtre ile filtrelenmesi sonucu

Şekil 3.23 ve şekil 3.24 incelendiğinde, sıfır fazlı filtrede filtrelenmiş CGM verisi ($\overline{CGM}$) ile filtrelenmemiş CGM verisi arasında zaman gecikmesi olmazken, gerçek zamanlı filtrelemede yaklaşık 3 örneklilik bir zaman gecikmesi gözlenmiştir ve bu durumun tahmin üzerindeki etkisi incelenmiştir.

YSA'nın girişi $\overline{CGM}(t-4)$, $\overline{CGM}(t-3)$, $\overline{CGM}(t-2)$, $\overline{CGM}(t-1)$, $\overline{CGM}(t)$, $I(t)$ ve $Ra(t)$ olarak 7 tanedir. 30 dakikalık tahmin ufku için çıkış; $\overline{CGM}(t+6) - \overline{CGM}(t)$, 60 dakikalık tahmin ufku için çıkış $\overline{CGM}(t+12) - \overline{CGM}(t)$ 'dir, yani YSA; 30 ve 60 dakika içerisindeki kan glikoz değerinin değişimini tahmin eder. Tahmin edilen bu değişim, 30 ve 60 dakika önceki filtrelenmiş CGM değerine eklenince; 30 ve 60 dakikalık tahmin ufuklarındaki glikoz değerleri tahmin edilmiş olur. 30 dakikalık tahmin ufku için $\overline{CGM}(t-4)$ ile $\overline{CGM}(t)$ arası ve $\overline{CGM}(t+6)$ verilerinde, 60 dakikalık tahmin ufku için $\overline{CGM}(t-4)$ ile $\overline{CGM}(t)$ arası ve $\overline{CGM}(t+12)$ verilerinde ölçüm kopukluğu olan ve interpolasyonla doldurulamamış veri noktaları varsa, tahmin yapılmamıştır. 30 dakikalık tahmin ufku için Butterworth IIR alçak geçiren filtre ile filtrelenmiş CGM verilerinin ($\overline{CGM}$) kullanıldığı yapay sinir ağı tahmin modeli, şekil 3.25 te gösterilmiştir.



Şekil 3.25. 30 dakikalık tahmin ufku için Butterworth IIR alçak geçiren filtre ile filtrelenmiş CGM verilerinin kullanıldığı yapay sinir ağı tahmin modeli

60 dakikalık tahmin ufku için tahmin modeli, şekil 3.25 te gösterilen yapıda; YSA modelinin çıkışının ($\hat{y}$), $\widetilde{CGM(t+12)} - \overline{CGM}(t)$ (gelecekteki 60 dakika içerisindeki glikoz konsantrasyonunun değişiminin tahmini); yapılan

tahminin $(\tilde{o}), CGM(\widetilde{t + 12})$ 'ya (60 dakika sonraki glikoz konsantrasyonunun tahminine) eşit olacak şekilde güncellenmiş halidir.

3.5.1.3. Kalman Filtresiyle Filtrelenmiş CGM Verisinin Kullanıldığı YSA Modeli

CGM verilerinin filtrelenmesinde, sistemin önceki bilgilerine bakarak giriş ve çıkış arasındaki bilgilerin tahminini yapabilen kalman filtresi uygulanmıştır. Kalman filtresi, gürültülü bir sinyal üzerinde özyinelemeli ve gerçek zamanlı olarak çalışır. Ayrıca hem teorikte hem pratikte oldukça başarılı bir filtreleme tekniğidir (Çayıroğlu, 2012).

Kalman filtresi ile filtreleme basitçe eşitlik (27)'deki gibi ifade edilebilir (Çayıroğlu, 2012). Eşitlikte; alt indis olarak gösterilen k , kesikli (ayrık) zaman aralıklarını gösterir. Amaç $\hat{x}_k$ 'yi, yani x sinyalinin hesaplanan kalman değerini bulmaktır. Z_k , doğruluğundan emin olunmayan ölçülen değeri; K_k , filtrelemedeki en önemli parametre olan kalman kazancını; $\hat{x}_{k-1}$ ise önceki durumda hesaplanan kalman değerini temsil eder.

$$\hat{x}_k = K_k Z_k + (1 - K_k) \hat{x}_{k-1} \quad (27)$$

Her adımda kalman filtresi sonucu elde edilen filtrelenmiş sinyal değeri, gözlenen sinyal ile karşılaştırılarak; aralarındaki fark, eşitlik (27)'teki tek bilinmeyen parametre olan K_k ile ölçeklendirilir ve filtreye girdi olarak geri beslenir (Çayıroğlu, 2012). Kalman filtresinin her problem için geçerli bir formülü olmadığı için, uygulanmak istendiğinde ilk adımda sistem modellemesi yapılması gerekir. Sistem modellemesi denklemleri eşitlik (28) ve eşitlik (29)'da verilmiştir (Çayıroğlu, 2012). Sistem modellemesi denkleminde, sinyalin her bir x_k değeri; önceki değerinin (x_{k-1}) , u_k ile temsil edilen kontrol sinyalinin ve w_{k-1} ile belirtilen önceki işlem gürültüsünün toplamından oluşur. u_k , genelde kullanılmaz.

Doğruluğundan emin olmadığımız ölçüm değeri Z_k 'nın ise sinyal değeri (x_k) ve ölçüm gürültüsünün (v_k) toplamından oluştuğu kabul edilir. A, B ve H elemanları, kolaylık olması için çoğu zaman sabit nümerik değerler olarak alınır. w_{k-1} ve v_k , birbirinden bağımsız gürültülerdir ve çan eğrisi şeklinde grafiği olan Gaussian gürültüsü olarak ele alınırlar (Çayıroğlu, 2012).

$$x_k = Ax_{k-1} + Bu_k + w_{k-1} \quad (28)$$

$$Z_k = Hx_k + v_k \quad (29)$$

Problemi kalman modeline uydurduktan sonra, tahmin (zaman güncelleme) ve düzeltme (ölçüm güncelleme) olmak üzere 2 ayrı faz mevcuttur. Tahmin fazının denklemleri eşitlik (30) ve eşitlik (31)'de verilmiştir (Çayıroğlu, 2012). Eşitlik (30)'da önceki durumun tahmini yapılmıştır. $\hat{x}_k^-$ yani önceki durumdaki kalman değerinin tahmini; bir önceki hesaplanan kalman değerinin ($\hat{x}_{k-1}$), A katsayısı ile çarpılıp, B katsayısı ile çarpılmış kontrol sinyaline eklenmesi ile elde edilir. Önceki durumdaki tahmin hata kovaryansının (P_k^-) tahmini ise bir önceki hesaplanan tahmin hata kovaryansına P_{k-1} , A katsayısına ve Q işlem hata kovaryansına bağlı olarak yapılır.

$$\hat{x}_k^- = A\hat{x}_{k-1} + Bu_k \quad (30)$$

$$P_k^- = AP_{k-1}A^T + Q \quad (31)$$

P_k , tahmin hata kovaryansını temsil eder ve kalman kazancı hesaplanırken kullanılan bir parametredir. Sistemin modellenmesi aşamasında belirlenen R (ölçüm hata kovaryansı) ve Q (işlem hata kovaryansı) parametrelerine bağlı olarak hesaplanır (Bishop ve Welch, 2001)

- Model hatasının baskın olduğu durumda $Q > R$,
- Ölçüm hatasının daha baskın olduğu durumda $R > Q$,
- Hangisinin baskın olduğunun bilinmediği durumlarda $Q = R$ alınır.

Tahmin fazından sonra gelen düzeltme (ölçüm güncelleme) fazının denklemleri eşitlik (32), eşitlik (33) ve eşitlik (34)'te verilmiştir (Çayıroğlu, 2012). Eşitlik (32)'te gösterilen kalman kazancının (K_k) güncellemesi, eşitlik (31)'deki gibi hesaplanan önceki durumdaki tahmin hata kovaryansına (P_k^-), belirlenen H katsayısına ve ölçüm hata kovaryansına (R) bağlı olarak yapılır.

$$K_k = P_k^- H^T (H P_k^- H^T + R)^{-1} \quad (32)$$

Eşitlik (33)'te gösterilen kalman değeri tahmininin ($\hat{x}_k$) güncellemesi; eşitlik (32)'deki gibi hesaplanan kalman kazancına (K_k), doğruluğundan emin olunmayan ölçülen değere (Z_k), H katsayısına ve eşitlik (30)'daki gibi hesaplanan önceki durumdaki kalman değerinin tahminine ($\hat{x}_k^-$) bağlı olarak yapılır.

$$\hat{x}_k = \hat{x}_k^- + K_k (Z_k - H \hat{x}_k^-) \quad (33)$$

Bu fazın en son adımı olan tahmin hata kovaryansı güncellemesi (P_k) de eşitlik (32)'de hesaplanan K_k , eşitlik (31)'de hesaplanan P_k^- ve H katsayısına bağlı olarak eşitlik (34)'te gösterildiği gibi yapılır.

$$P_k = (I - K_k H) P_k^- \quad (34)$$

Bu çalışmada yapılan filtreleme işleminde; kontrol sinyali olmadığı için u_k , 0 kabul edilmiştir, böylece B değeri de önemini kaybetmiştir. H değeri ve A değeri çoğu bir boyutlu sistemde 1 değerini almaktadır, o yüzden biz de filtre

modelimizi basitleştirmek için H ve A 'yı 1 kabul ettik ve denklemleri güncelleştirdik. Güncelleştirilmiş zaman güncelleme denklemleri, eşitlik (35) bloğundaki gibidir.

$$\hat{x}_k^- = \hat{x}_{k-1} \quad (35)$$

$$P_k^- = P_{k-1} + Q$$

Güncelleştirilmiş zaman güncelleme denklemleri ise eşitlik (36) bloğunda verilmiştir.

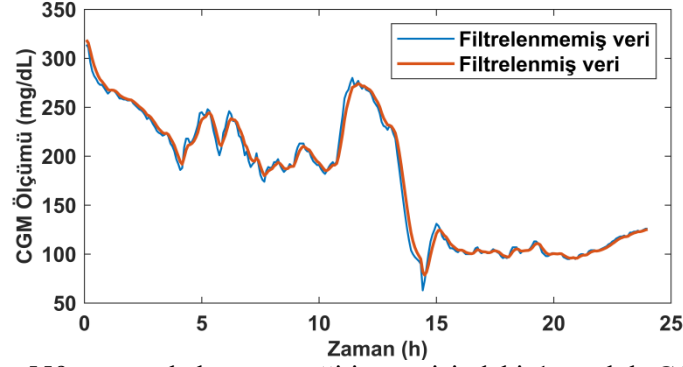
$$K_k = P_k^- / (P_k^- + R) \quad (36)$$

$$\hat{x}_k = \hat{x}_k^- + K_k(Z_k - \hat{x}_k^-)$$

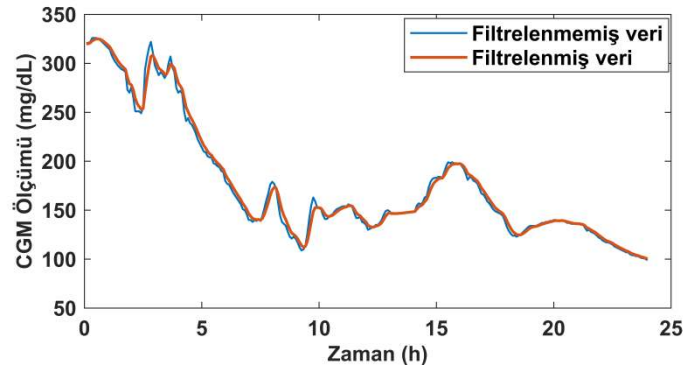
$$P_k = (I - K_k) P_k^-$$

R değeri 0,9, Q değeri 0,4 alınarak eşitlik (35) ve eşitlik (36) bloklarındaki denklemlerle, CGM verileri üzerinde filtreleme gerçekleştirilmiştir. Gerçek zamanlı işlev gösterebilen bir filtreleme tekniği olduğu için hem eğitim, hem test verisi üzerinde aynı şekilde filtreleme uygulayabilme imkanı sağlamıştır.

559 numaralı hastanın, eğitim verisindeki 1 günlük CGM verilerinin kalman filtresi ile filtrelenmiş hali şekil 3.26 da, test verisindeki 1 günlük CGM verilerinin kalman filtresi ile filtrelenmiş hali şekil 3.27 de gösterilmiştir.



