

TC
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA MAKİNA ÖĞRENMESİ TABANLI
GEÇ BAŞLANGIÇLI SEPSİS VE NEKROTİZAN ENTEREKOLİT TANI
MODELLERİNİN AÇIKLANABİLİRLİK VE İTİRAZ EDİLEBİLİRLİĞİ

İŞİL GÜZEY

DOKTORA TEZİ

BİLGİSAYAR MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Özlem UÇAR

EDİRNE 2023

İŞİL GÜZEY'in hazırladığı “**PREMATÜRE YENİDOĞANLARDA MAKİNA ÖĞRENMESİ TABANLI GEÇ BAŞLANGIÇLI SEPSİS VE NEKROTİZAN ENTEREKOLİT TANI MODELLERİNİN AÇIKLANABİLİRLİK VE İTİRAZ EDİLEBİLİRLİĞİ**” başlıklı bu tez, tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından **Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalında bir Doktora tezi olarak** kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri (Ünvan, Ad, Soyad):

İmza

Dr. Öğr. Üyesi Özlem Uçar

.....

Prof. Dr. Betül Acunaş

.....

Doç. Dr. İlhan Umut

.....

Prof. Dr. Erdinç Uzun

.....

Dr. Öğr. Üyesi Edip Serdar Güner

.....

Tez Savunma Tarihi: 11 / 07 / 2023

Bu tezin Doktora tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.

İmza

Dr. Öğr. Üyesi Özlem UÇAR

Tez Danışmanı

.....

Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü onayı

Prof. Dr. Hüseyin Rıza Ferhat KARABULUT

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

T.Ü.FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLGİSAYAR MÜHENDİSLİĞİ DOKTORA PROGRAMI

DOĞRULUK BEYANI

Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında, tüm verilerin bilimsel ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini, kullanılan verilerde tahrifat yapılmadığını, tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını, kullanılan tüm literatür bilgilerinin bilimsel normlara uygun bir şekilde kaynak gösterilerek ilgili tezde yer aldığını ve bu tezin tamamı ya da herhangi bir bölümünün daha önceden Trakya Üniversitesi ya da farklı bir üniversitede tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

11 / 07 / 2023

Işıl GÜZEY

Doktora Tezi

Prematüre Yenidoğanlarda Makina Öğrenmesi Tabanlı Geç Başlangıçlı Sepsis ve Nekrotizan Enterokolit Tanı Modellerinin Açıklanabilirlik ve İtiraz Edilebilirliği

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü

Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı

ÖZET

Geç başlangıçlı sepsis (GBS) ve nekrotizan enterokolit (NEK) hastalıkları prematüre yenidoğanlarda ölüme varabilecek risklere sebep olmaktadır. Semptomların belirsizliği, tanı için gereken kan testlerinin sonuçlanmalarının uzun sürmesi ve sonuçlarda karşılaşılan hatalar, tedavi süreçlerini olumsuz etkilemektedir. Yakın zamanda yapılmış demografik ve Elektrokardiyografi (EKG) verisi bazlı makine öğrenmesi çalışmalarında yüksek tanı performansları elde edilmiş olmakla birlikte, model hatalarının bebeklerde antibiyotik direnci veya tedavi süreçlerinin gecikmesi dolayısı ile ölüme varabilecek yüksek riskleri söz konusudur.

Bu tez çalışmasında, hasta demografik bilgileri ve klinik izlemede daha yaygın olarak kullanılan Nabız Oksimetre (NO) verileri ile söz konusu hastalıkların tanıları için makine öğrenmesi modelleri geliştirilmiştir. Bu modellerin Açıklanabilir Yapay Zeka (XAI) ve İtiraz Edilebilirlik kavramları ile analiz edilmesi ile son kullanıcılar olan doktorların model hatalarını fark etmelerini sağlayacak bir metodoloji geliştirilmiştir.

Bu çalışmada geliştirilen yaklaşım sayesinde tanı modelleri daha yaygın olarak kullanılabilir ve hatalı kararların farkedilebilmeleri ile modellerin iyileştirilmesi mümkün olacak, böylece klinik olarak güvenilirlikleri artacaktır.

Yıl : 2023

Sayfa Sayısı : 117

Anahtar Kelimeler : Makine Öğrenmesi, Açıklanabilir Yapay Zeka, İtiraz Edilebilirlik, Prematüre Yenidoğan, Geç Başlangıçlı Sepsis, Nekrotizan Enterokolit

Doctoral Thesis

Explainability and Contestability of Machine Learning-Based Recognition Models of Late-Onset Sepsis and Necrotising Enterocolitis Machine Learning Models in Preterm Newborns

Trakya University Institute of Natural and Applied Sciences

Computer Engineering Department

ABSTRACT

Late-onset sepsis (LOS) and Necrotizing Enterocolitis (NEC) diseases have fatal risks for preterm infants. Due to subtle clinical symptoms, long-duration needs for blood test results, and inaccuracies in these tests, the treatment procedures are negatively affected. Although high diagnostic performances have been achieved in recent machine learning studies based on demographic and Electrocardiography (ECG) data, incorrect decisions of these models have risks of antibiotic resistance and mortality due to delay of treatment.

In this thesis study, we trained machine learning models based on patient demographic information and Pulse Oximetry (PO) data more prevalently used in clinical monitoring. By analyzing these models with concepts of Explainable Artificial Intelligence (XAI) and contestability, we developed a methodology to support clinicians in identifying incorrect model decisions.

Due to the approach developed in this study, diagnostic models will be used more prevalently, and by recognition of incorrect decisions, it will be possible to improve the models, thus their clinical reliability will increase.

Year : 2023

Number of Pages : 117

Keywords : Machine Learning, Explainable Artificial Intelligence, Contestability, Preterm Infants, Late-Onset Sepsis, Necrotising Enterocolitis

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübesi ile bana yol gösteren, çok değerli hocam ve danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Özlem Uçar’a destek, sabır ve anlayışından dolayı çok teşekkür ederim.

Tez izleme komitemde yer alan Sayın Prof. Dr. Betül Acunaş ve Doç. Dr. İlhan Umut hocalarıma çalışmama yaptıkları değerli katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tez jürimde yer alan Prof. Dr. Erdinç Uzun ve Dr. Öğr. Üyesi Edip Serdar Güner’e yaptıkları katkılardan dolayı teşekkür ederim.

