

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN
RATLARDA BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN
İNCELENMESİ VE DİYABET HASTALIĞININ YAPAY ZEKÂ
(MAKİNE ÖĞRENMESİ) ALGORİTMALARI İLE TAHMİNİ**

Hitame HACİBEYOĞLU

DOKTORA TEZİ

VETERİNER BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Vahdettin ALTUNOK

Konya- 2025

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN
RATLARDA BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN
İNCELENMESİ VE DİYABET HASTALIĞININ YAPAY ZEKÂ
(MAKİNE ÖĞRENMESİ) ALGORİTMALARI İLE TAHMİNİ**

Hitame HACİBEYOĞLU

DOKTORA TEZİ

VETERİNER BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Vahdettin ALTUNOK

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 23212026 Proje numarası ile
desteklenmiştir.

Konya- 2025

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

(Adayın Adı Soyadı) tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Anabilim Dalında Yüksek Lisans / Doktora Tezi olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	Ünvanı Adı SOYADI ... Üniversitesi	İmza
Danışman:	Ünvanı Adı SOYADI ... Üniversitesi	İmza
Üye:	Ünvanı Adı SOYADI ... Üniversitesi	İmza
Üye:	Ünvanı Adı SOYADI ... Üniversitesi	İmza
Üye:	Ünvanı Adı SOYADIÜniversitesi	İmza

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Unvanı Adı SOYADI

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı'nda, doktora eğitimimin bir parçası olarak hazırlanmıştır. "Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulan Ratlarda Biyokimyasal Belirteçlerin İncelenmesi ve Diyabet Hastalığının Yapay Zekâ (Makine Öğrenmesi) Algoritmaları ile Tahmini" başlıklı bu araştırma, uygulamalı laboratuvar çalışmaları ile istatistiksel ve yapay zekâ temelli analizlerin bir arada kullanıldığı disiplinler arası bir yaklaşımı içermektedir. Bu süreçte edindiğim bilimsel deneyim ve bakış açısı, yalnızca akademik gelişimime değil, aynı zamanda kişisel olgunlaşmama da katkı sağlamıştır.

Doktora eğitimim süresince desteğini, bilgi ve tecrübesini hiçbir zaman esirgemeyen, beni öğrencisi olarak kabul ederek bu sürecin kapılarını aralayan danışman hocam Prof. Dr. Vahdettin ALTUNOK'a en içten teşekkürlerimi sunuyorum. Sadece akademik rehberliğinizle değil, insanî yaklaşımınızla da bu süreci daha güçlü ve anlamlı kıldınız.

Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nın çok değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Nuri BAŞPINAR, Prof. Dr. Firuze KURTOĞLU, Prof. Dr. Seyfullah HALİLOĞLU, Prof. Dr. Zafer BULUT ve Dr. Öğr. Üyesi Beyza SUVARIKLI ALAN hocalarıma, bilgi ve tecrübelerini benimle cömertçe paylaştıkları için sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca, çalışmalarım süresince değerli bilgi ve katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Burak DİK hocama, deneysel çalışmamda destek sağlayan Araş. Gör. Avni CAMGÖZ'e ve tez projemin yürütülmesine katkı sunan Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP)'na teşekkür ederim.

Bu sürecin en büyük manevi destekçileri olan aileme özel bir teşekkür borçluyum. Her zaman yanımda olan, sevgisi, sabrı ve anlayışıyla bana güç veren canım eşim Mehmet HACİBEYOĞLU'na, duaları ve desteğiyle arkamda dağ gibi duran sevgili annem Kezban ORAL ve babam Süleyman ORAL'a, her daim yanımda olan kardeşim Mehmet ORAL ve değerli eşi Havvanur ORAL'a gönülden teşekkür ederim.

Bu yolculuğun manevi yükünü paylaşan, her zaman yanımda olduklarını hissettiren kıymetli arkadaşlarım ve en yakın dostum Serap PEKMEZ'e de ayrıca teşekkür ederim. Sizlerin varlığı bu süreci hem daha kolay hem de daha anlamlı kıldı.

Emek veren, destek olan, bana inanan herkese sonsuz teşekkür ederim. Bu çalışmanın bilime katkı sağlamasını temenni ederim.

Hitame HACİBEYOĞLU

Haziran / 2025

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	viii
SUMMARY	ix
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI	2
2.1.Diabetes Mellitusun Tarihçesi.....	2
2.2.Diyabetes Mellitus Tanısı.....	2
2.3.Diyabetes Mellitus Sınıflandırılması.....	3
2.3.1.Tip 1 Diyabetes Mellitus	3
2.3.2.Tip 2 Diyabetes Mellitus	3
2.3.3.Gestasyonel Diyabetes Mellitus	4
2.3.4.Diğer Spesifik Nedenlere Bağlı Diyabetes Mellitus.....	4
2.4.Diyabet Mellitus Hayvan Modelleri.....	4
2.5.Streptozotosin.....	5
2.5.1.STZ'nin Etki Mekanizması	5
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1.Gereç	14
3.1.1.Deney Hayvanlarının Seçimi ve Grupların Oluşturulması.....	14
3.1.2.Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	15
3.1.3.Yem İçeriği	15
3.2.Yöntem	16
3.2.1.Deney Hayvanlarında Diyabet Oluşturulması	16
3.2.2.Sitrat Tamponunda STZ' nin Hazırlanması	17
3.2.3.Deneyin sonlandırılması	17
3.2.4.Kan örneklerinin alınması	17
3.2.5.Parametre Analizleri	18
3.2.6.İstatistiksel analizler.....	18
3.2.7. Yapay Zekâ ve Makine Öğrenmesi	18

3.2.8. Veri Artırma	19
3.2.9. Özellik Seçimi	20
3.2.10. Karar Ağaçları	21
3.2.11. Naive Bayes	21
3.2.12. K-En Yakın Komşu	22
3.2.13. Yapay Sinir Ağları.....	23
3.2.14. Sınıflandırma Performans Metrikleri.....	24
3.2.15. Çapraz Doğrulama	25
4. BULGULAR	27
4.1.Deneysel Çalışma Sonuçları ve İstatistiksel Analizler.....	27
4.1.Verit Önifleme	41
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	64
7. KAYNAKLAR	66
8. EKLER	75
EK-A: Etik Kurul Kararı	75
EK-B: Turnitin Raporu.....	76
9. ÖZGEÇMİŞ.....	77

SİMGELER VE KISALTMALAR

Adaboost.M	: Çoklu Sınıflandırıcılarla Adapte Edilmiş Güçlendirme
AdaBoost	: Adapte Edilmiş Güçlendirme / Adaptive Boosting
ALP	: Alkalın Fosfataz / Alkaline Phosphatase
ALT	: Alanin Aminotransferaz / Alanine Aminotransferase
AST	: Aspartat Aminotransferaz / Aspartate Aminotransferase
CA1	: Cornu Ammonis 1 bölgesi
CART	: Sınıflandırma ve Regresyon Ağaçları / Classification and Regression Trees
DI	: Desilitre
DVM	: Destek vektör makineleri
FN	: False negative
FN	: False Negative (Yanlış Negatif)
FP	: False positive
FP	: False Positive (Yanlış Pozitif)
FTIR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi / Fourier Transform Infrared (Spectroscopy)
g	: Gram
GBT	: Gradyan Güçlendirilmiş Ağaçlar / Gradient Boosted Trees
GLUT2	: Glikoz Taşıyıcı Protein 2 / Glucose Transporter 2
HbA1c	: Glikozile Hemoglobin / Glycated Hemoglobin
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol / High-Density Lipoprotein Cholesterol
HOMA-β	: Homeostaz Modeli Değerlendirmesi-Beta Hücre Fonksiyonu / Homeostasis Model Assessment of β-cell Function
HOMA-IR	: İnsülin Direnci Değerlendirmesi İçin Homeostaz Modeli / Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

KA	: Karar ağacı
K-EYK	: K-en yakın komşu
KONÜDAM	: Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi
L	: Litre
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LogitBoost	: Logistik Regresyon Tabanlı Güçlendirme
LR	: Lojistik Regresyon
Mg	: Miligram
µg	: Mikrogram
µmol	: Mikromol
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotit
NB	: Naive Bayes
Ng	: Nanogram
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PTH	: Paratiroid Hormon / Parathyroid Hormone
QUS	: Kantitatif Ultrason / Quantitative Ultrasound
RO	: Rastgele orman
ROC eğrisi	: Alıcı Çalışma Karakteristiği Eğrisi / Receiver Operating Characteristic Curve
RUNX2	: Runt-related transcription factor 2
SMOTE	: Sentetik Azınlık Aşırı Örnekleme Tekniği / Synthetic Minority Over-sampling Technique
STZ	: Streptozotosin
TBA	: Temel bileşen analizi
TN	: True Negative (Gerçek Negatif)
TP	: True Positive (Gerçek Pozitif)
U	: Birim (Unit)
YSA	: Yapay sinir ağları

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN İNCELENMESİ VE DİYABET HASTALIĞININ YAPAY ZEKÂ (MAKİNE ÖĞRENMESİ) ALGORİTMALARI İLE TAHMİNİ

Hitame HACİBEYOĞLU
VETERİNER BİYOKİMYA Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2025

Bu tez çalışmasında, deneysel olarak diyabet oluşturulan rat modellerinde biyokimyasal kan parametrelerine dayalı olarak yapay zekâ tabanlı teşhis sistemlerinin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Araştırmada, geleneksel diyabet belirteçlerine ek olarak yeni biyokimyasal parametrelerin ya da parametre kombinasyonlarının tanıdaki rolü incelenmiş ve bu doğrultuda özgün bir sınıflandırma yaklaşımı önerilmiştir.

Çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde, 22 adet Wistar albino rat kullanılarak gerçekleştirilmiş; diyabet modeli, 3 gün arayla uygulanan 40 mg/kg dozundaki streptozotosin ile deri altı enjeksiyon yoluyla diyabet modeli oluşturulmuştur. 52. günün sonunda serum glikoz, HbA1c, karaciğer enzimleri, vitamin D, mineraller ve lipit profili dâhil olmak üzere toplam 22 biyokimyasal parametre ölçülmüştür.

Çalışma sonuçlarına göre, STZ uygulanan diyabet grubunda serum ALP, ALT, AST, bilirubin, demir, fruktozamin, glikoz, HDL, kalsiyum, kreatinin, magnezyum, resistin, total kolesterol, trigliserit, üre ve HbA1c düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek ($p<0,05$); albümin, PTH, total protein ve vitamin D düzeyleri ise anlamlı şekilde düşük ($p<0,05$) bulunmuştur.

ANOVA F-istatistiğine göre HbA1c, fruktozamin ve glikoz sınıflandırmada en etkili değişkenler olarak belirlenmiştir. T-testi sonuçları fosfor ve çinko parametrelerinin düşük etkisini ortaya koymuştur. Lojistik regresyon analizinde ise ALP, demir, fruktozamin, glikoz ve vitamin D öne çıkmıştır. Yapılan deneysel çalışmalar, makine öğrenmesi algoritmalarının bu tezde kullanılan veri kümesiyle diyabeti %100 doğrulukla sınıflandırabildiğini göstermiştir. Sınıflandırma işlemi için HbA1c, glikoz ve fruktozaminin yanı sıra ALP, demir ve vitamin D parametrelerinin birlikteliği de önemli bulunmuştur. Fruktozamin ve glikozun her iki regresyon analizinde de belirgin şekilde öne çıkması, bu parametrelerin güçlü biyobelirteçler olduğunun doğrulandığını ve elde edilen bulguların literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir. SMOTE yöntemiyle veri kümesi artırılmış, özellik seçimi sonrası karar ağaçları, Naive Bayes, k-NN ve yapay sinir ağı algoritmaları ile %100 doğruluk elde edilmiştir.

Sonuçlar, yalnızca klasik glikoz parametrelerine değil, karaciğer fonksiyon testleri, mineral ve vitamin düzeyleri gibi parametrelere dayalı çok boyutlu bir yaklaşımın da diyabet tanısında etkili olduğunu göstermektedir. Bu çalışma, biyokimyasal belirteçlerin çok değişkenli analizlerle yorumlandığı, makine öğrenmesi algoritmalarıyla entegre edilen ilk yaklaşımlardan biri olması açısından literatüre özgün bir katkı sunmakta ve yapay zekâ destekli tanı sistemlerinin deneysel biyomedikal uygulamalardaki potansiyelini ortaya koymaktadır.

Anahtar Sözcükler: Biyokimyasal belirteçler; Diyabet teşhisi; Makine öğrenmesi

SUMMARY

REPUBLIC OF TÜRKİYE
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

EXAMINATION OF BIOCHEMICAL MARKERS IN RATS INJECTED WITH DIABETES WITH STREPTOZOTOCIN AND PREDICTION OF DIABETES DISEASE WITH ARTIFICIAL INTELLIGENCE (MACHINE LEARNING) ALGORITHMS

Hitame HACIBEYOĞLU

Department of VETERINARY BIOCHEMISTRY

MASTER/PhD THESIS / KONYA-2025

This thesis aims to develop artificial intelligence-based diagnostic systems based on biochemical blood parameters in experimentally induced diabetes rat models. In the study, the role of new biochemical parameters or parameter combinations in diagnosis was examined in addition to traditional diabetes markers and a unique classification approach was proposed in this direction.

The study was conducted at Necmettin Erbakan University Experimental Medicine Research and Application Center using 22 Wistar albino rats; the diabetes model was created by subcutaneous injection with streptozotocin at a dose of 40 mg/kg administered at 3-day intervals. At the end of the 52nd day, a total of 22 biochemical parameters were measured, including serum glucose, HbA1c, liver enzymes, vitamin D, minerals and lipid profile.

According to the study results, in the STZ-applied diabetes group, serum ALP, ALT, AST, bilirubin, iron, fructosamine, glucose, HDL, calcium, creatinine, magnesium, resistin, total cholesterol, triglyceride, urea and HbA1c levels were significantly higher ($p<0.05$) than in the control group; albumin, PTH, total protein and vitamin D levels were significantly lower ($p<0.05$).

According to the ANOVA F-statistic, HbA1c, fructosamine and glucose were determined as the most effective variables in classification. T-test results revealed a low effect of phosphorus and zinc parameters. In the logistic regression analysis, ALP, iron, fructosamine, glucose and vitamin D stood out. Experimental studies have shown that machine learning algorithms can classify diabetes with 100% accuracy with the dataset used in this thesis. In addition to HbA1c, glucose and fructosamine, the association of ALP, iron and vitamin D parameters was also found to be important for the classification process. The fact that fructosamine and glucose are prominent in both regression analyses shows that these parameters are confirmed to be strong biomarkers and the findings obtained are consistent with the literature. The dataset was increased with the SMOTE method, and 100% accuracy was achieved with decision trees, Naive Bayes, k-NN and artificial neural network algorithms after feature selection.

The results show that a multidimensional approach based not only on classical glucose parameters but also on parameters such as liver function tests, mineral and vitamin levels is effective in diabetes diagnosis. This study makes an original contribution to the literature in terms of being one of the first approaches integrated with machine learning algorithms, where biochemical markers are interpreted with multivariate analyses, and reveals the potential of artificial intelligence-supported diagnostic systems in experimental biomedical applications.

Key Words: Biochemical markers; Diabetes diagnosis; Machine learning

1. GİRİŞ

Diyabetes Mellitus, pankreasta bulunan langerhans adacıklarındaki β -hücrelerinde insülin üretiminin yetersizliği ve azlığından kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır (Ağırman 2018). Diyabet hastalarında, dolaşımdaki glikozun hücre içine alınmasından sorumlu glikoz taşıyıcı kanalların hedef hücrelerle etkileşimi azalır. Bu durum, insan açlık glikoz düzeyinin ≥ 126 mg/dl'ye ulaşmasına ve buna bağlı olarak endokrinolojik bir bozukluğun ortaya çıkmasına yol açar (Ağırman ve ark 2020). Diyabet, genel olarak dört ana gruba ayrılır: insüline bağımlı (tip 1), insüline bağımlı olmayan (tip 2), gestasyonel ve diğer spesifik diyabet tipleri (Ekoé 2019). Bu tiplerin oluşumunda genetik etkenlerin yanı sıra çevresel faktörlerde etkilidir.

Diyabet, günümüzde görülme sıklığındaki artış sebebiyle önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (Dalmış ve Ekici 2024). Dünya çapında diyabet vakalarının sürekli artması ve ölümlerle sonuçlanması diyabetin erken teşhisi, tedavisi ve takibi konularına önem verilmesi gerektiğini göstermektedir (Bilgin 2021).

Teknolojideki gelişmelerle birlikte hastalıkların erken tanı, teşhis ve tedavisinde yeni imkanlar ortaya çıkmaktadır. Bu alanda kullanılmaya başlanan yapay zekâ ile özellikle birçok hastalığın teşhisi bilgisayar sistemleri ile hızlı bir şekilde yapılabilmektedir. Bu sayede hastaların sağlık kuruluşlarında harcadıkları süreler kısalmaktadır. Hastalardan elde edilen veriler dijital ortamlarda saklanarak ileride yapılacak yapay zekâ çalışmalarında kullanılmak üzere yeni veri setleri oluşturulmaktadır (Atif ve ark 2023). Yapay zekanın bir alt dalı olan makine öğrenmesi ise bu veri setleri ile eğitilerek hastalıkların erken tanı ve teşhisinde kullanılmaktadır.

Bu tez çalışmasında deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda bilinen spesifik biyokimyasal belirteçlere ilave olarak: “Yapay zekâ yöntemleri ile yeni biyokimyasal belirteçler belirlenebilir mi?” ve “Bu biyokimyasal belirteçler kullanılarak ratlarda diyabet hastalığının tahmini yapay zekâ ile yapılabilir mi?” sorularının cevapları araştırılmıştır.

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Diabetes Mellitusun Tarihçesi

Diabetes mellitus ile ilgili ilk bilgi, milattan 1500 yıl öncesine dayanan Ebers Papirüsleri'nde bol su içme ve sık idrara çıkma gibi belirtilerle yer almıştır (Taşdemir 2005). Hint uygarlığında, M.Ö. 600 yıllarında Vedalar Çağı'nda "poliüri" olarak adlandırılan diyabet, Bharadwajne Atreya, Galen ve Hippokrates adlı ünlü hekimlerin öğretilerinin bulunduğu "Charak samhita" isimli kitapta "Madhumeh" olarak yer almıştır (Özcengiz 2006). Ayrıca, Eski Yunan'da diyabet kelimesi "sifon" anlamına gelirken, Büyük Türk İslam alimi İbn-i Sina "El-Kanun fi't-Tıb" adlı kitabında "diyabetik gangren"den bahsetmiştir (Değer 2020).

1777 yılında Pool ve 1778 yılında Cawley, idrarda şeker varlığından söz ederek diyabetin oluşumu ile ilgili çalışmalar yapmışlardır. Bu çalışmalar, hastaların çok su içip sık idrara çıktıkları ve idrarlarının karıncaları çektiği gibi belirtileri tanımlamıştır (Yenigün ve Altuntaş 2001).

Almanya'da 1889 yılında Paul Langerhans, pankreasın içinde diyabetle ilişkilendirilen insülin üreten hücreleri keşfetmiştir (Langerhans 1889). Frederick Banting ve Charles Best, 1922 yılında yaptıkları çalışma sonucunda insülinin diyabet tedavisinde etkili olduğunu bulmuşlardır. Günümüzde, kan şekeri ölçüm cihazları ve insülin pompaları gibi teknolojik cihazlar sayesinde diyabet tedavisi önemli ölçüde kolaylaştırılmıştır.

Diyabetin tarihçesi yapılan bu çalışmalarla sınırlı kalmayıp, her geçen yıl elde edilen yeni verilerle diyabet tanısı kendini yenilemektedir.

2.2. Diyabetes Mellitus Tanısı

Diabetes Mellitus, pankreastaki Langerhans adacıklarında bulunan β -hücrelerinin yetersiz insülin salgılaması nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize edilen metabolik bir hastalık olup, diyabet hastalarında kan dolaşımındaki glikozun hücrelere taşınmasında görevli glikoz taşıyıcı kanalların hedef hücrelerle etkileşiminin zayıflaması sonucu hücrelerin glikozu yeterince kullanamamasıyla kan şekeri seviyesinin yükselmesine ve bunun sonucunda organlarda işlev bozukluğu ile uzun süreli hasarlara yol açabilmektedir (Bar

2023). Diyabet, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozulmalara yol açarak vücut sistemleri üzerinde geniş kapsamlı etkiler bırakır. Özellikle böbreklerde, gözlerde, sinir sisteminde, kalp ve kan damarlarında geri dönüşü zor hasarlara ve kronik sağlık sorunlarına neden olabilir. Bu etkiler zamanla kalp hastalıkları, böbrek yetmezliği, nöropati ve görme kaybı gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir ve hastaların yaşam kalitesini düşürerek sürekli tıbbi bakım gerektiren durumlar ortaya çıkarır (Boyacıoğlu 2022).

2.3. Diyabetes Mellitus Sınıflandırılması

Diyabet, fizyolojik süreçler, patolojik durumlar ve klinik özellikler göz önünde bulundurularak çeşitli sınıflara ayrılabilir. Bu sınıflandırmalar hastalığın tedavi süreci ve uygulanacak tedavi yaklaşımı açısından önem taşımaktadır. Diyabet türleri 4 ana başlık altında sınıflandırılabilir (Punthakee ve ark 2018).

2.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Beta hücrelerinin pankreasta otoimmün bir reaksiyon sonucu dejenere olmasıyla ortaya çıkan diyabet türüdür. Tip 1 diyabette, pankreas insülin üretme yeteneğini kaybederek, dışarıdan insülin alınımına ihtiyaç duyar (Lucier ve Weinstock 2018). Bu diyabet türünde beta hücrelerindeki yıkım hızı kişiden kişiye farklılık gösterir. Özellikle bebekler ve çocuklarda hızlı, yetişkinlerde daha yavaş gerçekleşebilir. Bazı hastalarda ilk belirti olarak ketoasidoz görülebilir. Enfeksiyon ya da stres varlığına bağlı olarak şiddetli hiperglisemi veya ketoasidoza dönüşerek orta düzeyde açlık hiperglisemisi gözlemlenebilir (Bar 2023).

2.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Hücrelerin insüline karşı direnç göstermesi veya zamanla pankreasın insülin üretimindeki yetersizliği ile karakterize edilen bir hastalıktır. Tip 2 diyabette beta hücrelerinin yetersiz insülin üretimi ve salınımı vücutta metabolik bir dengesizliğe neden olabilir. Bu durumda, insülinin hücrelere düzgün şekilde etki edememesi sonucu insülin direnci gelişir ve bu da kan şekeri düzeylerinin yükselmesine yol açar. Genellikle yetişkin bireylerde görülür. Yaşam standartlarına bağlı olarak gelişim gösterir. Fiziksel aktivitenin azalması, dengesiz beslenme ve stres faktörleri ile görülme sıklığı artmaktadır (Goyal ve Jialal 2018).

Patolojisinin farklılık göstermesi yaşam boyu ilaç tedavisi ve yaşam tarzı değişikliğini de içeren tedavi sürecinin uzamasına neden olur (Pivari ve ark 2019).

2.3.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gebelik sürecinde yüksek kan şekeri seviyesi ile karakterize edilen bir diyabet türüdür. Gebelik diyabeti olarak da adlandırılır. Gebelik sürecinde yaşanan hormonal değişikliklere bağlı olarak insülin direncinin artması ve kan şekerindeki ani yükselme sonucunda meydana gelir. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde görülme ihtimali yüksektir. Gebelik döneminde beslenme düzeni, hafif fiziksel aktivite ve gerektiğinde dışarıdan insülin alınarak tedavi edilebilir. Tedavi edilmemesi durumunda gelecekte bireyde tip 2 diyabet gelişme riski daha yüksektir (Bar 2023).

2.3.4. Diğer Spesifik Nedenlere Bağlı Diyabetes Mellitus

Çeşitli hastalıklarla birlikte, genetik mutasyonlar, belirli ilaçların kullanımı veya endokrinopatiler, enfeksiyonlar ve ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı olarak ortaya çıkan diyabet türlerini içerir (Demir 2014, Punthakee ve ark 2018). Büyüme hormonu, epinefrin, glukagon, kortizon gibi hormonların insülin sekresyonunu bozarak diyabete yol açabilir. Çevresel ve genetik süreçler de bu diyabet çeşidinde etkilidir. Ayrıca pankreasa zarar veren herhangi bir süreç te diyabetin oluşmasına neden olabilir. Klinik belirtilerinden yola çıkarak özelleştirilmiş tedavi yöntemleri geliştirilebilir (Pearson 2019).

2.4. Diyabet Mellitus Hayvan Modelleri

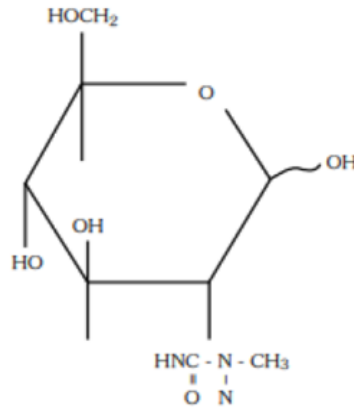
Diyabetin mekanizmalarını anlamak, varsayımları kanıtlamak, hastalık süreçlerini incelemek, hastalığın patofizyolojisini anlamak ve tedavi stratejileri geliştirmek için hayvan modelleri yaygın olarak kullanılır. Bu modeller diyabetin insanlardaki semptomlarını ve hastalık süreçlerini taklit etmek amacıyla fare ve rat gibi kemirgenler başta olmak üzere çeşitli hayvanlarda oluşturulan Tip 1 ve Tip 2 diyabet türlerini içerir (Denizci 2023).

Tip 1 Diyabet modellerinde streptozotosin (STZ) ve alloksan gibi toksik ajanlar kullanılarak pankreatik beta hücrelerinin tahribatı sağlanırken otoimmün süreçleri incelemek amacıyla non-obez diyabetik hayvanlar tercih edilir.

Tip 2 Diyabet modelleri ise insülin direnci, beta hücre disfonksiyonu ve obeziteyi taklit etmek amacıyla geliştirilir; Zucker diyabetik sıçanı ve KK-Ay (Kuo Kondo-agouti yellow) fareleri gibi genetik modeller yanında, yüksek yağ diyeti ile desteklenen STZ uygulamaları da kullanılır. Bu modeller, diyabetin farklı fenotiplerini ve insülin sinyal yolundaki bozuklukları inceleme olanağı sunarak, hastalığın insanlardaki klinik seyrini anlamaya ve yeni tedavi yöntemleri geliştirmeye önemli katkılar sağlar (Sharma ve ark 2016, Kottaisamy ve ark 2021).

2.5. Streptozotosin

STZ, nitrosit grubu taşıyan, antineoplastik ve diyabetojenik özelliklere sahip bir bileşiktir. İlk olarak 1950'de *Streptomyces achromogenes* mantarından izole edilmiştir (Erbaş 2015). STZ, pankreastaki insülin üreten beta hücrelerinde spesifik olarak nekroz oluşturarak, insülin üretme yeteneğini azaltan diyabetojenik bir ajan görevi görür (Öztürk Algurlu 2023). STZ, katı halde alfa ve beta izomerleri içerir. Kararsız bir bileşiktir. Işık geçirmeyen ortamda, -20°C'de dondurulmuş olarak muhafaza edilmelidir (Mustafa Amin 2024). Sulu çözeltileri hızlı bozulmaktadır. Stabilitesini artırmak amacıyla pH 4'te hazırlanan sitrat tamponunda muhafaza edilebilir (Eleazu ve ark 2013).



Şekil 1.1. Streptozotosinin kimyasal yapısı. (Henry ve ark 2019)

2.5.1. STZ'nin Etki Mekanizması

STZ, insülin salgılanmasını inhibe ederek, insüline bağımlı diyabet oluşmasına neden olur. Bu etkiler alkilleyici potansiyel gibi kimyasal özelliklere

bağlı olabilir (Tanbek 2015). Yapısı glikoza benzediği için, STZ, beta hücreleri tarafından spesifik olarak plazma membranlarında bulunan GLUT2 ile hücre içine alınarak, hücreye taşınır (Boyacıoğlu 2022). STZ'nin pankreatik beta hücrelerine seçici toksisitesi, glikoz aracılığıyla hücre içine giriş yapabilmesinden kaynaklanır. Hücrenin içinde STZ, DNA bazlarını alkile eden reaktif karbonil iyonları üreterek DNA hasarına neden olur. Hücrede nikotinamid adenin dinükleotit (NAD) tükenmesine neden olan ve hücre ölümüne yol açan mekanizmayı tetikler. Aynı zamanda, oksidatif etkileriyle hücre içi antioksidan seviyelerini azaltır. STZ, nefrotoksik ve hepatotoksik etkilere de sahiptir. Ayrıca, ekstrasvazasyon durumunda nekroza ve yerel doku ülserasyonuna neden olabilir (Lenzen 2008).