Şekil 3.26. 559 numaralı hastanın eğitim verisindeki 1 günlük CGM verilerinin kalman filtresi ile filtrelenmiş hali

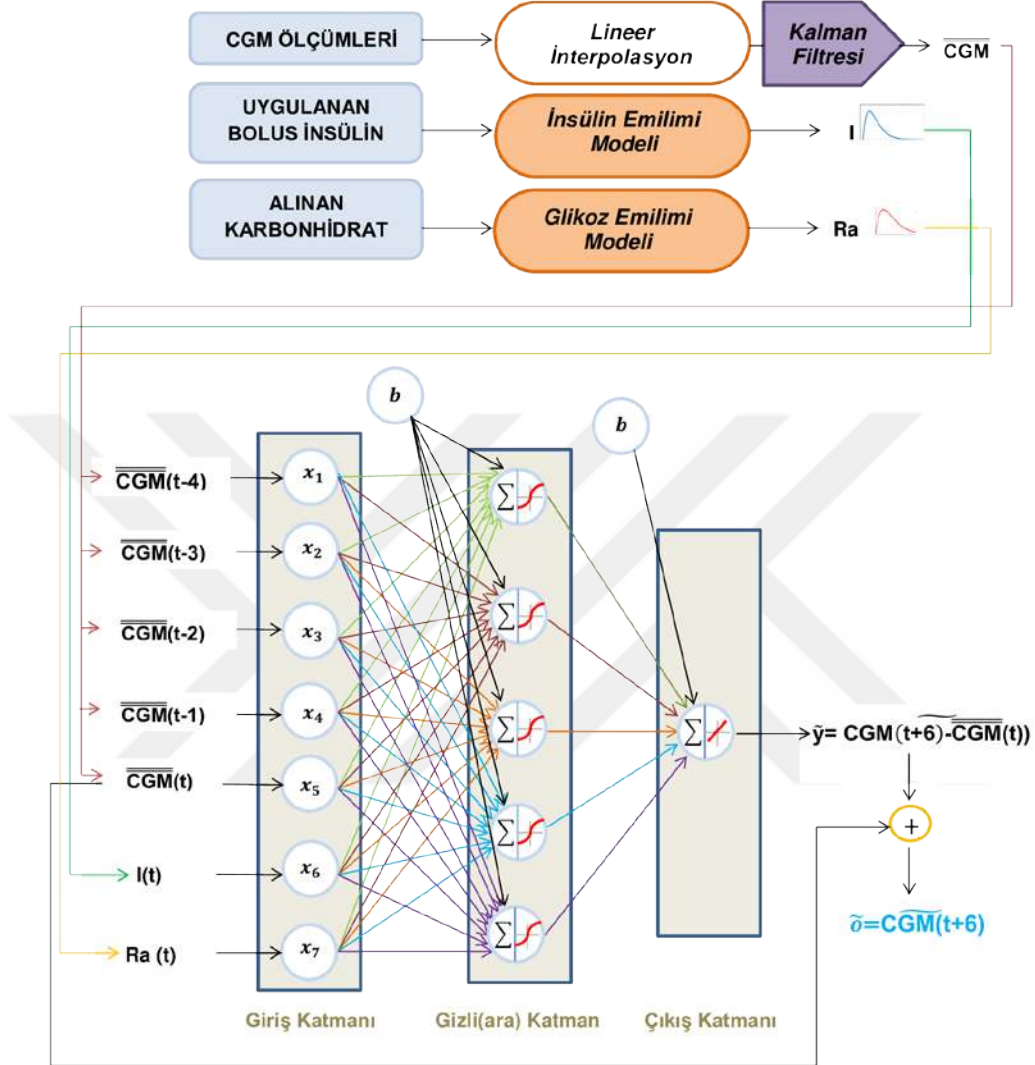


Şekil 3.27. 559 numaralı hastanın test verisindeki 1 günlük CGM verilerinin kalman filtresi ile filtrelenmiş hali

Kalman filtresi ile filtrelenmiş CGM verileri ($\overline{CGM}$), filtrelenmemiş CGM verileri ile karşılaştırıldığında hem eğitim hem de test verilerinde, sadece 1 örnek(5 dakika) gibi kısa bir zaman gecikmesine neden olduğu gözlenmiştir ve bu durumun tahmin üzerindeki etkisi incelenmiştir. YSA'nın girişi; $\overline{CGM}(t-4)$, $\overline{CGM}(t-3)$, $\overline{CGM}(t-2)$, $\overline{CGM}(t-1)$, $\overline{CGM}(t)$, $I(t)$ ve $Ra(t)$ olarak 7 tanedir. 30 dakikalık tahmin ufku için çıkış; $\overline{CGM}(t+6) - \overline{CGM}(t)$, 60 dakikalık tahmin ufku için çıkış $\overline{CGM}(t+12) - \overline{CGM}(t)$ 'dir, yani YSA; 30 ve 60 dakika içerisindeki kan glikoz değerinin değişimini tahmin eder. Tahmin etmiş olduğu bu değişimi, 30 ve 60

dakika önceki filtrelenmiş CGM değerine ekleyince; 30 ve 60 dakikalık tahmin ufuklarındaki glikoz değerleri tahmin edilmiş olur. 30 dakikalık tahmin ufku için $\overline{CGM}(t-4)$ ile $\overline{CGM}(t)$ arası ve $\overline{CGM}(t+6)$ verilerinde, 60 dakikalık tahmin ufku için $\overline{CGM}(t-4)$ ile $\overline{CGM}(t)$ arası ve $\overline{CGM}(t+12)$ verilerinde ölçüm kopukluğu olan ve interpolasyonla doldurulamamış veri noktaları varsa, tahmin yapılmamıştır. 30 dakikalık tahmin ufku için kalman filtresi ile filtrelenmiş CGM verilerinin kullanıldığı YSA tahmin modeli, şekil 3.28 de gösterilmiştir.



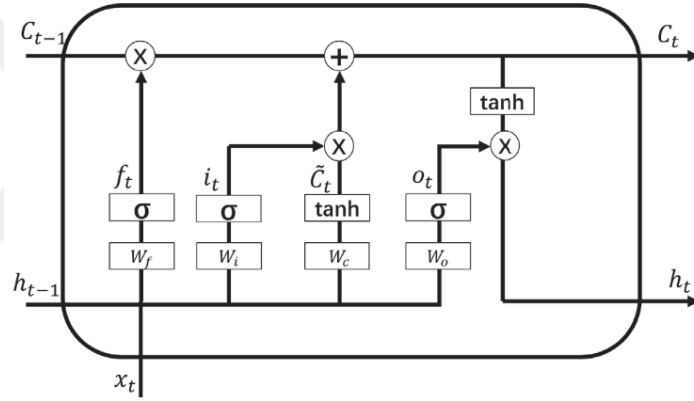


Şekil 3.28. 30 dakikalık tahmin ufku için kalman filtresi ile filtrelenmiş CGM verilerinin kullanıldığı yapay sinir ağı tahmin modeli

60 dakikalık tahmin ufku için tahmin modeli, şekil 3.28 de gösterilen yapıda; YSA modelinin çıkışının($\hat{y}$), $\overline{CGM}(t+12) - \overline{CGM}(t)$ (gelecekteki 60 dakika içerisindeki glikoz konsantrasyonunun değişiminin tahmini); yapılan tahminin($\hat{o}$), $\overline{CGM}(t+12)$ 'ya (60 dakika sonraki glikoz konsantrasyonunun tahminine) eşit olacak şekilde güncellenmiş halidir.

3.5.2. Uzun-Kısa Süreli Bellek (LSTM) Ağı Modeli

Uzun kısa süreli bellek (LSTM) ağı, 1997 yılında Hochreiter ve Schmidhuber tarafından önerilen bir tekrarlayan sinir ağı (RNN) çeşididir (Hochreiter ve Schmidhuber, 1997). Bellek hücreleri denilen özel birimlerin, iç durumları boyunca sürekli hata akışını sağlayan kapıların (giriş, çıkış, unut) kullanılmasıyla, bellek içeriğinin alakasız giriş ve çıkışlarla bozulmasını önlerler. Böylece belleklerini uzun süre koruyabilirler ve uzun süreli bağımlılıklar içeren olayları öğrenmede oldukça başarılıdır (Malhotra ve ark., 2015). Bir LSTM hücrenin yapısı şekil 3.29 da gösterilmiştir.



Şekil 3.29. LSTM hücrenin yapısı (Wang ve Wang, 2019)

Çeşitli bloklardan oluşan LSTM hücresinde yapılan ilk şey, işlevini lojistik sigmoid fonksiyon (σ) ile gerçekleştiren unutma kapısı kullanılarak, hangi bilgilerin atılıp hangi bilgilerin hücreye aktarılacağına karar vermektir. Lojistik sigmoid fonksiyonu eşitlik (37)'de verildiği gibi hesaplanır. 0 ile 1 arasında çıkış veren lojistik sigmoid fonksiyonunun (σ) çıkışı, 0 çıkarsa bilgiden tamamen kurtulma 1 çıkarsa bilgiyi tamamen tutma anlamına gelir. x_t , şu andaki girdi durumunu; h_{t-1} , önceki gizli durumu; W_f ağırlıkları ve

b_f bias değerini gösterirken, unutmama kapısının çıkışı f_t , eşitlik (38)'deki gibi hesaplanır (Sun ve ark., 2018).

$$\sigma(x) = \frac{1}{1+e^{-x}} \quad (37)$$

$$f_t = \sigma(W_f * [h_{t-1}, x_t] + b_f) \quad (38)$$

Sonrasında hangi yeni bilgilerin saklanacağına karar verilir ve bu iki aşamada yapılır. İlk aşamada, sigmoid katman ile işlev gösteren giriş kapısı ile yeni bilgilerin güncellemesi yapılır. İkinci aşamada bir hiperbolik tanjant sigmoid fonksiyonu (tanh) katmanı, duruma eklenebilecek yeni aday bilgilerin ($\tilde{C}_t$) vektörünü oluşturur. Giriş kapısının çıkışı (i_t); şu andaki girdi durumu x_t , önceki gizli durum h_{t-1} ; W_i ağırlıkları ve b_i bias değerlerine bağlı olarak eşitlik (39)'daki gibi hesaplanır (Sun ve ark., 2018).

$$i_t = \sigma(W_i * [h_{t-1}, x_t] + b_i) \quad (39)$$

Duruma eklenebilecek yeni aday bilgilerin ($\tilde{C}_t$) vektörü de şu andaki girdi durumu x_t , önceki gizli durum h_{t-1} ; W_c ağırlıkları ve b_c bias değerlerine bağlı olarak eşitlik (40)'daki gibi hesaplanır (Sun ve ark., 2018).

$$\tilde{C}_t = \tanh(W_c * [h_{t-1}, x_t] + b_c) \quad (40)$$

Daha sonrasında, eski hücre durumundan (C_{t-1}) yeni hücre durumuna (C_t) bir güncelleme oluşturmak yani yeni bilgileri oluşturmak için; eşitlik (38)'de hesaplanan f_t , eşitlik (39)'da hesaplanan i_t ve eşitlik (40)'da hesaplanan $\tilde{C}_t$ kullanılarak eşitlik (41) hesaplanır (Sun ve ark., 2018).

$$C_t = f_t * C_{t-1} + i_t * \tilde{C}_t \quad (41)$$

En son aşamada çıkış kapısında, çıkışın ne olacağına karar verilir ve gizli durum h_t güncellemesi yapılır (Sun ve ark., 2018). Çıkış (o_t); şu andaki girdi durumu x_t , önceki gizli durum h_{t-1} ; W_o ağırlıkları ve b_o bias değerlerine bağlı olarak eşitlik (42)'deki gibi hesaplanır (Sun ve ark., 2018).