Doktora çalışmama başlangıç sürecimden itibaren akademik olarak bana rehberlik eden çok değerli hocalarım Prof. Dr. Erdem Uçar ve Prof. Dr. Yılmaz Kılıçaslan’a teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında desteklerini gördüğüm Doç. Dr. Nükhet Aladağ Çiftdemir, Prof. Dr. Ülfet Vatansever Özbek, Prof. Dr. Rıdvan Duran, Uzm. Dr. Ayşe Tandırcıoğlu ve Uzm. Dr. Sinem İmrahor İlyas’a teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, tüm hayatım boyunca olduğu gibi, doktora sürecimde de beni her konuda destekleyen ve motive eden sevgili annem ve babama sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xv
BÖLÜM 1	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
BÖLÜM 2	4
2. AÇIKLANABİLİR YAPAY ZEKA (XAI)	4
2.1. XAI Metodolojileri.....	6
2.2.1. Saydam Modellerin Yorumlanması	6
2.2.2. Model Sonrası Açıklanabilirlik.....	7
2.2. XAI Çerçevesinde Etik ve Güvenilir Yapay Zeka	16
2.3. Tıpta Güvenilir Yapay Zeka.....	19
BÖLÜM 3	25
3. HRV Tabanlı GBS ve NEK tanı çalışmaları.....	25
3.1. Kalp Atım Hızı Değişkenliği (HRV).....	25
3.2. Prematüre Yenidoğanlarda Otonomik Sinir Sistemi, GBS ve NEK	27
3.3. Tanı Çalışmaları	28
3.3.1. HeRO Monitör	29
3.3.2. Makine Öğrenmesi Tabanlı Tanı çalışmaları.....	38

BÖLÜM 4	45
4. MATERYAL VE METOT	45
4.1. Veri Seti.....	45
4.1.1. Veri Toplama	46
4.1.2. Veri Etiketleme	50
4.1.3. Veri Analiz.....	51
4.1.4. Veri Aktarım	52
4.1.5. Veri Kontrol ve Temizleme	53
4.1.6. Öznitelik Çıkarımı	56
4.2. Modellerin Eğitimi ve Performans Sonuçları.....	62
4.3. Açıklanabilirlik ve İtiraz Edilebilirlik Çerçevesi	63
4.3.1. Global Açıklama Sonuçları.....	67
4.3.2. Lokal Açıklama Sonuçları	74
BÖLÜM 5	79
5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	79
5.1. Sonuçlar.....	79
5.2. Tartışma.....	80
KAYNAKLAR	86
ÖZGEÇMİŞ	99
TEZ İLE İLGİLİ BİLİMSEL FAALİYETLER.....	100
EK	102

KISALTMALAR DİZİNİ

ADDA	Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
AB	Avrupa Birliği
ABD	Apne Bradikardi Desatürasyon
AI-HLEG	YZ Yüksek Seviye Uzman Grubu- High-Level Expert Group on AI
ANN	Yapay Sinir Ağları – Artificial Neural Networks
ApEn	Yaklaşık Entropi – Approximate Entropy
AUC	ROC Eğrisinin Altındaki Alan- Area Under the ROC Curve
BD	Kırılım (Break-Down)
BDi	Etkileşim için Kırılım (Breakdown for Interactions)
CBR	Vaka Tabanlı Mantık Yürütme- Case Based Reasoning
CRP	C-Reaktif Protein
ÇDDA	Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
ÇK	Çapraz Korelasyon
DDA	Düşük Doğum Ağırlıklı
DT	Karar Ağacı – Decision Tree
DL	Derin Öğrenme – Deep Learning
EKG	Elektrokardiyografi
ESK	Elektronik Sağlık Kayıtları
GH	Gebelik Haftası

GDPR	Genel Veri Koruma Regülasyonu
GBS	Geç Başlangıçlı Sepsis
HCXAI	İnsan Odaklı Açıklanabilir Yapay Zekâ - Human Centered Explainable Artificial Intelligence
HR	Kalp Atım Hızı
HRC	Kalp Atım Hızı Karakteristiği – Heart Rate Characteristic
HRV	Kalp Atım Hızı Değişkenliği
ICE	Bireysel Koşullu Beklenti – Individual Conditional Expectation
IE	İtiraz Edilebilirlik
IML	Yorumlanabilir Makine Öğrenmesi – Interpretable Machine Learning
JDBC	Java DataBase Connectivity
KNN	K-En Yakın Komşular – K-Nearest Neighbours
LIME	Yerel Yorumlanabilir-Model Bağımsız Açıklamalar - Local Interpretable Model Agnostic Explanations
LR	Lojistik Regresyon – Logistic Regression
LTSM	Uzun-Süreli-Kısa Bellek - Long Short-Term Memory
MMV	Merkezi Monitör Veritabanı
NB	Naive Bayes
NEK	Nekrotizan Enterokolit
NO	Nabız Oksimetre
OSS	Otonomik Sinir Sistemi
PCA	Ana Bileşen Analizi – Principal Component Analysis
PDP	Kısmi Bağımlılık Grafiği – Partial Dependence Plot

ResNet	Artık Convolusyonel Sinir Ağları - Residual Convolutional Neural Network
RF	Rastgele Orman – Random Forest
RMSSD	Ardışık RR aralık farklarının kare kökü - Root Mean Square of Successive RR Interval Differences
SDRR	RR aralık standart sapması - Standard Deviation of RR intervals
SampEn	Örnek Entropi – Sample Entropy
SHAP	Shapley Katkı Açıklamaları – Shapley Additive Explanations
SpO2	Periferik Kapiller Oksijen Satürasyonu
SVM	Destek Vektör Makinaları – Support Vector Machine
TE	Topluluk Ağaçları – Tree Ensembles
TÜTF	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
VBF	Varyans Büyüme Faktörü
VG	Görünürlük Grafiği – Visibility Graph
XAI	Açıklanabilir Yapay Zeka – Explainable Artificial Intelligence
XGB	Ekstrem Gradyan Artırma – Extreme Gradient Boosting
YYBÜ	Yeni Doğan Yoğun Bakım Ünitesi
YN	Yalnız Negatif
YP	Yalnız Pozitif
YZ	Yapay Zeka