STZ kaynaklı diyabet, kediler, kemirgenler, kobaylar, köpekler, maymunlar ve tavşanlar dahil olmak üzere çeşitli deney hayvanlarında etkili bir modeldir. STZ diyabetojenik dozu, intraperitoneal, intravenöz ve subkutan olarak uygulanabilir. STZ uygulamasında doz aralığı, hayvanın türüne, yaşına, kilosuna ve oluşturulmak istenen diyabet modelinin özelliklerine göre belirlenir (Kurçer ve Karaoğlu 2012, Dik ve ark 2017).

Diyabet, günümüzde küresel ölçekte yaygın bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Hastalığın erken teşhisi, tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve komplikasyonların önlenmesi açısından zaman kritik bir faktördür. Diyabet teşhisinde geleneksel yöntemler genellikle laboratuvar testleri ve klinik değerlendirmeleri içerir. Ancak bu yöntemlerin uygulanması, sonuçların elde edilmesi sürecinin zaman alması ve hatalı ya da yanlış negatif sonuçların tekrar değerlendirilme gereksinimi gibi durumlar, teşhis sürecini uzatabilmektedir (Haq ve ark 2020). Bu noktada, yapay zekanın alt dalı olan makine öğrenmesi teknikleri, veri setlerini hızlı ve doğru şekilde analiz etme ve sınıflandırma yeteneği ile diyabet teşhisinde kullanılabilir. Makine öğrenmesi tabanlı teşhis sistemlerinin yaygınlaşması, sağlık hizmetlerinde dönüşüm sağlayarak hem zaman hem de maliyet açısından verimliliği artıracakı düşünülmektedir.

Literatürde diyabet hastalığı ile ilgili çalışmalar incelendiğinde özellikle son yıllarda yapay zekâ ve makine öğrenmesi yöntemlerinin sıklıkla kullanıldığı görülmektedir. Matboli ve ark (2024) tip 2 diyabetin tedavisinde etkili terapötik hedeflerin belirlenmesi için makine öğrenmesi tekniklerini kullanarak, üç bitkisel bileşen (rosavin, kafeik asit ve izoharmnetin) ile bir probiyotiğin (Z-biotic) farklı

dozlarının ratlar üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Araştırmada yüz adet rat; bir kontrol grubu, bir STZ kaynaklı diyabetik grup ve sekiz tedavi grubu olmak üzere rastgele on gruba ayrılmıştır. Serum rnekleri biyokimyasal analizler için toplanmış ve karaciğer ile yağ dokularında histopatolojik inceleme ile moleküler biyomarkerlerin çıkarılması için kuantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılmıştır. Çalışmada, beş farklı makine öğrenmesi algoritması ile 32 moleküler özellik ve 12 biyokimyasal (kolesterol, trigliseritler, HDL, LDL, ALT, AST, toplam kolesterol, serum kreatinin, kan üre azotu, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri ve açlık kan insülin) zellik kullanılmıştır. Yapay zekâ modellerinin, tip 2 diyabete ilişkin moleküler yollarla ilişkili etkili terapötik hedefleri doğru bir şekilde tanımladığı, doğruluk oranının %80 ve başarı değerlerinin sırasıyla 0,894, 0,93 ve 0,896 olduğu bulunmuştur.

Bir başka çalışmada (Kryśka ve ark 2024) istatistiksel ve makine öğrenmesi analizleri ile diyabetli ratlardan alınan serumda lipid fraksiyonlardaki farklılıklar belirlenmiştir. Makine ęrenmesi algoritmalarından destek vektör makineleri (DVM), k-en yakın komşu (K-EYK) ve temel bileşen analizi (TBA) kullanılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre, diyabetli ratlarda toplam lipidler ve fosfolipidlerin konsantrasyonunun arttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, Fourier dönüşümlü kızılotesi spektroskopisi (FTIR) absorbans spektrumları %63 doğrulukla, 2. türev spektrumları ise %89 doğrulukla sınıflandırılmıştır. 2. türev spektrumlarından en önemli özelliklerin rastgele orman (RO) tabanlı özellik seçimi algoritması seçilmesiyle sınıflandırma doğruluğu %92'ye çıkarılmıştır.

Ray (2024) STZ ile diyabet indüklenmiş ratların tedavisinde doğal bitkilerin etkilerini incelemiştir. Diyabetin yönetimi, komplikasyonlarını azaltmak için çok önemlidir ve doğal bitkiler, özellikle zerdeçal, aloe vera ve fesleğen, tedavi edici özellikleri ile bilinmektedir. Çalışmada, bu bitkisel tedavilerin açlık glikoz, üre ve kreatin seviyeleri üzerindeki etkileri incelenmiş ve farklı dozlarının etkinliğini analiz etmek için makine öğrenmesi modelleri kullanılmıştır. Çalışma iki aşamaya ayrılmıştır. İlk aşamada, yetişkin Wistar albino ratlara STZ enjeksiyonu ile diyabet indüklenmiştir. Diyabetli ratlar, tedavi edilmeyen kontrol grubu ve farklı dozlarda bitkisel tedavi uygulanan test gruplarına ayrılmıştır. Bu gruplara, 21 gün boyunca ağız yoluyla doğal bitkilerden (zerdeçal, aloe vera ve fesleğen) oluşan su çözeltisi verilmiştir. İkinci aşamada, toplanan deneysel verilerle bu bitkisel tedavilerin diyabetli ratlar üzerindeki etkisi analiz edilmiştir.

Çalışmada, doğal bitkilerin sağlık üzerindeki etkilerini değerlendirmek için Bayesian Yapısal Zaman Serisi modeli ve Dinamik Zaman Bükme yöntemi birleştirilmiştir. Sonuçlar, bitkisel tedavi kombinasyonunun açlık glikoz, üre ve kreatin seviyelerinde önemli bir azalma sağladığını ve bu bitkisel karışımın kan şekeri seviyelerinin yönetilmesinde potansiyel bir tedavi edici etkisi olduğunu göstermektedir.

Diyabetik retinopati, görme kaybına yol açabilen ve genellikle geri dönüşsüz bir hastalıktır, bu nedenle erken evre teşhisi büyük önem taşımaktadır. Xiao ve ark (2024), STZ kaynaklı diyabetik retinopati ratların retina dokusu, hastalığın farklı evrelerinde ex vivo olarak incelemiştir. Retina dokusundaki ultrastrüktürel değişiklikler, transmisyon elektron mikroskobu ile analiz edilmiştir. Elde edilen spektral veriler, ön işleme adımlarının ardından, makine öğrenmesi algoritmalarından rasgele orman (RO) ve ortogonal parsiyel en küçük kareler-ayırıcı ile analiz edilmiştir. Çalışmanın sonunda raman spektroskopisini makine öğrenmesi ile birleştirmenin diyabetik retinopatinin erken evrelerinde bile doğru teşhisini sağlayabileceği belirtilmiştir.

Tang ve ark, 2019 yılında Histopatoloji puanlamasını referans standardı olarak kullanarak, ratlarda kayma dalgası elastografisi ile steatohepatit sınıflandırmasını iyileştirmek için kantitatif ultrason parametrelerine dayalı bir makine öğrenmesi modeli geliştirmişlerdir. Histopatolojik değerlendirmeyi referans alan çalışmada, elastografinin tek başına sınıflandırma doğruluğu kantitatif ultrason (QUS) ile kombine edildiğinde anlamlı derecede artış göstermiştir. Çalışma sonucunda makine öğrenmesinin karaciğer hastalıklarının sınıflandırılmasında kullanılabileceği belirtilmiştir.

Farooq ve Zezell (2023), diyabet hastalığını daha iyi değerlendirebilmek amacıyla 149 idrar spektral örneği (86 diyabetli ve 63 sağlıklı kontrol erkek Wistar rat) üzerinde makine öğrenmesi yöntemleri kullanmışlardır. Çalışma sonuçları, diyabet için mevcut tahribatsız tanı metodolojilere katkıda bulunmuş ve ayrıca hastalık sınıflandırması ve izlemede makine öğrenmesi yöntemlerinin umut verici potansiyeli olduğunu göstermiştir.

Makine öğrenmesi kullanılarak diyabetik kardiyomyopati ile ilgili hücrelerin sınıflandırılması ile ilgili yapılan bir çalışmada (Dalaman ve ark 2022), farklı özellik kümeleri eğitilmiştir. Kardiyomyopati tedavisine yönelik biyolojik açıdan anlamlı sinyal özellikleri tanımlanmış ve yedi farklı makine öğrenmesi

algoritması, farklı özellik setleri ile eğitilerek karşılaştırılmıştır. K-EYK, karar ağacı (KA) ve RO algoritmalarının %99'un üzerinde doğrulukla en başarılı sınıflandırıcılar olduğu bulunmuştur. Bu çalışmanın bulgularının çeşitli fizyolojik ve patolojik koşullarda kardiyak aksiyon potansiyellerini kategorize etmek için temel oluşturacağı ve bu yüksek doğruluk oranı, elde edilen aksiyon potansiyeli özelliklerinin hücresele düzeyde patolojik durumu yansıttığını göstermektedir.

Gerçekleştirilen farklı bir çalışmada (Guo ve ark 2023), kemirgenlerde senkrotron X-ışını faz kontrast mikrotomografisi ve derin öğrenme ağı ile tespit edilen diyabetik pankreas adacıklarının hacmindeki azalma incelenmiştir. Çalışma sonucunda insülin salgılama kapasitesinin belirlenmesinde, diyabetin erken teşhisinde ve beyin tümörü analizi gibi yumuşak doku görüntülemesinde makine öğrenmesinin iyi bir strateji olduğu belirtilmiştir.

TBA destekli karar ağaçları algoritması (J48, C4.5 algoritmasının Java implementasyonu) ile manyetik alanla tedavi edilen diyabetik ratların biyokimyasal ve biyomekanik verilerinin sınıflandırıldığı çalışmada (Pelit ve ark 2019) makine öğrenmesinin Wistar albino türü ratların daha karmaşık hale getirilmiş diyabetik metabolik değerlerinden elde edilen veriler üzerinde başarılı bir şekilde kullanılabileceğini ortaya konulmuştur.

Chen ve Pan (2018) diyabetik ve diyabetik olmayan popülasyonlar arasında yüzlerce tıbbi ölçüm endeksi üzerinde parametrik olmayan istatistiksel testler yapmış ve 35.669 bireyden elde edilen klinik verilerle diyabet teşhisi için, Adaboost.M (Çoklu Sınıflandırıcılarla Adapte Edilmiş Güçlendirme) ve LogitBoost (Logistik Regresyon Tabanlı Güçlendirme) yöntemleri, Lojistik Regresyon (LR) ve RO algoritmalarını kullanarak makine öğrenimi modelleri oluşturmuştur. En iyi sonucu %95,3 başarı oranıyla LogitBoost algoritması ile elde etmişlerdir. Sonuç olarak klinik verilere dayalı bu tür diyabet sınıflandırma modellerinde boosting algoritmalarının yüksek performans gösterdiği ortaya konulmuş ve diyabet için risk faktörleri olarak kullanılabilecek önemli göstergeler sunulmuştur.

Diyabet hastalığını tahmini için sınıflandırma algoritmalarından yararlanan çalışmada (Das ve ark 2018), 200 kişiye 7 soruluk bir anket uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar karar ağaçları (J48) ve Naive Bayes (NB) makine öğrenmesi algoritmaları ile analiz edilmiştir. Analiz sonucunda NB yönteminin tahmin doğruluğu ve çalışma süresi bakımından karar ağaçlarına

algoritmasına göre daha iyi sonuç verdiği görülmüştür.

Akyol ve Şen (2018), diyabet hastalığının teşhisi için PIMA yerlileri veri setini (Amerika'nın güneybatısındaki Pima Yerlisi halkına ait sağlık verilerinden oluşan bir veri kümesi) kullanarak diyabetli ve diyabetli olmayan bireylerin ayırt edilmesi için iki aşamalı bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Çalışmanın ilk aşamasında en etkili özellikleri belirlemek amacıyla ağırlıklandırma ve özellik seçimi yöntemlerini kullanılmıştır. İkinci aşamada ise AdaBoost (Adapte Edilmiş Güçlendirme), Gradient Boosted Trees (Gradyan Güçlendirilmiş Ağaçlar) ve RO algoritmalarının performanslarını karşılaştırmışlardır. Yapılan çalışma sonuçlarına göre Stability Selection öznelik seçimi ve Adaboost sınıflandırma algoritması kombinasyonunun %73,88 doğruluk oranına ulaşarak diğer yöntemlere göre daha başarılı olduğu gözlemlenmiştir.

Alehegn ve ark (2019) PIMA yerlileri veri setine ek olarak ABD'de bulunan 130 hastanın 1999-2008 yılları arasındaki verileri kullanmış ve çeşitli makine öğrenmesi algoritmalarının diyabet analizindeki performansı değerlendirmiştir. Mevcut verileri analiz etmek için K-EYK, RO, J48 ve NB kullanılmıştır. Bu yöntemlerden elde edilen tahminler istifleme topluluk öğrenmesi yöntemini kullanılarak bir kümede birleştirilmiştir. İstifleme topluluk yönteminin doğru sınıflandırma oranı PIMA yerlileri veri seti için %93,6 olurken ABD veri seti için ise %88,56 olmuştur.

Bangladeş'te yapılan bir çalışmada (Ergün 2021) Sylhet Diyabet Hastanesinde tedavi gören 520 bireye anket uygulamıştır. Anket sonuçlarıyla veri kümesi oluşturulmuştur. Oluşan veri kümesi üzerinde sekiz farklı makine öğrenimi tekniği uygulamış ve 5 katlı çapraz doğrulama ile modeller değerlendirilmiştir. En düşük doğruluk oranı %88,82 ile NB metodu alırken, en yüksek doğruluk oranını ise %99,04 ile evrişimli sinir ağı yöntemi almıştır. Araştırma sonuçlarına bakılarak bu yöntemlerin erken dönem diyabet teşhisinde etkili olabileceği ortaya konulmuştur.

Araştırmacılar LR, RO ve NB makine öğrenmesi algoritmalarının kombinasyonunu ağırlıklı çoğunluk oylama öğrenmesi yöntemi ile kullanmışlardır. Bu şekilde farklı algoritmaların avantajlarını birleştirerek daha etkili sonuçların ortaya koyulması amaçlanmıştır. Deneysel çalışmada Pima Indian diyabet ve meme kanseri veri setleri kullanılmıştır. Pima Indian diyabet veri kümesi için %79,08 doğruluk oranını elde edilirken, meme kanseri veri

kümesi ise %97,02 doğruluk oranı elde edilmiştir (Kumari ve ark 2021).

Özsezer ve Mermer 2022 yılında makine öğrenmesi algoritmalarının diyabet riskini erken tahmin etme yeteneğini incelemişlerdir. Mevcut çalışmada 253680 veri ve 21 değişkenden oluşan “Diyabet Sağlık Göstergeleri Veri Seti” kullanılmıştır. Veri seti rastgele olarak, eğitim ve test kümeleri olarak ikiye ayrılmıştır. Çalışmada, diyabet riskinin tahmini amacıyla K-EYK, LR, KA, RO ve NB gibi makine öğrenmesi algoritmaları kullanılmıştır. Modellerin performansı; doğruluk, kesinlik (precision), geri çağırma (recall) ve F1 skoru ölçütleriyle değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; K-EYK algoritmasının doğruluk oranı 0,74, kesinliği 0,31, geri çağırması 0,55 ve F1 skoru 0,39 olarak belirlenmiştir. LR modeli 0,72 doğruluk, 0,33 kesinlik, 0,74 geri çağırma ve 0,46 F1 skoru ile değerlendirilmiştir. KA algoritması 0,84 doğruluk, 0,54 kesinlik, 0,15 geri çağırma ve 0,24 F1 skoru sunarken; RO modeli 0,84 doğruluk, 0,56 kesinlik, 0,16 geri çağırma ve 0,25 F1 skoruna ulaşmıştır. NB algoritması ise 0,84 doğruluk, 0,52 kesinlik, 0,19 geri çağırma ve 0,28 F1 skoru ile performans göstermiştir. Elde edilen çıktılara göre KA algoritması %84, RO algoritması ise %84 doğruluk oranı ile en yüksek performansı göstermiştir. Bu doğruluk oranları, her iki algoritmanın da diyabet risk tahmininde etkili ve güvenilir birer yöntem olduğunu ortaya koymaktadır.

Diyabet hastalığının erken tahmini ile ilgili yapılan çalışmada (Atif ve ark 2023), 17 özellik ve 520 örnekten oluşan veri seti ve on farklı makine öğrenmesi sınıflandırıcısı kullanılmıştır. Sınıflandırıcılar; doğruluk, kesinlik, özgüllük, duyarlılık, F1 skoru, yanlış pozitif oranı, yanlış sınıflandırma oranı ve ROC eğrisi (Alıcı Çalışma Karakteristiği Eğrisi) gibi ölçütler üzerinden değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda en düşük performansın %89,6 ile stokastik gradyan inişi olduğu belirtilirken, en yüksek başarıyı ise %99,6 ile RO'nun elde ettiği belirtilmiştir.

Mansoori ve ark (2023) tarafından yürütülen çalışmada, makine öğrenmesi algoritmaları kullanılarak tip 2 diyabet mellitus tahmini için hematolojik parametreler değerlendirilmiştir. 9000 yetişkinden elde edilen verilerle yapılan analizlerde, Bootstrap Forest (Bootstrap Tabanlı Karar Ağaçları Ormanı) modeli en yüksek doğruluk ve Eğri Altı Alan (Area Under the Curve) değerlerini göstermiştir. En etkili değişkenler yaş ve beyaz kan hücresi sayısı olarak belirlenmiştir. Ayrıca, trigliserid-glikoz indeksi ile hematolojik göstergeler

arasında, ortalama eritrosit hemogloblin konsantrasyonu hariç, anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Çalışma, hematolojik verilerin diyabetin tahmininde etkili olabileceğini göstermiştir.

Gunçar ve ark (2018), hematolojik hastalıkların prediktif modellemesi için makine öğrenmesi (ML) algoritmalarını kullanmışlardır. Çalışmalarında, hastaların laboratuvar kan test sonuçları temel alınarak, hematolojik hastalıkları tahmin eden iki model geliştirilmiştir. İlk model, tüm mevcut kan testi parametrelerini kullanırken, ikinci model yalnızca hastaların kabulü sırasında genellikle ölçülen cinsiyet ve yaş dahil olmak üzere 50 temel parametreyi içeren küme kullanmıştır. Elde edilen sonuçlar, her iki modelin de yüksek doğruluk sağladığını göstermektedir; beş olası hastalığı dikkate alındığında %88 ve %86 doğruluk oranlarına, en olası hastalık dikkate alındığında ise %59 ve %57 doğruluğa ulaşılmıştır.

Hipotez:

Son yıllarda yapay zeka ve makine öğrenmesi yöntemleri, insan sağlığı alanındaki hastalıkların teşhis ve tedavisinde önemli ilerlemeler kaydetmiştir (Mirbabaie ve ark 2021). Özellikle insan sağlığına yönelik yapılan çalışmalarda, diyabet teşhisi için yaş, cinsiyet, poliüri, polidipsi gibi klinik ve semptomatik değişkenler yaygın olarak kullanılmakta ve bu verilerle yapılan çalışmalar, yapay zeka ve makine öğrenimi tekniklerinin başarıyla entegre edilebileceğini göstermektedir (Akyol ve Karacı 2021, Yılmaz ve ark 2023, Matboli ve ark 2024). Ancak, hayvanlar üzerinde yapılan ve diyabet teşhisi için biyokimyasal kan parametreleri kullanılarak yapay zeka ve makine öğrenmesi yöntemleri kullanımının oldukça sınırlı olduğu gözlemlenmiştir. Bu tezde, ratlarda diyabet teşhisi için biyokimyasal kan parametreleri karar ağaçları, NB, K-EYK ve yapay sinir ağları (YSA) makine öğrenmesi algoritmaları kullanılarak yeni parametre birlikteliklerinin keşfi ve entegrasyonu ile diyabet teşhisine önemli katkılar sağlayabileceği hipoteze edildi.

Bu çalışmanın amacı ratlarda diyabet hastalığı teşhisinin yüksek doğrulukta ve kısa süre içerisinde makine öğrenmesi yöntemleri ile yapılması ve bunun yanında günümüzde bilinen diyabet hastalığının teşhisinde kullanılan parametrelerden farklı olarak yeni parametreler veya parametre birlikteliklerinin

araştırılmasıdır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Deney Hayvanlarının Seçimi ve Grupların Oluşturulması

Araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinde (KONÜDAM) 03.05.2024 tarih ve 2021-050 karar sayılı Etik Kurul ve Hayvan Bakımı Onayı ile gerçekleştirilmiştir. Araştırmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi (KONÜDAM)'den temin edilen Wistar Albino ırkı 12 haftalık (220–240 g) erkek rat kullanılmıştır. Deneyde kullanılacak hayvan sayısı Pelit ve ark 2019'nın çalışması örnek alınarak yapılan güç analizine göre belirlenmiştir. Güç analizinde etki büyüklüğü değeri 1.1, hata değeri 0,05 ve güç %80 olarak çıkmıştır. Yapılan güç analizi sonucu çalışmaya 26 rat ile başlanmış olup, 21 rat sayısına düşene kadar çalışmaya devam edilebileceği belirtilmiştir. Araştırmada hayvanlar ayarlanabilir sistemli kafeslerde (Şekil 3.1.), (22 ± 2 ° C), ($55 \pm 5\%$) nemli ve ışığın 12 saat aydınlık/12 saat karanlık sağlandığı ortamda 52 gün tutulmuştur. Yem (standart ticari rat yemi) ve içme suyu ad libitum olarak sağlanmıştır.



Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan ratlar, kafesler ve deneysel grupları (n=26).

Adaptasyon sürecinin tamamlanmasının ardından tüm ratlar tartılmış ve canlı ağırlıkları kayıt altına alınmıştır. Deneyde kullanılacak ratlar, başlangıç canlı ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmayacak şekilde iki gruba

ayrılmıştır. (Şekil 3.3.). Çalışma grupları:

1.Grup (Kontrol grubu, n=10): Bu grup hayvanların yem (standart rat yemi) ve su ihtiyaçları deney süresince ad libitum olarak karşılanmıştır.

2.Grup (Diyabet grubu, n=16): Bu grup hayvanların yem (standart rat yemi) ve su ihtiyaçları deney süresince ad libitum olarak karşılanmıştır. Deneysel diyabet modeli, diyabet grubundaki ratlarda STZ (40 mg/kg, 3 gün arayla, 2 doz) uygulanması yoluyla oluşturulmuştur.

Deneysel çalışmaya diyabet grubunda 16 rat ile başlanmıştır. İkinci STZ enjeksiyonun ardından üç rat ölmüştür. Ratların ölüm sebebinin literatür (Ghasemi ve Jeddi 2023) verilerde olduğu gibi hiperglisemiye bağlı geliştiği düşünülmektedir. Ayrıca diyabet grubunda bulunan ve diyabet oluşturulan ratlardan birinin kan glikoz seviyesinin ikinci hafta sonunda normale döndüğü gözlemlenmiştir. Delaney ve ark (1995), STZ'nin beta hücreleri üzerindeki toksik etkisinin, DNA'da alkilenme gibi belirli mekanizmalarla sınırlı kalabileceği belirtmiştir. Bu durumun, canlının tüm beta hücrelerinin zarar görmeyip, bazılarının korunabilmesine ve bu hücrelerin geçici olarak insülin üretimini sürdürebilmesine yol açabileceğini ifade etmişlerdir. Ayrıca STZ'nin, glikoz taşıyıcılarının bulunduğu hücrelere daha doğrudan etki edeceği ve bu etkinin sınırlı kalabileceği buna bağlı olarak da kan şekeri seviyelerinde normale dönüş görülebileceğini dile getirmişlerdir. Çalışmaya, diyabet grubunda 12 rat ile devam edilmiştir.

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışma kapsamında deneysel diyabeti indüklemek için streptozotosin (Sigma S0130), anestezi indüksiyonunda propofol-pf %1 (Polifarma) kullanılmıştır.

3.1.3. Yem İçeriği

Kullanılan maddeler: soya fasülyesi küspesi, mısır, arpa, buğday kepeği, pelet bağlayıcı, dikalsiyum fosfat, bypass yağ, toksin bağlayıcı, kanatlı minerali, D. L. methionine, L-Lysine minerali, kolin klorid.

Temel besin maddeleri: ham yağ %3,15, ham kül %5,85, lysine %1,30,

fosfor %0,98, ham protein %23,50, linolenik asit %0,13, ham sellüloz %6,25, methionine %0,65, kalsiyum %0,62, sodyum %0,50, linoleik asit %1,23.

3.2. Yöntem

3.2.1. DeneY Hayvanlarında Diyabet Oluşturulması

Ratlarda diyabet oluşumu için, 0,1 M sodyum sitrat tamponunda çözülmüş STZ çözeltisi hazırlanmıştır (Denizci 2023). Çözelti, STZ (40 mg/kg) uygulamasını gerçekleştirecek şekilde hesaplanmıştır. Diyabet grubundaki ratların vücut ağırlıklarına göre hesaplanan, pH'ı 4,5 olan sitrat tamponunda hazırlanmış STZ (Sigma S0130) çözeltisi, 3 gün arayla 40 mg/kg dozunda olmak üzere toplam iki kez deri altı enjeksiyon yoluyla uygulanmıştır (Dik ve ark 2017). STZ uygulamasından 72 saat sonra kuyruk venasından alınan kan örneklerinden (Şekil 3.2.) glikoz düzeyleri (Bayer Contour Plus marka) glukometre ve stripleri ile ölçülmüştür. Glikoz düzeyi 250 mg/dl ve üzeri olan ratlar diyabetik olarak kabul edilerek (Denizci 2023) çalışmaya dahil edilmiştir.



Şekil 3.2. Ratların ağırlıklarının ölçülmesi.



Şekil 3.3. Ratlarda kuyruk venasından alınan kan örneklerinden glikoz düzeylerinin ölçülmesi.

3.2.2. Sitrata Tamponunda STZ' nin Hazırlanması

STZ' nin hazırlanmasında, toz haldeki STZ çözeltisi, yarı ömrü kısa olduğu için enjeksiyon uygulamasından önce, taze olarak sitrat tamponunda çözdürülerek hazırlanmış ve pH 4,5 olan sitrat tamponu içerisinde çözdürülmüştür. Sitrata tamponu ise, 0,1 M sitrik asit ile 0,1 M sodyum sitratın distile suya eklenmesiyle elde edilmiştir. Ratlara enjekte edilecek STZ çözeltisi ratların ağırlıklarına göre ayrı ayrı hesaplanmıştır. Ratlara verilen STZ dozu 40 mg/kg olarak belirlenmiştir (Dik ve ark 2017).

3.2.3. Deneyin sonlandırılması

Araştırma 52. günün sonunda tamamlanarak, tüm gruplarda yer alan hayvanlara genel anestezi altında ötenazi işlemi uygulanmıştır. Anestezi sağlamak amacıyla 1 mg/kg intraperitoneal, propofol-pf %1 (Polifarma) uygulanarak, intrakardiyak yöntemle tüm gruplardan kan alınmıştır. Kan alımından sonra ötenazi işlemi gerçekleştirilmiştir.

3.2.4. Kan örneklerinin alınması

Kan örnekleri anestezi altında ratlardan 52. gün intrakardiyak yöntemle (İnanç 2020) alınmıştır. Alınan kan örnekleri tam kan ve serum için ayrılmıştır. Jelli tüplere aktarılan kanlar 3000 devirde 5 dk. Santrifüj edilerek serumları ependorf tüplere aktarılmıştır. Albümin, ALP, ALT, AST, bilirubin, çinko, demir, fosfor, fruktozamin, glikoz, HDL kolesterol, kalsiyum, kreatinin, magnezyum, PTH, resistin, total kolesterol, total protein, trigliserit, üre ve vitamin D analizleri

elde edilen serumlardan, HbA1c analizleri ise EDTA'lı tüplere alınan tam kandan analizi yapılmak üzere soğuk zincirde laboratuvara götürülmüştür.

3.2.5. Parametre Analizleri

Biyokimyasal parametreler, albümin, ALP, ALT, AST, bilirubin, çinko, demir, fosfor, fruktozamin, glikoz, HDL kolesterol, kalsiyum, kreatinin, magnezyum, total kolesterol, total protein, trigliserit ve üre olup, bu parametrelerin ölçümü biyokimyasal otoanalizör (Cihaz: DIRUI CS-4000) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

HbA1c, hormon parametreleri, PTH (Paratiroid Hormonu) resistin ve vitamin D olup, bu parametrelerin ölçümü immünoassay analizör (Cihazlar: Abbott i2000SR-8200 ve MAGLUMI Snibe 4000 Plus) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.2.6. İstatistiksel analizler

Tez çalışmasında, gruplar arası farkın belirlenmesi amacıyla istatistiksel analizler yapılmıştır. Bu analizler için SPSS versiyon 26 kullanılmıştır. Öncelikle verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Shapiro-Wilk testi, küçük ve orta ölçekli örneklerde ($n < 50$) normallik varsayımını test etmek için yaygın olarak kullanılan parametrik bir yöntemdir (Shapiro ve Wilk 1965). Verilerin gruplar arası farklılıkların belirlenmesinde bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır. Bağımsız örneklem t testi, iki bağımsız grubun ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığını değerlendirmek için kullanılan parametrik bir testtir. Bu tez çalışmasında, $p < 0,05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. Tüm veriler ortalama \pm standart hata olarak gösterilmiştir.