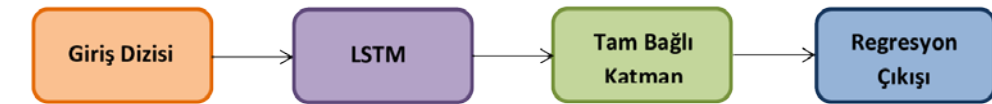
$$o_t = \sigma(W_o * [h_{t-1}, x_t] + b_o) \quad (42)$$

Sonrasında eşitlik (42)'de hesaplanan o_t ve eşitlik (40)'da hesaplanan C_t , gizli durum (h_t) hesabı için eşitlik (43)'te kullanılır (Sun ve ark., 2018).

$$h_t = o_t * \tanh(C_t) \quad (43)$$

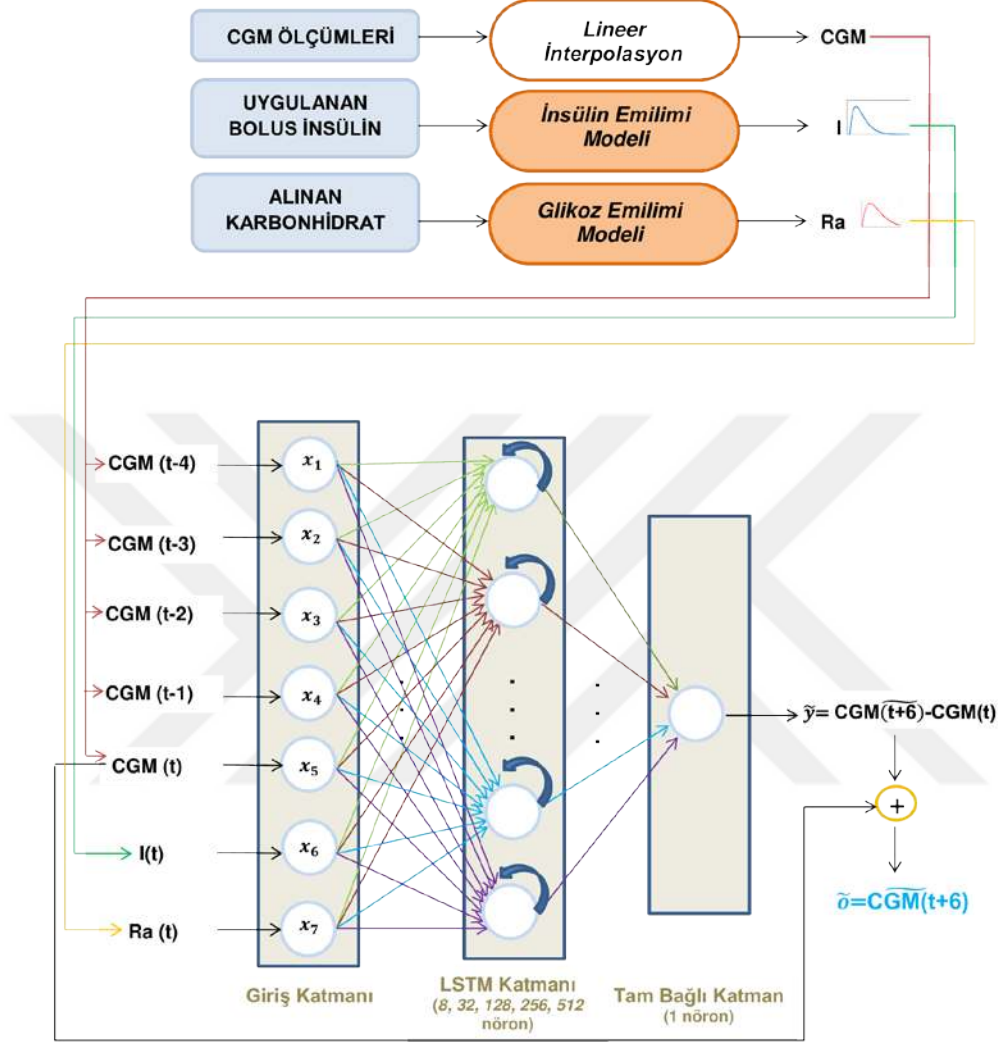
Bu süreçler, yinelenemeli olarak devam eder. Ağırlık (W) ve bias (b) değerleri, hedef değerler ile LSTM çıktı değerleri arasındaki farkı(hatayı) minimize edecek şekilde LSTM modeli tarafından öğrenilmektedir (Kara, 2019).

Regresyon için LSTM ağı mimarisi, şekil 3.30 da verilmiştir. Ağ, bir giriş dizisinin LSTM katmanına bağlanması ile başlar, sonrasında LSTM ağının çıkışlarının tam bağlı katmana bağlanmasıyla, regresyon çıkışı elde edilir. Giriş dizisinin boyutu, özellik sayısına; tam bağlı katmanın boyutu da çıkışın sayısına eşittir.



Şekil 3.30. Regresyon için LSTM ağı modeli

Bu çalışmada, kan glikoz değeri tahmini için bir LSTM ağı tasarlanmıştır. LSTM ağının girişleri; $CGM(t - 4)$, $CGM(t - 3)$, $CGM(t - 2)$, $CGM(t - 1)$, $CGM(t)$, $I(t)$ ve $Ra(t)$ olarak 7 tanedir. LSTM katmanındaki gizli nöronların sayısı; 8, 32, 128, 256, 512 olarak belirlenerek, sonuçlar incelenmiştir. Ağın eğitimi, momentumlu stokastik gradyan iniş optimizasyon algoritması ile yapılmıştır. Öğrenme oranı 0.005, her eğitim yinelemesi için kullanılacak mini parçanın boyutu 1024, eğitim sırasındaki maksimum tekrar sayısı 200 alınmıştır. Çıkışın boyutu 1 olduğu için, tam bağlı katmandaki nöron sayısı 1 olarak belirlenmiştir. 30 dakikalık tahmin ufku için çıkış; $CGM(t + 6) - CGM(t)$, 60 dakikalık tahmin ufku için çıkış $CGM(t + 12) - CGM(t)$ 'dir, yani LSTM ağı; 30 ve 60 dakika içerisindeki kan glikoz değerinin değişimini tahmin eder. Tahmin etmiş olduğu bu değişim, 30 ve 60 dakika önceki ölçülen CGM değerine eklenince; 30 ve 60 dakikalık tahmin ufuklarındaki glikoz değerleri tahmin edilmiş olur. 30 dakikalık tahmin ufku için $CGM(t - 4)$ ile $CGM(t)$ arası ve $CGM(t + 6)$ verilerinde, 60 dakikalık tahmin ufku için $CGM(t - 4)$ ile $CGM(t)$ arası ve $CGM(t + 12)$ verilerinde, ölçüm kopukluğu olan ve interpolasyonla doldurulamamış veri noktaları varsa tahmin yapılmamıştır. 30 dakikalık tahmin ufku için LSTM ağı tahmin modeli, şekil 3.31 de gösterilmiştir.



Şekil 3.31. 30 dakikalık tahmin ufku için LSTM ağı tahmin modeli

60 dakikalık tahmin ufku için tahmin modeli, şekil 3.31 de gösterilen yapıda; YSA modelinin çıkışının ($\hat{y}$), $CGM(t+12) - CGM(t)$ (gelecekteki 60 dakika içerisindeki glikoz konsantrasyonunun değişiminin tahmini); yapılan tahminin ($\tilde{d}$), $CGM(t+12)$ 'ya (60 dakika sonraki glikoz konsantrasyonunun tahminine) eşit olacak şekilde güncellenmiş halidir.

3.6. Performans Metrikleri

Kullanılan tahmin modellerinin performansını değerlendirmek için kök ortalama karesel hata (RMSE) parametresinden ve Clarke hata ızgarası analizinden faydalanılmıştır.

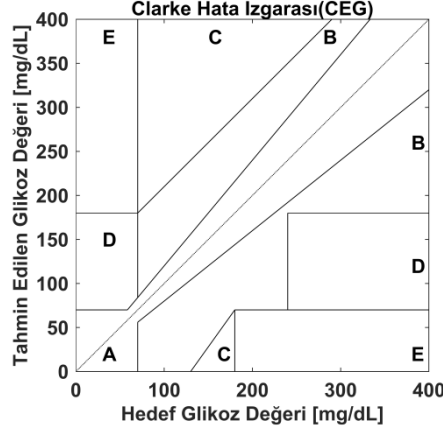
3.6.1. Kök Ortalama Karesel Hata (RMSE)

Kişiselleştirilmiş ileri zamanlı kan glikoz değeri tahmini modelinin performansı, tahmin edilen değer ($\tilde{o}$) ve hedef değer (o) arasındaki uzaklığın bulunmasında sıklıkla kullanılan bir metrik olan RMSE ile değerlendirilmiştir. RMSE, eşitlik (35)'de gösterildiği gibi hesaplanır (Chai ve Draxler, 2014). Eşitlikteki n örnek sayısını ifade eder.

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{a=1}^n (\tilde{o}_a - o_a)^2} \quad (44)$$

3.6.2. Clarke Hata Izgarası (CEG) Analizi

1970'lerde, hastaların mevcut kan şekeri tahminlerinin, ölçüm cihazlarında elde edilen kan şekeri değerlerine kıyasla klinik doğruluğunu ölçmek için geliştirilmiştir. Daha sonralarda kan şekeri tahminlerinin, klinik kesinliğini değerlendirmek için kullanılmıştır (Clarke, 2005). Clarke hata ızgarası şekil 3.32 de gösterilmiştir.



Şekil 3.32. Clarke hata ızgarası

A, B, C, D ve E olmak üzere 5 parçaya ayrılmış olan ızgarada; A ve B'deki değerler, doğru ve klinik olarak kabul edilebilir sonuçları gösterir. C bölgesindeki değerler kötü bir sonuç doğurabilecek gereksiz düzeltmelere neden olabilir ve D bölgesindeki değerler tespit ve tedavi için başarısızlığı, E bölgesindeki değerler de hatalı tedaviyi temsil eder (Clarke, 2005).

Tahmini yapılan değerlerin, Clarke hata ızgarasındaki A ve B bölgelerinde kalan yüzdesine göre tahminlerin klinik olarak kabul edilebilirliği hakkında yorum yapılır.

4. SONUÇLAR

Yapılan çalışmada, 30 ve 60 dakikalık tahmin ufuklarındaki kan glikoz değerlerinin tahmini için; doğrusal yapıların analizinde ve modellemesinde oldukça başarılı olan YSA ve uzun süreli zaman bağımlılıkları öğrenebilen LSTM yöntemlerinin kullanıldığı 4 tane model oluşturulmuştur. Modellerin girişi olarak geçmiş CGM verilerine ek olarak, tasarlanan yeni fizyolojik model üzerinden parametre optimizasyonu yapılarak elde edilen kişiye özel parametrelerle hesaplanan, plazma insülin konsantrasyonu (I) ve glikozun bağırsaktan emilim oranı (Ra) verileri kullanılmıştır. Ayrıca CGM verilerinde, sensörden kaynaklı oluşabilecek gürültüleri elimine etmek için çeşitli filtreleme teknikleri uygulanarak, filtrelemenin tahmin sonucuna etkileri incelenmiştir. Her modelin sonuçları RMSE parametresi ile değerlendirilip, karşılaştırılmıştır. En düşük RMSE'e sahip optimal modelin, klinik olarak kabul edilebilirliği hakkında yorum yapmak için CEG analizi uygulanmıştır.

Bu çalışmada oluşturulan modeller ve bu başlık altında kullanılacak olan isimleri çizelge 4.1 de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Bu çalışmada oluşturulan modeller

İSİM	MODEL
1. Model	Filtrelenmemiş CGM verisinin kullanıldığı YSA modeli
2. Model	Butterworth IIR alçak geçiren filtre ile filtrelenmiş CGM verisinin kullanıldığı YSA modeli
3. Model	Kalman filtresiyle filtrelenmiş CGM verisinin kullanıldığı YSA modeli
4. Model	Uzun kısa süreli bellek (LSTM) ağı modeli

Hiçbir filtreleme işlemi uygulanmamış CGM verilerinin 20 dakikalık geçmişine ek olarak, yeni tasarlanan fizyolojik modelde optimizasyon sonucu elde edilen kişiye özel parametrelerle hesaplanan tahmin yapılan andaki I ve Ra verilerinin; çok katmanlı ileri beslemeli YSA'nın girişi olarak kullanıldığı 1. modelle; kan glikoz değerinin 30 ve 60 dakika içerisindeki değişimi tahmin edilmiştir. Tahmin edilen 30 ve 60 dakika içerisindeki değişim, ölçülen son CGM değerine eklenince; 30 ve 60 dakikalık tahmin ufuklarında kan glikoz değerinin tahmini elde edilmiştir.

OhioT1DM veri setindeki her hastanın; 30 ve 60 dakikalık tahmin ufku için aynı mimarideki kişiye özel tahmin modelleri; hastaların kendine özgü eğitim verileri ile eğitilmiş, test verileri ile RMSE cinsinden değerlendirilmiştir ve sonuçlar Çizelge 4.2 de verildiği gibidir. $RMSE_{30}$, 30 dakikalık tahmin ufkundaki; $RMSE_{60}$, 60 dakikalık tahmin ufkundaki RMSE türünden hatayı mg/dL biriminden gösterir.

Çizelge 4.2. Filtrelenmemiş CGM verisinin kullanıldığı YSA modelinin (1. model) RMSE türünden tahmin hataları

HASTA	$RMSE_{30}$	$RMSE_{60}$
559	18,16	32,19
563	17,93	29,81
570	15,06	25,68
575	21,68	33,32
588	17,35	29,16
591	20,97	33,11
Ortalama	18,53	30,55

Veri setindeki 6 hastanın 30 ve 60 dakika sonraki kan glikoz değerleri; 1. model kullanılarak ortalama 18,53 ve 30,55 mg/dL RMSE ile tahmin edilebilmiştir.