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. XAI Metodolojilerinin Genel Sınıflandırması.....	5
Şekil 2.2. Grip ve Covid-19 ayırımına dair DT modeli.....	6
Şekil 2.3. Model Sonrası Açıklanabilirlik Kategorileri.....	7
Şekil 2.4. LIME yöntemine dair temsili örnek.....	8
Şekil 2.5. Ham veri ve LIME yöntemi ile YSA model açıklaması.....	9
Şekil 2.6. Yaş ve Doğum kontrol hapı kullanılan yıl ile bağlantılı olarak servikal kanser riskine dair PDP.....	10
Şekil 2.7. Yaş ve Gebelik Sayısı özniteliklerinin model tahminine etkisine dair PDP.....	11
Şekil 2.8. Yaş ile bağlantılı olarak servikal kanser riskinin, veri setindeki her bir örnek için artışı.....	12
Şekil 2.9. Titanic veri seti RF modelinin permutasyon tabanlı öznitelik önemi.....	13
Şekil 2.10. a) Örnek bir hasta için özniteliklerin model tahminine katkısı b) Özet SHAP grafiği.....	14
Şekil 2.11. Örnek bir hasta için NN model açıklamaları a) BD Grafiği b) BDİ Grafiği...	15
Şekil 2.12. Tasarlanan sistemin a,b) ilk prototipi ve c) geliştirilmiş sistem.....	19
Şekil 2.13. CBR yaklaşımının genel yapısı.....	20
Şekil 2.14. a) NN-CBR İkiz Sitemi b) Örnek Bazlı Açıklama örneği.....	21
Şekil 2.15. Öznitelik uzayında sorgulanan örneğin yakın bölgesindeki (kırmızı kesik çizgili çember) aynı ve farklı sınıftaki örnekler ile yakınlıkları.....	22
Şekil 3.1. EKG işareti aralık ve segmentleri.....	24

Şekil 3.2. RR aralığı ve HR arasındaki matematiksel ilişki.....	25
Şekil 3.3. Hastalık teşhisinden 6 gün, 6 saat ve 3 saat öncesi RR aralığı zaman serileri (a-c) ve her bir zaman serisinin frekans histogramı (d-f).....	29
Şekil 3.4. Sağlıklı, Sepsis ve Sepsis-benzeri hastalığı olan bebeklerin RR aralığı frekans histogram eğiklik değerlerinin değişimi.....	30
Şekil 3.5. Hastalık sürecinde HR zaman serisi ve frekans histogram örüntülerinin değişimi.....	31
Şekil 3.6. Sol tarafta daha kısa ve sağ tarafta daha uzun kuyruk olan pozitif eğiklikli bir dağılım. Medyandan daha büyük bir ortalama.....	32
Şekil 3.7. Tahmin edilen yenidoğan sepsis, üriner sistem hastalığı ve ölüm oranları. Çizgi çok değişkenli LR model sonucunu, noktalar ise karşılaşılan vaka oranlarını göstermektedir.....	34
Şekil 3.8. HeRO Monitör ekranında a) Normal (sağlıklı) HRC verisi, b) Olağan dışı HRC verisinin gösterimleri.....	35
Şekil 3.9. Pozitif kültürde önceki 48 saat süresinde gözlenen 187 skor.....	36
Şekil 3.10. HR, Spo2 zaman seri örnekleri a) teşhisinden 5 saat önce, b) NEK teşhisinden 2 saat önce.....	39
Şekil 3.11. RR zaman serileri ve karşılık gelen VG'leri.....	41
Şekil 4.1. Metodolojik Süreç.....	44
Şekil 4.2. Veri Seti Oluşturma süreçleri.....	45
Şekil 4.3. TÜ Hastanesi YYBÜ yatak (kuvöz) ve hasta başı monitörü.....	46
Şekil 4.4. YYBÜ kuvöz, monitor ve Merkezi Monitör Sistemi Ekranı.....	47
Şekil 4.5. Merkezi monitör sisteminden alınan <i>.html</i> uzantılı veri.....	47
Şekil 4.6. Günlük yaşamsal belirteç izlem verileri.....	48
Şekil 4.7. Epikriz dosya örneği.....	49
Şekil 4.8 a) Hasta ve b) Sağlıklı sınıf epizot örnekleri.....	50
Şekil 4.9. Veri Modeli.....	51

Şekil 4.10. Epok tablosu.....	52
Şekil 4.11. Eksik ve hata olmayan veri.....	53
Şekil 4.12. Probun çıkması.....	54
Şekil 4.13. Nabız Oksimetre eksik okuma.....	54
Şekil 4.14. HR ve SpO2 maksimum çapraz korelasyon hesaplama pencereleri.....	56
Şekil 4.15. Örnek Asimetri ve dağılım merkezinden sapmaların ağırlıklandırılması.....	57
Şekil 4.16. Dört farklı hasta örneğinin HR ve SpO2 epok grafik çiftleri.....	58
Şekil 4.18. Açıklanacak bir örneğin sadece matürite ve cinsiyet bazlı benzerlerinin gerçek sınıf değerleri ile seçimi.....	64
Şekil 4.19. Açıklanabilirlik ve İtiraz Edilebilirlik Çerçevesi.....	65
Şekil 4.20. Kullanılan XAI paketleri ve Fonksiyonları.....	65
Şekil 4.21. Öznitelik Önem Analiz sonuçları.....	66
Şekil 4.22. HR-SpO2 çapraz korelasyon PDP grafikleri a) RF, b) NN, c) SVM, d) LR.....	67
Şekil 4.23. Örnek asimetri PDP grafikleri a) RF, b) NN, c) SVM, d) LR.....	68
Şekil 4.24. Ortalama SpO2 PDP grafikleri a) RF, b) NN, c) SVM, d) LR.....	69
Şekil 4.25. Bradikardi oranı PDP grafikleri a) RF, b) NN, c) SVM, d) LR.....	70
Şekil 4.26. Ortalama HR PDP grafikleri a) RF, b) NN, c) SVM, d) LR.....	71
Şekil 4.27. 2-Boyutlu Ağırlık ve HR-SpO2 çapraz korelasyonu PDP grafikleri a) RF, b) NN, c) SVM, d) LR.....	72
Şekil 4.28. 2-Boyutlu Ağırlık ve Örnek Asimetri PDP grafikleri a) RF, b) NN, c) SVM, d) LR.....	73
Şekil 4.29. Örnek-1 BDİ Grafikleri a) RF, b) NN, c) SVM, d) LR.....	75
Şekil 4.30. Örnek-1 Gizli Uzay Komşuları ve Gerçek Sınıf Değerleri.....	76
Şekil 4.31. Örnek-2 BDİ Grafikleri a) RF, b) NN, c) SVM, d) LR.....	77
Şekil 4.32. Örnek-2, Gizli Uzay Komşuları ve Gerçek Sınıf Değerleri.....	78

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. Öznitelik Kategori ve Tanımları.....	60
Çizelge 4.2. Çalışma Popülasyonu.....	61
Çizelge 4.3. Modellerin sınıflandırma performans sonuçları.....	62
Çizelge 4.4. Örneklerin model kararları ve gerçek sınıfları.....	73
Çizelge 5.1. Makine Öğrenmesi tabanlı GBS ve NEK tanı çalışmaları	81

BÖLÜM 1

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Her yıl dünya çapında doğum oranının % 11'ine karşılık gelen 15 milyon bebek, gebelik süresinin 37 haftasını doldurmadan, prematüre olarak dünyaya gelmektedir (Walani, 2020). Erken doğum, 5 yaş altı çocuk ölümlerinin ve uzun hastane yatışları gerektirecek ciddi hastalıkların başlıca sebebidir (Lee, Blencowe & Lawn, 2019) .