3.2.7. Yapay Zekâ ve Makine Öğrenmesi

Yapay zekâ, makinelerin insan gibi düşünme, öğrenme ve problem çözme yetenekleri kazanmasını amaçlayan bilgisayar bilimlerinin bir alt disiplindir. Yapay zekanın temel amacı, insan zekasına özgü görevleri yerine getirebilen sistemler geliştirmektir. John McCarthy tarafından ortaya atılan yapay zekâ kavramı, ilk başta yalnızca mantıksal hesaplama ve sembolik işlem becerilerini

içerirken (McCarthy 1956), zamanla daha karmaşık algoritmalara evrilmiştir. Yapay zekanın temel bileşenleri arasında doğal dil işleme, bilgisayarla görme, uzman sistemler ve robotik yer alır (Russell ve Norvig 2021).

Makine Öğrenmesi, yapay zekanın bir alt dalı olarak, sistemlerin belirli bir görevi açıkça programlanmadan öğrenmesine olanak tanıyan algoritmaların geliştirilmesini ifade eder. Makine öğrenmesi, özellikle veri analizi, model oluşturma, sınıflandırma ve regresyon süreçlerinde kullanılır. Samuel, makine öğrenmesini bilgisayarların deneyim yoluyla performansını geliştirme yeteneği olarak tanımlamıştır (Samuel 1959). Günümüzde, makine öğrenmesi algoritmaları genellikle üç ana kategoriye ayrılır: gözetimli öğrenme, gözetimsiz öğrenme ve pekiştirmeli öğrenme. Gözetimli öğrenme, etiketlenmiş verilerden öğrenmeyi içerirken, gözetimsiz öğrenme, yalnızca verinin yapısına dayalı olarak bilgi çıkarımını içerir. Pekiştirmeli öğrenme ise bir ajan aracılığıyla ödül ve ceza mekanizmalarıyla öğrenme sürecini modellemektedir (Goodfellow ve ark 2016).

Bu tez çalışmasında gözetimli makine öğrenmesi sınıflandırma algoritmalarından karar ağaçları, NB, K-EYK ve YSA kullanılarak ratlarda diyabet hastalığının tahmini gerçekleştirilmiştir.

3.2.8. Veri Artırma

Makine öğrenmesi algoritmalarının başarısı, genellikle eğitim verisinin miktarına ve kalitesine bağlıdır. Özellikle sınıflandırma problemlerinde, yeterli miktarda ve dengeli bir veri seti, algoritmanın doğru tahminlerde bulunması için kritik bir öneme sahiptir. Yetersiz veya dengesiz veri setleri, sınıflandırıcıların azınlık sınıflarını öğrenememesine ve dolayısıyla düşük performansa yol açabilir (Kotsiantis ve ark 2006). Bu gibi durumlarda, veri çoğaltmak için kullanılan en popüler yöntemlerden biri SMOTE (Synthetic Minority Over-sampling Technique) algoritmasıdır. SMOTE, sentetik örnekler oluşturarak veri setinin dengeli ve yeterli sayıda örnekten oluşmasını sağlayarak sınıflandırma modellerinin daha iyi öğrenmesine olanak tanır (Chawla ve ark 2002). Bu yöntem, veri artırma yapılacak olan örneklerin özellik uzayında interpolasyonunu yaparak yeni veri noktaları üretir ve böylece veri çoğaltımı sırasında aşırı öğrenmenin önüne geçer. Araştırmalar, SMOTE'un veri artırma işleminde, geleneksel örnekleme yöntemlerine göre daha başarılı performans sağladığını göstermektedir

(Fernandez ve ark 2018). Bu sebepten dolayı bu tez çalışmasında ratlardan alınan örneklerin sayısının artırılmasında SMOTE yönteminden faydalanılmıştır.

3.2.9. Özellik Seçimi

Makine öğrenmesinde sınıflandırma işlemi, veri setindeki örneklerin önceden tanımlanmış sınıflara atanmasını amaçlar. Ancak, karmaşık, yüksek boyutlu ve çok fazla özelliğe sahip veri setleri ile çalışırken, tüm özelliklerin model için aynı derecede önemli olmadığını görmek mümkündür. Bu durumda, özellik seçimi süreci, modelin performansını artırmak ve daha etkili bir sınıflandırma gerçekleştirmek için kritik bir adımdır (Guyon ve Elisseeff 2003). Özellik seçimi, makine öğrenmesi algoritmaları için aşağıdaki avantajları sağlar:

- **Model Performansını Artırma:** Gereksiz veya alakasız özellikler çıkarıldığında, modelin genelleme performansı iyileşir.
- **Hesaplama Maliyetini Azaltma:** Daha az özellik kullanılarak, modelin eğitim ve test süreleri kısalmır.
- **Modelin Yorumlanabilirliğini Artırma:** Az sayıda özellik, modelin daha kolay anlaşılmasını sağlar (Hastie ve ark 2009).

Lojistik regresyon ile özellik seçimi, modelin genelleme kabiliyetini artırırken, hesaplama maliyetini de düşürür. L1 düzenleme (Lasso), birçok gereksiz özelliği çıkararak modelin daha basit ve anlaşılır hale gelmesini sağlar. L1 düzenleme, ağırlıkların mutlak değerlerinin toplamına ceza uygulayarak, bazı ağırlıkları sıfıra indirir. Bu, yalnızca önemli özelliklerin modelde tutulmasını sağlar ve doğrudan bir özellik seçimi süreci oluşturur. Bu yöntem özellik seçmede gömülü yöntemler arasına girer (Ng 2004).

ANOVA F-istatistiği, özelliklerin sınıf ayrımındaki önemini belirlemek için kullanılan istatistiksel bir yöntemdir. F-istatistiği, her bir özelliğin sınıflar arasındaki ayırım gücünü ölçer. Formülasyonu aşağıdaki gibidir:

$$F = \frac{\text{Farklı Sınıflar arasındaki varyans}}{\text{Her bir sınıfın kendi içindeki varyansı}}$$

Formül 3.1. F-istatistiği formülü

F değeri ne kadar yüksekse, ilgili özelliğin sınıflar arasındaki ayırmada o kadar etkili olduğu kabul edilir. Bu yöntem, özellikle filtre tabanlı özellik seçimi yöntemleri arasında önemli bir yere sahiptir ve sınıflandırma işlemi için hızlı ve etkili bir değerlendirme sunar (Fisher 1925).

3.2.10. Karar Ağaçları

KA, sınıflandırma ve regresyon problemlerinde kullanılan popüler bir makine öğrenmesi yöntemidir. Bu yöntemde, veri seti belirli kurallara göre dallanarak bir ağaca dönüştürülür ve sınıflandırma işlemi her bir yaprak düğümde tamamlanır. Karar ağaçları, anlaşılır yapıları ve yorumlanabilir olmaları nedeniyle hem akademik araştırmalarda hem de uygulamalı çalışmalarda yaygın olarak tercih edilmektedir (Quinlan 1986).

CART (Classification and Regression Trees), karar ağaçları arasında yaygın olarak kullanılan bir algoritmadır. CART hem sınıflandırma hem de regresyon problemlerini çözmek için geliştirilmiş bir yöntemdir. Algoritma, veri setini ikiye bölerek ikili bir ağaç oluşturur ve ağaç yapısını belirlemek için genellikle Gini indeksini veya varyans azalma ölçütlerini kullanır. Gini indeksi, bir düğümdeki sınıf karışımını ölçmek için kullanılır ve bu değer ne kadar düşükse, düğüm o kadar homojen olarak kabul edilir (Breiman ve ark 1984).

CART algoritması, genelleme performansını artırmak için ağaç budama işlemi uygular. Ağaç budama, modelin aşırı öğrenme yapmasını önlemek amacıyla gereksiz dalları kaldırır. Bu sayede, daha basit ve genelleştirilebilir bir model elde edilir. Ayrıca, CART algoritması eksik verilerle çalışabilme, sürekli ve kategorik veriler üzerinde işlem yapabilme gibi esnekliklere sahiptir (Loh 2011).

CART, sağlık, finans, pazarlama ve mühendislik gibi birçok alanda başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Örneğin, tıbbi teşhislerde ve müşteri davranışı analizlerinde, verinin karmaşıklığını azaltarak etkili sınıflandırma yapılabilmesi, bu algoritmayı tercih edilen bir yöntem haline getirmiştir (Rokach ve Maimon 2008). Bu tez çalışmasında CART ratlarda diyabet hastalığının tahmini için kullanılmıştır.

3.2.11. Naive Bayes

NB, sınıflandırma problemleri için kullanılan basit fakat güçlü bir olasılıksal yöntemdir. Bayes Teoremi'ne dayanarak çalışan bu yöntem, sınıflandırma sürecinde özelliklerin birbirinden bağımsız olduğunu varsayar. "Naive" (saf) ifadesi, bu bağımsızlık varsayımını ifade eder ve modelin bu basitleştirici yaklaşımı, büyük ve karmaşık veri setlerinde dahi etkili bir şekilde çalışmasını sağlar (Russell ve Norvig 2021).

NB, karar ağaçları gibi diğer sınıflandırma yöntemlerine kıyasla hesaplama açısından daha hızlıdır ve özellikle yüksek boyutlu veri setlerinde performans avantajı sunar. Yöntem, her sınıfa ilişkin olasılığı hesaplamak için veri özelliklerinin koşullu olasılıklarını ve sınıfların öncül olasılıklarını kullanır. NB, basitliği sayesinde hızlı ve doğru sonuçlar elde edilmesini sağlar (Zhang 2004).

3.2.12. K-En Yakın Komşu

K-EYK, sınıflandırma ve regresyon problemleri için kullanılan basit ama etkili bir makine öğrenmesi algoritmasıdır. K-EYK, yeni bir veri noktasının sınıfını belirlemek için mevcut veri noktalarına olan uzaklıkları dikkate alır ve bu mesafelere dayalı olarak en yakın k adet komşunun sınıfını tahmin eder. Bu yöntem, özellikle küçük veri setlerinde ve doğrusal olmayan sınıflandırma problemlerinde başarılı sonuçlar verir (Cover ve Hart 1967).

K-EYK algoritmasının temel çalışma prensibi, bir veri noktasının sınıfını tahmin etmek için belirli bir metrik kullanarak en yakın k komşuyu seçmektir. Bu k adet komşunun çoğunluk sınıfı, algoritmanın tahmin ettiği sınıf olarak atanır. Uzaklık metriği olarak, öklid, manhattan, minkowski ve chebyshev uzaklık ölçüleri kullanılır.

Algoritmanın doğruluğu, seçilen k değeri ve uzaklık ölçüsüne bağlıdır. Küçük bir k değeri, modelin daha duyarlı olmasına neden olabilirken, büyük bir k değeri genelleme yeteneğini artırabilir (Altman 1992).

K-EYK, öğrenme aşamasında herhangi bir model oluşturmaz; bu nedenle, genellikle tembel öğrenme algoritması olarak adlandırılır. Bu özellik, algoritmayı hesaplama açısından basit kılarken, tahmin sırasında yüksek veri boyutlarında maliyetli olmasına neden olabilir (Hastie ve ark 2009). Bunun yanı sıra, K-EYK,

özellikle gürültülü veri setlerinde performansını artırmak için veri ön işleme ve özellik seçimi gerektirebilir. Algoritma, sağlık, finans ve metin madenciliği gibi birçok uygulama alanında kullanılmaktadır.

3.2.13. Yapay Sinir Ağları

YSA, biyolojik sinir sisteminden esinlenerek geliştirilmiş, makine öğrenmesi ve derin öğrenme alanlarında kullanılan güçlü bir modeldir. YSA'lar, sınıflandırma işlemlerinde veriler arasındaki karmaşık ilişkileri öğrenme ve genel hatlarıyla tahmin yapma yeteneğine sahiptir. Bu ağlar, bir girdi katmanı, bir veya daha fazla gizli katman ve bir çıktı katmanından oluşur. Her bir katmandaki düğümler, ağırlıklarla birbirine bağlanmıştır ve bu yapı, öğrenme sürecinde veri ilişkilerini modellemek için optimize edilir (Haykin 2009).

Sinir ağlarının temel prensibi, verileri ileri besleme süreciyle işleyerek tahmin yapmak ve ardından hata fonksiyonu kullanarak bu tahminlerin doğruluğunu değerlendirmektir. Hata fonksiyonunun çıktısı, geri yayılım algoritması kullanılarak ağdaki ağırlıkların güncellenmesini sağlar. Bu iteratif süreç, ağın veriyi daha iyi modelleyebilmesi için öğrenme sürecini optimize eder (Rumelhart ve ark 1986).

YSA'lar, sınıflandırma işlemlerinde doğrusal olmayan sınırları öğrenme yetenekleri sayesinde, birçok farklı problem türünde etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Örneğin, bir veri setindeki karmaşık ve çok boyutlu ilişkileri öğrenebilir ve bu bilgiyi sınıflandırma kararlarını almak için kullanabilir. Özellikle derin sinir ağları, çok katmanlı yapılarıyla geniş veri setlerinde ve büyük özellik uzaylarında yüksek performans sergilemektedir (LeCun ve ark 2015).

Yapay sinir ağları, sağlık, finans, görüntü işleme ve doğal dil işleme gibi çeşitli alanlarda yaygın bir şekilde uygulanmaktadır. Örneğin, tıbbi teşhis sistemlerinde, YSA'lar hastalık belirtilerini analiz ederek doğru sınıflandırmalar yapabilir. Ancak, YSA'ların başarıyla uygulanabilmesi için yeterli miktarda veri ve yüksek işlem gücü gereklidir. Bunun yanı sıra, aşırı öğrenme ve ağın doğru şekilde yapılandırılmaması gibi zorluklar, algoritmanın performansını olumsuz etkileyebilir (Goodfellow ve ark 2016).

3.2.14. Sınıflandırma Performans Metrikleri

Makine öğrenmesinde sınıflandırma algoritmalarının performansını değerlendirmek, modelin etkinliğini ve doğruluğunu anlamak açısından kritik öneme sahiptir. Sınıflandırma problemlerinde performansı ölçmek için yaygın olarak kullanılan metrikler arasında karmaşıklık matrisi, doğruluk, geri çağırma, kesinlik ve F1 skor yer alır. Bu metrikler, sınıflandırma algoritmasının sonuçlarını daha iyi analiz etmeyi ve optimize etmeyi sağlar (Powers 2011).

Karmaşıklık matrisi, sınıflandırma modelinin tahmin ettiği sonuçlarla gerçek değerlerin karşılaştırıldığı bir tablodur. Bu tablo, dört temel terimi içerir:

- **True Positive (TP):** Modelin doğru bir şekilde pozitif olarak sınıflandırdığı örnekler.
- **True Negative (TN):** Modelin doğru bir şekilde negatif olarak sınıflandırdığı örnekler.
- **False Positive (FP):** Modelin yanlış bir şekilde pozitif olarak sınıflandırdığı örnekler.
- **False Negative (FN):** Modelin yanlış bir şekilde negatif olarak sınıflandırdığı örnekler (Sokolova ve Lapalme 2009).

Bu temel değerler, diğer performans metriklerinin hesaplanmasında kullanılır. Doğruluk, modelin doğru tahminlerinin toplam tahminlere oranıdır ve aşağıdaki formül ile hesaplanır:

$$\text{Doğruluk} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}$$

Formül 3.2. Doğruluk denklemi

Geri çağırma, modelin pozitif sınıfları ne kadar iyi sınıflandırdığını ölçer ve aşağıdaki formül ile hesaplanır:

$$\text{Geri Çağırma} = \frac{TP}{TP + FN}$$

Formül 3.3. Geri çağırma formülü

Kesinlik, modelin pozitif tahminlerinin ne kadarının doğru olduğunu ölçer ve aşağıdaki formül ile hesaplanır:

$$Kesinlik = \frac{TP}{TP + FP}$$

Formül 3.4. Kesinlik formülü

F1 skor, kesinlik ve geri çağırmanın harmonik ortalamasını alarak bu iki metriği dengelemeyi amaçlar. Aşağıdaki formül ile hesaplanır:

$$F1\ Skor = 2 * \frac{Geri\ Çağırma * Kesinlik}{Geri\ Çağırma + Kesinlik}$$

Formül 3.5. F1 skor formülü

Bu metrikler bir arada kullanılarak, sınıflandırma modellerinin güçlü ve zayıf yönleri detaylı bir şekilde analiz edilebilir. Karmaşıklık matrisi, temel sınıflandırma sonuçlarını görselleştirme imkânı sunarken, doğruluk, kesinlik, geri çağırma ve F1 skor, modelin performansını daha spesifik bir şekilde değerlendirmeye olanak tanır.

3.2.15. Çapraz Doğrulama

Çapraz doğrulama, bir makine öğrenmesi modelinin genelleme performansını değerlendirmek ve modelin aşırı öğrenme yapma riskini azaltmak için kullanılan bir yöntemdir. Bu teknik, veriyi eğitim ve test setlerine ayırarak modelin farklı veri bölümlerindeki performansını ölçer. Çapraz doğrulama, özellikle sınırlı veri setleriyle çalışıldığında modelin güvenilir bir şekilde değerlendirilmesi için önemli bir araçtır (Hastie ve ark 2009).

K-katlı çapraz doğrulama, çapraz doğrulamanın en yaygın kullanılan türlerinden biridir. Bu yöntem, veri setini eşit büyüklükte k alt kümeye böler. Her bir iterasyonda, bir alt küme test verisi olarak kullanılırken, kalan k-1 alt küme eğitim verisi olarak kullanılır. Bu süreç k kez tekrarlanır ve her iterasyonda farklı bir alt küme test seti olarak seçilir. Sonuç olarak, tüm alt kümelerin test seti olarak kullanıldığı bir değerlendirme elde edilir. Modelin genel performansı, tüm

iterasyonlardaki metriklerin ortalaması alınarak hesaplanır (Kohavi 1995).

Çapraz doğrulama, modelin farklı veri alt kümelerinde nasıl performans gösterdiğini analiz ederek genelleme yeteneğini daha doğru bir şekilde ölçer. Ayrıca, tüm veri setinin hem eğitim hem de test seti olarak kullanılması, model değerlendirmesinin daha istikrarlı ve güvenilir olmasını sağlar. Bu yöntem, özellikle veri setinin küçük olduğu durumlarda etkili bir değerlendirme yöntemidir (Arlot ve Celisse 2010).



4. BULGULAR

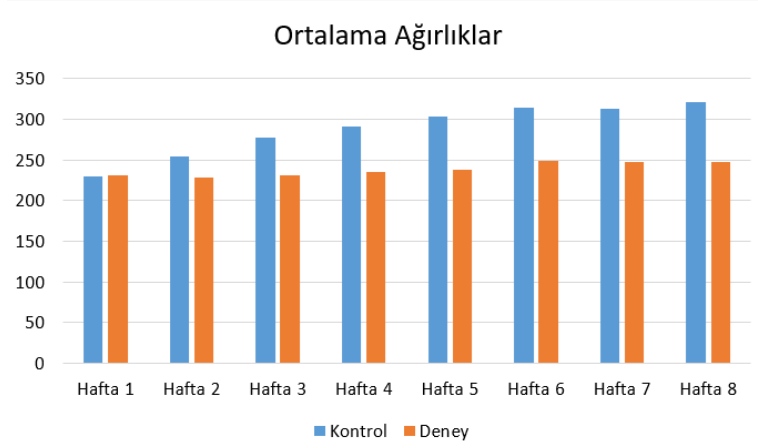
Tezin bu bölümünde öncelikle deneysel çalışma esnasında ratlardan elde edilen değerler ve istatistiksel analizleri verilecektir. Daha sonra ise tez çalışmasından elde edilen rat diyabet veri kümesi üzerinde yapılan veri ön işleme işlemleri ve makine öğrenmesi algoritmaları sınıflandırma sonuçları paylaşılacaktır.

4.1.Deneysel Çalışma Sonuçları ve İstatistiksel Analizler

Çalışmada kullanılan tüm ratların vücut ağırlıkları haftalık olarak ölçülmüş olup kontrol ve diyabet gruplarındaki ratların ortalama ağırlıkları Tablo 4.1 ve Şekil 4.1’de gösterilmektedir. Çalışmanın ikinci haftasında diyabet grubunda bulunan ratların kontrol grubuna göre ciddi kilo kaybı olduğu tespit edilmiştir. Gruplar arasındaki farklılık çalışmanın ilerleyen haftalarında da devam etmiştir. Çalışmada grupların ortalama canlı ağırlıklarının sekiz haftalık takibi sonucunda diyabet grubu canlı ağırlık verilerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olduğu gözlemlenmiştir ($p < 0,05$).

Tablo 4.1. Kontrol ve diyabet gruplarının ortalama ağırlıkları.

	Kontrol (n=10)	Diyabet (n=12)	p=0,05
Hafta 1	230,1±9,11	230,67±7,60	0
Hafta 2	254,7±11,04	228,08±14,90	1
Hafta 3	277,6±8,07	231,50±23,19	1
Hafta 4	291,3±10,63	235,00±21,97	1
Hafta 5	302,9±11,33	237,67±22,73	1
Hafta 6	313,5±12,50	248,17±26,38	1
Hafta 7	313,3±11,24	247,83±25,08	1
Hafta 8	320,5±12,16	247,83±26,09	1

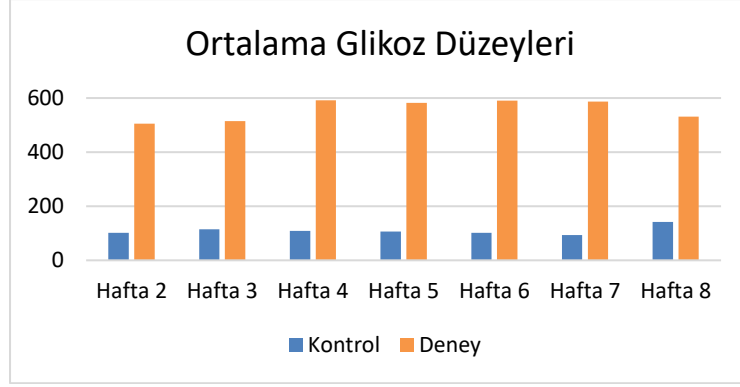


Şekil 4.1. Kontrol ve diyabet gruplarının ortalama ağırlıkları.

Çalışmada kullanılan tüm ratların glikoz düzeyleri haftalık olarak ölçülmüş olup diyabet ve kontrol gruplarındaki ratların glikoz düzeyleri Tablo 4.2 ve Şekil 4.2’de gösterilmektedir. Çalışmada diyabet oluşturulmasının ardından, grupların glikoz düzeyleri yedi hafta boyunca takip edilmiş ve elde edilen veriler doğrultusunda, diyabet grubunun glikoz düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği gözlemlenmiştir. ($p < 0,05$).

Tablo 4.2. Kontrol ve diyabet gruplarının ortalama glikoz düzeyleri.

	Kontrol (n=10)	Diyabet (n=12)	p=0,05
Hafta 2	101,6±9,69	496,9167±62,04	1
Hafta 3	114,5±18,60	511,9167±73,76	1
Hafta 4	108,3±9,39	591,8333±14,31	1
Hafta 5	106,4±9,59	584,1667±41,18	1
Hafta 6	101,7±11,79	591,1667±22,66	1
Hafta 7	93±5,56	587,9167±41,86	1
Hafta 8	142,2±22,89	527,75±54,16	1

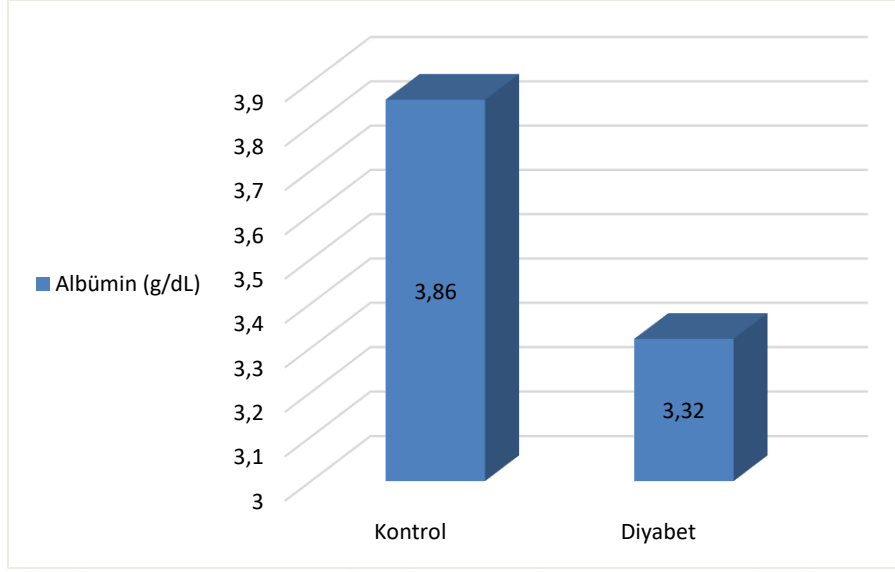


Şekil 4.2. Kontrol ve diyabet gruplarının ortalama glikoz düzeyleri.

DeneySEL çalışma sonunda kontrol ve diyabet gruplarına ait biyokimyasal parametre sonuçlarının ortalama değerleri, standart sapmaları ve $p=0,05$ değerine göre istatistiksel anlamlı farklılık olup olmadığı Tablo 4.3 gösterilmektedir.

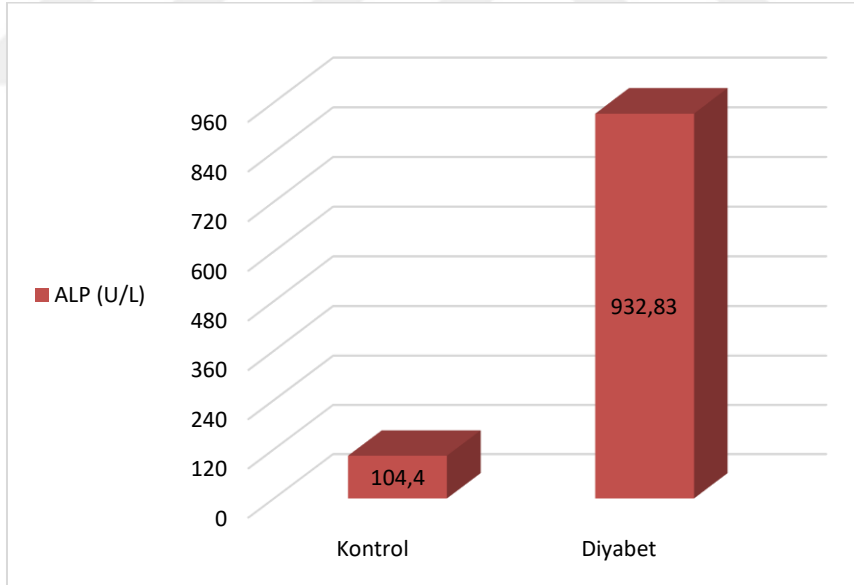
Tablo 4.3. Kontrol grubu ve diyabet gruplarından elde edilen biyokimyasal parametre değerleri.