CGM verilerinde deri altına yerleştirilmiş sensörden kaynaklı gürültüleri filtrelemenin, kan glikoz değeri tahmini üzerindeki etkisini incelemek için 2. model oluşturulmuştur. 1. modelden farklı olarak; modelin girişi olarak kullanılan filtrelenmemiş CGM verileri yerine, Butterworth IIR alçak geçiren filtre ile filtrelenmiş CGM verileri kullanılmıştır. Eğitim verisi üzerinde yapılan sıfır fazlı Butterworth IIR alçak geçiren filtreleme ile hiç zaman gecikmesi olmadan filtreleme gerçekleştirilirken, test verisi üzerinde yapılan gerçek zamanlı Butterworth IIR alçak geçiren filtreleme ile yaklaşık 3 örneklik bir zaman gecikmesi gözlenmiştir. OhioT1DM veri setindeki her hastanın kendine özgü, $I(t)$ ve $Ra(t)$ verilerinin yanında; sıfır fazlı filtre ile filtrelenmiş CGM verilerinin yer aldığı eğitim verileri ile eğitilmiş kişiye özel modeli; gerçek zamanlı filtre ile filtrelenmiş CGM verilerinin yer aldığı test verileri ile RMSE türünden değerlendirilmiştir ve sonuçlar mg/dL biriminden çizelge 4.3 te verilmiştir.

Çizelge 4.3. Butterworth IIR alçak geçiren filtre ile filtrelenmiş CGM verisinin kullanıldığı YSA modelinin (2. model) RMSE türünden tahmin hataları

HASTA	$RMSE_{30}$	$RMSE_{60}$
559	22,45	40,98
563	23,95	56,46
570	18,85	31,98
575	28,40	41,08
588	21,48	33,26
591	25,42	46,44
Ortalama	23,43	41,70

Veri setindeki 6 hastanın 30 ve 60 dakika sonraki kan glikoz değerleri; 2. model kullanılarak ortalama 23,43 ve 41,70 mg/dL RMSE ile tahmin edilebilmiştir.

3. modelde ise; 1. modelden farklı olarak, modelin girişi olarak kullanılan filtrelenmemiş CGM verileri yerine, kalman filtresi ile filtrelenmiş CGM verileri

kullanılmıştır. Gerçek zamanlı filtrelemede çok ufak bir zaman gecikmesine (1 örneklik) neden olan Kalman filtresi, hem eğitim hem de test verilerinin, gerçek zamanlı olarak küçük bir miktarda zaman kaymasıyla filtrelenmesine olanak sağlamıştır. OhioT1DM veri setindeki her hastanın kendine özgü, $I(t)$ ve $Ra(t)$ özelliklerinin yanında; kalman filtresi ile gerçek zamanlı olarak filtrelenmiş CGM verilerinin yer aldığı eğitim verileri ile eğitilmiş kişiye özel modeli; kalman filtresi ile gerçek zamanlı olarak filtrelemiş CGM verilerinin yer aldığı test verileri ile RMSE türünden değerlendirilmiştir ve sonuçlar mg/dL biriminden çizelge 4.4 te verilmiştir.

Çizelge 4.4. Kalman filtresi ile filtrelenmiş CGM verisinin kullanıldığı YSA modelinin (3. model) RMSE türünden tahmin hataları

HASTA	$RMSE_{30}$	$RMSE_{60}$
559	18,96	32,95
563	18,74	31,24
570	15,64	26,47
575	22,02	35,50
588	18,30	29,91
591	21,23	33,97
Ortalama	19,15	31,67

Veri setindeki 6 hastanın 30 ve 60 dakika sonraki kan glikoz değerleri; 3. model kullanılarak ortalama 19,15 ve 31,67 mg/dL RMSE ile tahmin edilebilmiştir.

5. modelde; 1. model üzerindeki değişiklik CGM verisi üzerinde yapılan işlemle değil, kullanılan yöntemin değiştirilmesi ile yapılmıştır. Girişler 1. modelle aynıken; YSA yöntemi yerine, uzun süreli zaman bağımlılıkları modellemede oldukça başarılı olan LSTM yöntemi kullanılmıştır. OhioT1DM veri setindeki her hastanın; 30 ve 60 dakikalık tahmin ufku için aynı mimarideki kişiye özel tahmin modelleri; hastaların kendine özgü eğitim verileri ile eğitilmiş, test verileri ile

LSTM ağında gizli katmandaki nöron sayısı değiştirilerek RMSE cinsinden değerlendirilmiştir. 30 dakikalık tahmin ufku için tahmin sonuçları ($RMSE_{30}$) mg/dL biriminden çizelge 4.5 te; 60 dakikalık tahmin ufku için tahmin sonuçları ($RMSE_{60}$) mg/dL biriminden çizelge 4.6 da verildiği gibidir.

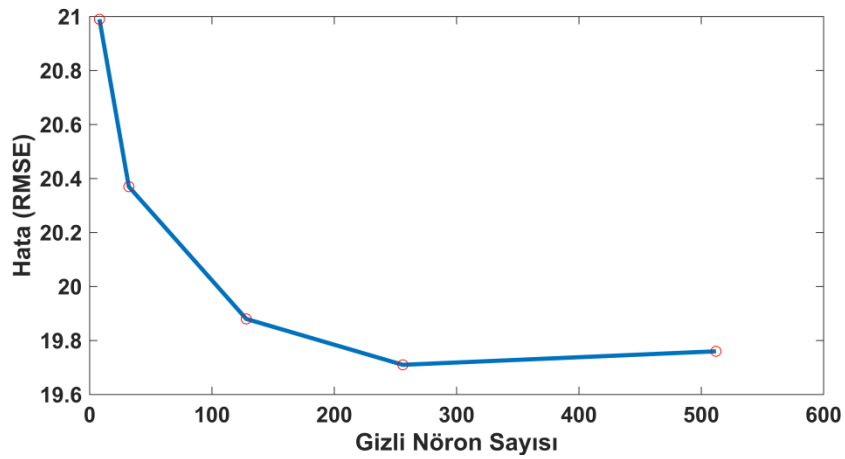
Çizelge 4.5. Uzun kısa süreli bellek (LSTM) ağı modelinin gizli nöron sayısına bağlı olarak 30 dakikalık tahmin ufku için RMSE türünden tahmin hataları

HASTA	Gizli Nöron Sayısı				
	8	32	128	256	512
559	20,60	20,31	19,86	19,80	20,06
563	20,24	19,08	18,47	17,93	17,98
570	18,02	16,99	16,77	16,65	16,44
575	24,00	23,89	23,69	23,58	24,03
588	20,31	19,62	18,6	18,55	18,38
591	22,77	22,32	21,87	21,77	21,66
Ortalama	20,99	20,37	19,88	19,71	19,76

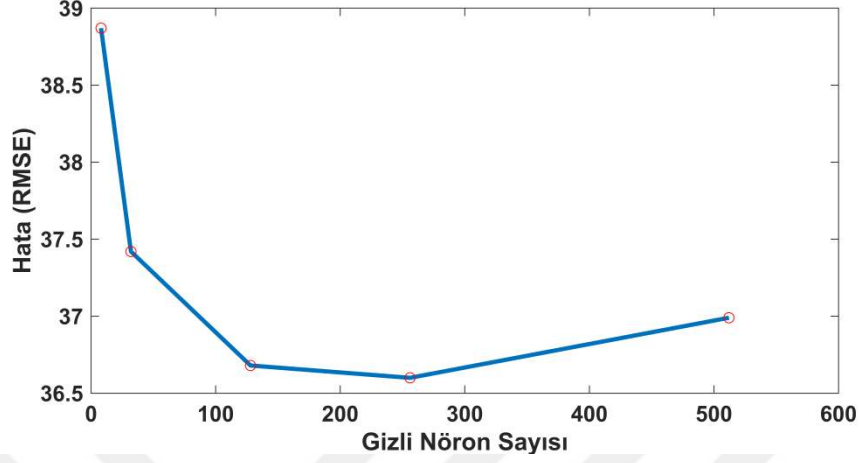
Çizelge 4.6. Uzun kısa süreli bellek (LSTM) ağı modelinin gizli nöron sayısına bağlı olarak 60 dakikalık tahmin ufku için RMSE türünden tahmin hataları

HASTA	Gizli Nöron Sayısı				
	8	32	128	256	512
559	38,42	37,32	34,28	34,17	35,64
563	33,47	32,37	29,78	30,11	30,01
570	31,23	30,03	29,56	29,07	29,17
575	38,87	37,42	36,68	36,60	36,99
588	35,49	33,92	31,60	31,92	31,58
591	38,46	36,59	34,61	33,88	33,04
Ortalama	35,99	34,61	32,75	32,63	32,74

LSTM modelinin nöron sayısına bağlı olarak; 30 dakikalık tahmin ufkundaki ortalama tahmin hatası şekil 4.1 de, 60 dakikalık tahmin ufkundaki ortalama tahmin hatası şekil 4.2 de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. LSTM modelinin nöron sayısına bağlı olarak 30 dakikalık tahmin ufkundaki ortalama tahmin hatası



Şekil 4.2. LSTM modelinin nöron sayısına bağlı olarak 60 dakikalık tahmin ufkundaki ortalama tahmin hatası

Çizelge 4.5, çizelge 4.6 ve şekil 4.1, şekil 4.2 incelendiğinde LSTM ağının gizli katmanda 256 nöron kullanıldığında daha düşük hatayla kan glikoz değeri yapılabildiği görülmüştür. LSTM ağının gizli katmanındaki nöron sayısı 256 iken, veri setindeki 6 hastanın 30 ve 60 dakika sonraki kan glikoz değerleri; ortalama 19,71 ve 32,63 mg/dL RMSE ile tahmin edilebilmiştir.

Bu çalışmada tasarlanan modellerin; RMSE türünden tahmin hatalarının, 6 hasta için ortalamasının karşılaştırması çizelge 4.7 de verilmiştir.

Çizelge 4.7. Modellerin RMSE türünden tahmin hatalarının 6 hasta için ortalamasının karşılaştırması

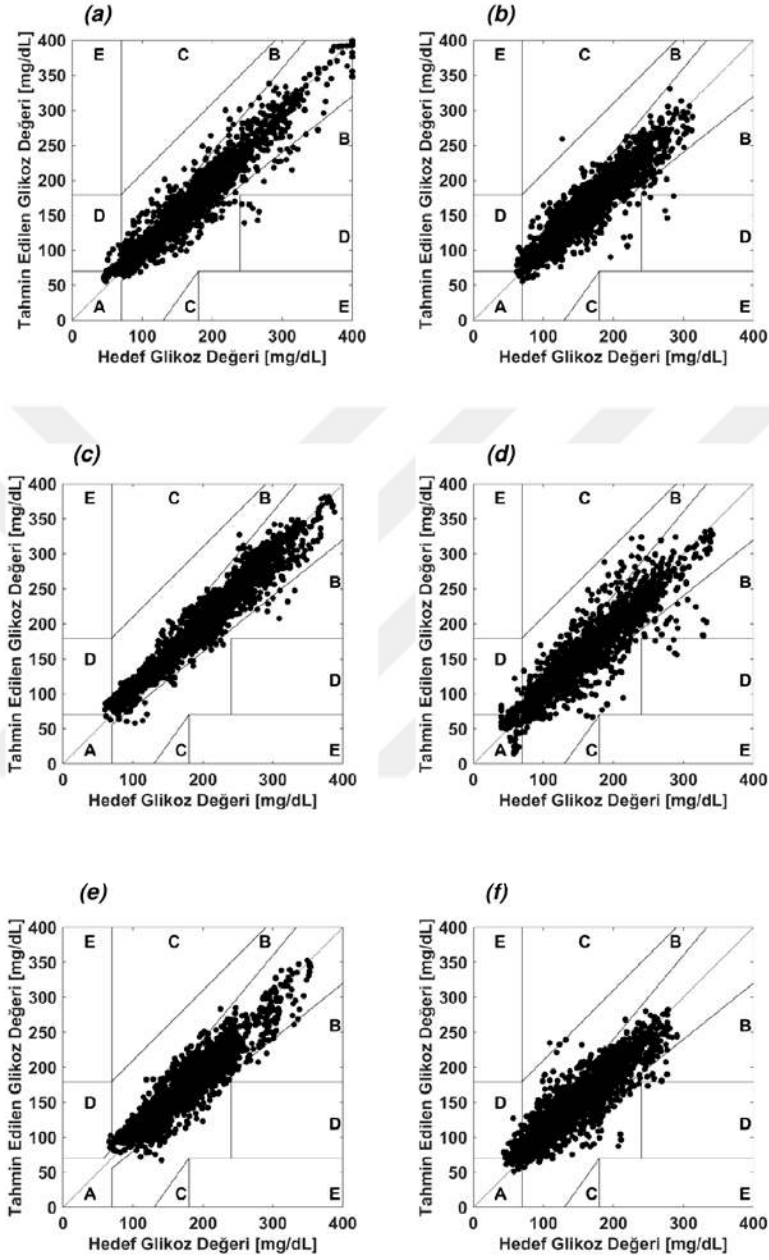
MODEL	$RMSE_{30}$	$RMSE_{60}$
1. Model	18,53	30,55
2. Model	23,43	41,70
3. Model	19,15	31,67
4. Model	19,71	32,63

Çizelge 4.7 ye bakıldığında en yüksek hataya yani en düşük doğruluğa sahip tahminlerin yapıldığı model; 2. modeldir. Bunun nedeni test verisindeki CGM ölçümleri üzerinde gerçek zamanlı olarak uygulandığında yaklaşık 3 örneklilik (15 dakikalık) bir zaman gecikmesine neden olan gerçek zamanlı Butterworth IIR alçak geçiren filtreleme işlemidir. 15 dakikalık süre kan glikoz değeri tahmininde göz ardı edilemeyecek kadar uzun bir süredir ve tahmin sonuçlarının büyük bir miktarda kötüleşmesine neden olmuştur.