Geç başlangıçlı sepsis (GBS) ve nekrotizan enterokolit (NEK) prematüre bebeklerde en sık rastlanan iki hastalık olup uzun tedavi ihtiyacı, ömür boyu kalıcı engellilik ve ölüme varan riskler doğurmaktadır (Panigrahi, 2012; Stoll vd., 2002). Risklerin önlenmesi için bu hastalıkların erken evrede fark edilip, uygun antibiyotik tedavisine başlanması hayati önem taşır. Bununla birlikte, ani kötüleşme öncesi hastalık belirtileri belirgin değildir ve teşhis için gerekli olan kan testlerinin sonuçlanması 24 saati bulabilmektedir (Zwang & Albert, 2006). Hassas fizyolojileri dolayısı ile prematüre bebeklerden bu testler için sık sık kan almak ise uygun değildir. Ayrıca, bu testlerde sıklıkla hatalı sonuçlar söz konusudur. Tanı konusunda bu zorlukları aşmak için elektronik izlem verilerinin algoritmik analizine dair çalışmalarda ümit vaat edici başarımlar elde edilmiştir.

Bebeklerin olağan dışı kalp atım karakteristiklerinin (HRC) izlenmesine dayanan ilk çalışmalarda, hastalık belirtilerin ortaya çıkmasından bir gün öncesine kadar, azalmış kalp atım hızı değişkenliği (HRV) ve kalp atım hızı (HR) yavaşlamaları gözlemlenmiştir (Griffin & Moorman, 2001). Bu çalışmanın devamında, 33 doğum haftasından önce doğmuş, çok düşük doğum ağırlıklı 3003 prematüre bebek ile yapılan randomize kontrollü klinik çalışmada HRV ile ilişkili parametreler ile hesaplanan HeRO skoru

indisinin sürekli takibi ile bebek ölüm oranı %10.2'den %8.1'e düşürülmüştür (Moorman, vd., 2011).

Bu kadar kritik bir konuda elde edilen bu başarı sonrasında, erken tanı yöntemlerinin daha da geliştirilmesi için dünyanın farklı ülkelerinde benzer çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda HRV'e ek olarak demografik, invaziv olmayan diğer izlem ve klinik belirti verilerini baz alan öznitelikler makine öğrenmesi ile analiz edilmiştir. Elde edilen yüksek doğruluk sonuçlarına rağmen, bu çalışmaların yaygın klinik uygulamaya geçebilmesinin önünde hala engeller söz konusudur.

Şimdiye kadar yapılmış çalışmaların pek çoğunda HRV ile ilgili parametrelerin elde edilmesi için Elektrokardiyografi (EKG) verisi kullanılmaktadır. Oysa prematüre bebeklerin cilt hassasiyeti düşünülerek pek çok yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ), doğuştan kalp hastalığı olanların takibi gibi özel durumlar dışında, uzun vadeli yaşamsal belirteç verilerini izlemede EKG yerine nabız oksimetre (NO) kullanılmaktadır. Ayrıca, makine öğrenmesi ile hastalık tanısında yüksek doğruluk performansları elde edilmiş olmasına rağmen, modellerin performansı %100 değildir. Bu hataların sonuçları ise; bir bebeğin durumunu değerlendiren modelin yanlış negatif (YN) kararında hastalık durumunun gözden kaçırılması, yanlış pozitif (YP) kararında ise hasta olmayan bebeğe gereksiz olarak antibiyotik tedavisi uygulanarak ileriki yaşamında antibiyotik direnci geliştirmesine sebep olması riskleri taşır.

Pek çok YYBÜ'nde olduğu gibi verilerinden faydalanılan, Trakya Üniversitesi Hastanesi'ndeki merkezde de uzun vadeli izlem için EKG yerine NO kullanılmaktadır. Bu çalışmada, ilk aşamada NO verisi ile güvenilir ve yüksek performanslı modeller geliştirip geliştirilemeyeceği araştırılmıştır. Toplanan verilerden elde edilen özniteliklerle geliştirilen modeller ile daha önceki çalışmalar düzeyinde performans elde edilerek, NO verisinin de modeller için uygun olduğunu gözlemlenmiştir.

Model hatalarının farkedilebilmesi için ise, modeller açıklanabilir yapay zekâ (XAI) yaklaşımı ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda modellerin genel karar mekanizmalarının klinik uygunluğunu değerlendirilebileceği, fakat vaka bazında hataları fark etmenin mümkün olmadığını tespit edilmiştir. Bu sebeple, bir adım ileriye giderek problemi itiraz edilebilirlik (IE) kavramı kapsamında değerlendirerek modellerin yanlış

sınıflandırmalarını, neonatoloji alan bilgilerini analize dahil ederek, şimdiki çalışmaların hiç birisinde olmayan yeni bir yöntem geliştirilmiştir.



BÖLÜM 2

2 AÇIKLANABİLİR YAPAY ZEKA (XAI)

Son yıllarda Yapay Zeka (YZ) ile tıp, finans, hukuk, otonom araçlar ve milli savunma gibi alanlarda insan yaşamına katkı sağlayacak performansta sistemler geliştirilmiştir. Bu başarıda, büyük ve çok boyutlu veri setlerini, YZ'nin yüksek performanslı makine öğrenmesi algoritmaları ile analiz etmenin katkısı önemli rol oynamıştır. Bununla birlikte, söz konusu derin öğrenme ve topluluk ağaçları gibi algoritmalar yüksek doğruluk ve hızda sonuçlar sağlasalar da hatasız değildirler.

Microsoft firmasının geliştirdiği Tay isimli sohbet robotunun Twitter'da devreye girmesinden bir süre sonra ırkçı mesajlar atması, IBM Watson Onkoloji projesinde geliştirilen modellerin hatalı tedavi önerilerinde bulunması, Amazon şirketinde işe alım için geliştirilen modelin aynı nitelikteki adaylardan erkek olanları seçerek cinsiyetçi ayrımcı yaklaşımda bulunması, otonom sürüş modundaki Uber aracının bir yayayı fark etmeyerek ölümüne sebep olması gibi olaylar, söz konusu algoritma hatalarına dair endişe verici örneklerden¹ bazılarıdır.