Parametre	Kontrol (n=10)	Diyabet (n=12)	p=0,05
Albümin (g/dL)	3,86±0,20	3,32±0,24	1
ALP (U/L)	104,4±21,29	932,83±253,69	1
ALT (U/L)	48,7±13,27	161,92±27,14	1
AST(U/L)	110,80±39,74	334,25±87,02	1
Bilirubin (mg/dL)	0,44±0,22	2,15±1,01	1
Çinko (µg/dL)	176,97±60,10	216,76±63,17	0
Demir (µg/dL)	234,52±33,61	347,96±45,01	1
Fosfor (mg/dL)	9,23±2,53	7,51±2,36	0
Fruktozamin (µmol/l)	274,4±14,19	387,83±9,43	1
Glikoz (mg/dL)	142,2±22,89	527,75±54,16	1
HbA1c (%)	4,82±0,43	10,69±0,49	1
HDL (mg/dL)	23,13±3,46	38,27±5,15	1
Kalsiyum (mg/dL)	10,25±0,48	11,90±0,55	1
Kreatinin (mg/dL)	0,38±0,03	0,51±0,08	1
Magnezyum (mg/dL)	2,69±0,27	3,59±0,26	1
PTH (ng/L)	11,91±9,48	3,25±3,75	1
Resistin (ng/mL)	1,29±0,07	1,57±0,04	1
Total Kolesterol (mg/dL)	39,5±5,50	68,17±10,00	1
Total Protein (g/dL)	6,35±0,27	5,85±0,26	1
Trigliserit (mg/dL)	57,2±23,09	245,67±145,92	1
Üre (mg/dL)	32,8±5,57	67,92±11,54	1
Vitamin D (µg/L)	96,64±14,05	57,77±7,86	1



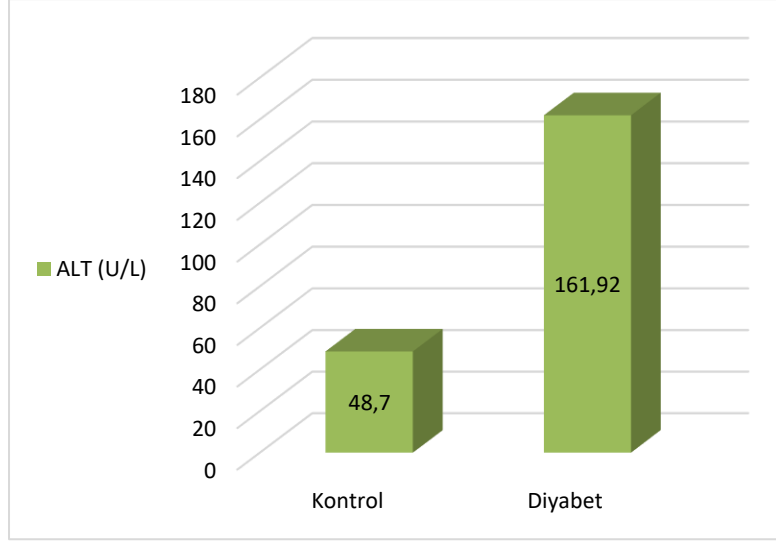
Şekil 4.3. Kontrol ve diyabet grubu albümin bulguları.

Çalışma sonunda kontrol grubuyla kıyaslandığında diyabet grubunun albümin seviyelerinin anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3).



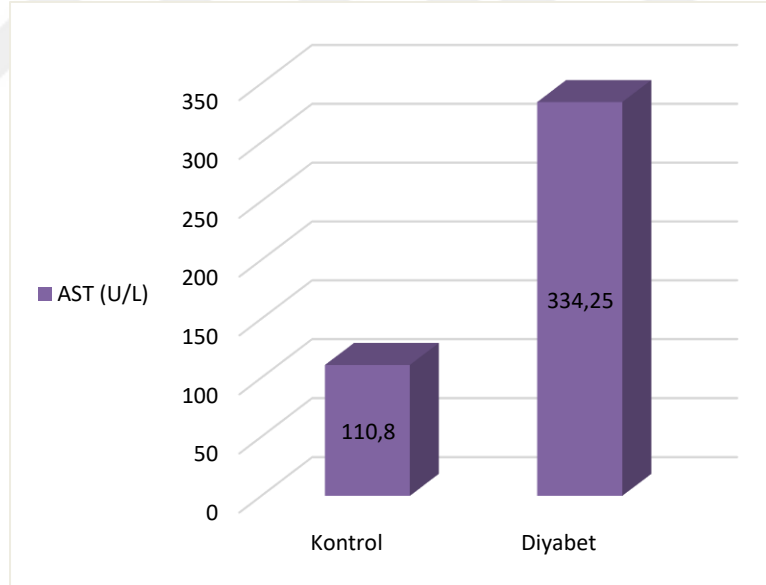
Şekil 4.4. Kontrol ve diyabet grubu ALP bulguları.

Çalışma sonunda kontrol grubuyla kıyaslandığında diyabet grubunun ALP seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3).



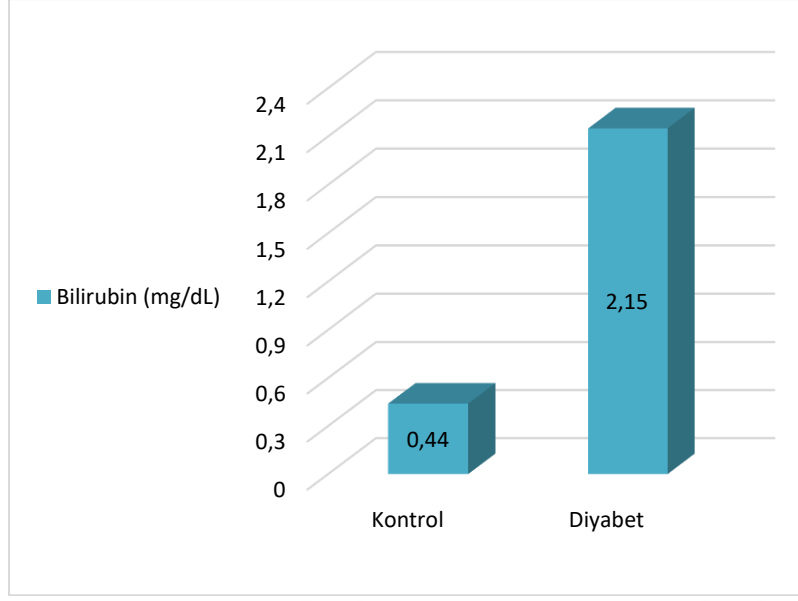
Şekil 4.5. Kontrol ve diyabet grubu ALT bulguları.

Çalışma sonunda kontrol grubuyla kıyaslandığında diyabet grubunun ALT seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3).



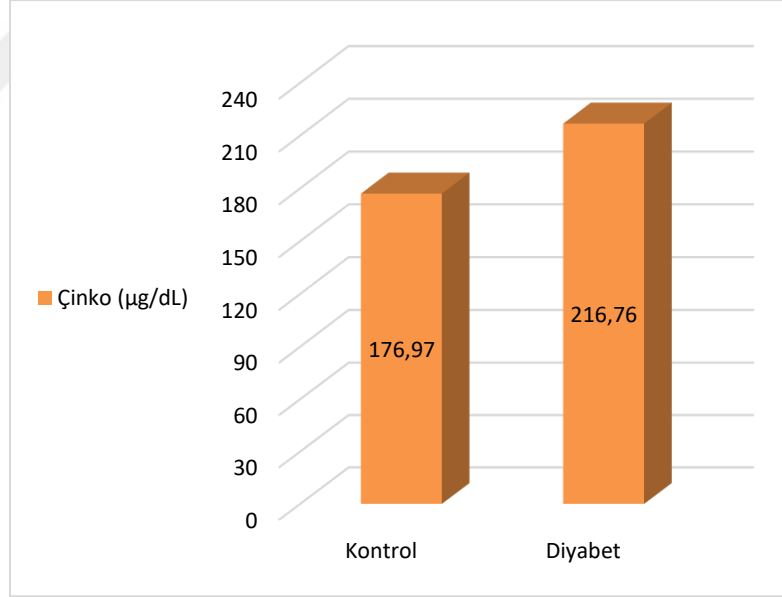
Şekil 4.6. Kontrol ve diyabet grubu AST bulguları.

Çalışma sonunda kontrol grubuyla kıyaslandığında diyabet grubunun AST seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3).



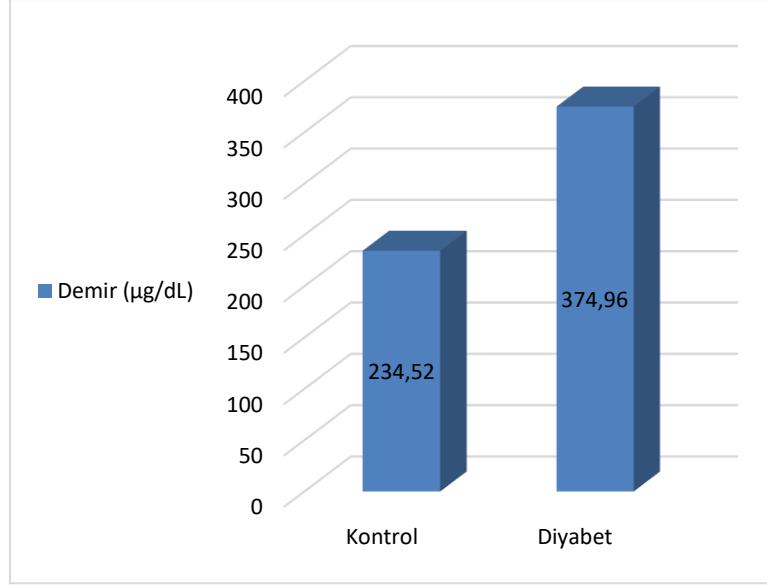
Şekil 4.7. Kontrol ve diyabet grubu bilirubin bulguları.

Çalışma sonunda kontrol grubuyla kıyaslandığında diyabet grubunun bilirubin seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3).



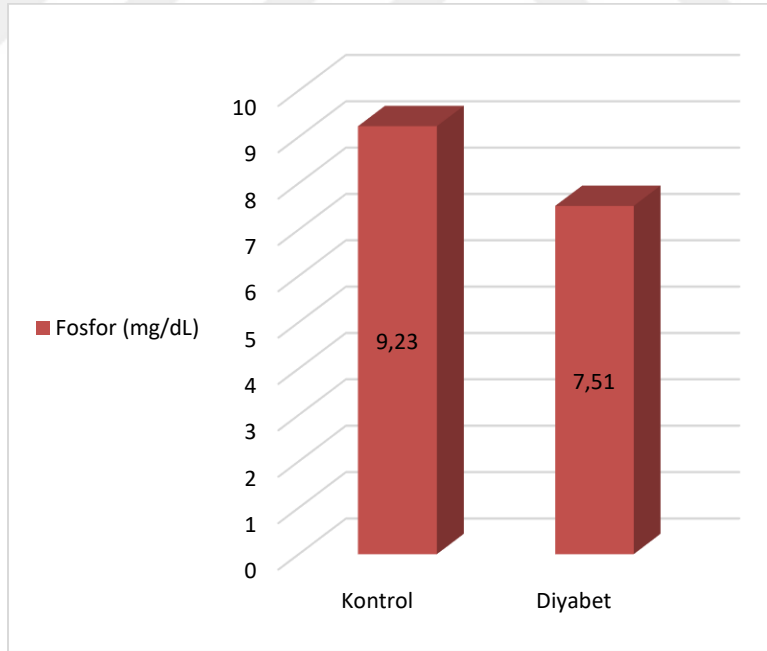
Şekil 4.8. Kontrol ve diyabet grubu çinko bulguları.

Çalışma sonunda çinko değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 4.3).



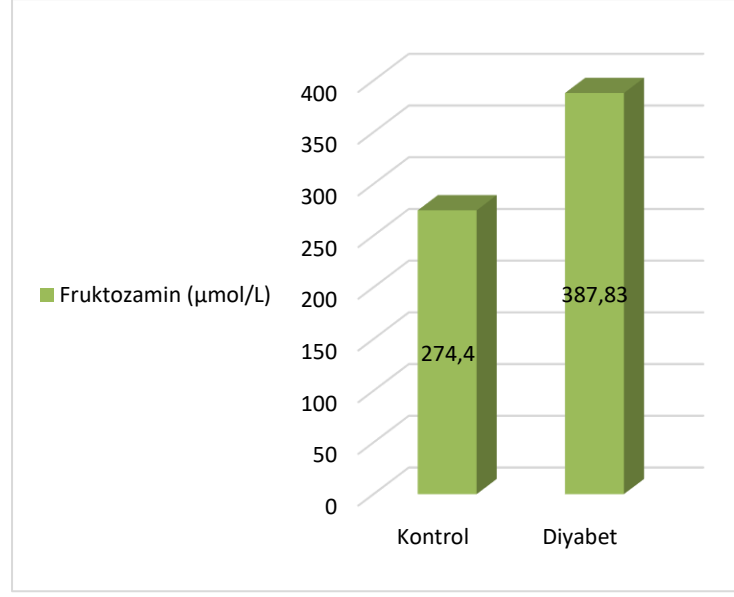
Şekil 4.9. Kontrol ve diyabet grubu demir bulguları.

Çalışma sonunda kontrol grubuyla kıyaslandığında diyabet grubunun demir seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3).



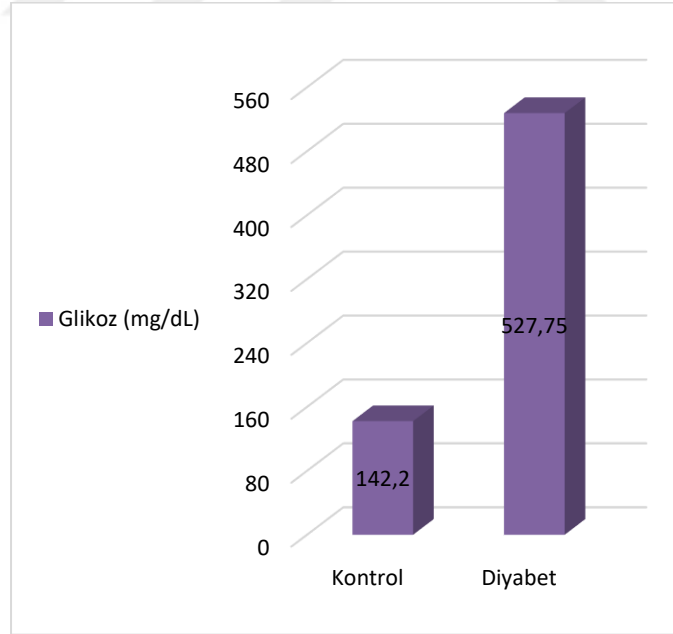
Şekil 4.10. Kontrol ve diyabet grubu fosfor bulguları.

Çalışma sonunda fosfor değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 4.3).



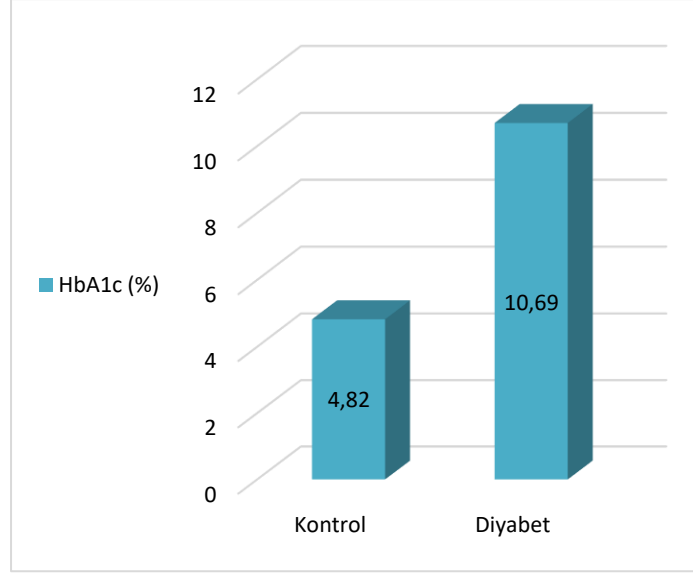
Şekil 4.11. Kontrol ve diyabet grubu fruktozamin bulguları.

Çalışma sonunda kontrol grubuyla kıyaslandığında diyabet grubunun fruktozamin seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3).



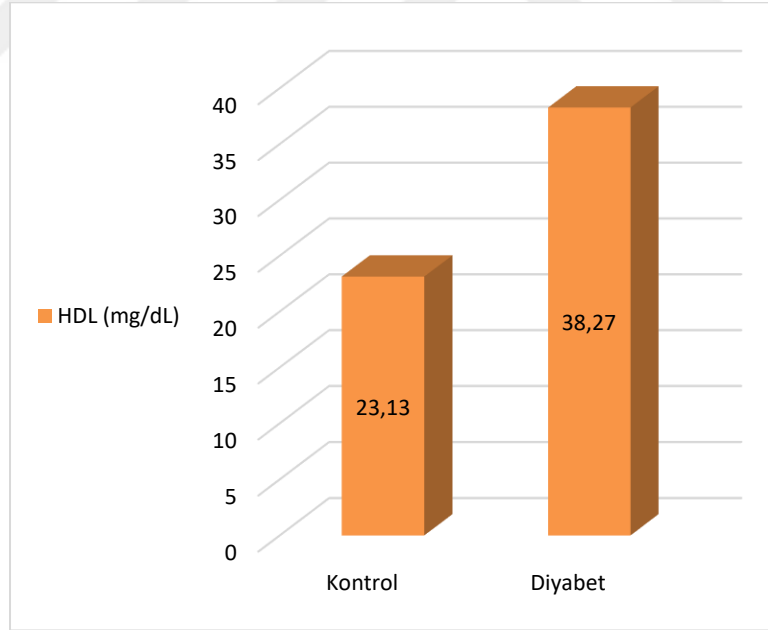
Şekil 4.12. Kontrol ve diyabet grubu glukoz bulguları.

Çalışma sonunda kontrol grubuyla kıyaslandığında diyabet grubunun glukoz seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3).



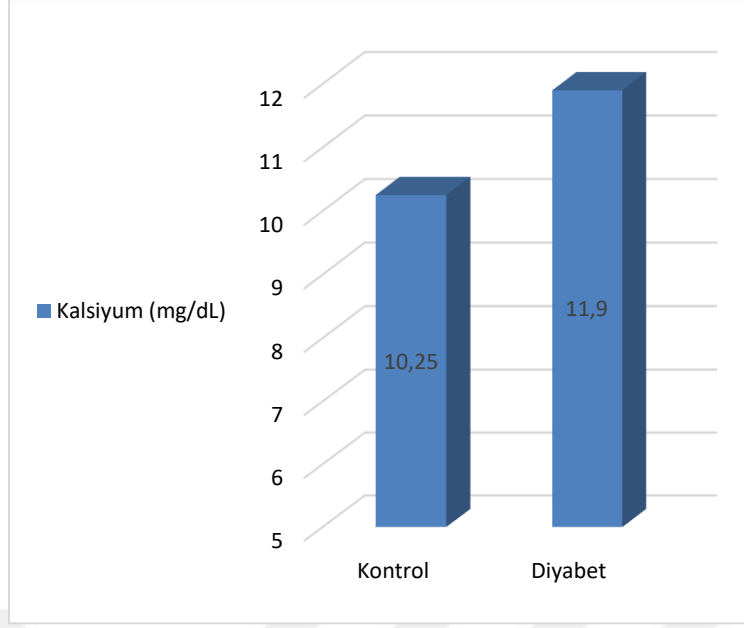
Şekil 4.13. Kontrol ve diyabet grubu HbA1c bulguları.

Çalışma sonunda kontrol grubuyla kıyaslandığında diyabet grubunun HbA1c seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3).



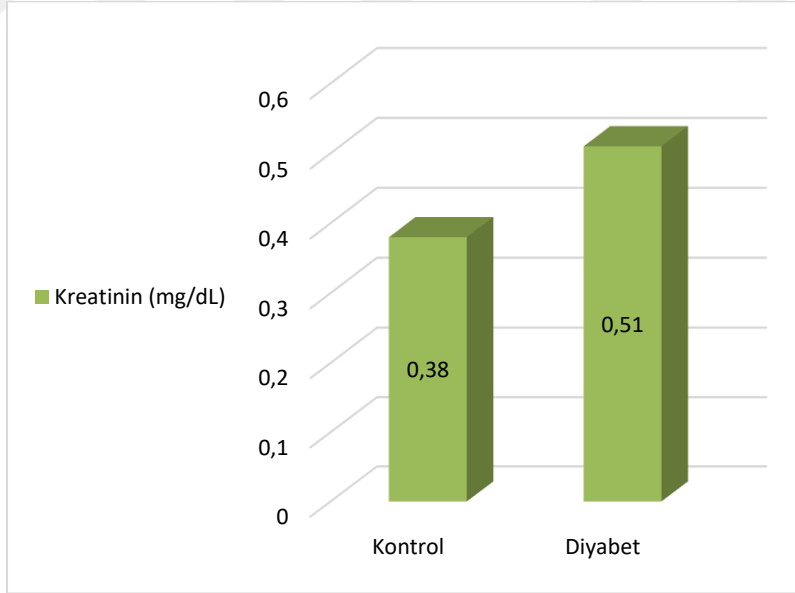
Şekil 4.14. Kontrol ve diyabet grubu HDL bulguları.

Çalışma sonunda kontrol grubuyla kıyaslandığında diyabet grubunun HDL seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3).



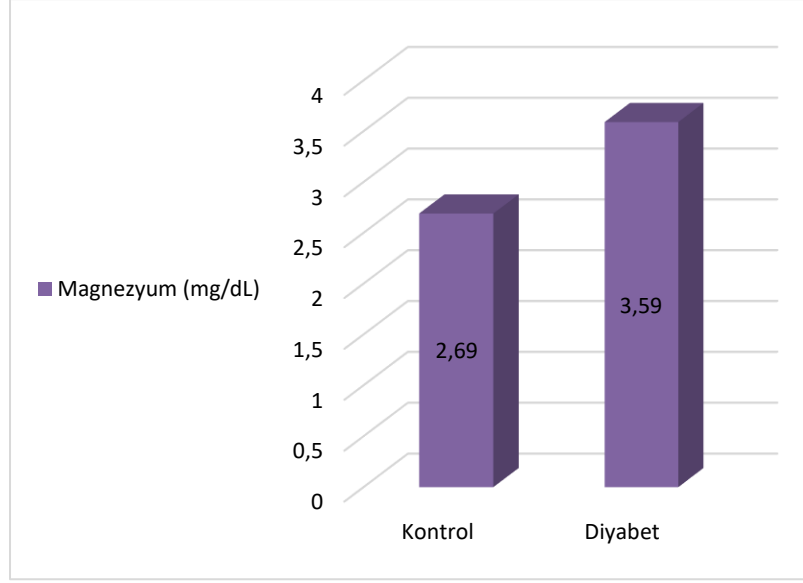
Şekil 4.15. Kontrol ve diyabet grubu kalsiyum bulguları.

Çalışma sonunda kontrol grubuyla kıyaslandığında diyabet grubunun kalsiyum seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3).



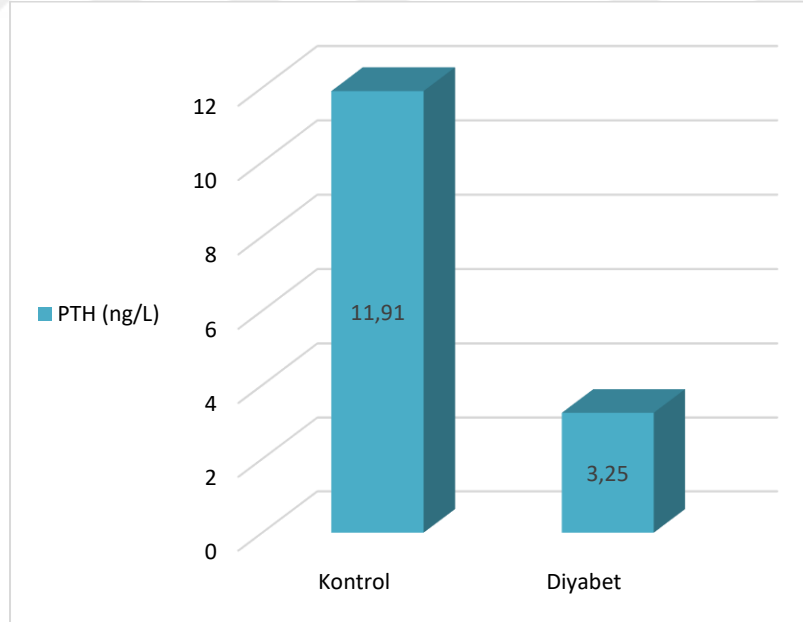
Şekil 4.16. Kontrol ve diyabet grubu kreatinin bulguları.

Çalışma sonunda kontrol grubuyla kıyaslandığında diyabet grubunun kreatinin seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3).



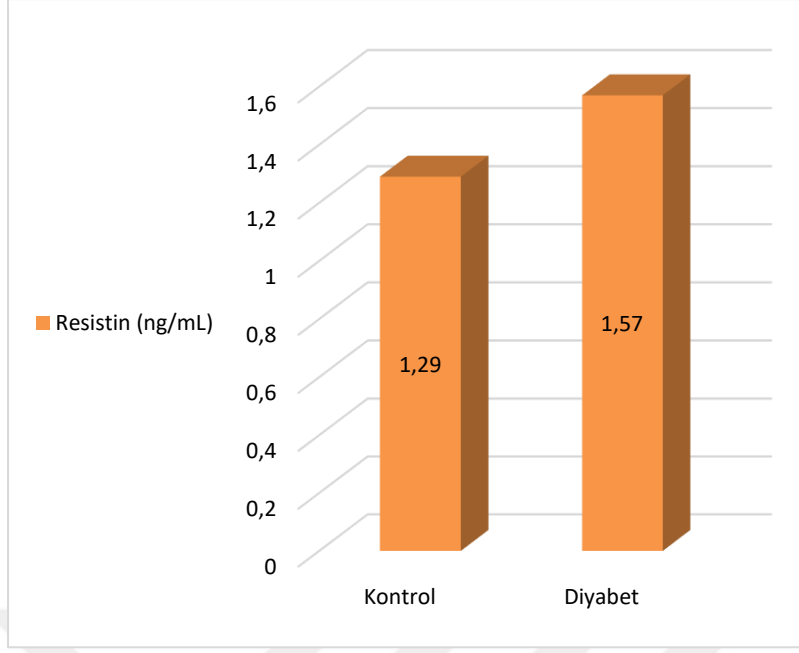
Şekil 4.17. Kontrol ve diyabet grubu magnezyum bulguları.

Çalışma sonunda kontrol grubuyla kıyaslandığında diyabet grubunun magnezyum seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3).



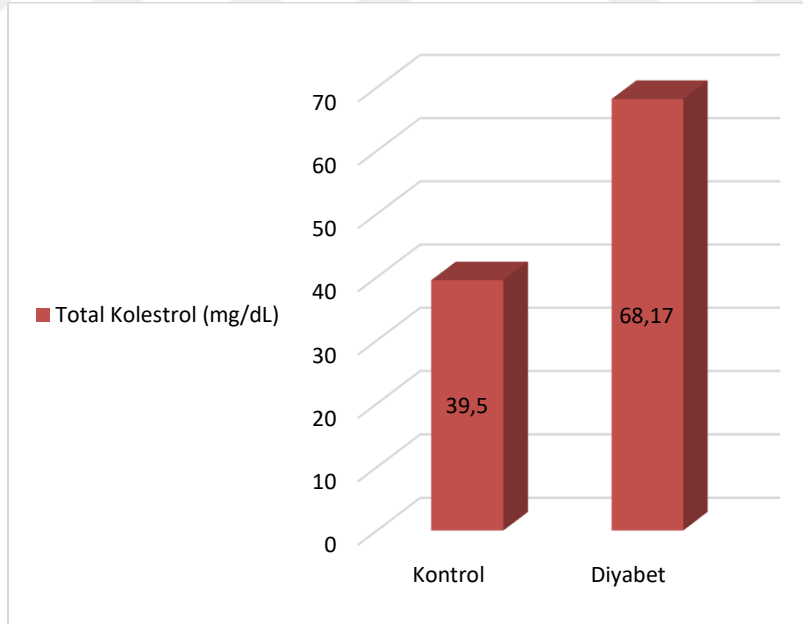
Şekil 4.18. Kontrol ve diyabet grubu PTH bulguları.

Çalışma sonunda kontrol grubuyla kıyaslandığında diyabet grubunun PTH seviyelerinin anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3).



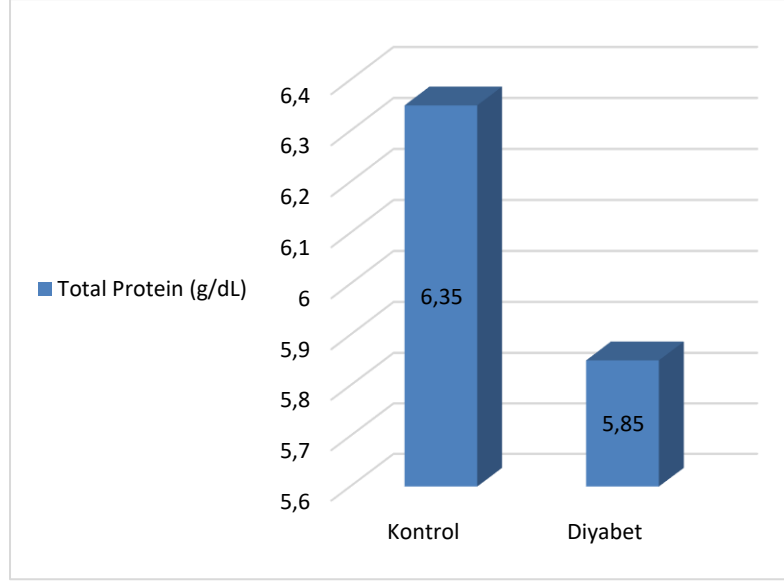
Şekil 4.19. Kontrol ve diyabet grubu resistin bulguları.

Çalışma sonunda kontrol grubuyla kıyaslandığında diyabet grubunun resistin seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3).