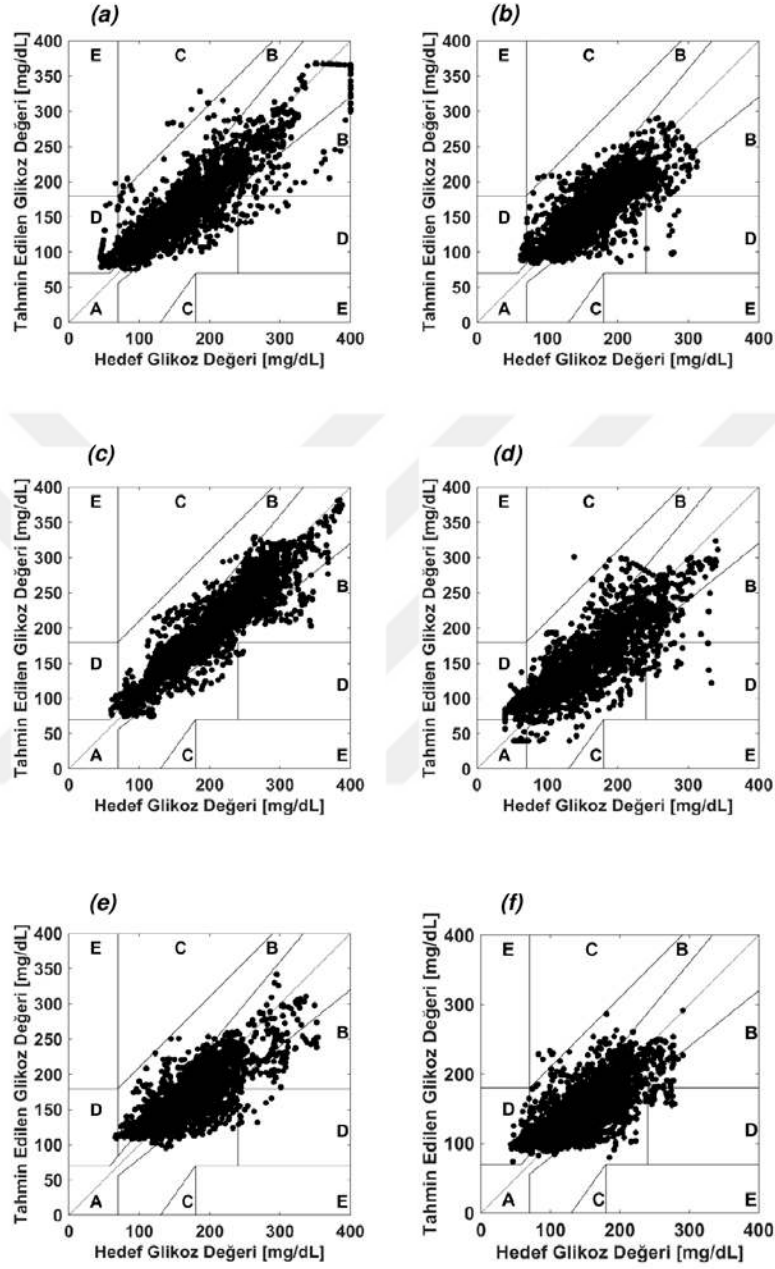
Gerçek zamanlı uygulamasında 1 örnek (5 dakika) gibi kısa bir zaman gecikmesine neden olan kalman filtresiyle filtrelenen CGM verisinin tahmin sonuçlarına etkisine bakıldığında ise filtrelemenin tahmin sonuçlarını bir miktar kötüleştirdiği görülmüştür. 1 örneklilik bir zaman kaymasının tahmin üzerindeki etkisi, filtrelemenin iyileştirici etkisini bastırmıştır denilebilir.

En düşük hataya yani en yüksek doğruluğa sahip tahminlerin yapıldığı modelin, 1. model olduğu açıkça görülebilir. CGM verileri üzerinde hiçbir filtreleme işlemi yapılmaması nedeniyle CGM verileri üzerinde zaman gecikmesi olmamıştır. 1. modelle aynı giriş verilerinin kullanıldığı 4. model olan LSTM modelinin performansının da bu problem için YSA modelinden daha kötü olduğu gözlenmiştir.

En yüksek performans gösteren 1. modelin, tahmin sonuçları üzerinde CEG analizi yapılmıştır. 6 T1D hastasının 1. modelle yapılan 30 dakika sonraki kan glikoz değeri tahminlerinin CEG grafikleri şekil 4.3 te, 60 dakika sonraki kan glikoz değeri tahminlerinin CEG grafikleri şekil 4.4 te verilmiştir.



Şekil 4.3. (a) 559 hastasının, (b) 563 hastasının, (c) 570 hastasının, (d) 575 hastasının, (e) 588 hastasının, (f) 591 hastasının; 1. modelle yapılan 30 dakika sonraki kan glikoz değeri tahminlerinin CEG grafikleri



Şekil 4.4. (a) 559 hastasının, (b) 563 hastasının, (c) 570 hastasının, (d) 575 hastasının, (e) 588 hastasının, (f) 591 hastasının; 1. modelle yapılan 60 dakika sonraki kan glikoz değeri tahminlerinin CEG grafikleri

30 ve 60 dakikalık tahmin ufukları için; CEG analizi sonucu A, B, C, D ve E noktalarında kalan veri noktası yüzdeleri Çizelge 4.8 ve Çizelge 4.9 da verilmiştir.

Çizelge 4.8. 1. modelle yapılan 30 dakikalık tahmin ufukundaki tahminlerin CEG analizi

HASTA	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)	E (%)
559	91,52	7,25	0	1,23	0
563	92,72	6,77	0,04	0,47	0
570	96,72	2,99	0	0,29	0
575	87,80	10,46	0	1,74	0
588	93,41	6,45	0	0,14	0
591	83,36	13,49	0,04	3,11	0
Ortalama	90,92	7,90	0,01	1,16	0

Çizelge 4.9. 1. modelle yapılan 60 dakikalık tahmin ufukundaki tahminlerin CEG analizi

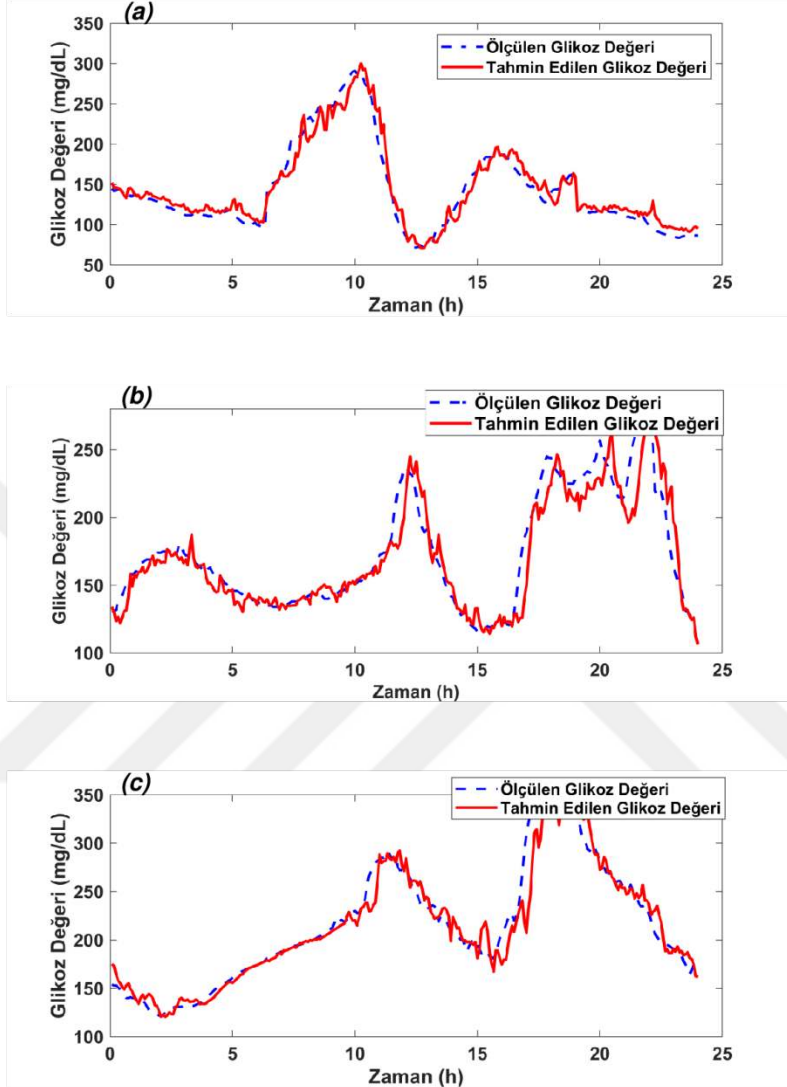
HASTA	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)	E (%)
559	74,56	21,21	0,34	3,86	0,04
563	77,85	20,57	0,08	1,49	0
570	87,76	11,72	0	0,51	0
575	67,46	27,16	0,04	5,34	0
588	79,26	20,05	0	0,69	0
591	61,90	32,17	0,18	5,74	0
Ortalama	74,80	22,15	0,11	2,94	0,01

1. model kullanılarak yapılan 30 dakika sonraki kan glikoz değeri tahminlerinin CEG analizinde, tahminlerin 6 hasta için ortalama %98,82'sinin

klirik olarak kabul edilebilir, kötü sonuçlar doğurmayacak A ve B bölgelerinde kaldığı görülmüştür. 60 dakika sonraki kan glikoz değeri tahminlerinin CEG analizinde ise, tahminlerin 6 hasta için ortalama %96,95'i klinik olarak kabul edilebilir A ve B bölgelerinde kalmıştır. A ve B bölgeleri dışındaki tahminler genelde D bölgesinde yoğunlaşmıştır. Her iki tahmin ufkundaki tahminlerde de tehlikeli tedaviye neden olacak E bölgesinde, neredeyse hiç veri yoktur.

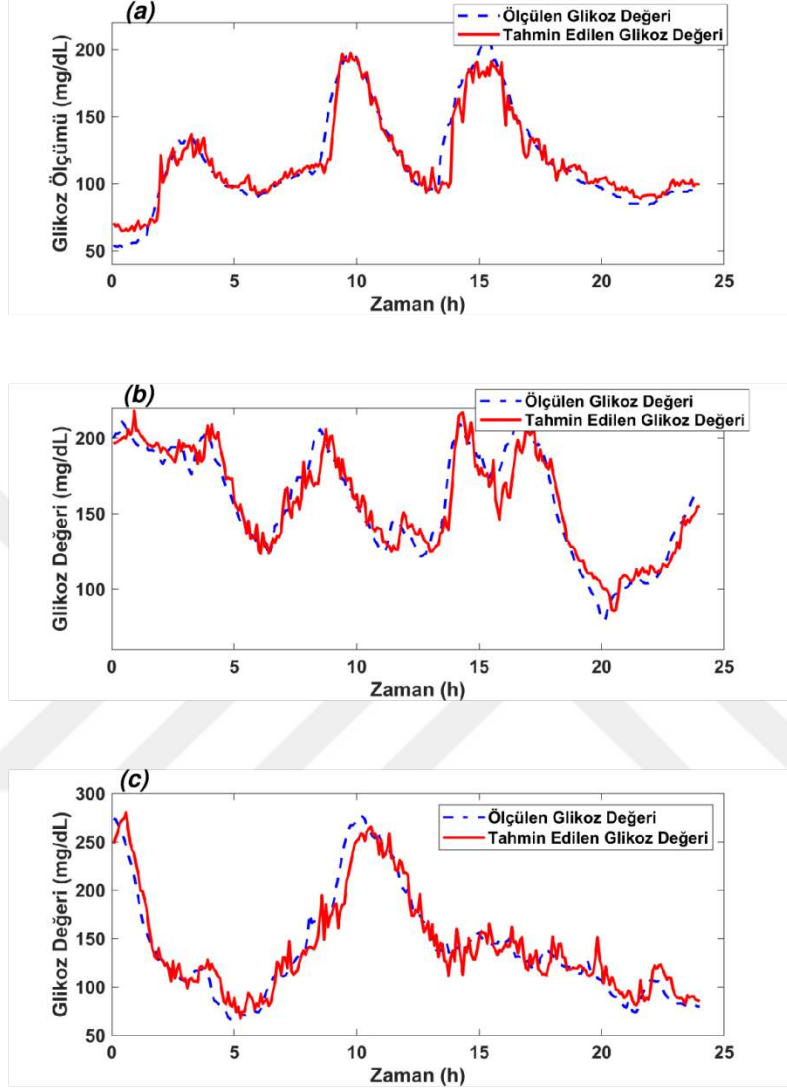
559, 563 ve 570 hastaların 1. modelle yapılan 30 dakika sonraki kan glikoz değeri tahminlerinin 1 günlük kesitleri şekil 4.5 te verilmiştir.