YZ modellerinin açıklanabilirliği uzman sistem çalışmaları kapsamında 1980'li yılların ortalarından beri çalışılmakla beraber, bu çalışmalar 2016 ve sonrasındaki dönemde yoğunluk kazanmıştır (Confalonieri vd., 2021). Avrupa Birliği (AB) Genel Veri Koruma Düzenlemesi (GDPR) madde 22²'de belirtilen, 'kişilerin algoritmik karar verme sistemleri kapsamında kendileri hakkında verilen kararların mantığı ile ilgili anlamlı bilgi sahibi olma' hakkı düzenlemesi bu süreci hızlandıran unsurlardan biridir. Ayrıca, Avrupa

¹ <https://incidentdatabase.ai/>

² <https://gdprinfo.eu/en-article-22>

Komisyonun YZ Yüksek-Seviye Uzman Grubunun (AI HLEG) 2019 yılında yayınladığı ‘Güvenilir Yapay Zekâ için Etik İlkeler’³ çalışmasında açıklanabilirlik, güvenilir YZ için temel gereklilik olarak belirtilmiştir.

Bu dönemde, YZ’nin insan yaşamını etkileyecek risklerini ortadan kaldırmak için, makine öğrenmesi modellerinin karar mantığının anlaşılabilmesini sağlayacak kavramlar ve metodolojiler Açıklanabilir Yapay Zekâ (XAI) ana başlığı kapsamında ele alınmıştır (Barredo Arrieta vd., 2020; Guidotti vd., 2018).

Destek Vektör Makinaları (SVM), RF (Rastgele Orman) gibi Topluluk Ağaçları (TE), Yapay Sinir ağları (ANN) ve Derin Öğrenme (DL) gibi algoritmalar büyük, çok boyutlu ve lineer olmayan örüntüler içeren veri setlerinin analizinde yüksek performans göstermekle birlikte, bu algoritmaların karar mantıklarının anlaşılabilirliği zordur. Bu sebeple XAI kapsamında, bu gruptaki algoritmalar *kara kutu* ya da *opak* algoritmalar olarak ele alınırlar. Sınıflandırma performansları kara kutu algoritmalar kadar iyi olmamakla beraber Lojistik Regresyon (LR), Karar Ağacı (DT), Naive Bayes (NB) ve K-En Yakın Komşular (Knn) gibi algoritmaların karar mantıklarının anlaşılabilirliği daha yüksek olup, bu gruptaki algoritmalar XAI kapsamında *beyaz kutu* ya da *saydam* algoritmalar olarak ele alınırlar.

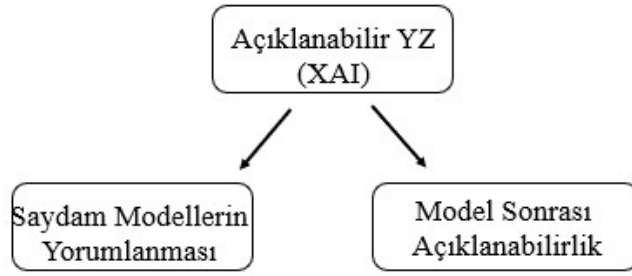
XAI terimi ilk olarak 2004 yılında askeri simülasyonlara dair bir çalışmada kullanılmıştır (Lent, Fisher & Mancuso, 2004). Beyaz kutu algoritmalarının karar mantıklarının anlaşılabilirliği konusunda çalışmalar ise Yorumlanabilir Makine Öğrenmesi (IML) kavramı kapsamında başlamış olup, ilerleyen zamanlarda tüm algoritmaların analizi pek çok çalışmada IML kapsamında ele alınmıştır (Molnar, Casalicchi & Bischl, 2020). Bu sebeple IML ile XAI ve yorumlanabilirlik ile açıklanabilirlik pek çok çalışmada birbirleri yerlerine kullanılmış olup, çeşitli akademik çalışmalarda aralarındaki küçük farklılıklara dair yorumlar yapılmıştır (Ali vd., 2023). Literatürde karar mantıkları anlaşılabilir saydam algoritmalar yorumlanabilir olarak da nitelendirilirler. Tez çalışmasında bu kavramların terminolojik olarak karışıklığa sebep olmaması ve son dönemde bu alanda yapılan akademik çalışmalarda ağırlıklı olarak XAI teriminin kullanılması sebebiyle, model karar mantığının analizine karşılık açıklanabilirlik ve XAI terimleri kullanılmıştır.

³ <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/library/ethics-guidelines-trustworthy-ai>

XAI konusundaki çalışmaların hedefi, YZ sistemlerini yüksek performanstan vazgeçmeden, son kullanıcılar için anlaşılabilir ve saydam yapma olarak ifade edilmiştir (Adadi & Berrada, 2018; Gunning vd., 2019). Bu sayede bir modelin karar mantığında ön yargı veya ayrımcı unsurların olmadığı teyit edilebilir. XAI sayesinde zayıf yönlerinin tespit edilmesi ile modellerin iyileştirme olasılığı mümkündür. Ayrıca modellerin açıklanabilirlik analizlerinde tespit edilen örüntüler ile yeni bilgilerin keşfi mümkün olabilir (Adadi & Berrada, 2018).

2.1. XAI Metodolojileri

Saydam modeller kendi iç yapılarından dolayı yorumlanabilir özelliğe sahiptir. Kara kutu modeller için ise, XAI'nın model sonrası açıklanabilirlik çalışmaları kapsamında, bir modelin nasıl davrandığını analiz etmeye yardımcı olacak çeşitli metotlar geliştirilmiştir (Şekil 2.1).



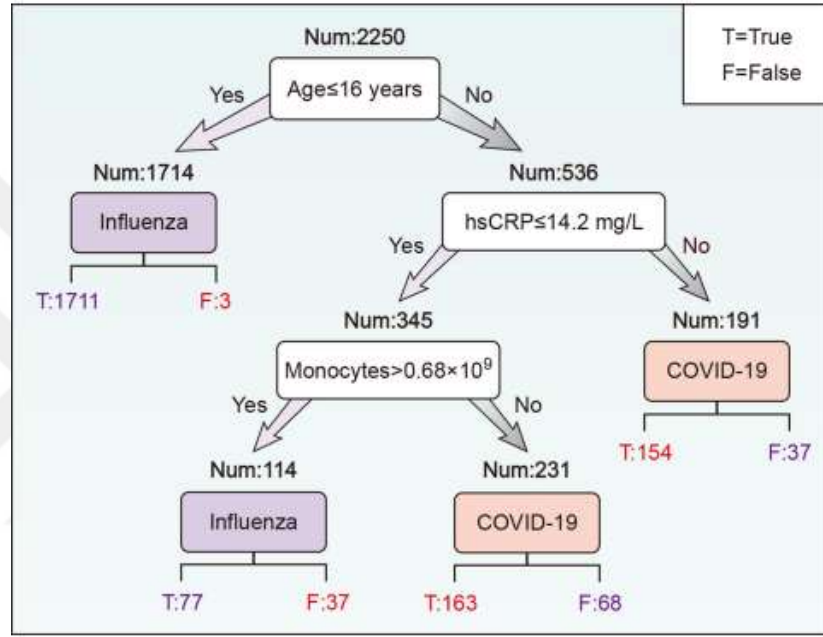
Şekil 2.1. XAI Metodolojilerinin Genel Sınıflandırması