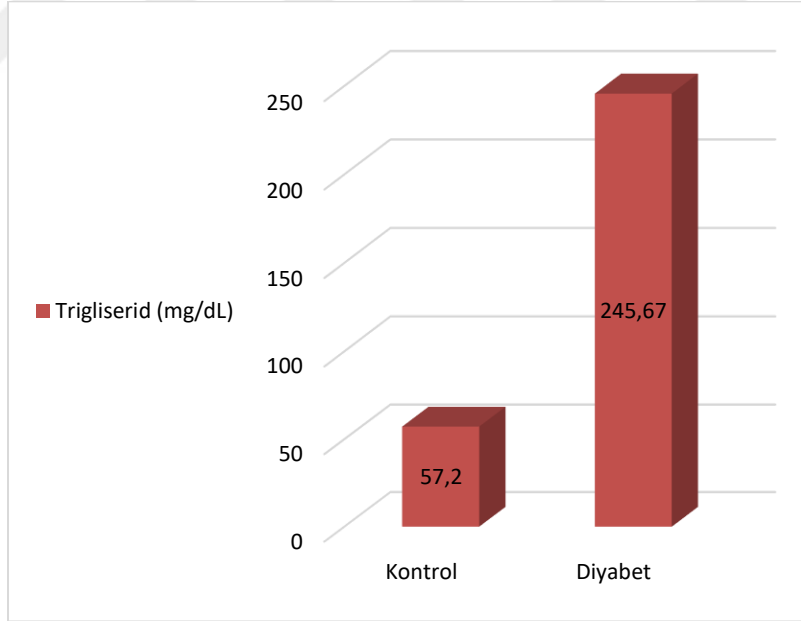
Şekil 4.20. Kontrol ve diyabet grubu total kolesterol bulguları.

Çalışma sonunda kontrol grubuyla kıyaslandığında diyabet grubunun total kolesterol seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3).



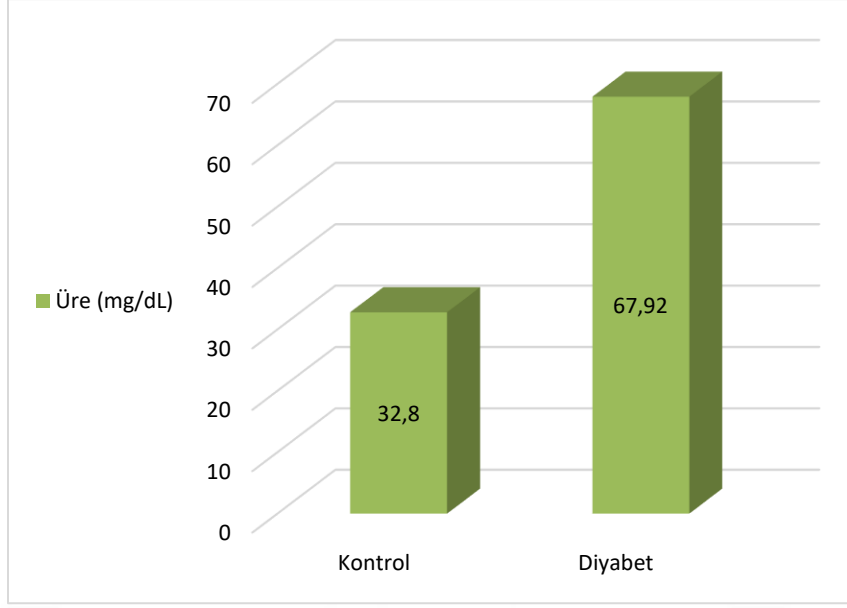
Şekil 4.21. Kontrol ve diyabet grubu total protein bulguları.

Çalışma sonunda kontrol grubuyla kıyaslandığında diyabet grubunun total protein seviyelerinin anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3).



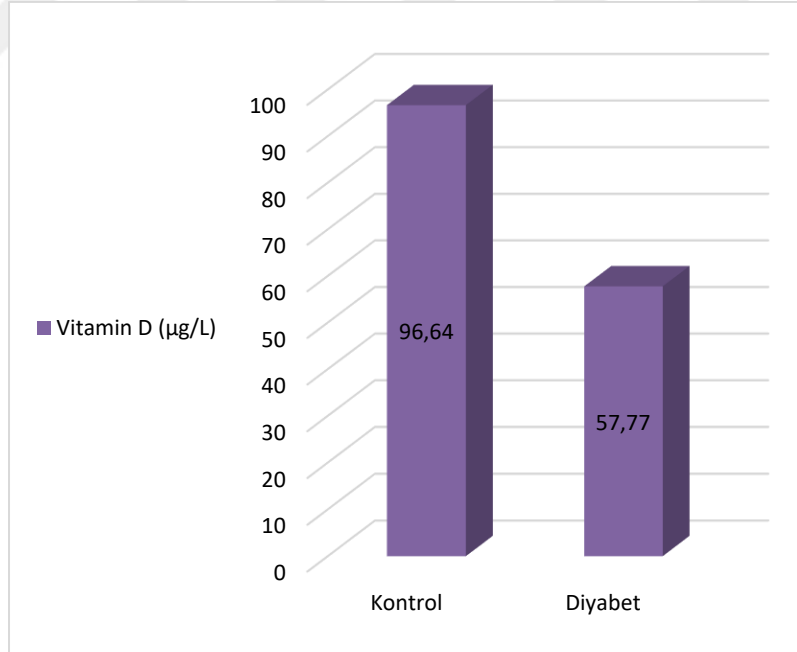
Şekil 4.22. Kontrol ve diyabet grubu trigliserid bulguları.

Çalışma sonunda kontrol grubuyla kıyaslandığında diyabet grubunun trigliserid seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3).



Şekil 4.23. Kontrol ve diyabet grubu üre bulguları.

Çalışma sonunda kontrol grubuyla kıyaslandığında diyabet grubunun üre seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3).



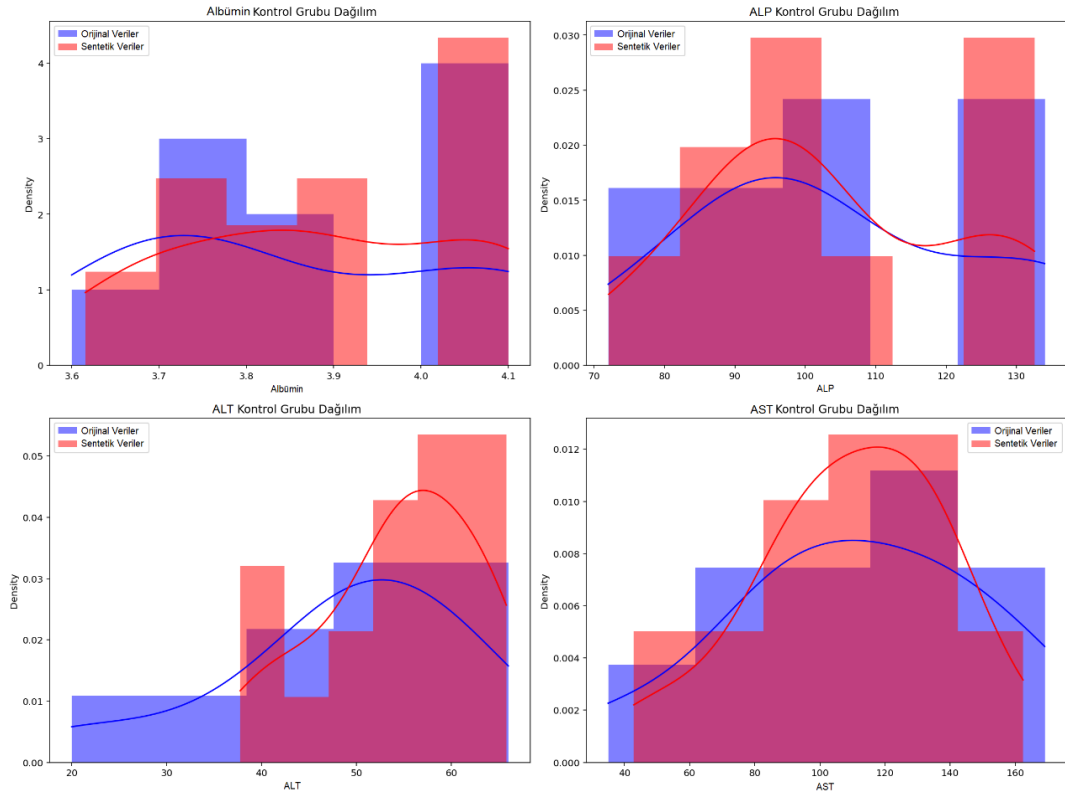
Şekil 4.24. Kontrol ve diyabet grubu vitamin D bulguları.

Çalışma sonunda kontrol grubuyla kıyaslandığında diyabet grubunun vitamin D seviyelerinin anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3).

4.1. Veri Önışleme

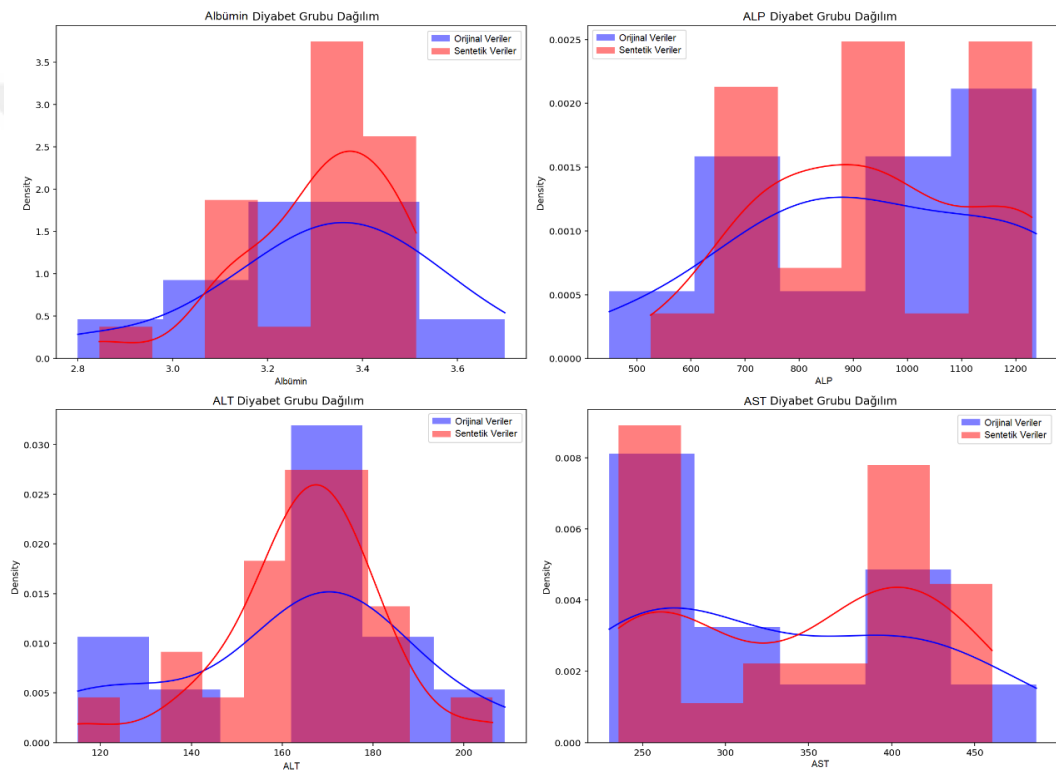
Diyabet hastalığının yapay zekâ ile otonom şekilde yapılabilmesi için kontrol grubundaki sağlıklı 10 adet rattan ve deney grubundaki diyabet 12 adet rattan elde edilen veriler denetimli makine öğrenmesi algoritmalarının eğitimi için kullanılacaktır. Eğitim işlemleri gerçekleştirilmeden önce makine öğrenmesi sınıflandırma algoritmalarının eğitim işleminin performansı arttırmak için veri artırma ve özellik seçme önışlemleri uygulanmıştır.

Veri artırma işlemleri SMOTE yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Veri artırma işleminde kontrol ve diyabet grubundaki her bir örnekten iki adet sentetik veri üretilmiştir. Sentetik veri üretimi sonucunda veri kümesindeki sağlıklı örnek sayısı 10'dan 30'a ve diyabet örnek sayısı 12'den 36'ya çıkarılmıştır. Sentetik veri üretimi sonucunda her bir parametreye ait dağılım grafikleri aşağıda gösterilmektedir. Bu grafiklerde mavi renkli çubuklar orijinal veri dağılımının ilgili değer aralığındaki dağılımını gösterirken, turuncu renkli çubuklar ise sentetik verilerin ilgili değer aralığındaki dağılımını göstermektedir. Her orijinal ve sentetik veri dağılımlarının her ikisinin de bulunduğu aralıklar kırmızı renkte gözükmektedir.



Şekil 4.25. Albümin, ALP, ALT ve AST kontrol grubu dağılımları

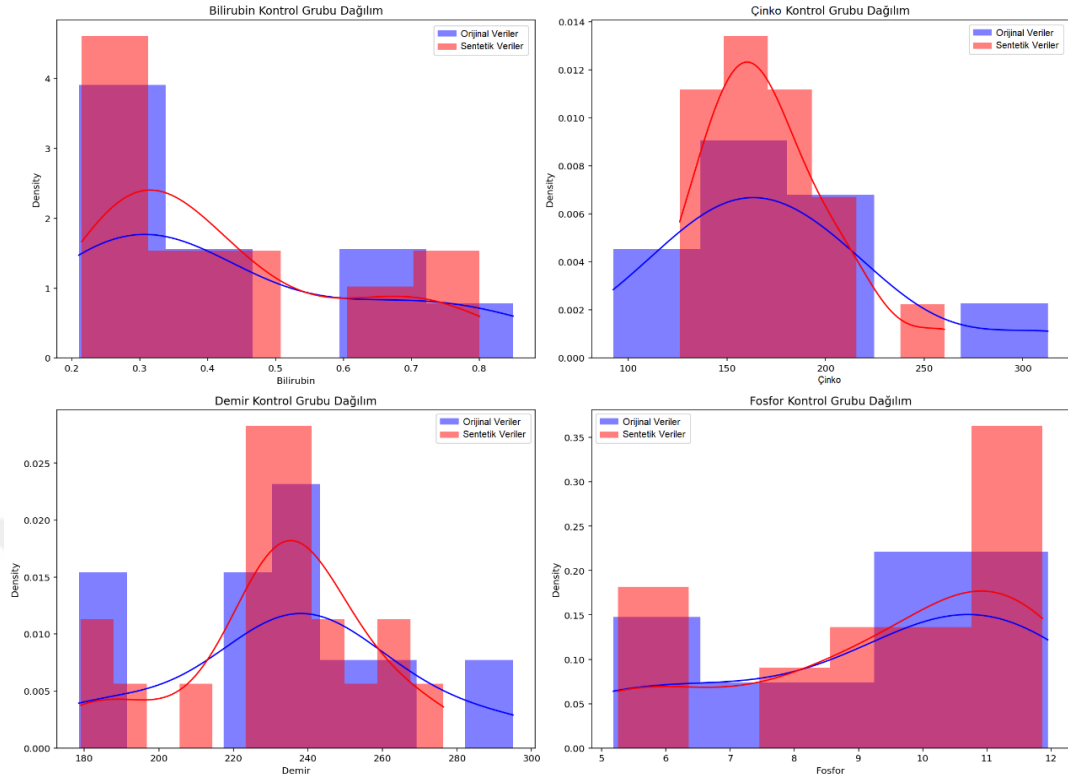
Şekil 4.25'teki grafikler incelendiğinde kontrol grubu orijinal verileri için albümin düzeylerinin 3,6 ile 4,1g/dL arasında, ALP enzim aktivitesinin 72 ile 134 U/L arasında, ALT enzim aktivitesinin 20 ile 66 U/L arasında ve AST enzim aktivitesinin 35 ile 169 arasında olduğu görülmektedir. Kontrol grubu sentetik verileri için ise albümin düzeylerinin 3,63 ile 4,1 g/dL arasında, ALP enzim aktivitesinin 75,27 ile 129,71 U/L arasında, ALT enzim aktivitesinin 34,77 ile 65,05 U/L arasında ve AST enzim aktivitesinin 79,18 ile 155,8 arasında olduğu görülmektedir.



Şekil 4.26. Albümin, ALP, ALT ve AST diyabet grubu dağılımları

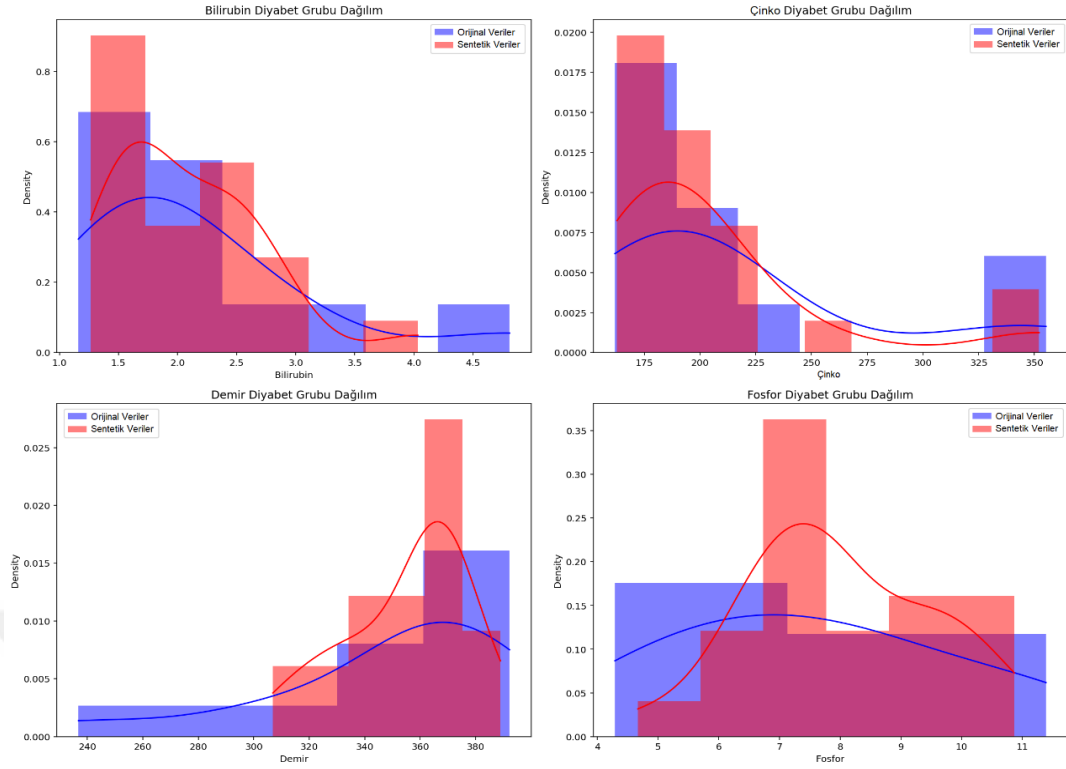
Şekil 4.26'teki grafikler incelendiğinde diyabet grubu orijinal verileri için albümin düzeylerinin 2,8 ile 3,7 g/dL arasında, ALP enzim aktivitesinin 449 ile 1238 U/L arasında, ALT enzim aktivitesinin 115 ile 209 arasında ve AST enzim aktivitesinin 230 ile 487 U/L arasında olduğu görülmektedir. Diyabet grubu sentetik verileri için ise albümin düzeylerinin 3,03 ile 3,6 g/dL arasında, ALP enzim aktivitesinin 467,44 ile 1236,34 U/L arasında, ALT enzim aktivitesinin 116,67 ile 207,73 U/L arasında ve AST enzim aktivitesinin 235,81 ile 461,72 U/L

arasında olduğu görülmektedir.



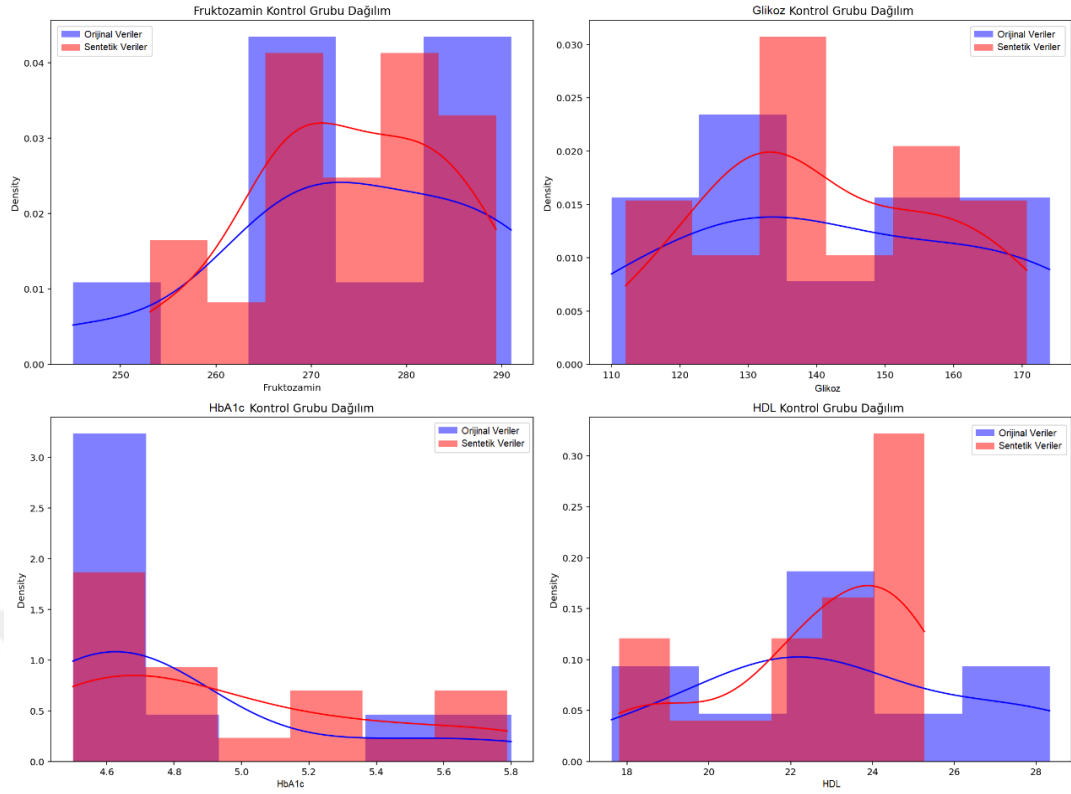
Şekil 4.27. Bilirubin, çinko, demir ve fosfor kontrol grubu dağılımları

Şekil 4.27’teki grafikler incelendiğinde kontrol grubu orijinal verileri için bilirubin düzeylerinin 0,21 ile 0,85 mg/dL arasında, çinko düzeylerinin 92,34 ile 312,71 µg/dL arasında, demir düzeylerinin 178,5 ile 295,1 µg/dL arasında ve fosfor düzeylerinin 5,18 ile 11,95 mg/dL arasında olduğu görülmektedir. Kontrol grubu sentetik verileri için ise bilirubin düzeylerinin 0,23 ile 0,85 mg/dL arasında, çinko düzeylerinin 105,94 ile 268,99 µg/dL arasında, demir düzeylerinin 181,75 ile 281,99 µg/dL arasında ve fosfor düzeylerinin 5,2 ile 11,74 mg/dL arasında olduğu görülmektedir.



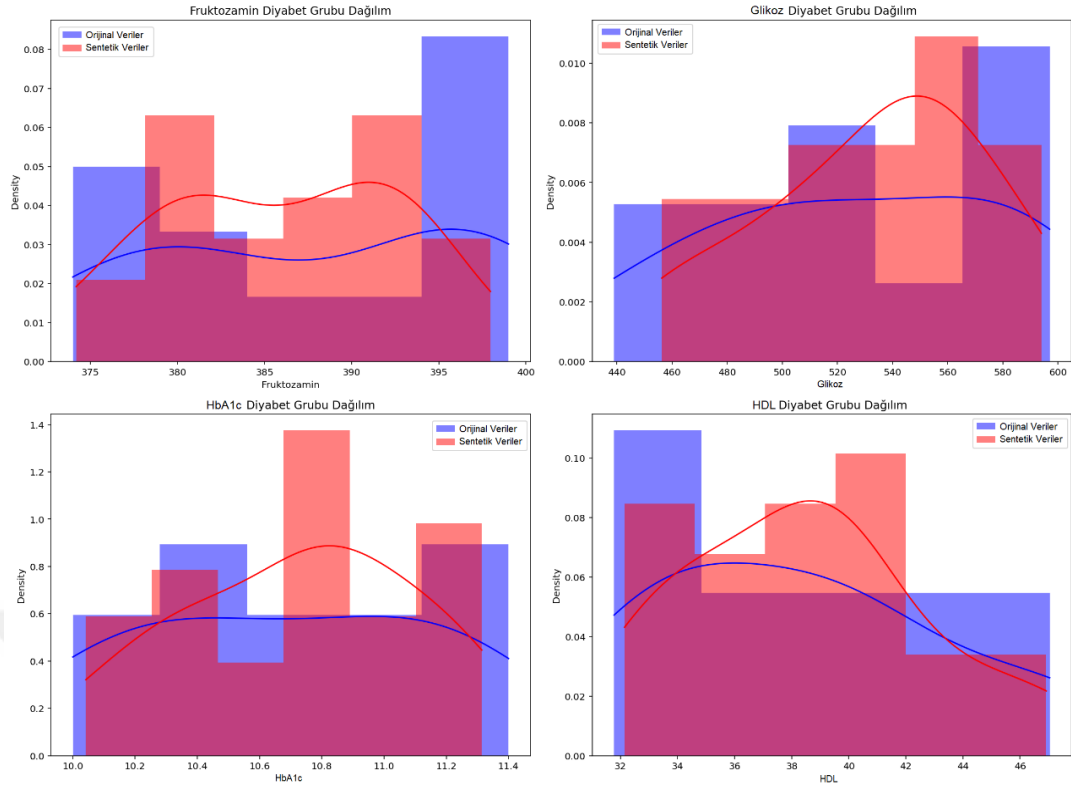
Şekil 4.28. Bilirubin, çinko, demir ve fosfor diyabet grubu dağılımları

Şekil 4.28’teki grafikler incelendiğinde diyabet grubu orijinal verileri için bilirubin düzeylerinin 1,16 ile 4,81 mg/dL arasında, çinko düzeylerinin 161,82 ile 335,17 µg/dL arasında, demir düzeylerinin 236,8 ile 392,2 µg/dL arasında ve fosfor düzeylerinin 4,29 ile 11,39 mg/dL arasında olduğu görülmektedir. Diyabet grubu sentetik verileri için ise bilirubin düzeylerinin 1,21 ile 3,02 mg/dL arasında, çinko düzeylerinin 174,44 ile 323,64 µg/dL arasında, demir düzeylerinin 250 ile 385,78 µg/dL arasında ve fosfor düzeylerinin 4,3 ile 10,28 mg/dL arasında olduğu görülmektedir.



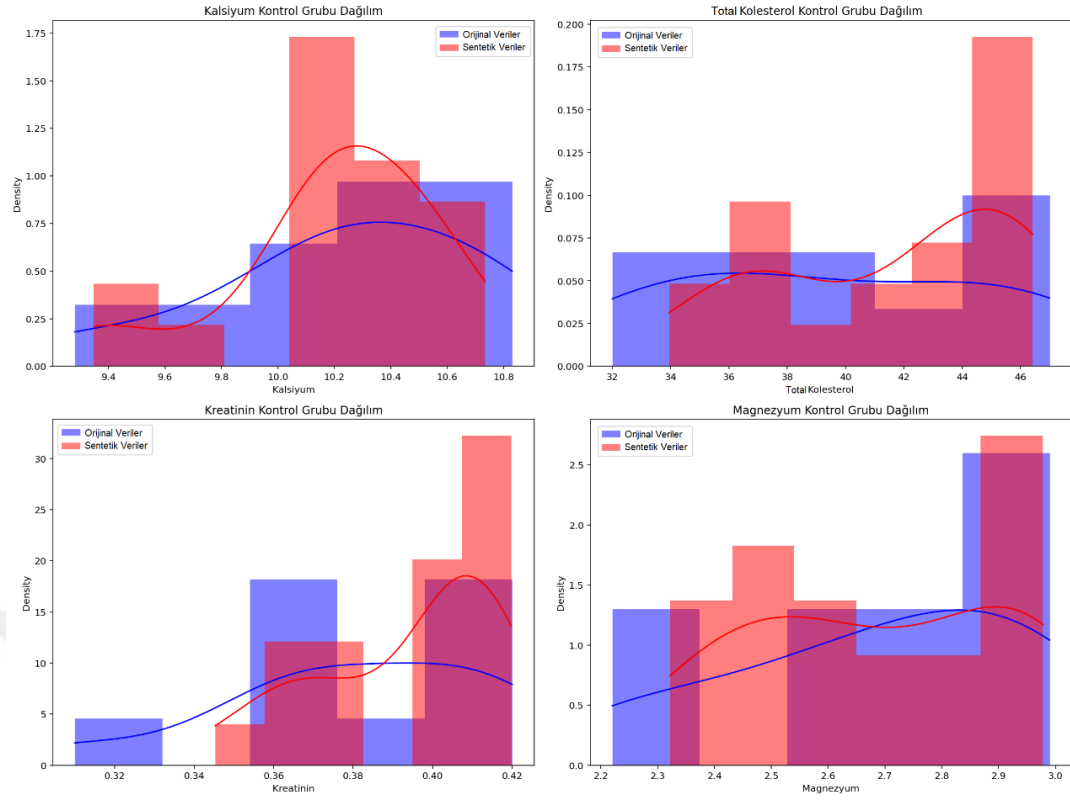
Şekil 4.29. Fruktozamin, glikoz, HbA1c ve HDL kontrol grubu dağılımları

Şekil 4.29’teki grafikler incelendiğinde kontrol grubu orijinal verileri için fruktozamin düzeylerinin 245 ile 291 $\mu\text{mol/L}$ arasında, glikoz düzeylerinin 110 ile 174 mg/dL arasında, HbA1c düzeylerinin 4,5 ile 5,8 % arasında ve HDL düzeylerinin 17,62 ile 28,33 mg/dL arasında olduğu görülmektedir. Kontrol grubu sentetik verileri için ise fruktozamin düzeylerinin 248,36 ile 289,42 $\mu\text{mol/L}$ arasında, glikoz düzeylerinin 114,94 ile 169,74 mg/dL arasında, HbA1c düzeylerinin 4,51 ile 5,68 % arasında ve HDL düzeylerinin 18,24 ile 27,27 mg/dL arasında olduğu görülmektedir.