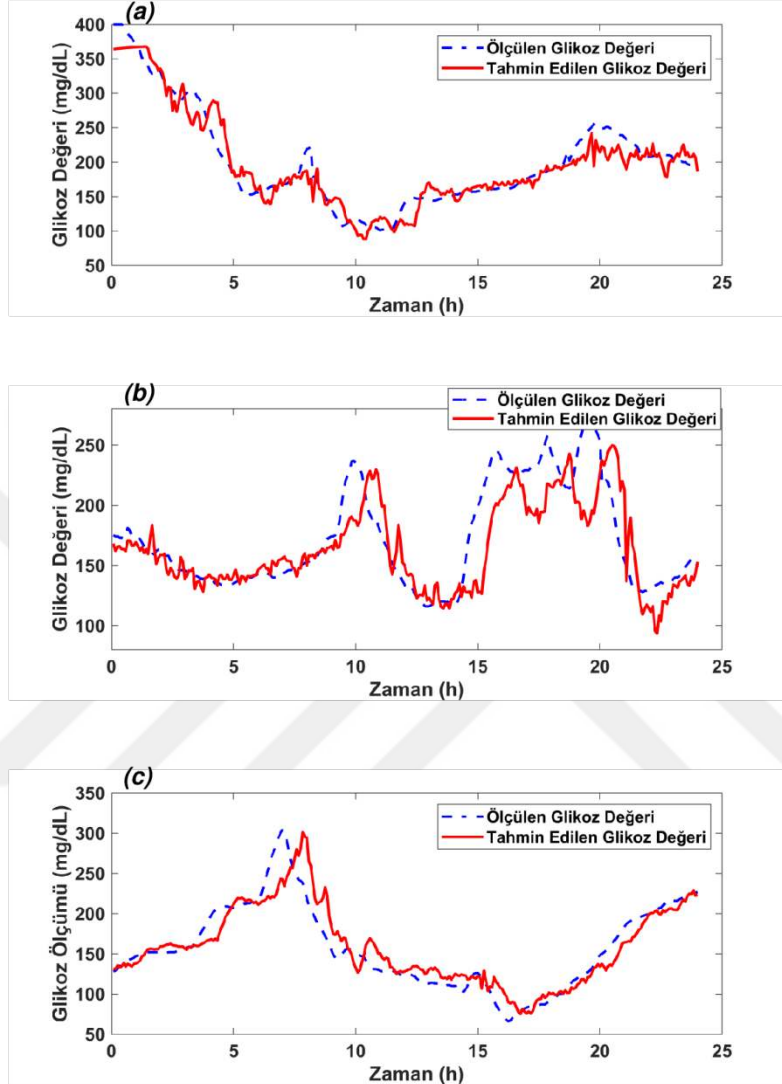
Şekil 4.5. (a) 559 hastasının, (b) 563 hastasının, (c) 570 hastasının 1. modelle yapılan 30 dakika sonraki kan glikoz değeri tahminlerinin 1 günlük kesiti

575, 588 ve 591 hastaların 1. modelle yapılan 30 dakika sonraki kan glikoz değeri tahminlerinin 1 günlük kesitleri şekil 4.6 da verilmiştir.



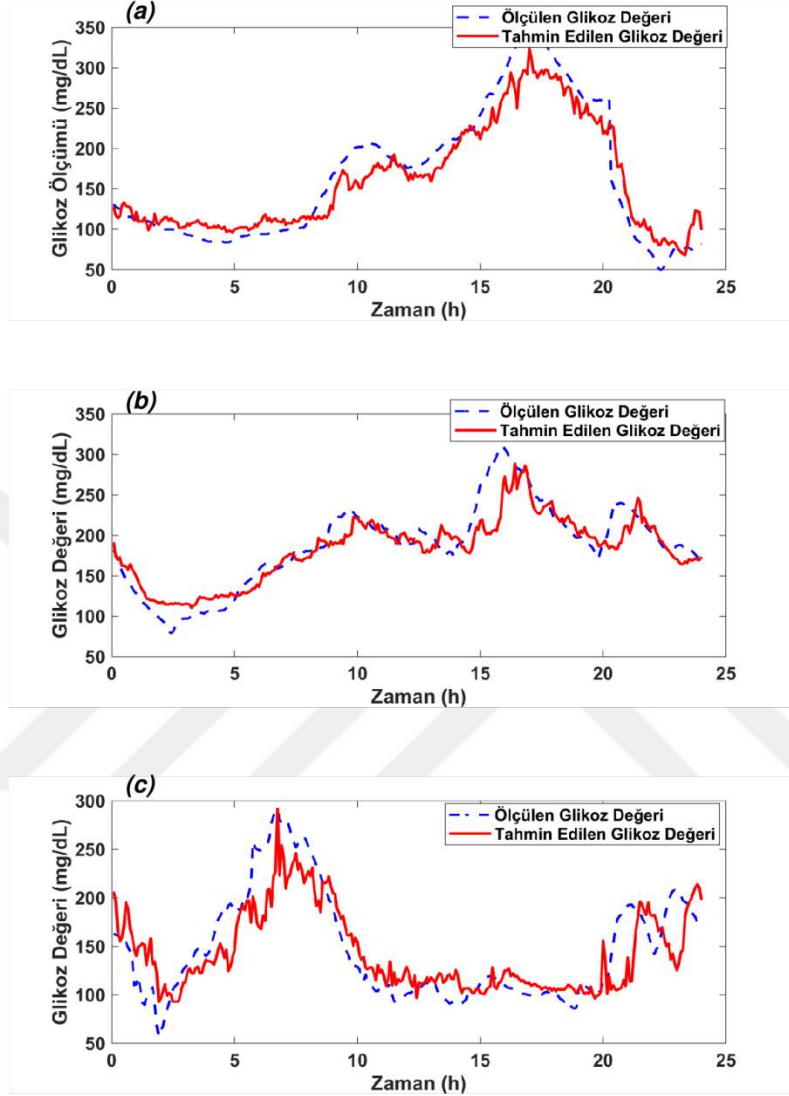
Şekil 4.6. (a) 575 hastasının, (b) 588 hastasının, (c) 591 hastasının 1. modelle yapılan 30 dakika sonraki kan glikoz değeri tahminlerinin 1 günlük kesiti

559, 563 ve 570 hastaların 1. modelle yapılan 60 dakika sonraki kan glikoz değeri tahminlerinin 1 günlük kesitleri şekil 4.7 de verilmiştir.



Şekil 4.7. (a) 559 hastasının, (b) 563 hastasının, (c) 570 hastasının 1. modelle yapılan 60 dakika sonraki kan glikoz değeri tahminlerinin 1 günlük kesiti

575, 588 ve 591 hastaların 1. Modelle yapılan 60 dakika sonraki kan glikoz değeri tahminlerinin 1 günlük kesitleri şekil 4.8 de verilmiştir.



Şekil 4.8. (a) 575 hastasının, (b) 588 hastasının, (c) 591 hastasının 1. modelle yapılan 60 dakika sonraki kan glikoz değeri tahminlerinin 1 günlük kesiti

Bu çalışma sonucunda ileri zamanlı kan glikoz değeri tahmininde 1. modelle elde edilen sonuçlar, oldukça tatmin edici olmuştur. Yeni tasarlanan fizyolojik modeldeki çeşitli parametrelerin kişiye özel optimize edilmesi ve optimize edilen parametrelerle elde edilen özelliklerin modelde giriş olarak

kullanılması, tamamen kişiye özgü modeller üretilmesini sağlamıştır. Veri setindeki 6 hastanın 30 ve 60 dakika sonraki kan glikoz değerleri; 1. model kullanılarak sırasıyla ortalama 18,53 ve 30,55 mg/dL RMSE ile tahmin edilebilmiştir. 30 dakika sonraki kan glikoz değeri tahminlerinin CEG analizinde, tahminlerin 6 hasta için ortalama %98,82'sinin klinik olarak kabul edilebilir, kötü sonuçlar doğurmayacak A ve B bölgelerinde kaldığı görülmüştür. 60 dakika sonraki kan glikoz değeri tahminlerinin CEG analizinde ise, tahminlerin 6 hasta için ortalama %96,95'i klinik olarak kabul edilebilir A ve B bölgelerinde kalmıştır. Her iki tahmin ufkundaki tahminlerde de tehlikeli tedaviye neden olacak E bölgesinde, neredeyse hiç veri yoktur. Bu da tasarlanan modelin, hastaları yanlış tedaviye yönlendirmeyecek, büyük oranda doğru sonuçlar verdiğini kanıtlar.

Tahmin modelinin girişleri olarak kullanılan ve ileri zamandaki kan glikoz değerlerinin tahmininde en belirleyici özelliklerden olan geçmiş CGM verilerinin, modelde giriş olarak kullanılmadan önce çeşitli filtreleme işlemlerinden geçirilmiştir. Filtrelenmiş CGM verilerinin kullanılmasının, tahmin sonucuna etkisi incelenmiştir. Ancak filtre uygulanması sonucu oluşan zaman gecikmeleri nedeniyle, tahmin sonucunda iyileştirmeden ziyade kötüleşme olduğu gözlenmiştir.

Farklı bir yöntem denemek adına uzun süreli zaman bağımlılıklarını öğrenmede oldukça başarılı bir yöntem olan LSTM yöntemi kullanılarak bir model oluşturulmuştur. Ancak bu problem için YSA modelinin, LSTM'den daha başarılı sonuçlar verdiği gözlenmiştir. Hem işlem yükü hem de işlem süresi açısından LSTM'ye göre daha avantajlı olan YSA'nın daha iyi sonuç vermesi oldukça iyidir. Çünkü; bu model klinik bir ürüne dönüştürüldüğünde, işlem yükü daha az ve işlem süresi daha kısa olan YSA'nın kullanılması; ürüne büyük avantajlar sağlayacaktır.



5. TARTIŞMA

Yapılan bu çalışma ile 30 ve 60 dakika sonraki kan glikoz değerlerinin tahmini modelinde giriş olarak kullanılacak uygulanan insülin ve alınan karbonhidrat ile ilgili özelliklerin oluşturulması için yeni bir fizyolojik model tasarımı yapılmıştır. Bu model; Hovorka ve arkadaşlarının tasarlamış oldukları fizyolojik modelin üzerinde çeşitli modifikasyonlar yapıp, Bergman'ın tasarladığı fizyolojik modele kombine edilmesiyle oluşturulmuştur (Bergman, 2005; Hovorka ve ark., 2004).

Her hastada, insülinin; maksimum etki zamanı, eliminasyon hızı, etkisinin gecikme süresi, glikozun maksimum emilim zamanı, doku glikoz alımı yeteneğinin kendiliğinden düşme oranı ve doku glikoz alım yeteneğinde insüline bağımlı artış oranı parametrelerinin farklılık gösterdiği düşünülerek, yeni tasarlanan fizyolojik model üzerindeki bu parametreler, kişiye özgü olarak optimize edilmiştir ve bu parametrelerin hastalarda ortalama hangi değerlerde seyrettiği ile ilgili bilgi sahibi olunmuştur. Elde edilen kişiye özgü parametrelerle, fizyolojik model üzerinden elde edilen; uygulanan insüline bağlı olarak değişen plazma insülin konsantrasyonu (I) ve alınan karbonhidrata bağlı olarak değişen glikoz emilim oranı (R_a) verileri kan glikoz değeri tahmininde kullanılmıştır. Literatürde daha önceden kişiye özel parametrelerle uygulanan fizyolojik modellerden elde edilen bilgileri, kan glikoz değeri tahmininde kullanan herhangi bir çalışma yoktur. Kişiselleştirilmiş parametreler ile elde edilen bilgileri kullanılması, bu çalışmanın literatüre getirdiği büyük bir yeniliktir.