2.2.1. Saydam Modellerin Yorumlanması

Bir LR model, p adet öz niteliğin $X = (x_1, ..., x_p)$, modelin eğitimi sonrasında elde edilen katsayılar olan $(\beta_0, \beta_1, ..., \beta_p)$ ile, formül 2.1'de belirtilen lojistik fonksiyon doğrultusunda 0 ve 1 arasında sınıf olasılığıdır (James vd., 2013). Öz niteliklerin etki ve yönlerini gösteren katsayılar ile model kararının mantığı yorumlanabilir.

$$P(X) = e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + ... + \beta_p x_p} / (1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + ... + \beta_p x_p}) \quad (2.1)$$

DT modellerinde, kök düğümünden yapraklara kadar olan özniteliklerin eşik değer karar kriterleri, öznitelik değerleri bazında model kararının yorumlanmasına imkân sağlar. Şekil 2.2’de hasta verileri ile grip ve covid-19 ayırımını yapan bir DT modelinin karar ağacının yapısı görülmektedir. Bu yapı ve karar mantığının analizi ile modelin klinik olarak güvenilir olup olmadığı yorumlanabilir (Zhou vd., 2021).



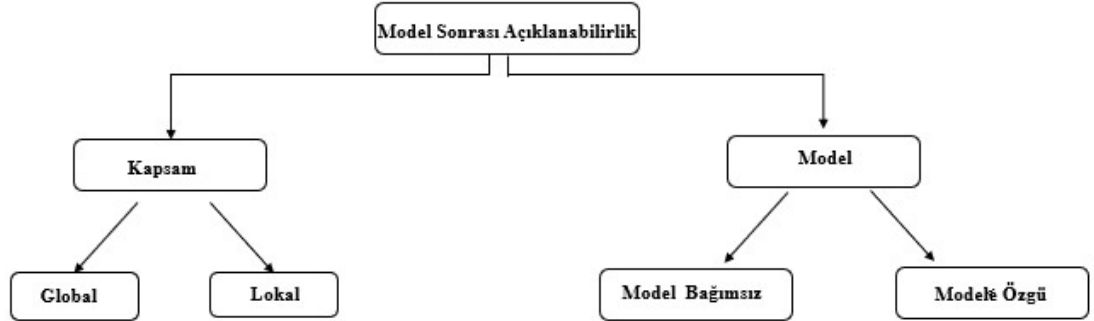
Şekil 2.2. Grip ve Covid-19 ayırımına dair DT modeli (Zhou vd., 2021)

Veri seti örnekleri arasındaki uzaklık ve benzerliğe dayanan Knn modelinde sınıflandırma kararı, en yakın örnekler analiz edilerek; NB modeli için ise, özniteliklerin arasındaki bağımsızlık varsayımı sayesinde, her bir özniteliğin model kararına katkısının analizleri ile yorumlanabilir.

2.2.2. Model Sonrası Açıklanabilirlik

Model sonrası açıklanabilirlik, kara kutu modeller için XAI kapsamında geliştirilmiş açıklama metotları ile gerçekleştirilir. Bu metotların kapsam ve model bazında kategorileri söz konusudur (Şekil 2.3). Kapsam bazında, model kararının genel veri seti veya tek bir örnek bazında açıklamaları, sırasıyla global ve lokal açıklamalardır.

Her modele uygulanabilen ya da belli modeller için uygulanan açıklama kategorileri ise, model bağımsız ve modele özgü açıklamalardır.



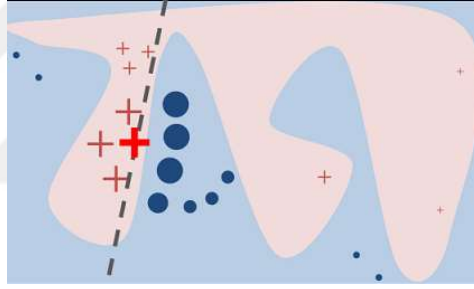
Şekil 2.3. Model Sonrası Açıklanabilirlik Kategorileri

Kapsam bazında açıklamalardan *global açıklamalar*, modelin genel karar mantığını veri seti kapsamında açıklamayı hedefler. Modelin kullanıldığı alan bağlamı ile uygunluğunun değerlendirilmesi ve ön yargı içerip içermediğinin incelenebilmesi açısından çok önemlidirler. *Lokal açıklamalar* ise, model kararının tek bir örnek bazında açıklanmasını hedeflerler. Bu açıklamalar, aynı zamanda modeli kullanan kişilerin model kararını değerlendirmesi ve yorumlaması açısından önemlidir.

Tüm yorumlanabilir modeller, model sonrası açıklanabilirlik kategorisindeki modele özgü kategorisindedir. Ayrıca, TE, SVM ve çeşitli yapılarıdaki NN model gruplarından her biri için, modellerin sadeleştirilmesi, öznitelik ilişkilerinin analizleri, görselleştirme ve modelden kural çıkarımı yaklaşımları ile geliştirilmiş olan metotlar da bu kategoriye girerler (Barredo Arrieta vd., 2020).

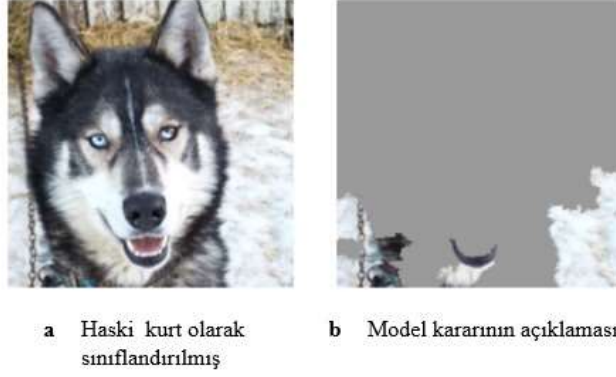
Model bazında, model sonrası açıklanabilirlik kategorisindeki model bağımsız metotlar ise, açıklamayı modelden ayırarak, her model türüne uygulanabilirler. Aynı veri seti için farklı modellerin açıklamalarını inceleyebilme avantajları dolayısı ile, açıklanabilirlik çalışmalarında model bağımsız açıklanabilirlik metodları, modele özgü metotlardan daha fazla tercih edilen bir alternatif olmuştur. Bu bölümün devamında ağırlıklı olarak bu metotlardan en çok ön plana çıkanlar ve çalışmamız kapsamında kullandıklarımızdan bahsedilecektir.