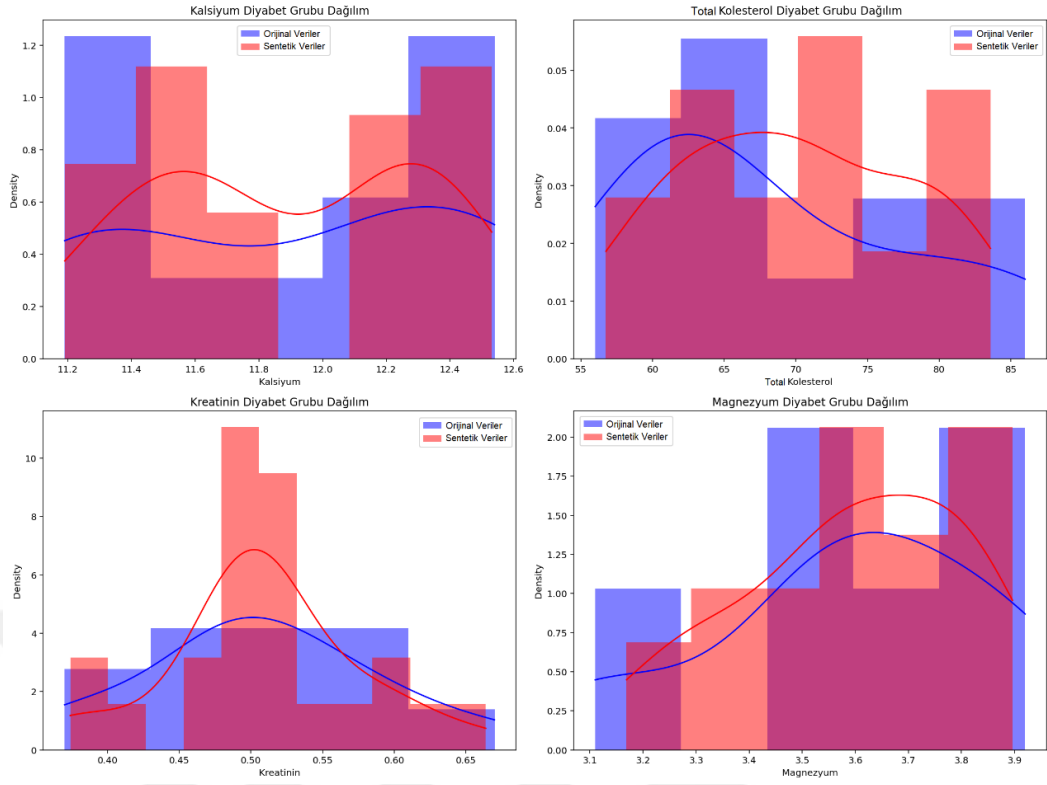
Şekil 4.30. Fruktozamin, glikoz, HbA1c ve HDL diyabet grubu dağılımları

Şekil 4.30'taki grafikler incelendiğinde diyabet grubu orijinal verileri için fruktozamin düzeylerinin 374 ile 399 $\mu\text{mol/L}$ arasında, glikoz düzeylerinin 439 ile 597 mg/dL arasında, HbA1c düzeylerinin 10 ile 11,4 % arasında ve HDL düzeylerinin 31,78 ile 47,04 mg/dL arasında olduğu görülmektedir. Diyabet grubu sentetik verileri için ise fruktozamin düzeylerinin 375,35 ile 398,89 $\mu\text{mol/L}$ arasında, glikoz düzeylerinin 444,42 ile 593,2 mg/dL arasında, HbA1c düzeylerinin 10,03 ile 11,31 % arasında ve HDL düzeylerinin 31,99 ile 46,1 mg/dL arasında olduğu görülmektedir.



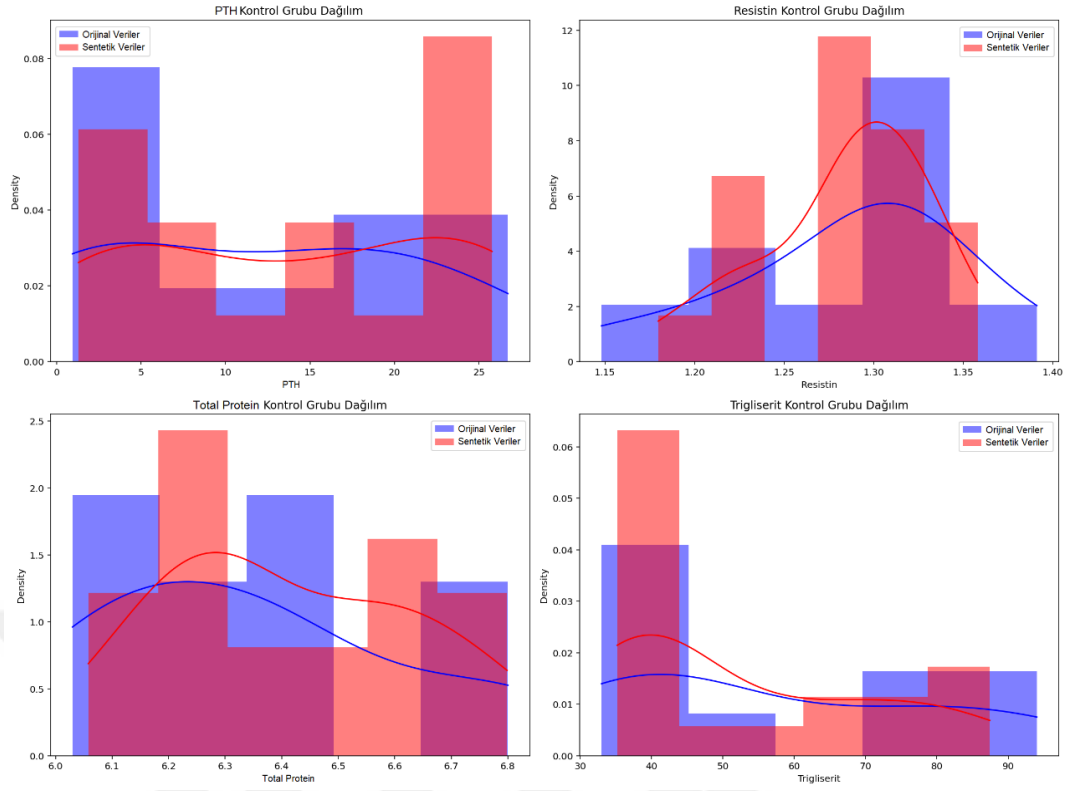
Şekil 4.31. Kalsiyum, total kolesterol, kreatinin ve magnezyum kontrol grubu dağılımları

Şekil 4.31’teki grafikler incelendiğinde kontrol grubu orijinal verileri için kalsiyum düzeylerinin 9,28 ile 10,83 mg/dL arasında, total kolesterol düzeylerinin 32 ile 47 mg/dL arasında, kreatinin düzeylerinin 0,31 ile 0,42 mg/dL arasında ve magnezyum düzeylerinin 2,22 ile 2,99 mg/dL arasında olduğu görülmektedir. Kontrol grubu sentetik verileri için ise kalsiyum düzeylerinin 9,3 ile 10,74 mg/dL arasında, total kolesterol düzeylerinin 33,05 ile 46,52 mg/dL arasında, kreatinin düzeylerinin 0,32 ile 0,42 mg/dL arasında ve magnezyum düzeylerinin 2,43 ile 2,98 mg/dL arasında olduğu görülmektedir.



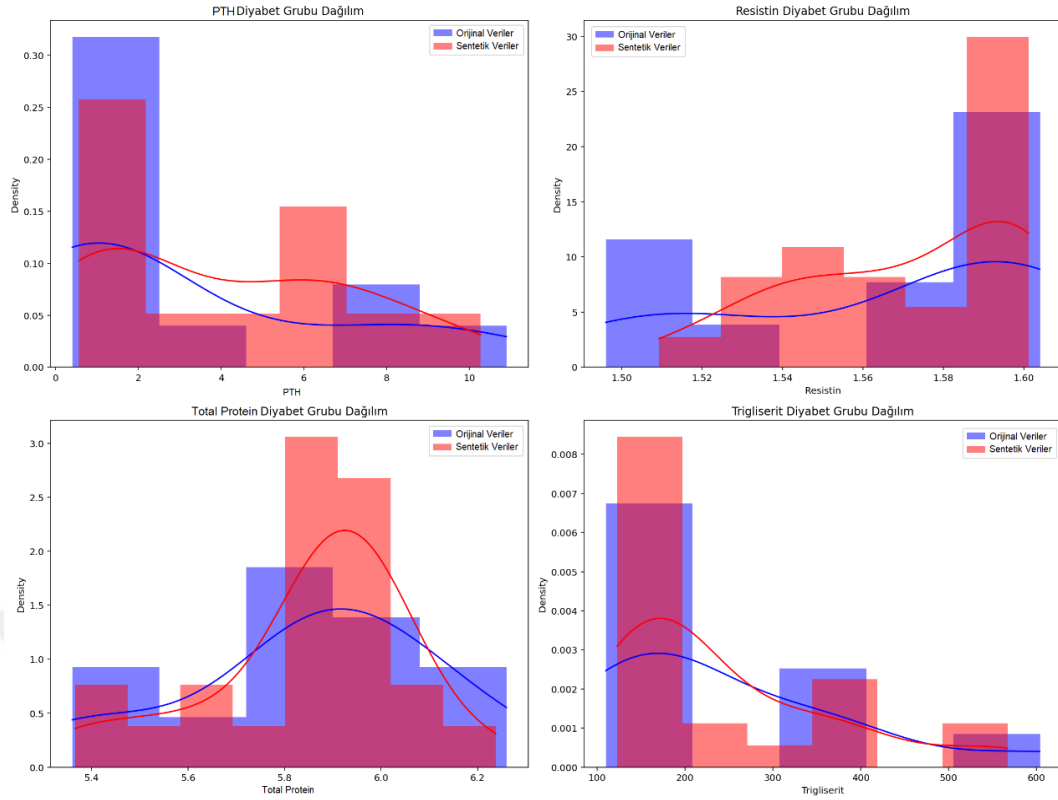
Şekil 4.32. Kalsiyum, total kolesterol, kreatinin ve magnezyum diyabet grubu dağılımları

Şekil 4.32’teki grafikler incelendiğinde diyabet grubu orijinal verileri için kalsiyum düzeylerinin 11,19 ile 12,54 mg/dL arasında, total kolesterol düzeylerinin 56 ile 86 mg/dL arasında, kreatinin düzeylerinin 0,37 ile 0,67 mg/dL arasında ve magnezyum düzeylerinin 3,11 ile 3,92 mg/dL arasında olduğu görülmektedir. Diyabet grubu sentetik verileri için ise kalsiyum düzeylerinin 11,27 ile 12,51 mg/dL arasında, total kolesterol düzeylerinin 57,71 ile 82,12 mg/dL arasında, kreatinin düzeylerinin 0,41 ile 0,66 mg/dL arasında ve magnezyum düzeylerinin 3,15 ile 3,92 mg/dL arasında olduğu görülmektedir.



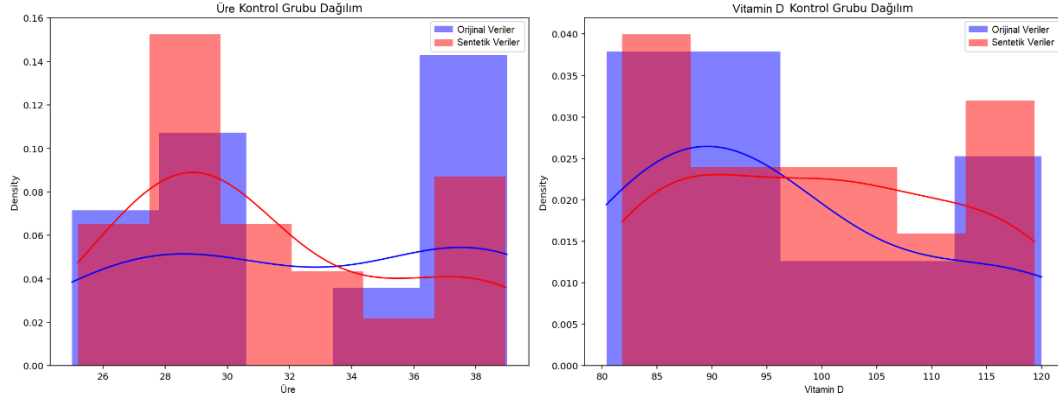
Şekil 4.33. PTH, resistin, total protein ve trigliserit kontrol grubu dağılımları

Şekil 4.33'teki grafikler incelendiğinde kontrol grubu orijinal verileri için PTH düzeylerinin 0,95 ile 26,71 ng/L arasında, resistin düzeylerinin 1,15 ile 1,39 ng/mL arasında, total protein düzeylerinin 6,03 ile 6,8 g/dL arasında ve trigliserit düzeylerinin 33 ile 94 mg/dL arasında olduğu görülmektedir. Kontrol grubu sentetik verileri için ise PTH düzeylerinin 1,04 ile 26,02 ng/L arasında, resistin düzeylerinin 1,21 ile 1,39 ng/mL arasında, total protein düzeylerinin 6,04 ile 6,79 g/dL arasında ve trigliserit düzeylerinin 33,06 ile 87,66 mg/dL arasında olduğu görülmektedir.



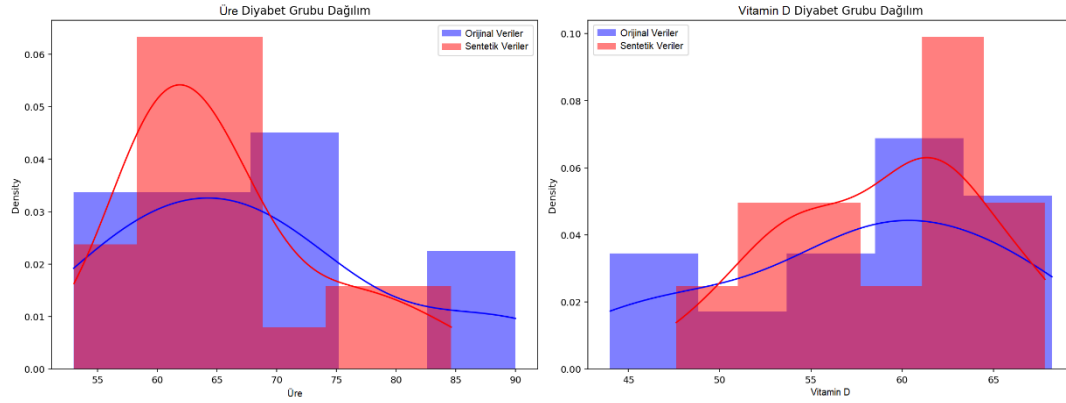
Şekil 4.34. PTH, resistin, total protein ve trigliserit diyabet grubu dağılımları

Şekil 4.34'teki grafikler incelendiğinde diyabet grubu orijinal verileri için PTH düzeylerinin 0,4 ile 10,9 ng/L arasında, resistin düzeylerinin 1,5 ile 1,6 ng/mL arasında, total protein düzeylerinin 5,36 ile 6,26 g/dL arasında ve trigliserit düzeylerinin 110 ile 604 mg/dL arasında olduğu görülmektedir. Diyabet grubu sentetik verileri için ise PTH düzeylerinin 0,56 ile 10,43 ng/L arasında, resistin düzeylerinin 1,5 ile 1,6 ng/mL arasında, total protein düzeylerinin 5,36 ile 6,24 g/dL arasında ve trigliserit düzeylerinin 116,11 ile 363,97 mg/dL arasında olduğu görülmektedir.



Şekil 4.35. Üre ve vitamin D kontrol grubu dağılımları

Şekil 4.35'teki grafikler incelendiğinde kontrol grubu orijinal verileri için üre düzeylerinin 25 ile 39 mg/dL arasında ve vitamin D düzeylerinin 80,4 ile 120 µg/L arasında olduğu görülmektedir. Kontrol grubu sentetik verileri için ise üre düzeylerinin 25,58 ile 37,95 mg/dL arasında ve vitamin D düzeylerinin 83,65 ile 119,99 µg/L arasında olduğu görülmektedir.

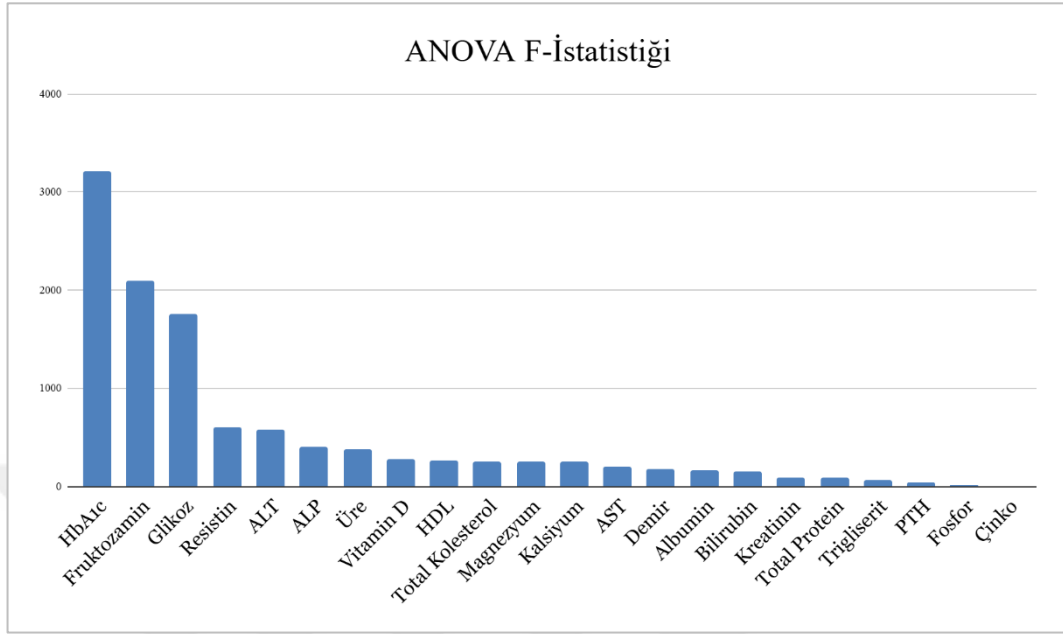


Şekil 4.36. Üre ve vitamin D diyabet grubu dağılımları

Şekil 4.36'taki grafikler incelendiğinde diyabet grubu orijinal verileri için üre düzeylerinin 53 ile 90 mg/dL arasında ve vitamin D düzeylerinin 44 ile 68,2 µg/L arasında olduğu görülmektedir. Diyabet grubu sentetik verileri için ise üre düzeylerinin 57,97 ile 88,06 mg/dL arasında ve vitamin D düzeylerinin 47,59 ile 67,83 µg/L arasında olduğu görülmektedir.

Veri artırma işlemini sonrasında sınıflandırma işlemini en fazla etkileyen yani diyabet hastalığının teşhisinde en önemli özellikleri seçmek için özellik seçme işlemi gerçekleştirilmiştir. Özellik seçme işlemi için ANOVA F-istatistiği ve lojistik regresyon ile özellik seçimi yöntemleri kullanılmıştır. ANOVA F-istatistiği

sonucunda her bir özelliğin sağlıklı ve diyabet rat sınıflandırması için ne kadar etkili olduğu Şekli 4.37’te gösterilmektedir.



Şekil 4.37. ANOVA F- istatistiği sonuçları

Şekli 4.37’de gösterilen ANOVA F- istatistiği sonuçları incelendiğinde HbA1c, Fruktozamin ve Glikoz özelliklerinin diyabet sınıflandırma işlemini en fazla etkilediği görülmektedir. Bu üç parametre gerçekleştirilecek makine öğrenmesi sınıflandırma işlemi için ANOVA F- istatistiği kullanılarak seçilmiştir. Ayrıca bağımsız örneklem t testine göre anlamsız çıkan Fosfor ve Çinko parametrelerinin sınıflandırma işlemini en az etkilediği görülmektedir. Böylelikle bu iki test sonucunun da birbirini doğruladığı belirlenmiştir.

Lojistik regresyon ile özellik seçimi işlemi sonrasında ALP, Demir, Fruktozamin, Glikoz ve Vitamin D parametre birlikteliği bir sonraki aşamada yapılacak makine öğrenmesi sınıflandırma işlemi için seçilen parametrelerdir. Her iki özellik seçme yönteminde de Fruktozamin ve Glikoz parametrelerinin birlikte öne çıkması, bu göstergelerin diyabet tanısında önemli birer biyobelirteç olabileceğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, literatürde de önemi vurgulanan bu iki parametrenin çalışmamızda elde edilen verilerle uyum göstermesi, bulgularımızın bilimsel güvenilirliğini ve geçerliliğini güçlendirmektedir.

Sınıflandırma işlemi için karar ağaçları, NB, K-EYK ve yapay sinir ağları algoritmaları kullanılmıştır. 10-fold çapraz doğrulama gerçekleştirilerek her bir algoritma için elde edilen doğruluk, geri çağırma, kesinlik ve F1 skor değerleri hesaplanmıştır.

ANOVA F- istatistiği sonucuna göre seçilen HbA1c, Fruktozamin ve Glikoz özelliklerinden oluşan veri kümesinin sınıflandırma sonuçları aşağıda Tablo 4.4'de gösterilmektedir.

Tablo 4.4. ANOVA F- istatistiği ile seçilen özelliklerin sınıflandırma işlemi sonuçları.

	Karar Ağaçları	NB	K-EYK	YSA
Doğruluk	1.0	1.0	1.0	1.0
Geri Çağırma	1.0	1.0	1.0	1.0
Kesinlik	1.0	1.0	1.0	1.0
F1 Skor	1.0	1.0	1.0	1.0

Lojistik regresyon ile özellik seçme işlemi sonucunda elde edilen ALP, Demir, Glikoz, Fruktozamin ve Vitamin D özelliklerinden oluşan veri kümesinin sınıflandırma sonuçları aşağıda Tablo 4.5'de gösterilmektedir.

Tablo 4.5. Lojistik regresyon ile özellik seçimiyle seçilen özelliklerin sınıflandırma işlemi sonuçları.

	Karar Ağaçları	NB	K-EYK	YSA
Doğruluk	1.0	1.0	1.0	1.0
Geri Çağırma	1.0	1.0	1.0	1.0
Kesinlik	1.0	1.0	1.0	1.0
F1 Skor	1.0	1.0	1.0	1.0

Elde edilen sonuçlar incelendiğinde her iki veri kümesi için de tez çalışmasında kullanılan dört adet makine öğrenmesi sınıflandırma algoritmasının %100 başarı ile ratlarda diyabet sınıflandırmasını gerçekleştirdiği görülmektedir.

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlardan ve kontrol grubundan alınan 22 farklı biyokimyasal belirteçler öncelikle istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edilmiş ve daha sonra makine öğrenmesi sınıflandırma algoritmalarının eğitiminde kullanılarak ratlarda diyabet hastalığının yapay zeka ile teşhisi gerçekleştirilmiştir. Ayrıca ratlardan elde edilen 22 biyokimyasal parametreden Anova F- istatistiği ve Lojistik regresyon özellik seçme algoritmaları ile sınıflandırma işlemini en fazla etkileyen özellik alt kümeleri seçilmiştir. Özellik seçme işlemindeki amaç, makine öğrenmesi algoritmaları ile diyabet hastalığının teşhisinde önemli olan parametre ve parametre birliktelikleri tespit etmektir. Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda makine öğrenmesi algoritmalarının diyabet teşhisini bu tez çalışmasında elde edilen veri kümesini kullanarak %100 sınıflandırdığı gözlemlenmiş ve sınıflandırma işlemi için HbA1c, Glikoz ve Fruktozamin parametrelerinin yanı sıra ALP, Demir, Fruktozamin, Glikoz ve Vitamin D parametre birlikteliklerinin de önemli olduğu belirlenmiştir.

Çalışmada diyabetin glikoz mekanizmasına etkileri incelendiğinde fruktozamin, glikoz, HbA1c ve resistin seviyelerinin istatistiki olarak anlamlı arttığı ($p<0,05$) görülmüştür. Dandona (2017), HbA1c, plazma glikozun uzun vadeli ortalamasını yansıttığını, ancak bu parametrelerin kısa vadeli glisemik dalgalanmaların ölçülmesinde yetersiz kalabileceğini belirtmiştir. Bununla birlikte, birçok tip 2 diyabet hastasında HbA1c'nin, kan glikoz seviyelerindeki günlük dalgalanmaları, özellikle de zirve ve dip değerleri yeterince yansıtamadığı ifade etmiştir. Benzer bir çalışmada Freitas ve ark (2017) eritrositlerin yaklaşık 120 günlük yaşam süreleri nedeniyle glikolize oluş hemoglobinin tam olarak oluşmasının yaklaşık 4 ay sürdüğünü belirtmiş; glikasyon sürecinin özellikle ilk ayda önemli ölçüde ilerlediğini ve bu dönemin toplam glikasyonun yaklaşık yarısından sorumlu olduğunu ifade etmişlerdir. Bu durum, kısa süreli deneylerde glikolize oluş hemoglobin düzeylerindeki değişimleri tam olarak yansıtamayacağını ve uzun vadeli glikasyon süreçlerinin değerlendirilmesi için yeterli sürenin tanınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Farklı bir çalışmada ise fruktozamin özellikle tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda HbA1c ve glikoz ile güçlü bir korelasyon göstermiştir (Malmström ve ark 2014). Ayrıca fruktozaminin diyabet teşhisinde anlamlı bir ayırım sağlayabildiği belirtilmiştir. Böylece,

fruktozaminin yalnızca kısa vadeli glisemik değişimleri değerlendirmede değil, aynı zamanda epidemiyolojik ve klinik araştırmalarda hipergliseminin güvenilir bir biyobelirteci olarak kullanılabilceği görüşü bildirilmiştir.

STZ ile ratlarda diyabet oluşturulan bir çalışmada (Yiğit 2019) bal (kestane), ekstenatid ve metforminin etkileri incelemiş; diyabet grubunda kontrol grubuna kıyasla fruktozamin ve glikoz seviyelerinde anlamlı artış ($p<0,01$) gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, Matysek ve ark 2021 ise yaban mersini meyvesinin, STZ ile diyabet oluşturulmuş ratlardaki hipokampusun Cornu Ammonis 1 bölgesi (CA1) alanındaki insülin reseptörleri ve kan parametreleri üzerindeki etkileri araştırmış, çalışmada glikoz, fruktozamin, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin diyabet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde ($p<0,05$) arttığı belirtilmiştir. Bu tez çalışmasında elde edilen fruktozamin ve glikoz değerleri, literatürdeki bu çalışmalarla (Yiğit 2019, Matysek ve ark 2021) uyumluluk göstermektedir.