OhioT1DM veri setini kullanarak, kan glikoz düzeyi tahmini üzerine yapılan literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde; yöntem olarak çok katmanlı bir YSA kullanılarak, oldukça karmaşık ve iş yükü fazla derin öğrenme algoritmalarından bile daha iyi sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Zue ve arkadaşları, derin öğrenme algoritması olan konvolüsyonel sinir ağlarını (CNN) kullanarak; CGM, insülin, karbonhidrat ve zaman verileri üzerinden 30 dakikalık

tahmin ufkunda $21,73 \pm 2,54$ mg/dL RMSE ile kan glikoz düzeyi tahmini yapmışlardır (Zhu ve ark., 2018). Martinsson ve arkadaşları ise tekrarlayan sinir ağlarının bir türü olan LSTM yöntemini kullanarak, OhioT1DM veri setindeki 6 kişinin geçmiş CGM verileri üzerinden; 30 dakikalık tahmin ufkı için $20,1 \pm 2,5$ mg/dL, 60 dakikalık tahmin ufkı için $33,2 \pm 3,1$ mg/dL RMSE'e ulaşmışlardır (Martinsson ve ark., 2018). Li ve arkadaşları da Zhu ve arkadaşları (2018) gibi, ileri zamanlı kan glikoz düzeyi tahmininde konvolüsyonel sinir ağlarını kullanmışlardır. CGM, insülin ve karbonhidrat ile ilgili verileri ağın girişleri olarak kullanarak 30 ve 60 dakikalık tahmin ufuklarında sırasıyla $19,28 \pm 2,76$ mg/dL, $31,83 \pm 2,08$ mg/dL RMSE sonucunu elde etmişlerdir (Li ve ark., 2019).

Bertachi ve arkadaşları ise CGM ölçümlerini alt parçalara bölerek, her parça için ayrı 5'er sinir ağı modeli oluşturmuşlardır. YSA'nın girişi olarak CGM ölçümleri, CGM ölçümlerinin değişimi, karbonhidratla, insülinle ve aktivite ile ilgili her hasta için aynı kabul edilen sabit parametrelerle uygulanan fizyolojik model çıkışları kullanılmıştır. Kan glikoz değeri tahmini 30 dakikalık tahmin ufkunda ortalama 19,33 mg/dL, 60 dakikalık tahmin ufkunda ortalama 31,72 mg/dL RMSE ile elde edilmiştir (Bertachi ve ark., 2018). YSA kullanılarak kişiye özgü parametrelerle elde edilen verileri kullanarak yaptığımız bu çalışmada elde edilen, 30 dakikalık tahmin ufkı için 18,53 mg/dL ve 60 dakikalık tahmin ufkı için 30,55 mg/dL RMSE ile literatürdeki diğer çalışmalardan daha düşük hata yani daha yüksek doğrulukla kişiselleştirilmiş kan glikoz düzeyi tahmini yapılabilmiştir. Bu çalışmada önerilen modelin sonuçlarının, literatürdeki OhioT1DM veri seti kullanılarak son yıllarda yapılan güncel diğer çalışmaların sonuçları ile karşılaştırılması çizelge 5.1. de gösterilmiştir.

Çizelge 5.1. Bu çalışmada önerilen modelin sonuçlarının literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları ile karşılaştırılması

	Yöntem	$RMSE_{30}$	$RMSE_{60}$
Zue ve ark.	CNN	$21,73 \pm 2,54$	-
Martinsson ve ark.	LSTM	$20,1 \pm 2,5$	$33,2 \pm 3,1$
Li ve ark.	CNN	$19,28 \pm 2,76$	$31,83 \pm 2,08$
Bertachi ve ark.	ANN	19,33	31.72
Bu çalışmada önerilen model	ANN	18,53	30,55

Geçmiş CGM ölçümlerine ek olarak vücuda kişiye özel parametrelerle elde edilen plazma insülin konsantrasyonu (I) ve glikoz emilim oranı (Ra) verilerinin ileri zamanlı kan glikoz tahminini iyileştirdiği açıkça gösterilmiştir. Ayrıca; CNN, LSTM gibi çok fazla işlem yükü olan, daha karmaşık ve eğitimleri için oldukça uzun zaman gereken yöntemler yerine kısa sürede kolayca eğitilebilen daha basit bir modelle daha iyi sonuçlar elde edilmesi büyük bir avantajdır.

Bu çalışma sonucunda elde edilen model, diyabet hastalarının; yanlış ve yetersiz tedavilerle ilgili erken uyarılar alabilmesini, istenmeyen durumlara karşı (hipoglisemi, hiperglisemi gibi) proaktif bir yaklaşım sunabilmesini, kandaki glikoz düzeylerini daha iyi yönetilebilmesini sağlayacaktır.

İleriki çalışmalarda bu modeli, klinik bir ürüne dönüştürmek amaçlanmaktadır. CGM cihazı ile kombine bir şekilde çalışması düşünülen bu modelin; yaptığı tahminlere göre hastaya, belirli bir süre içerisinde ne kadar insülin uygulaması veya ne kadar karbonhidrat alması gerektiğiyle ilgili uyarılar vererek; hastaların kandaki glikoz düzeylerini daha iyi yönetilebilmesini sağlayacaktır. Ayrıca veri setinde yer alan fiziksel aktivite, vücut sıcaklığı, hava sıcaklığı, deri direnci gibi özellikler de kullanılarak kan glikoz değeri tahmininin daha da iyileştirilmesi amaçlanmaktadır.



KAYNAKLAR

- Abacı, A., Böber, E., & Büyükgebiz, A., 2007. Tip 1 diyabet. *Güncel Pediatri*, 5: 1-10.
- ADA, 2020. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care*, 43(1):14-31.
- Adaş, Ç., 2019. Tip 1 diyabetli kişilerde egzersiz ve beslenmeye bağlı hipoglisemi. İ.G.Ü. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Aiello, E. M., Lisanti, G., Magni, L., Musci, M., & Toffanin, C., 2020. Therapy-driven Deep Glucose Forecasting. *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, 87:103255.
- Aliberti, A., Pupillo, I., Terna, S., Macii, E., Di Cataldo, S., Patti, E., & Acquaviva, A., 2019. A multi-patient data-driven approach to blood glucose prediction. *IEEE Access*, 7:69311-69325.
- Allam, F., Nossai, Z., Gomma, H., Ibrahim, I., & Abdelsalam, M., 2011. A recurrent neural network approach for predicting glucose concentration in type-1 diabetic patients. In *Engineering Applications of Neural Networks* (pp. 254-259).
- Ardıç, S., 2015. Yapay sinir ağları kullanılarak santrifüj pompalarda performans tayini. ESOGÜ Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir.
- Aydın, İ., 2013. Şeker ve diyabet. *Ayrıntı Dergisi*, 1(9).
- Bergman, R. N., 2005. Minimal model: perspective from 2005. *Hormone Research in Paediatrics*, 64(3):8-15.
- Bertachi, A., Biagi, L., Contreras, I., Luo, N., & Vehí, J., 2018. Prediction of Blood Glucose Levels And Nocturnal Hypoglycemia Using Physiological Models and Artificial Neural Networks. *CEUR Workshop Proceedings*, 2148:85-90.

- Beyazıt, E., 2005. Diyabetes Mellitus Tanısı Olan Bireylerde Verilen Planlı Eğitimin Metabolik Kontrol Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi. C.Ü. Yüksek Lisans Tezi, Sivas (yayınlanmamış).
- Bishop, G., & Welch, G., 2001. An introduction to the kalman filter. *Proc of SIGGRAPH*, 8:27599-23175.
- Chai, T., & Draxler, R. R., 2014. Root mean square error (RMSE) or mean absolute error (MAE)?–Arguments against avoiding RMSE in the literature. *Geoscientific model development*, 7(3):1247-1250.
- Chimen, M., Kennedy, A., Nirantharakumar, K., Pang, T. T., Andrews, R., & Narendran, P., 2012. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia*, 55(3):542-551.
- Clarke, W. L., 2005. The original Clarke error grid analysis (EGA). *Diabetes technology & therapeutics*, 7(5):776-779.
- Contreras, I., Oviedo, S., Vettoretti, M., Visentin, R., & Vehí, J., 2017. Personalized blood glucose prediction: A hybrid approach using grammatical evolution and physiological models. *PloS one*, 12(11).
- Contreras, I., Bertachi, A., Biagi, L., Vehí, J., & Oviedo, S., 2018. Using Grammatical Evolution to Generate Short-term Blood Glucose Prediction Models. In *KHD@ IJCAI* (pp. 91-96).
- Contreras, I., & Vehi, J., 2018. Artificial intelligence for diabetes management and decision support: literature review. *Journal of medical Internet research*, 20(5):10775.
- Çakır, N., 2007. Diyabetes Mellitus ve Ateroskleroz İlişkisi. Türkiye Klinikleri *Journal of Internal Medical Sciences*, 3(3):61-67.
- Çayıroğlu, I., 2012. Kalman filtresi ve programlama. *Fen ve Teknoloji Bilgi Paylaşımı*, 1:1-6.
- Daneman, D., 2006. Type 1 diabetes. *The Lancet*, 367(9513):847-858.

- Daskalaki, E., Nørgaard, K., Züger, T., Prountzou, A., Diem, P., & Mougiakakou, S., 2013. An early warning system for hypoglycemic/hyperglycemic events based on fusion of adaptive prediction models. *Journal of diabetes science and technology*, 7(3):689-698.
- Demir, T., Akıncı, B., & Yeşil, S., 2007. Diyabetik ayak ülserlerinin tanı ve tedavisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 21(1):63-70.
- Eray, E., & Balcı, M. K., 2005. Tip 2 diyabet tedavisi. *Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 12(2):66-71.
- Eren, İ., Erdi, Ö., & Özçankaya, R., 2003. Tip II diyabetik hastalarda kan şekeri kontrolü ile psikiyatrik bozuklukların ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 14(3):184-191.
- Eren-Oruklu, M., Cinar, A., Quinn, L., & Smith, D., 2009. Estimation of future glucose concentrations with subject-specific recursive linear models. *Diabetes technology & therapeutics*, 11(4):243-253.
- Fong, D. S., Aiello, L., Gardner, T. W., Thomas, W. G., King, G. L., Blankenship, G., Cavallerano, J. D., Ferris, F. L., & Klein, R., 2004. Retinopathy in diabetes. *Diabetes care*, 27(1):84-87.
- Fowler, M. J., 2008. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical diabetes*, 26(2):77-82.
- Freeman, J. A., & Skapura, D. M., 1991. Algorithms, applications, and programming techniques. In Neural Networks. *Addison-Wesley Publ. Co.*.
- Gallardo-Hernández, A. G., González-Olvera, M. A., Revilla-Monsalve, C., Escobar, J. A., Castellanos-Fuentes, M., & Leder, R., 2019. Rapid automatic identification of parameters of the Bergman Minimal Model in Sprague-Dawley rats with experimental diabetes for adaptive insulin delivery. *Computers in biology and medicine*, 108:242-248.

- Gani, A., Gribok, A. V., Rajaraman, S., Ward, W. K., & Reifman, J., 2008. Predicting subcutaneous glucose concentration in humans: data-driven glucose modeling. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 56(2): 246-254.
- Georga, E., Protopappas, V., Guillen, A., Fico, G., Ardigo, D., Arredondo, M. T., Exarchos, T. P., Polyzos, D., & Fotiadis, D. I., 2009. Data mining for blood glucose prediction and knowledge discovery in diabetic patients: The METABO diabetes modeling and management system. In *2009 annual international conference of the IEEE engineering in medicine and biology society* (pp. 5633-5636).
- Georga, E. I., Protopappas, V. C., Ardigo, D., Marina, M., Zavaroni, I., Polyzos, D., & Fotiadis, D. I., 2012a. Multivariate prediction of subcutaneous glucose concentration in type 1 diabetes patients based on support vector regression. *IEEE journal of biomedical and health informatics*, 17(1):71-81.
- Georga, E. I., Protopappas, V. C., Polyzos, D., & Fotiadis, D. I., 2012b. A predictive model of subcutaneous glucose concentration in type 1 diabetes based on random forests. In *2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (pp. 2889-2892).
- Hidalgo, J. I., Colmenar, J. M., Kronberger, G., Winkler, S. M., Garnica, O., & Lanchares, J., 2017. Data based prediction of blood glucose concentrations using evolutionary methods. *Journal of medical systems*, 41(9):142.
- Hochreiter, S., & Schmidhuber, J., 1997. Long short-term memory. *Neural computation*, 9(8):1735-1780.
- Hovorka, R., Canonico, V., Chassin, L. J., Haueter, U., Massi-Benedetti, M., Federici, M. O., Pieber, T. R., Schaller, H.C., Schaupp, L., Vering T., & Wilinska, M. E., 2004. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological measurement*, 25(4):905-920.