Makine öğrenmesi model açıklanabilirliğinin önemini vurgulayan ve akademik dünyada çok dikkat çekmiş, Ribeiro, Singh & Guestrin, (2016) çalışması kapsamında geliştirilmiş olan LIME (Yerel Yorumlanabilir-Model Bağımsız Açıklamalar) metodu bir vekil model örneğidir. Bu metot ile, bir veri örneğinin öznitelik değerlerinde küçük değişiklikler yapılarak yeni veri örnekleri üretilir (pertürbasyon). Söz konusu örnek ve üretilen örneklerin model bazında sınıf değerleri kendiliğinden açıklanabilen beyaz kutu lineer bir model ile eğitilir. Söz konusu çalışmada, yöntemin mantığına dair paylaşılmış basit bir örnek Şekil 2.4'te gösterilmektedir. Pembe ve mavi alan, kara kutu modelin karmaşık karar fonksiyonunu temsil eder. Kırmızı çarpı işareti açıklanacak örnektir. Bu bölgede üretilen örneklere, açıklanacak örneğe olan uzaklıkları bazında ağırlıklar verilmiştir. Kesikli çizgi, örneğin lokal olarak açıklanması için geliştirilmiş lineer modeli temsil eder.



Şekil 2.4. LIME yöntemine dair temsili örnek (Ribeiro vd., 2016)

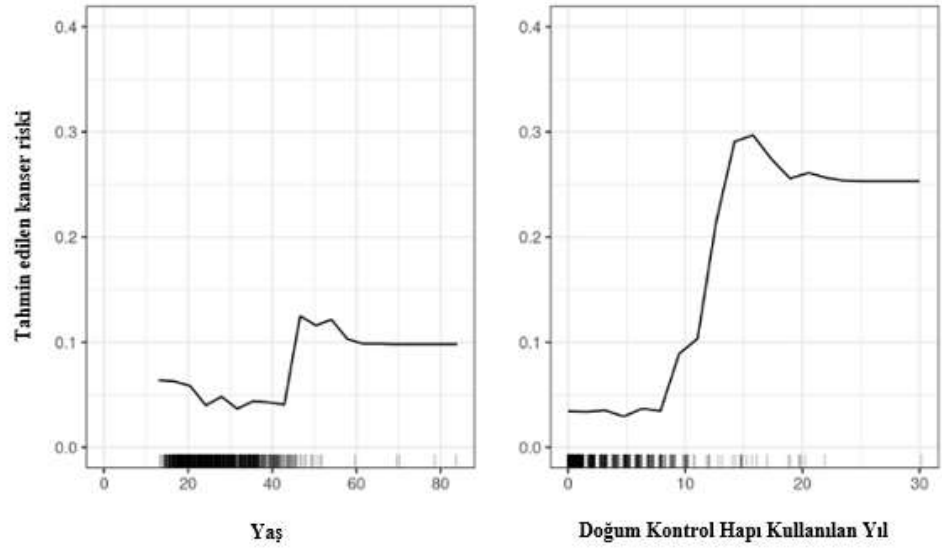
Çalışmada ayrıca, kurt ve haski cinsi köpekleri yüksek doğrulukla ayırt eden bir YSA modelinin (Szegedy vd., 2015) LIME metodu ile açıklanması ile, kara kutu modelin karar verirken resimdeki kurt ya da haskilerin özelliklerinden ziyade, arka planda kar olup olmamasına baktığına dair bir örnek kullanılmıştır (Şekil 2.5). Bu örnek ile açıklamaların model kararını değerlendirmede önemi vurgulanmıştır.



Şekil 2.5. Ham veri ve LIME yöntemi ile YSA model açıklaması

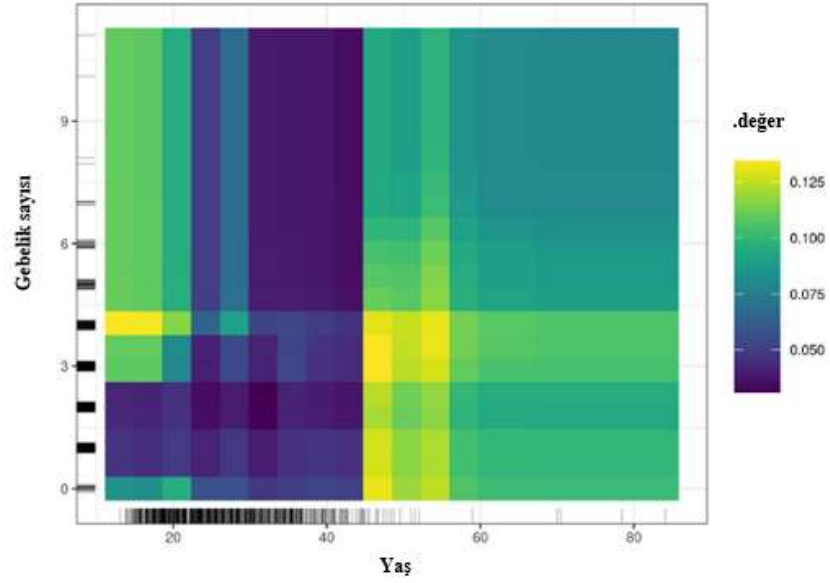
LIME modeli dışında, modelin genel davranışının açıklanmasına dair yorumlanabilir model olarak karar ağaçları kullanan, çeşitli vekil model bazlı açıklama çalışmaları da yapılmıştır (Bastani, Kim & Bastani, 2017; Towell & Shavlik, 1993).

Kısmi Bağımlılık Grafiği (PDP), bir veya 2 öznitelik değerinin kara kutu model tahmini ile ortalama kısmi ilişkisini gösteren bir global açıklama metodudur (Friedman, 2001). PDP ile öznitelik ve model tahmin sonucu arasındaki ilişkinin lineer, artan/azalan ya da daha karmaşık olup olmadığı görülebilir. Şekil 2.6'de yaş ve doğum kontrol hapı kullanılan yıl ile bağlantılı olarak servikal kanser riskine dair bir modelin PDP'i görülmektedir (Molnar, 2022). Bu grafik, *modele göre* 40 yaşına kadar hastalık riskinin düşük, sonrasında ise arttığını; doğum kontrol hapı kullanılan yıla göre ise, özellikle 10 yıldan sonra riskin arttığını ifade eder.