Sharma ve ark (2023), HbA1c seviyelerinde anlamlı bir artış ($p<0,01$) gözlemlenmiş ve STZ'nin diyabetik rat modelinde plazma glikoz ve insülin direncini arttırdığını, vücut ağırlığı ve insülin seviyesini azattığını rapor etmişlerdir. Ayrıca STZ'nin oksidatif stresi arttırdığı ve buna bağlı olarak antioksidan enzimlerin inhibisyonunu uyardığı ifade edilmiştir. Farklı bir çalışmada (Xu ve ark 2023) ise, STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda Brassinin tedavi etme mekanizması araştırılmış; çalışmada STZ ile indüklenen diyabetik ratlarda HbA1c seviyelerindeki anlamlı artış ($p<0,01$) olduğu ve hipergliseminin başladığını belirtilmiştir. Andonova ve ark (2023) alışmalarında, tip 2 diyabetin antropometrik özelliklere, glikoz, glikozillenmiş hemoglobin, insülin, kan panelleri ve lipid metabolitlerinin ölçülmesine dayandığını ileri sürmüşlerdir. Ayrıca diyabetin erken belirteçleri arasında kalıcı hiperglisemi, hiperkolesterolemi, artan ürik asit, HOMA-IR (İnsülin Direnci Değerlendirmesi İçin Homeostaz Modeli) ve azalan HOMA- β (Homeostaz Modeli Değerlendirmesi-Beta Hücre Fonksiyonu) olduğunu dile getirmişlerdir. Ratlarda diyabet hakkında doğru bilgilere ulaşabilmek için metabolik belirteçlerin kombinasyonuna ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır. Bu tez çalışmasında elde edilen bulgular, STZ'nin HbA1c düzeylerini artırıcı etkisi açısından literatürlerde yer alan diğer çalışmalarla (Andonova ve ark 2023, Sharma ve ark 2023, Xu ve ark 2023) benzerlik göstermektedir.

Steppan ve ark (2001), yağ hücrelerinin, insülin direnciyle ilişkilendirdiği benzersiz bir sinyal molekülü olarak görülen resistini salgıladığını ifade etmişlerdir. Yine aynı çalışmada dolaşımdaki resistinin diyet kaynaklı ve genetik obezite formlarında arttığını, buna bağlı olarak obeziteyi diyabetle ilişkilendiren bir hormon olduğunu bildirmişlerdir. Salemi ve ark (2016), diyabetik ratlarda, resistin seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde ($p<0,001$) arttığını belirtmişlerdir. Deneysel olarak indüklenen diyabetli ve yüksek yağla beslenen sıçanlarda serum resistin düzeyleri ve hemostatik değişikliklerin araştırıldığı bir çalışmada (Hoseen ve ark 2010) STZ kaynaklı diyabet grubunda, kontrol grubu ve insülinle tedavi edilen grupla karşılaştırıldığında, serum resistin seviyelerinde ($p<0,001$) anlamlı bir düşüş olduğu bildirilmiştir. Resistin düzeylerindeki bu azalmanın, tip 1 diyabette görülen kilo kaybına atfedilebileceği belirtilmektedir; zira bu çalışmada resistin düzeyleri vücut ağırlığı ile pozitif ve anlamlı bir ilişki olduğu ifade edilmiştir. Bu tez çalışmasında elde edilen resistin artışının, literatürdeki Salemi ve ark (2016)'nın çalışmasıyla uyumlu olduğu görülmüştür. Ancak Hoseen ve ark (2010)'nın çalışmasında elde edilen farklı sonuçların, STZ uygulama dozu ve deney süresindeki farklılıklardan kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, diyabetin lipid metabolizması üzerindeki etkileri incelendiğinde, total kolesterol, trigliserid ve HDL kolesterol seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar ($p<0,05$) gözlemlenmiştir. Abedimanesh ve ark (2021), STZ uygulamasının ardından diyabet grubunda total kolesterol seviyesinin arttığını ve kontrol grubunun verileri göz önüne alındığında STZ'nin lipid metabolizmasını etkileyerek kolesterol seviyesinin artışına neden olduğunu belirtmişlerdir. Ning ve ark (2015) ise diyabetik ratlarda total kolesterol ve trigliserid seviyelerindeki artışın hiperglisemi ve obeziteyle ilişkilendirmiştir. Benzer şekilde, Rahmani ve ark (2023), STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda total kolesterol ve trigliserid seviyelerinde artış ($p<0,05$) olduğunu rapor etmişlerdir. Martiniakova ve ark (2023) STZ ile diyabet oluşturulan grubun kontrol grubuna göre trigliserid seviyesinin çok yükseldiğini ($p<0,01$) belirtmiştir. Ayrıca, Matysek ve ark (2021)'in çalışmasında, trigliserid seviyelerindeki belirgin artışın ($p<0,05$) STZ'ye bağlı diyabetik komplikasyonlardan kaynaklanabileceğini ileri sürmektedirler. Bu tez çalışmasında, kontrol grubuna göre diyabetik grupta trigliserid seviyelerinde anlamlı ($p<0,05$) artışın Matysek ve ark (2021),

Martiniakova ve ark (2023), Rahmani ve ark (2023) ile; total kolesterol seviyelerinde anlamlı ($p<0,05$) artışın ise Ning ve ark (2015), Abedimanesh ve ark (2021), Rahmani ve ark (2023) ile benzer olduğu görülmüştür. Matysek ve ark (2021), diyabetik ratlarda HDL seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0,05$) şekilde yüksek olduğu bildirmiştir. Farklı bir çalışmada ise (Yang ve ark 2013) STZ enjeksiyonundan 16 hafta sonra glikoz, HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol ve HbA1c düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,05$) ve buna bağlı beyin için risk faktörü taşıdığı belirtilmiştir. Bar-On ve ark (1976) tarafından yapılan ratlarda hiperlipoproteinemiye inceleyen çalışmada, STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda HDL değerinde artış görülmüştür. Öte yandan, Fernandes ve ark (2010) biyokimyasal parametreler yoluyla rutin sığınlarda deneysel streptozotosin (STZ, 50 mg/kg ve 45 gün) ile indüklenen diyabet üzerindeki etkisinin değerlendirildiği çalışmada STZ'nin diyabet grubunda HDL değerlerinde anlamlı ($p<0,05$) azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir. Bu tez çalışmasında HDL'deki anlamlı artışın ($p<0,05$), Fernandes ve ark (2010)'nın bildirimleri ile farklı, diğer literatürlerdeki (Bar-On ve ark 1976, Yang ve ark 2013, Matysek ve ark 2021) çalışmalarla tutarlı olduğu görülmüştür. Bu çalışmada STZ uygulaması 40mg/kg dozunda ve 52 gün yapılırken, Fernandes ve ark (2010)'nın 50 mg/kg ve 45 gün uygulama yapıldığı görülmektedir. Farklılığın nedeni olarak STZ uygulama dozu ve deney sürelerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu çalışmada HDL düzeyinin yüksek çıkması avantajlı bir bulgudur. Çünkü HDL kolesterolü, kolesterolün metabolize edilmek üzere periferik dokulardan karaciğere taşınmasından sorumludur. Dolayısı ile bundan sonra yapılacak STZ çalışmalarda 40mg/kg dozunda ve 52 gün uygulaması dikkate alınarak gerçekleştirilmesi yararlı olacaktır.

Zafar ve ark (2009) tarafından yapılan çalışmada, ALP, ALT ve AST enzim aktivitelerindeki artış rapor edilmiş olup, AST ve ALP değerlerindeki artış anlamlı (sırasıyla $p<0,04$, $p<0,001$) olarak bildirilmiştir. Ayrıca STZ kaynaklı diyabet ve hipoinsülineminin karaciğerde çeşitli metabolik ve enzimatik fonksiyonlarda değişiklikler olabileceği vurgulanmıştır. Benzer şekilde, Gür ve ark (2020), STZ ile oluşturulan diyabetik ratlarda ALP, ALT ve AST gibi karaciğer enzimlerinde anlamlı artış ($p<0,001$) saptamıştır. Bu artışların, diyabetin neden olduğu oksidatif stres ve diyabete bağlı karaciğer dokusundaki hasarla

ilişkilendirilebileceği ifade edilmiştir. Yazdi ve ark (2019) ise diyabetin karaciğer enzimlerinde ve dokusunda oksidatif strese bağlı değişikliklere neden olduğu sonucuna varmışlardır. Aynı çalışmada, STZ'nin karaciğer disfonksiyonu ve oksidatif stres belirteçlerinde önemli değişiklikler oluşturabileceği ifade edilmiştir. Abedimanesh ve ark (2021), Betanin'in STZ kaynaklı diyabetik ratlar üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmalarında, diyabetin ALT ve AST enzim aktivitelerini anlamlı ($P<0,001$) artırarak, karaciğerde hepatik şeritlerde düzensizlik, yağ damlacıklarının birikmesi ve sinüzoidlerin genişleme ve inflamasyon gibi histolojik değişiklikler gözlemlemişlerdir. Aynı çalışmanın devamında, diyabetik kontrol ratlarda pankreasta β -hücrelerinin sayısında azalma, dejenerasyon ve iltihaplanma belirtileri olduğu belirtilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada ALP, ALT ve AST enzim aktivitelerini istatistiki olarak yüksek ($p<0,05$) bulunmuş ve STZ indüksiyonuyla karaciğerde histolojik hasar oluştuğunu ifade edilmiştir. Omonkhua ve ark (2014) ise, ratlarda STZ kaynaklı diyabetin, hepatosit hasarına yol açtığını, bilirubin seviyeleri ile ALT ve ALP aktivitelerinde artışa ($p<0,05$) neden olduğunu bildirmişlerdir. Bae ve Ahn (2022)'in STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda glikoz düzeylerinin anlamlı biçimde yükseldiğini ($p<0,05$) ve artan oksidatif stresin biyokimyasal parametreleri etkilediğini raporlamışlardır. Aynı çalışmada, STZ'nin diyabetli sıçanlarda karaciğerin indirgeyici potansiyellerinin azalmasına ve ALT, AST gibi enzim aktivitelerinde yükselmeye neden olduğunu bildirilmiştir. Kafa (2006) da benzer şekilde, STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda glikoz, ALP, AST ve ALT enzim aktivitelerinde artış ($p<0,05$) gözlemlemiş; bu enzimlerdeki değişikliklerin karaciğer hücrelerinde bozulmalara neden olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, ALP enzim aktivitelerindeki artışın ($p<0,001$) diyabete bağlı kemik dokusu hasarı ve osteopeni ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. Yazdi ve ark (2019) tarafından yürütülen bir çalışmada ise, STZ ile oluşturdukları diyabet modelinde, oksidatif stres belirteçlerinde ve buna bağlı olarak karaciğer fonksiyonlarında anlamlı değişiklikler ($p<0,05$) meydana geldiği bildirilmiştir. Ayrıca, STZ'nin serum glikoz konsantrasyonunu önemli ölçüde artırdığı ($p<0,001$) ve bu bulguların diyabet indüksiyonunu doğruladığı ifade edilmiştir. Mevcut tez çalışmasında elde edilen ALP, ALT ve AST enzim aktivitelerindeki artış, literatürlerdeki bulgularla (Kafa 2006, Zafar ve ark 2009, Omonkhua ve ark 2014, Yazdi ve ark 2019, Gür ve ark 2020, Abedimanesh ve ark 2021, Bae ve Ahn 2022) uyumludur.

Ishida ve ark (1985)'nin diyabetik ratlarla gerçekleştirdikleri çalışmada, albümin ve total protein seviyelerinin diyabet grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük ($p<0,01$) olduğu belirtilmiştir. Bu düşüşün, insülin ile tedavi ile normale döndüğü görülmüştür. Buna bağlı olarak STZ'nin albümin ve total protein değerlerinde düşüşle ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Kafa (2006)'nın çalışmasında da diyabetik ratlarda serum albümin seviyelerinde düşüş ($p<0,05$) gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, total protein seviyesinde azalma ve bazı protein bantlarında kaybolma tespit edilmiştir. Bu durumun diyabette hemostazı ve pıhtılaşmayı sağlayan proteinlerin durumunu ortaya koyduğu ifade edilmiştir. Literatürde yer alan veriler (Ishida ve ark 1985, Kafa 2006), bu tez çalışmasındaki total protein ve albümin seviyelerinde anlamlı düşüşü ($p<0,05$) desteklemektedir.

Yapılan çalışmada diyabetin böbrek fonksiyonlarına etkileri incelendiğinde üre ve kreatinin seviyelerinin istatistiki olarak anlamlı arttığı ($p<0,05$) görülmüştür. Hamann ve ark (2014), STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda üre ve kalsiyum seviyelerinin diyabet grubunda anlamlı şekilde yükseldiği ($p<0,0001$) belirtmişlerdir. Ayrıca STZ'nin diyabet oluşturulan grupta, 9. haftada ratların kan glikoz seviyelerini ciddi şekilde yükselttiğini öne sürmüşlerdir. Farklı bir çalışmada (Abd El-Baset ve ark 2023) STZ ile indüklenen diyabetik nefropati modellerinde kan üre azotu ve serum kreatinin seviyelerinin anlamlı bir şekilde yükseldiği ($p<0,001$) rapor edilmiştir. Bu artışın, bozulmuş böbrek fonksiyonlarıyla ilişkili olduğu ve bozulmanın ışık ve elektron mikroskobu incelenmesiyle doğrulandığı belirtilmiştir. Karatug ve ark (2013) ile Kumari ve ark (2021) tarafından yürütülen çalışmalarda, STZ ile diyabet oluşturulan ratların kontrol grubuna kıyasla yüksek olan serum kreatinin ve üre seviyeleri, sırasıyla çinko ve vanilik asit tedavisiyle anlamlı derecede azaldığı (sırasıyla $p<0,005$, $p<0,001$) bildirmişlerdir. Her iki çalışmada da bu tedavi sonucunda diyabete bağlı böbrek hasarını hafifletici etkiler gösterdiği rapor edilmiştir. Bu tez çalışmasında üre ve kreatinin seviyelerindeki anlamlı artış ($p<0,05$), literatürdeki bu çalışmalarla (Karatug ve ark 2013, Hamann ve ark 2014, Kumari ve ark 2021, Abd El-Baset ve ark 2023) benzerlik göstermektedir.

Bu tez çalışmasında ratlarda demir, magnezyum ve kalsiyum seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış ($p<0,05$) saptanırken; fosfor ve çinko düzeylerinde anlamlı ($p>0,05$) bir değişiklik gözlenmemiştir. Kahyaoğlu (2011), diyabetik ratlarda demir ve bakır seviyelerinde anlamlı artış ($p<0,001$) bildirmiş ve her iki

element için bu durumun artan intestinal emilimden kaynaklanabileceğini belirtmiştir. Bu çalışma da elde edilen yüksek demir düzeylerinin aynı şekilde intestinal emilim artışından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Magnezyum düzeyleriyle ilgili olarak Gómez ve ark (2017), STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda idrarla magnezyum atılımının arttığını, ancak serum seviyelerinde anlamlı ($p>0,05$) bir değişiklik gözlemlenmediğini bildirmişlerdir. Bu durumun, STZ'nin neden olduğu diyabetin böbrek fonksiyonlarında oluşturduğu değişikliklerden kaynaklandığı ifade edilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada, STZ kaynaklı hafif diyabetik ratlarda mineral metabolizmasında çeşitli değişiklikler gözlemlenmiş; bunun endokrin dengesizlikten kaynaklanabileceği ve temel metallerin seviyelerindeki bu kronik değişimlerin, diyabet modellerinde uzun vadede diyabete bağlı ikincil komplikasyonlara yol açabileceği vurgulanmıştır. Parvizi ve ark (2014) tarafından yürütülen bir diğer çalışmada ise, STZ ile diyabet oluşturulan ratlara uygulanan magnezyum sülfat tedavisinin, yüksek kan şekeri seviyesini tersine çevirdiği saptanmıştır. Ancak bu değeri kontrol grubunun seviyelerine döndüremediği belirtilmiştir. Buna karşın, Ozcelik ve ark (2011) 60 mg/kg tek doz STZ ile kullanarak oluşturdukları diyabetik ratlarda (28 gün) karaciğer ve böbrek dokularında magnezyum düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığını ($p<0,01$), ayrıca bakır, demir, çinko ve magnezyum gibi elementlerin miktarlarında belirgin anlamlı farklılıklar (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,01$) olduğunu rapor etmiştir. Ayrıca çalışmada demir ve bakır düzeylerinde artış, çinko ve magnezyumda düzeylerinde ise düşüş saptanmış ve bu değişimlerin bozulmuş oksidatif dengeyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu tez çalışmasında gözlenen magnezyum seviyelerindeki artış, Ozçelik ve ark (2011)'nin bulgusu ile çelişirken, Parvizi ve ark (2014) ile Gómez ve ark (2017)'nin sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir. Bu çalışmada STZ uygulaması 3 gün arayla 40 mg/kg iki doz ve 52 gün yapılırken, Ozçelik ve ark (2011)'nin 60 mg/kg tek doz ve 28 gün uygulama yapıldığı görülmektedir. Farklılığın nedeni olarak STZ uygulama dozu ve deney sürelerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Kalsiyum düzeylerine ilişkin olarak, Hough ve ark (1982) , hem kısa hem uzun süreli diyabet rat modellerinde serum kalsiyum düzeylerinde anlamlı artış ($p<0,05$) bildirmiş; uzun süreli diyabetik ratlarda kalsiyum homeostazı ve hormonal yanıtların daha belirgin şekilde değiştiğini belirtmişlerdir. Ayrıca,

Hamann ve ark (2014), PTH tedavisi uygulanan diyabetik ratlarda serum kalsiyum seviyelerinde anlamlı artış ($p<0,0001$) olduğunu bildirmiştir. Ancak diyabet ve kontrol grubundaki ratlarda PTH uygulamasının genel serum parametreleri üzerinde anlamlı ($p>0,05$) bir değişiklik oluşturmadığı da belirtilmiştir. Gad (2007), STZ ile oluşturulan diyabetik rat modelinde leptin ve insülin uygulamalarının osteojenik etkilerinin araştırıldığı çalışmada; serum glukoz, kalsiyum ve fosfor düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde arttığı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,01$ ve $p<0,001$) ve PTH düzeylerinde ise anlamlı bir azalma ($p<0,01$) gözlemlendiği rapor edilmiştir. Başka bir çalışmada Soltani (2005), STZ ile oluşturulan diyabet modelinde, diyabet indüksiyonunun ilk 10 gününde serum kalsiyum düzeylerinde bir artış gözlemlenmiştir. Ancak çalışmanın devamında, 8. hafta sonunda kalsiyum düzeylerinde anlamlı bir azalma ($p<0,05$) meydana geldiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, diyabet grubunda glikoz düzeylerinin anlamlı derecede arttığı ($p<0,05$), magnezyum düzeylerinin ise hem kontrol grubuna hem de magnezyumla tedavi edilen gruba kıyasla belirgin şekilde düşük kaldığı ($p<0,05$) rapor edilmiştir. Bu tez çalışmasında gözlenen kalsiyum düzeylerindeki artış, literatürdeki Hough ve ark (1982), Gad (2007) ve Hamann ve ark (2014) 'nın bulgularıyla benzerlik göstermektedir.

Bu çalışmada, STZ ile oluşturulan diyabet modelinde vitamin D ve paratiroid hormon (PTH) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0,05$) saptanmıştır. Ishida ve ark (1985), STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda 25-hidroksi vitamin D [25(OH)D] ve 24,25-dihidroksi vitamin D [24,25(OH)₂D] düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığını (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,02$) bildirmiştir. Keşim (2021), STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda 2. ve 8. haftalarda vitamin D düzeylerini ölçtüğünde, 2 haftalık diyabetli grup ile sağlıklı grup arasında anlamlı bir fark bulunmadığını; diyabetin ilerleyen döneminde (8. hafta) ise vitamin D düzeylerinde bir azalma gözlemlendiğini, ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ($p>0,05$) belirtmiştir. Öte yandan, 2 haftalık diyabetli rat vitamin D düzeyleri ve 8 haftalık diyabetli rat vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında, 8 haftalık diyabetli ratlarda vitamin D düzeylerinin anlamlı düştüğünü ($p<0,05$) tespit etmişlerdir. Bu bulgular doğrultusunda, diyabet süresinin uzamasının D vitamini seviyesini azalttığını düşündüklerini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada, D vitamininin, kalsiyum düzeylerinin düzenlenmesinde, insülin sekresyonu ve sinyallemesi ile pankreas beta

hücrelerinin işlevlerinde önemli bir rol oynadığı ifade edilmiştir. Aly ve ark (2016) tarafından yapılan çalışmada, STZ ile oluşturulan diyabet grubunda kontrol grubuna göre D vitamini düzeyinin anlamlı derecede düşük ($p<0,05$) olduğu bulunmuştur. Ayrıca aynı grupta pankreas, yağ ve kas dokularındaki D vitamini reseptörü ekspresyonunda anlamlı ($p<0,001$) azalmalar gözlemlenmiştir. Nyomba ve ark (1985) ise erkek ve dişi Wistar albino ratlarda STZ ile diyabet oluşturarak yaptıkları çalışmada, $1,25-(OH)_2D_3$ ve D vitamini bağlayıcı protein serum konsantrasyonlarının diyabet erkek ratlarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük ($p<0,001$) olduğunu belirtmişlerdir. Diyabetli ratlarda düşük $1,25-(OH)_2D_3$ konsantrasyonlarının, D vitamini bağlayıcı protein düzeyindeki azalmayla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Diyabete bağlı insülinopeninin, D vitamini hormonunun taşınmasını etkileyerek dolaşımdaki aktif D vitamini düzeyini azaltabileceği ifade edilmiştir. Bu tez çalışması, anlamlı düşük çıkan vitamin D düzeyi literatürlerle (Ishida ve ark 1985, Nyomba ve ark (1985), Aly ve ark (2016) ile Keşim (2021)'in 8 haftalık diyabetli ratlar ile tutarlı olup, STZ'nin vitamin D seviyelerini azaltıcı etkisinin olabileceğini göstermektedir.

Takeshita ve ark (1994), diyabetik ratlarda paratiroid hormon (PTH) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0,05$) olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde, Gad (2007) tarafından yürütülen bir çalışmada, diyabetik ratlarda PTH düzeylerinde belirgin bir düşüş ($p<0,01$) saptanmış; ayrıca bu çalışmada, idrarla kalsiyum atılımının yanı sıra serum glikoz, kalsiyum ve fosfor düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla arttığı rapor edilmiştir. Gad'in çalışması, elde edilen veriler doğrultusunda streptozotosin (STZ) uygulamasının kemik rezorpsiyonu ve kemik kaybında etkili olabileceğini de ortaya koymuştur. Bu tez çalışmasında da STZ uygulaması sonrası diyabetik grupta PTH düzeylerinde anlamlı bir azalma ($p<0,05$) gözlemlenmiş olması, Takeshita ve ark (1994) ile Gad (2007)'nin sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur.

Bu paragrafta sunulan çalışmada elde edilen yüksek ALP ve Ca ile düşük PTH ve vitamin D düzeyleri birlikte değerlendirilerek tartışılacaktır. Bu çalışmada vitamin D düzeylerinin düşük çıkması, böbreklerde D vitamini sentezinde PTH'nın aktif görev alması ve ratlardaki hiperkalsemi nedeniyle paratroid bezinden PTH salınımının baskılanması sonucu ortaya çıkan düşük PTH düzeyleri ile açıklanabilir. Düşük D vitamini düzeyine rağmen Ca düzeyinin yüksek çıkması dikkati çekmektedir. Bu durum bir kemik hasarı veya yıkımlanmasını akla

getirmektedir. STZ ile indüklenen diyabetik ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada (Zhang ve ark 2008) diyabetik grupta femoral kemik mineral yoğunluğunun normal gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu ($p<0,01$) ve insülin tedavisi ile düzeltildiği ifade edilmiştir. Moayeri ve ark (2017) yapmış oldukları bir meta analiz çalışmasının sonuçlarına göre tip 2 diyabet ile kalça, vertebral veya ayak kırıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif ilişki bulunduğunu açıklamışlardır. Yapılan bir başka meta analiz çalışmasının sonuçlarına göre tip 2 diyabetin, tip 2 diyabet olmayanlara kıyasla artmış düşük kemik kütlesine bağlı kırık prevalansı ile ilişkili olduğu aktarılmıştır (Ni ve Fan 2017). Sharma ve ark (2024) glikoz metabolizmasının kritik bir düzenleyicisi olan insülin hormonunun kemik sağlığında doğrudan bir rol oynadığını, tip 1 diyabette yetersiz insülin seviyeleri kemik oluşumunu bozarken, tip 2 diyabette insülin direncinin kemiklerin yeniden şekillenme süreçlerini bozabileceğini, yine diyabetle ilişkili inflamasyon ve oksidatif stresin kemik hasarını daha da şiddetlendirebileceğini ifade etmişlerdir. Ayrıca insülinin, kemik oluşumu ve yeniden şekillenmesi için gerekli olan DNA sentezini, osteokalsin üretimini ve osteoblastlarda kollajen oluşumunu teşvik ettiği, keza osteoblastların farklılaşması ve kemik matrisinin olgunlaşması için hayati önem taşıyan bir gen olan Runt-related transcription factor 2 (RUNX2)'yi de yukarı regüle ettiğini bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar diyabetin tanımlayıcı bir özelliği olan hipergliseminin, kemik oluşum ve bakımından sorumlu hücreler olan osteoblastların ve osteositlerin aktivitesini doğrudan inhibe ederek kemik sağlığı üzerinde zararlı bir etkiye sahip olduğunu, yine yüksek glikoz seviyelerinin, hücre dışı matris bileşenlerinin sentezini azaltarak ve mineralizasyon süreçlerini yavaşlatarak normal kemik metabolizmasını bozduğunu, ayrıca osteoblastların apoptozunu (hücre ölümü) ve yaşlanmasını teşvik ederek kemik kaybını daha da şiddetlendirdiğini aktarmışlardır. ALP enzim aktivitelerindeki artışın ($p<0,001$) diyabete bağlı kemik dokusu hasarı ve osteopeni ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (Kafa 2006). Chen ve Pan (2018) tarafından yapılan çalışmada ALP'nin kemik hasarının bir belirteci olduğu ve kemik yoğunluğu azaldıkça ALP düzeylerinin arttığı belirtilmiştir. Keşim (2021) yaptığı çalışmada STZ ile oluşturulan diyabete bağlı hipergliseminin, D vitamini ve kalsiyum metabolizmasında bozukluklara yol açabileceğini, bu durumun düşük kemik kütlesi ve artmış kırık riski ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir. Diyabette görülen kemik değişikliklerinin altında yatan

patogenez çok faktörlü olduğunu, kemik mineral yoğunluğunda azalma, osteosit hücre yoğunluğunda dejenerasyon ve azalma, osteoblast aktivitesinde azalma, gelişmiş glikasyon son ürünlerinin birikimi ve oksidatif stresin diyabetik kemik oluşumuna katkısı gibi mekanizmaları içerdiğini ifade etmiştir. Bu tez çalışmasında yüksek ALP enzim aktivitesi ve yukarıda sunulan literatürler birlikte değerlendirildiğinde, diyabetli ratlarda kemik dokusu hasarının olduğu ve kan kalsiyum düzeylerindeki artışın buna bağlı olarak geliştiği söylenebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, 220-240 g ağırlığındaki Wistar Albino ratlarda, STZ ile diyabet oluşturularak, makine öğrenmesi teknikleriyle diyabet hastalığının tespiti gerçekleştirilmiştir. STZ uygulamasıyla diyabet oluşturulan ratlarda, diyabetin biyokimyasal parametreler üzerindeki etkileri incelenmiş, elde edilen veriler üzerinde veri ön işleme ve sınıflandırma işlemleri yapılmıştır.

Çalışma sonuçlarına göre, STZ uygulaması sonrası diyabet grubunda biyokimyasal parametrelerde önemli değişiklikler gözlenmiştir. Serum ALP, ALT, AST, bilirubin, demir, fruktozamin, glikoz, HDL kolesterol, kalsiyum, kreatinin, magnezyum, resistin, total kolesterol, trigliserit, üre ve HbA1c seviyeleri diyabet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Buna karşılık, albümin, PTH, total protein ve vitamin D düzeylerinin diyabet grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($p < 0,05$) derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen biyokimyasal verilerin farklılıklarından yararlanılarak yapay zeka ile diyabetin teşhis modelinin temeli oluşturulmuş, buna bağlı olarak da sağlıklı ve diyabet ratlar arasında ayırımın yapılması kolaylaştırılmıştır.

Yapay zekâ algoritmalarının eğitiminin yapılabilmesi için tez çalışmasında öncelikle 22 adet rattan elde edilen 22 parametre ile yeni bir veri kümesi oluşturulmuştur. Oluşturulan veri kümesi sentetik veri üretme teknikleri ile 66 örneğe çıkartılmıştır. Makine öğrenmesi algoritmaların daha hızlı ve başarılı eğitim gerçekleştirilebilmesi için özellik seçme ön işleme uygulanmıştır. Bu çalışmada, veri ön işleme teknikleri hem istatistiksel hem de makine öğrenmesi tabanlı yöntemlerle uygulanarak, diyabet teşhisinde etkili olabilecek iki farklı özellik alt kümesi belirlenmiştir. Birinci özellik alt kümesi HbA1c, Fruktozamin ve Glikoz parametrelerinden; ikinci özellik alt kümesi ise ALP, Demir,

Fruktozamin, Glikoz ve Vitamin D parametrelerinden oluşmaktadır. Her iki alt kümede ortak olarak yer alan Glikoz ve Fruktozamin parametreleri, bu iki biyobelirtecin diyabet tanısında önemli bir rol oynadığını güçlü biçimde ortaya koymaktadır. Literatürde de vurgulanan bu iki parametrenin, bizim çalışmamızda tespit edilen parametrelerle uyum göstermesi, elde edilen bulguların bilimsel güvenilirliğini artırmaktadır.