- Kara, A., 2019. Uzun-Kısa Süreli Bellek Ağı Kullanarak Global Güneş Işınımı Zaman Serileri Tahmini. *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi Part C: Tasarım ve Teknoloji*, 7(4):882-892.
- Kara, K., & Çınar, S., 2011. Diyabet bakım profili ile metabolik kontrol değişkenleri arasındaki ilişki. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, 2:57-63.
- Karaboga, N., 2005. Digital IIR filter design using differential evolution algorithm. *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*, 2005(8):856824.
- Kılıç, G., 2015. Yapay Sinir Ağları ile Yemekhane Günlük Talep Tahmini. P.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Denizli.
- Klonoff, D. C., 2005. Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes care*, 28(5):1231-1239.
- Konca, U. D. C., & Karakoç, M. A., 2005. Diabetes Mellitus' ta İnsülin Tedavisi. *Diyabet ve Obezite*, 14.
- Leedom, L., Meehan, W. P., Procci, W., & Zeidler, A., 1991. Symptoms of depression in patients with type II diabetes mellitus. *Psychosomatics*, 32(3):280-286.
- Lehmann, E. D., & Deutsch, T., 1992. A physiological model of glucose-insulin interaction in type 1 diabetes mellitus. *Journal of biomedical engineering*, 14(3):235-242.
- Li, K., Liu, C., Zhu, T., Herrero, P., & Georgiou, P., 2019. GluNet: A Deep Learning Framework For Accurate Glucose Forecasting. *IEEE journal of biomedical and health informatics*, 24(2):414-423.
- Lipsky, B. A., Berendt, A. R., Deery, H. G., Embil, J. M., Joseph, W. S., Karchmer, A. W., ... & Tan, J. S., 2004. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical Infectious Diseases*, 885-910.
- Malek, M., 2010. Tip 2 Diyabetli Hastalara Verilen Beslenme Eğitiminin Beslenme Bilgi ve Alışkanlıkları Üzerine Etkisinin İncelenmesi. A.Ü. Doktora Tezi, Ankara.

- Malhotra, P., Vig, L., Shroff, G., & Agarwal, P., 2015. Long short term memory networks for anomaly detection in time series. In *European Symposium on Artificial Neural Networks ESANN*, 89:89-94.
- Man, C. D., Micheletto, F., Lv, D., Breton, M., Kovatchev, B., & Cobelli, C., 2014. The UVA/PADOVA type 1 diabetes simulator: new features. *Journal of diabetes science and technology*, 8(1):26-34.
- Marling, C., & Bunescu, R., 2018. The OhioT1DM dataset for blood glucose level prediction. *CEUR Workshop Proceedings*, 2148:60-63.
- Martinsson, J., Schliep, A., Eliasson, B., Meijner, C., Persson, S., & Mogren, O., 2018. Automatic blood glucose prediction with confidence using recurrent neural networks. In *3rd International Workshop on Knowledge Discovery in Healthcare Data* (pp. 64-68).
- Martinsson, J., Schliep, A., Eliasson, B., & Mogren, O., 2020. Blood Glucose Prediction with Variance Estimation Using Recurrent Neural Networks. *Journal of Healthcare Informatics Research*, 4(1):1-18.
- Mayo, M., Chepulis, L., & Paul, R. G., 2019. Glycemic-aware metrics and oversampling techniques for predicting blood glucose levels using machine learning. *PloS one*, 14(12):1-20.
- Meijner, C., & Persson, S., 2017. *Blood Glucose Prediction for Type 1 Diabetes using Machine Learning Long Short-term Memory based models for blood glucose prediction*. University of Gothenburg, Yüksek Lisans Tezi, Gothenburg.
- Metin, S., 2017. Gestasyonel Diyabette Güncel Tedavi Yaklaşımları. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi-BÜSBİD*, 2(1).
- Midroni, C., Leimbigler, P. J., Baruah, G., Kolla, M., Whitehead, A. J., & Fossat, Y., 2018. Predicting glycemia in type 1 diabetes patients: experiments with XGBoost. *Heart*, 60(90):120.
- Mirshekarian, S., 2018. *Blood Glucose Level Prediction via Seamless Incorporation of Raw Features Using RNNs*. Ohio University Doktora tezi.

- Mirshekarian, S., Shen, H., Bunescu, R., & Marling, C., 2019, July. LSTMs and Neural Attention Models for Blood Glucose Prediction: Comparative Experiments on Real and Synthetic Data. In *2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)* (pp. 706-712).
- Mohebbi, A., Johansen, A. R., Hansen, N., Christensen, P. E., Tarp, J. M., Jensen, M. L., Bengtsson, H., & Mørup, M., 2020. Short Term Blood Glucose Prediction based on Continuous Glucose Monitoring Data. *arXiv preprint arXiv:2002.02805*.
- Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J. D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H., Cavan, D., Shaw, J.E., & Makaroff, L. E., 2017. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice*, 128:40-50.
- Oğuztürk, G., 2018. Diyabet Hastalığının Makine Öğrenmesi Algoritmaları ile En İyi Doğru Tahmininin Elde Edilmesi. K.K.Ü. Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale.
- Ozaslan, B., Patek, S., & Breton, M., 2017. Quantifying the effect of antecedent physical activity on prandial glucose control in type 1 diabetes: defining exercise on board. In *ATTD 2017 10th international conference on advanced technologies & treatments for diabetes*.
- Önder, M. R., & Özerkan, F., 2000. Diyabet ve Hipertansiyon. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Dergisi*, 13(5):401-403.
- Önmez, A. (2017). Diabetes Mellitus' ta Mikrovasküler Komplikasyonların Yönetimi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7(2):117-119.
- Öztemel, E., 2003. Yapay sinir ağları. *Papatya Yayıncılık*, İstanbul.
- Papatheodorou, K., Banach, M., Bekiari, E., Rizzo, M., & Edmonds, M., 2018. Complications of diabetes 2017. *Journal of diabetes research*.

- Pappada, S. M., Borst, M. J., Cameron, B. D., Bourey, R. E., Lather, J. D., Shipp, D., Chiricolo, A., & Papadimos, T. J., 2010. Development of a neural network model for predicting glucose levels in a surgical critical care setting. *Patient Safety in Surgery*, 4(1):15.
- Pappada, S.M., Cameron, B. D., Rosman, P. M., Bourey, R. E., Papadimos, T. J., Olorunto, W., & Borst, M. J., 2011. Neural network-based real-time prediction of glucose in patients with insulin-dependent diabetes. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 13(2):135-141.
- Pérez-Gandía, C., Facchinetti, A., Sparacino, G., Cobelli, C., Gómez, E. J., Rigla, M., De Leiva, A., & Hernando, M. E., 2010. Artificial neural network algorithm for online glucose prediction from continuous glucose monitoring. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 12(1):81-88.
- Reddy, M., Pesl, P., Xenou, M., Toumazou, C., Johnston, D., Georgiou, P., Herrero, P., & Oliver, N., 2016. Clinical safety and feasibility of the advanced bolus calculator for type 1 diabetes based on case-based reasoning: a 6-week nonrandomized single-arm pilot study. *Diabetes technology & therapeutics*, 18(8):487-493.
- Reifman, J., Rajaraman, S., Gribok, A., & Ward, W. K., 2007. Predictive monitoring for improved management of glucose levels, *Journal of Diabetes Science and Technology*, 1(4):478-486.
- Reymann, M. P., Dorschky, E., Groh, B. H., Martindale, C., Blank, P., & Eskofier, B. M., 2016. Blood glucose level prediction based on support vector regression using mobile platforms. In *2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)* (pp. 2990-2993).

- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., ... & Shaw, J. E., 2019. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*, 157:107843.
- Sözeri, E., & Kutlutürkan, S., 2016. Erişkin Hastalarda Diyabetik Ketoasidoz ve Hemşirelik Yaklaşımı. *Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri Dergisi*, 8(4):354-358.
- Sparacino, G., Zanderigo, F., Corazza, S., Maran, A., Facchinetti, A., & Cobelli, C., 2007. Glucose concentration can be predicted ahead in time from continuous glucose monitoring sensor time-series. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 54(5):931-937.
- Sun, Q., Jankovic, M. V., Bally, L., & Mougiakakou, S. G., 2018. Predicting blood glucose with an LSTM and Bi-LSTM based deep neural network. In *2018 14th Symposium on Neural Networks and Applications (NEUREL)* (pp. 1-5).
- Tarin, C., Teufel, E., Picó, J., Bondia, J., & Pflleiderer, H. J., 2005. Comprehensive pharmacokinetic model of insulin glargine and other insulin formulations. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 52(12):1994-2005.
- Tekeşin, A., Doğan, B., Yağız, O., & Polat, H., 2014. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Serebrovasküler Hastalık ile HBA1C Seviyeleri Arasındaki Korelasyon. *Istanbul Medical Journal*, 15(1).
- TEMĐ, 2013. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*.
- TEMĐ, 2019. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*.
- Tezel, C., & Hangün, B., 2017. Design and implementation of bluetooth controlled collision avoidance 4 wheel robot using arduino with linear interpolation method for determination. *Int. J. Eng. Sci. Appl.*, 1(4):151-156.

- Uludağ, M. O., 2010. Diyabete bağlı ikincil hastalıklar (komplikasyonlar). *Mised*, 23:39-44.
- Vehí, J., Contreras, I., Oviedo, S., Biagi, L., & Bertachi, A., 2019. Prediction and prevention of hypoglycaemic events in type-1 diabetic patients using machine learning. *Health informatics journal*.
- Wang, Z., & Bovik, A. C., 2009. Mean squared error: Love it or leave it? A new look at signal fidelity measures. *IEEE signal processing magazine*, 26(1):98-117.
- Wang, Y., Wu, X., & Mo, X., 2013. A novel adaptive-weighted-average framework for blood glucose prediction. *Diabetes technology & therapeutics*, 15(10):792-801.
- Wang, M., & Wang, Y., 2019. Prediction of Blood Glucose Concentration Based on EMD denoising and LSTM networks. In *2019 Chinese Automation Congress (CAC)*, 1169-1174.
- Wilinska, M. E., Chassin, L. J., Schaller, H. C., Schaupp, L., Pieber, T. R., & Hovorka, R., 2005. Insulin kinetics in type-I diabetes: continuous and bolus delivery of rapid acting insulin. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 52(1):3–12.
- Yalın, H., Demir, H. G., & Olgun, N. (2011). Diyabetle Mücadelede Diyabet Risklerinin Belirlenmesi ve Tanılama. *The Journal of Turkish Family Physician*, 2(2), 41-49.
- Ying, Z., Rui, K., & Shihong, X., 2014. Research on glucose concentration predicting based on ARMA model. In *2014 Prognostics and System Health Management Conference (PHM-2014 Hunan)*.
- Zanderigo, F., Sparacino, G., Kovatchev, B., & Cobelli, C., 2007. Glucose prediction algorithms from continuous monitoring data: Assessment of accuracy via continuous glucose error-grid analysis. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 1(5):645-651.

- Zecchin, C., Facchinetti, A., Sparacino, G., De Nicolao, G., & Cobelli, C., 2011. A new neural network approach for short-term glucose prediction using continuous glucose monitoring time-series and meal information. In *2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*.
- Zecchin, C., Facchinetti, A., Sparacino, G., & Cobelli, C., 2016. How much is short-term glucose prediction in type 1 diabetes improved by adding insulin delivery and meal content information to CGM data? A proof-of-concept study. *Journal of diabetes science and technology*, 10(5):1149-1160.
- Zhu, T., Li, K., Herrero, P., Chen, J., & Georgiou, P., 2018. A Deep Learning Algorithm for Personalized Blood Glucose Prediction. In *KHD@ IJCAI* (pp. 64-78).
- Zou, K. H., Tuncali, K., & Silverman, S. G., 2003. Correlation and simple linear regression. *Radiology*, 227(3):617-628.



ÖZGEÇMİŞ

Mersin’de doğdu. Lisenin sonuna kadar olan eğitim hayatını Mersin’de sürdürüp, 2014 yılında Çukurova Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Biyomedikal Mühendisliği bölümünü kazandı ve lisans eğitimine başladı. 2018 yılının Mayıs ayında Çukurova Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Biyomedikal Mühendisliği bölümünde başladığı lisans eğitimini, bölüm birinciliğiyle tamamladı. Lisans eğitiminin sonrasında, 2018 yılının Eylül ayında Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomedikal Mühendisliği bölümünde yüksek lisans eğitimine başladı. 2020 yılının Ocak ayından beri, İskenderun Teknik Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Biyomedikal Mühendisliği bölümünde araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.