Özellikle ikinci parametre alt kümesinde yer alan ALP, Demir ve Vitamin D gibi parametreler, diyabetin yalnızca karbonhidrat metabolizması ile sınırlı olmadığını; aynı zamanda karaciğer fonksiyonları, mineral dengesi ve vitamin düzeylerinden de etkilendiğini göstermektedir. Bu bulgu, diyabetin sistemik bir hastalık olduğuna işaret etmekte ve teşhis sürecinde daha geniş kapsamlı biyokimyasal değerlendirmelerin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Özellik seçimi sonucunda elde edilen her iki alt küme, çeşitli makine öğrenmesi algoritmaları (Karar Ağaçları, Naive Bayes, K-En Yakın Komşu, Yapay Sinir Ağları) ile ayrı ayrı eğitilmiş ve her modelde %100 doğruluk oranına ulaşılmıştır. Bu yüksek doğruluk oranı, geliştirilen modellerin diyabet teşhisinde güçlü bir karar destek sistemi olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, model çıktılarının geleneksel biyokimyasal analizlerle gösterdiği yüksek uyum, yalnızca mevcut tanı araçlarının doğruluğunu artırmakla kalmamış, aynı zamanda biyokimyasal parametreler arasındaki karmaşık ilişkilerin daha iyi anlaşılmasına da katkı sağlamıştır.

Sonuç olarak, bu çalışma diyabetin teşhisinde sadece klasik karbonhidrat parametrelerine değil, aynı zamanda karaciğer enzimleri, vitamin ve mineral düzeylerine dayalı çok boyutlu bir yaklaşımın daha etkili sonuçlar verebileceğini ortaya koymuştur. Ayrıca, biyokimyasal parametreler ve parametre birlikteliklerinin kullanılarak makine öğrenmesi tabanlı diyabet teşhisinin yapıldığı ilk çalışma olması açısından literatüre özgün bir katkı sunmaktadır.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda, farklı hastalıklara özgü biyokimyasal parametrelerin ve radyolojik görüntülerin entegrasyonu ile yapay zekâ temelli sınıflandırma ve tahmin yöntemlerinin veteriner hekimlik başta olmak üzere birçok tıbbi alanda tanı ve tedavi süreçlerine entegre edilmesi mümkün olacaktır. Bu bağlamda, tez kapsamında elde edilen bulgular, yapay zekâ uygulamalarının deneysel modellerde biyokimyasal veri analiziyle birleştiğinde tanısal değerinin yüksek olabileceğini ve yeni etkileşimlerin keşfine kapı aralayabileceğini

göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

- Abd El-Baset SA, Mazen NF, Abdul Maksoud RS, Kattaia AA, 2023. The therapeutic prospect of zinc oxide nanoparticles in experimentally induced diabetic nephropathy. *Tissue barriers*, 11(1), 2069966.
- Abedimanesh N, Asghari S, Mohammadnejad K, Daneshvar Z, Rahmani S, Shokoohi S, Motlagh B, 2021. The anti-diabetic effects of betanin in streptozotocin-induced diabetic rats through modulating AMPK/SIRT1/NF- κ B signaling pathway. *Nutrition & metabolism*, 18, 1-13.
- Ağırman E, 2018. STZ ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda çedi otu (*Prosopis farcta* L.) bitkisinin meyve ve çekirdek liyofilize ekstraktlarının iyileştirici etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Ağırman E, Celik I, Dogan A, 2020. Consumption of the Syrian mesquite plant (*Prosopis farcta*) fruit and seed lyophilized extracts may have both protective and toxic effects in STZ-induced diabetic rats. *Archives of physiology and biochemistry*, 1-10.
- Akyol K, Karacı A, 2021. Diyabet hastalığının erken aşamada tahmin edilmesi için makine öğrenme algoritmalarının performanslarının karşılaştırılması. *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 9(6), 123-134.
- Akyol K, Şen B, 2018. Diabetes mellitus data classification by cascading of feature selection methods and ensemble learning algorithms. *International Journal of Modern Education and Computer Science*, 10(6), 10-16.
- Alehegn M, Joshi RR, Mulay P, 2019. Diabetes analysis and prediction using random forest, KNN, Naïve Bayes, and J48: an ensemble approach. *Int. J. Sci. Technol. Res*, 8(9), 1346-1354.
- Altman NS, 1992. An introduction to kernel and nearest-neighbor nonparametric regression. *The American Statistician*, 46(3), 175–185. <https://doi.org/10.1080/00031305.1992.10475879>
- Aly YE, Abdou AS, Rashad MM, Nassef MM, 2016. Effect of exercise on serum vitamin D and tissue vitamin D receptors in experimentally induced type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of advanced research*, 7(5), 671-679.
- Andonova M, Dzhelebov P, Trifonova K, Yonkova P, Kostadinov N, Nancheva K, Chernev C, 2023. Metabolic Markers Associated with Progression of Type 2 Diabetes Induced by High-Fat Diet and Single Low Dose Streptozotocin in Rats. *Veterinary Sciences*, 10(7), 431.
- Arlot S, Celisse A, 2010. A survey of cross-validation procedures for model selection. *Statistics*

Surveys, 4, 40–79. <https://doi.org/10.1214/09-SS054>

Atif M, Anwer F, Talib F, Alam R, Masood F, 2023. Analysis of machine learning classifiers for predicting diabetes mellitus in the preliminary stage. *Int J Artif Intell*, 2252(8938), 1303.

Bae CS, Ahn T, 2022. Albümin infusion ameliorates liver injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *Veterinárni medicína*, 67(5).

Banting FG, Best CH, 1922. The internal secretion of the pancreas.

Bar S, 2023. Streptozotocin ile Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Linaloolün Antioksidan Etkilerinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Karabük Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Karabük.

Bar-On H, Roheim PS, Eder HA, 1976. Hyperlipoproteinemia in streptozotocin-treated rats. *Diabetes*, 25(6), 509-515.

Bilgin G, 2021. Makine öğrenmesi algoritmaları kullanarak erken dönemde diyabet hastalığı riskinin araştırılması. *Journal of Intelligent Systems: Theory and Applications*, 4(1), 55-64.

Boyacıoğlu N, 2022. Streptozotocin ile Diyabet Oluşturulmuş Ratlarda Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS)'Nun İnsülin Üretimi ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisi. Doktora Tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği, Aydın.

Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ, 1984. *Classification and regression trees*. CRC Press.

Chawla, Nitesh V, et al., 2002. "SMOTE: synthetic minority over-sampling technique." *Journal of artificial intelligence research* 16: 321-357.

Chen P, Pan C, 2018. Diabetes classification model based on boosting algorithms. *BMC bioinformatics*, 19, 1-9.

Cover T, Hart P, 1967. Nearest neighbor pattern classification. *IEEE Transactions on Information Theory*, 13(1), 21–27. <https://doi.org/10.1109/TIT.1967.1053964>

Dalaman U, Şengül Ayan S, Yaraş N, 2022. Classification of diabetic cardiomyopathy-related cells using machine learning. *Moscow University Physics Bulletin*, 77(6), 846-857.

Dalmış U, Ekici EM, 2024. Diyabet Tedavisinde Antioksidan Etki: Alfa Lipoik Asit. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(1), 68-74.

Dandona P, 2017. Minimizing glycemic fluctuations in patients with type 2 diabetes: approaches and importance. *Diabetes technology & therapeutics*, 19(9), 498-506.

Das H, Naik B, Behera HS, 2018. Classification of diabetes mellitus disease (DMD): a data mining (DM) approach. In *Progress in Computing, Analytics and Networking: Proceedings of ICCAN 2017* (pp. 539-549). Springer Singapore.

Değer B, 2020. Tip 2 diyabetli hastalarda; antioksidan mineraller ve oksidatif stresin anksiyete ile ilişkisi. (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi). İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Delaney CA, Dunger A, Di Matteo M, Cunningham JM, Green MH, Green IC, 1995. Comparison of inhibition of glucose-stimulated insulin secretion in rat islets of Langerhans by streptozotocin and methyl and ethyl nitrosoureas and methanesulphonates: lack of correlation with nitric oxide-releasing or O6-alkylating ability. *Biochemical pharmacology*, 50(12), 2015-

2020.

Demir EA, 2014. Streptozotocin ile indüklenmiş diyabetik rat modelinde kuersetinin HPA aksı ve depresyona etkisi.

Denizci E, 2023. Deneysel Diyabet Oluşturulan Sıçan Hipokampusunun Işık, Elektron Mikroskopik ve Stereolojik Teknikler Kullanılarak Araştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun.

Dik B, Baş AL, Yazıhan N, 2017. The effect of midkine on growth factors and oxidative status in an experimental wound model in diabetic and healthy rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 95(5), 604-609.

Ekoé JM, 2019. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*.

Eleazu CO, Eleazu KC, Chukwuma S, Essien UN, 2013. Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans. *Journal of diabetes & metabolic disorders*, 12, 1-7.

Erbaş O, 2015. Experimental diabetes model. *Istanbul Bilim Univ. Florence Nightingale J. Med.* 1, 40-42.

Ergün ÖN, 2021. Early stage diabetes prediction using machine learning methods. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (29), 52-57.

Farooq S, Zezell DM, 2023. Diabetes Monitoring through Urine Analysis Using ATR-FTIR Spectroscopy and Machine Learning. *Chemosensors*, 11(11), 565.

Fernandes AAH, Novelli ELB, Okoshi K, Okoshi MP, Di Muzio BP, Guimarães JFC, Junior AF, 2010. Influence of rutin treatment on biochemical alterations in experimental diabetes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 64(3), 214-219.

Fernández A, Garcia S, Herrera F, Chawla NV, 2018. SMOTE for learning from imbalanced data: progress and challenges, marking the 15-year anniversary. *Journal of artificial intelligence research*, 61, 863-905.

Fisher RA, 1925. *Statistical methods for research workers*. Oliver and Boyd.

Freitas PAC, Ehlert LR, Camargo JL, 2017. Glycated albumin: a potential biomarker in diabetes. *Archives of endocrinology and metabolism*, 61, 296-304.

Gad HI, 2007. The potential osteogenic effects of systemic leptin and insulin administration in streptozotocin-induced diabetic female rats. *Saudi medical journal*, 28(8), 1185-1190.

Ghasemi A, Jeddi S, 2023. Streptozotocin as a tool for induction of rat models of diabetes: A practical guide. *EXCLI journal*, 22, 274.

Gómez T, Bequer L, Mollineda A, Molina JL, Álvarez A, Lavastida M, Clapés S, 2017. Concentration of zinc, copper, iron, calcium, and magnesium in the serum, tissues, and urine of streptozotocin-induced mild diabetic rat model. *Biological trace element research*, 179, 237-246.

Goodfellow I, Bengio Y, Courville A, 2016. *Deep learning*. MIT Press.

Goyal R, Jialal I, 2018. *Diabetes mellitus type 2*.

Gunčar G, Kukar M, Notar M, Brvar M, Černelč P, Notar M, Notar M, 2018. An application of machine learning to haematological diagnosis. *Scientific reports*, 8(1), 411.

- Guo Q, AlKendi A, Jiang X, Mittone A, Wang L, Larsson E, Zhang E, 2023. Reduced volume of diabetic pancreatic islets in rodents detected by synchrotron X-ray phase-contrast microtomography and deep learning network. *Heliyon*, 9(2).
- Guyon I, Elisseeff A, 2003. An introduction to variable and feature selection. *Journal of Machine Learning Research*, 3, 1157–1182.
- Gür F, Ağgöl AG, Gülaboğlu M, 2020. Su ile hazırlanan zeytin yaprağı özütünün ratlarda streptozotocin kaynaklı oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu üzerine etkileri. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 10(4), 2406-2415.
- Hamann C, Picke AK, Campbell GM, Balyura M, Rauner M, Bernhardt R, Hofbauer LC, 2014. Effects of parathyroid hormone on bone mass, bone strength, and bone regeneration in male rats with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology*, 155(4), 1197-1206.
- Haq AU, Li JP, Khan J, Memon MH, Nazir S, Ahmad S, Ali A, 2020. Intelligent machine learning approach for effective recognition of diabetes in E-healthcare using clinical data. *Sensors*, 20(9), 2649.
- Hastie T, Tibshirani R, Friedman JH, Friedman JH, 2009. İstatistiksel öğrenmenin unsurları: veri madenciliği, çıkarım ve tahmin (Cilt 2, s. 1-758). New York: Baharcı.
- Haykin S, 2009. *Neural networks and learning machines* (3rd ed.). Pearson.
- Henry BM, Skinningsrud B, Saganiak K, Pękala PA, Walocha JA, Tomaszewski KA, 2019. Development of the human pancreas and its vasculature—an integrated review covering anatomical, embryological, histological, and molecular aspects. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 221, 115-124.
- Hoseen MI, Hassan MM, Abd-Alaleem DI, Faragallah EM, 2010. Serum resistin levels and haemostatic changes in experimentally induced diabetic and high fat fed rats. *J Am Sci*, 6(11), 217-227.
- Hough S, Russell JE, Teitelbaum SL, Avioli LV, 1982. Calcium homeostasis in chronic streptozotocin-induced diabetes mellitus in the rat. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 242(6), E451-E456.
- Ishida H, Seino Y, Nishi S, Kitano N, Seno M, Taminato T, Imura H, 1985. Effects of insulin on altered mineral and vitamin D metabolism in streptozotocin-induced diabetes. *European Journal of Endocrinology*, 108(2), 231-236.
- İnanç ZS, Karaca H, İpek V, Balkan BM, Çorum O, Güngör Ş, Ata A, 2020. Effect of White Mulberry Extract on Performance, Anti-inflammatory and Serum Antioxidant Parameters in Diabetes-induced Rats with Streptozotocin. *Kocatepe Veterinary Journal*, 13(1), 1-10.
- Kafa B, 2006. Streptozotocin ile deneysel diyabet oluşturulan ratlarda karaciğer enzimleri ve serum proteinlerindeki elektroforetik değişiklikler (Master's thesis, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Kahyaoğlu A, 2011. Deneysel diyabet oluşturulan ratlarda bazı akut faz proteinleri ve iz elementler arasındaki ilişkiler. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Manisa.
- Karatug A, Kaptan E, Bolkent S, Mutlu O, Yanardag R, 2013. Alterations in kidney tissue following zinc supplementation to STZ-induced diabetic rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 27(1), 52-57.
- Keşim DA, 2021. Deneysel diyabetik sıçan modelinde zamana bağlı gelişen kemik dokusundaki değişikliklerin incelenmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, 48(2), 344-351.

- Kohavi R, 1995. A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection. *Proceedings of the 14th International Joint Conference on Artificial Intelligence (IJCAI)*, 2, 1137–1143.
- Kotsiantis SB, Kanellopoulos D, Pintelas PE, 2006. Data preprocessing for supervised learning. *International journal of computer science*, 1(2), 111-117.
- Kottaisamy CPD, Raj DS, Prasanth Kumar V, Sankaran U, 2021. Diyabet ve ilgili komplikasyonları için deneysel hayvan modelleri- bir inceleme. *Laboratuvar hayvanı araştırması*, 37 (1), 23.
- Kryśka A, Depciuch J, Kryśka M, Paja W, Wosiak A, Nicoś M, Sroka-Bartnicka A, 2024. Lipids balance as a spectroscopy marker of diabetes. Analysis of FTIR spectra by 2D correlation and machine learning analyses. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 320, 124653.
- Kumari S, Kamboj A, Wanjari M, Sharma AK, 2021. Nephroprotective effect of Vanillic acid in STZ-induced diabetic rats. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 20, 571-582.
- Kumari S, Kumar D, Mittal M, 2021. An ensemble approach for classification and prediction of diabetes mellitus using soft voting classifier. *International Journal of Cognitive Computing in Engineering*, 2, 40-46.
- Kurçer Z, Karaoğlu D, 2012. Deneysel Diyabet Modellerinde Alloksan ve Streptozotosin Kullanımı. *Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism*, 16(2).
- Langerhans P, 1889. Über die Langerhans'schen Inseln des Pankreas. *Archiv für Anatomie und Physiologie, insbesondere für physiologische Chemie*, 3, 123-125.
- LeCun Y, Bengio Y, Hinton G, 2015. Deep learning. *Nature*, 521(7553), 436–444. <https://doi.org/10.1038/nature14539>
- Lenzen S, 2008. The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216-226.
- Loh WY, 2011. Classification and regression trees. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Data Mining and Knowledge Discovery*, 1(1), 14–23. <https://doi.org/10.1002/widm.8>
- Lucier J, Weinstock R, 2018. Diabetes mellitus type 1.
- Malmström H, Walldius G, Grill V, Jungner I, Gudbjörnsdóttir S, Hammar N, 2014. Fructosamine is a useful indicator of hyperglycaemia and glucose control in clinical and epidemiological studies—cross-sectional and longitudinal experience from the AMORIS cohort. *PloS one*, 9(10), e111463.
- Mansoori A, Sahranavard T, Hosseini ZS, Soflaei SS, Emrani N, Nazar E, ... Mobarhan MG, 2023. Prediction of type 2 diabetes mellitus using hematological factors based on machine learning approaches: a cohort study analysis. *Scientific Reports*, 13(1), 663.
- Martiniakova M, Kovacova V, Mondockova V, Svik K, Londzin P, Folwarczna J, Omelka R, 2023. The Effects of Prolonged Treatment with Cemtirestat on Bone Parameters Reflecting Bone Quality in Non-Diabetic and Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Pharmaceuticals*, 16(4), 628.
- Matboli M, Al-Amodi HS, Khaled A, Khaled R, Roushdy MM, Ali M, Aboughaleb IH, 2024. Comprehensive machine learning models for predicting therapeutic targets in type 2 diabetes utilizing molecular and biochemical features in rats. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1384984.
- Matysek M, Borowiec K, Szwajgier D, Szalak R, Arciszewski MB, 2021. Insulin receptors in the CA1 field of hippocampus and selected blood parameters in diabetic rats fed with bilberry

- fruit. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 28(3), 430-436.
- McCarthy J, 1956. Dartmouth summer research project on artificial intelligence proposal. Dartmouth College.
- Mirbabaie M, Stieglitz S, Frick NR, 2021. Artificial intelligence in disease diagnostics: A critical review and classification on the current state of research guiding future direction. *Health and Technology*, 11(4), 693-731.
- Moayeri A, Mohamadpour M, Mousavi SF, Shirzadpour E, Mohamadpour S, Amraei M, 2017. Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutics and clinical risk management*, 455-468.
- Mustafa Amin M, 2024. The effect of vitaminD3 on subtypes of S100 in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rat model (Master's thesis).
- Ng AY, 2004. Feature selection, L1 vs. L2 regularization, and rotational invariance. *Proceedings of the 21st International Conference on Machine Learning (ICML)* <https://doi.org/10.1145/1015330.1015435>
- Ni Y, Fan D, 2017. Diabetes mellitus is a risk factor for low bone mass-related fractures: a meta-analysis of cohort studies. *Medicine*, 96(51), e8811.
- Ning C, Liu L, Lv G, Yang Y, Zhang Y, Yu R, Zhu J, 2015. Lipid metabolism and inflammation modulated by Vitamin D in liver of diabetic rats. *Lipids in health and disease*, 14, 1-9.
- Nyomba BL, Bouillon R, Lissens W, Baelen HV, Moor PD, 1985. 1, 25-Dihydroxyvitamin D and vitamin D-binding protein are both decreased in streptozotocin-diabetic rats. *Endocrinology*, 116(6), 2483-2488.
- Omonkhua AA, Adebayo EA, Saliu JA, Ogunwa TH, Adeyelu TT, 2014. Liver function of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats Orally Administered Aqueous Root-Bark Extracts of *Tetrapleura tetraptera* (Taub). *Nigerian Journal of Basic and Applied Sciences*, 22(3-4), 99-106.
- Ozcelik D, Tuncdemir M, Ozturk M, Uzun H, 2011. Evaluation of trace elements and oxidative stress levels in the liver and kidney of streptozotocin-induced experimental diabetic rat model. *General Physiology and Biophysics*, 30(4), 356.
- Özcengiz M, 2006. Tip 2 Diabetes Mellitus' Lu Hastalarda Periodontal Tedavi Ve Antioksidan kullanımının Metabolik Kontrol üzerine Etkisi (Doctoral dissertation, Marmara Üniversitesi (Turkey)).
- Özsezer G, Mermer G, 2022. Diabetes risk prediction with machine learning models. *Artificial Intelligence Theory and Applications*, 2(2), 1-9.
- Öztürk Algırlu M, 2023. Streptozotosin ile Diyabet Modeli Oluşturulan ve *Rumex Crispus* Ekstraktı Uygulanan Ratlarda Oksidatif Stres ve İnflamasyon Biyobelirteç Düzeyleri. Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- Parvizi MR, Parviz M, Tavangar SM, Soltani N, Kadkhodae M, Seifi B, Keshavarz M, 2014. Protective effect of magnesium on renal function in STZ-induced diabetic rats. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 13, 1-9.
- Pearson ER, 2019. Type 2 diabetes: a multifaceted disease. *Diabetologia*, 62(7), 1107-1112.
- Pelit A, Ibrikçi T, Özalp P, Taştekin B, 2019. Classification of Biochemical and Biomechanical Data of Diabetic Rats Treated with Magnetic Field By PCA-Supported J48 Algorithm. *Kafkas*

Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 25(6).

- Pivari F, Mingione A, Brasacchio C, Soldati L, 2019. Curcumin and type 2 diabetes mellitus: prevention and treatment. *Nutrients*, 11(8), 1837.
- Powers DM, 2011. Evaluation: From precision, recall and F-measure to ROC, informedness, markedness and correlation. *Journal of Machine Learning Technologies*, 2(1), 37–63.
- Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P, 2018. Diyabet, prediyabet ve metabolik sendromun tanımı, sınıflandırılması ve tanısı. *Kanada diyabet dergisi*, 42, S10-S15.
- Quinlan JR, 1986. Induction of decision trees. *Machine Learning*, 1(1), 81–106. <https://doi.org/10.1023/A:1022643204877>
- Rahmani AH, Alsahli MA, Khan AA, Almatroodi SA, 2023. Quercetin, a plant flavonol attenuates diabetic complications, renal tissue damage, renal oxidative stress and inflammation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Metabolites*, 13(1), 130.
- Ray P, 2024. Impact Analysis of Natural Herb on Streptozotocin-Induced Diabetic Rats using Machine Learning Method.
- Rokach L, Maimon O, 2008. Data mining with decision trees: Theory and applications. World Scientific. <https://doi.org/10.1142/6738>
- Rumelhart DE, Hinton GE, Williams RJ, 1986. Learning representations by back-propagating errors. *Nature*, 323(6088), 533–536. <https://doi.org/10.1038/323533a0>
- Russell SJ, Norvig P, 2021. Artificial intelligence: A modern approach (4th ed.). Pearson.
- Salemi Z, Tond SB, Fallah S, Shojaii A, Seifi M, 2016. The effect of *Morus alba* leaves extract and powder on resistin levels and liver transaminase enzymes activities in diabetes. *Cellular and Molecular Biology*, 62(6), 112-118.
- Samuel AL, 1959. Some studies in machine learning using the game of checkers. *IBM Journal of Research and Development*, 3(3), 210–229. <https://doi.org/10.1147/rd.33.0210>
- Shapiro SS, Wilk MB, 1965. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, 52(3-4), 591-611.
- Sharma P, Garg A, Garg S, Singh V, 2016. Animal model used for experimental study of diabetes mellitus: an overview. *Asian J Biomat Res*, 2(4), 99-110.
- Sharma M, Chan HK, Lavilla Jr CA, Uy MM, Froemming GRA, Okechukwu PN, 2023. Induction of a single dose of streptozotocin (50 mg) in rat model causes insulin resistance with type 2 diabetes mellitus. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 37(4), 769-778.
- Sharma P, Kumar R, Gaur K, 2024. Understanding the impact of diabetes on bone health: A clinical review. *Metabolism Open*, 100330.
- Sokolova M, Lapalme G, 2009. A systematic analysis of performance measures for classification tasks. *Information processing & management*, 45(4), 427-437.
- Soltani N, Keshavarz M, Sohanaki H, Dehpour AR, Asl SZ, 2005. Oral magnesium administration prevents vascular complications in STZ-diabetic rats. *Life Sciences*, 76(13), 1455-1464.
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Lazar MA, 2001. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 409(6818), 307-312.
- Takeshita N, Yoshino T, Mutoh S, Yamaguchi I, 1994. Possible involvement of vitamin D3-deficiency and relatively enhanced bone resorption in the development of bone loss in

- streptozotocin-induced diabetic rats. *Life sciences*, 55(4), 291-299.
- Tanbek K, 2015. Streptozotocin ile İndüklenmiş Diyabetik Sıçan Modelinde Metforminin Diyabetik Nöropati ve Bilişsel Fonksiyonlar Üzerine Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
- Tang A, Destrempe F, Kazemirad S, Garcia-Duitama J, Nguyen BN, Cloutier G, 2019. Quantitative ultrasound and machine learning for assessment of steatohepatitis in a rat model. *European radiology*, 29, 2175-2184.
- Taşdemir B, 2005. Streptozotocin ile Diyabet Oluşturulan Ratlarda Eksojen Kaynaklı L-Argininin; Arginaz, Paraoksonaz, Nitrik Oksit ve Antioksidan Enzim Düzeylerine Etkisi. Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elâzığ.
- Uchiyama S, Yamaguchi M, 2003. Alteration in serum and bone component findings induced in streptozotocin-diabetic rats is restored by zinc acetate. *International Journal of Molecular Medicine*, 12, 949-954. <https://doi.org/10.3892/ijmm.12.6.949>
- Xiao K, Li L, Chen Y, Lin R, Wen B, Wang Z, Huang Y, 2024. Diagnostic application in streptozotocin-induced diabetic retinopathy rats: A study based on Raman spectroscopy and machine learning. *Journal of Biophotonics*, 17(8), e202400115.
- Xu B, Alarfaj AA, Hiraad AH, Natarajan N, Iyappan P, Al Ali SHH, 2023. Brassinin Exhibits Anti-Diabetic Activity against Streptozotocin-induced Diabetes Mellitus in Experimental Rats. *Indian J. Pharm. Educ*, 57, S701-S709.
- Yang H, Fan S, Song D, Wang Z, Ma S, Li S, Wang X, 2013. Long-term streptozotocin-induced diabetes in rats leads to severe damage of brain blood vessels and neurons via enhanced oxidative stress. *Molecular medicine reports*, 7(2), 431-440.
- Yazdi HB, Hojati V, Shiravi A, Hosseinian S, Vaezi G, 2019. Liver dysfunction and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats: protective role of *Artemisia turanica*. *Journal of pharmacopuncture*, 22(2), 109.
- Yenigün M, Altuntas Y, 2001. Her Yöntüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitapevleri.1024.
- Yılmaz H, Buldu A, Kaya Y, Kuncan F, 2023. Yapay Zeka Yöntemleriyle Erken Evre Diyabet Risk Tahmini. *Journal of Scientific Reports-B*, (007), 59-71.
- Yiğit H, 2019. Streptozotocin ile diyabetes mellitus oluşturulmuş sıçanlarda bal (Kestane), ekşenatid ve metforminin etkilerinin araştırılması.
- Zafar M, Naqvi SNUH, Ahmed M, Kaimkhani ZA, 2009. Altered Liver Morphology and Enzymes in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *International journal of morphology*, 27(3).
- Zhang H, 2004. The optimality of Naive Bayes. *AAAI/IAAI Conference Proceedings*, 3, 856-861.
- Zhang X, Fei Y, Zhang M, Wei D, Li M, Ding W, Yang J, 2008. Reversal of osteoporotic changes of mineral composition in femurs of diabetic rats by insulin. *Biological trace element research*, 121(3), 233-242. <https://doi.org/10.1007/s12011-007-8043-1>

EK-B: Turnitin Raporu

STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN RATLARDA BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN İNCELENMESİ VE DİYABET HASTALIĞININ YAPAY ZEKÂ (MAKİNE ÖĞRENMESİ) ALGORİTMALARI İLE TAHMİNİ

ORJİNALLİK RAPORU

% **11**
BENZERLİK ENDEKSİ

% **8**
İNTERNET KAYNAKLARI

% **6**
YAYINLAR

% **3**
ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%3
2	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	%1
3	Submitted to Selçuk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%1
4	Bölükbaşı, İsmail Buğra. "Dengesiz Bir Diyabet Veri Setinde Makine Öğrenmesi Yöntemlerini Kullanarak Diyabet Hastalığının Teşhisi", Bursa Uludag University (Turkey), 2023 Yayın	<%1
5	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
6	Submitted to Yüzüncü Yıl Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
7	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
8	doczz.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
9	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<%1