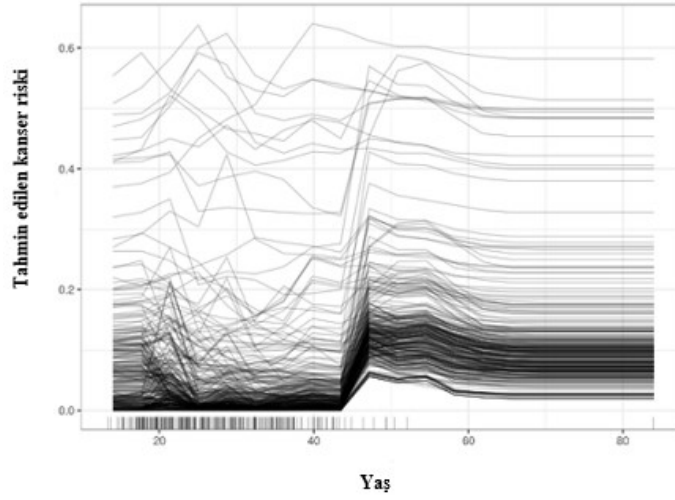
Şekil 2.6. Yaş ve Doğum Kontrol Hapı Kullanılan yıl ile bağlantılı olarak servikal kanser riskine dair PDP (Molnar, 2022).

2-boyutlu PDP ile 2 farklı özneliğin model tahminine etkisini görmek mümkündür. Şekil 2.7’de yaş ve gebelik sayısı özneliklerinin etkileşimli olarak model tahminine etkisi görülmektedir. Grafik, *modele göre* riskin 45 yaşından sonra arttığını, 25 yaş altındaki, 1 veya 2 gebelik geçirmiş kadınlarda riskin, hiç gebelik geçirmemiş ya da 2’den fazla gebelik geçirmiş olanlardan daha düşük olduğunu göstermektedir.



Şekil 2.7. Yaş ve Gebelik Sayısı özniteliklerinin model tahminine etkisine dair PDP (Molnar, 2022)

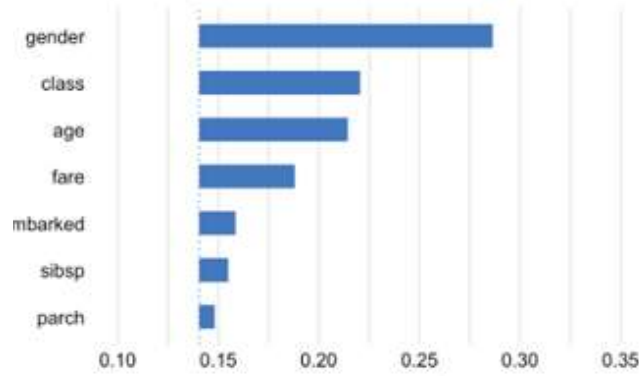
Bireysel Koşullu Beklenti (ICE), veri setindeki her bir örnek için, bir özniteliğin değer değişimi doğrultusunda model tahmininin nasıl değiştiğini gösteren bir lokal açıklama metodudur. Bir global açıklama metodu olan ve her bir öznitelik değer değişiminin model tahminini ortalama olarak nasıl arttırdığını gösteren PDP, ICE grafiğindeki her bir çizginin ortalamasıdır. Şekil 2.8 yaş ile bağlantılı olarak, veri setindeki her bir örnek bir çizgi ile temsil edilerek, *modele göre* servikal kanser riskinin, nasıl arttığını göstermektedir.



Şekil 2.8. Yaş ile bağlantılı olarak servikal kanser riskinin veri setindeki her bir örnek için artışı (Molnar, 2022)

İlk olarak Breiman, (2001) çalışmasında, RF modelinde özneliliklerin değerlerinde yapılan değişikliklerin model tahminine etkisinin analizine dayanarak geliştirilen *öznitelik önemi* kavramı, Fisher, Rudin & Dominici (2019) çalışmasıyla tüm modellere uygulanabilen (model bağımsız) bir metot olarak geliştirilmiştir. Bir özneliliğin değerinde yapılan değişiklikler (permütasyon) sonrasında, model tahmin hatasının büyüklüğü doğrultusunda özneliliğin model için *önemli* olduğu yaklaşıma dayanan bu yöntem, bazı çalışmalarda *permütasyon tabanlı öznelilik önemi* olarak da isimlendirilmektedir. Şekil 2.9'da Titanik veri seti ile eğitilmiş RF modelinin permütasyon tabanlı öznelilik önemi grafiği gösterilmektedir (Biecek & Burzykowski, 2021).

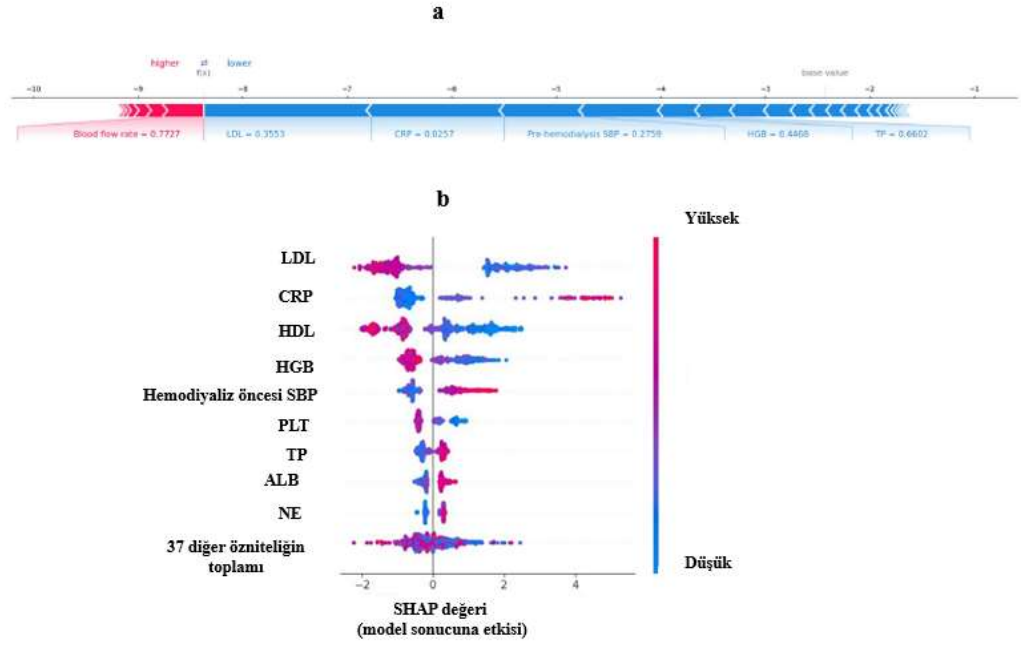
Permutasyon Tabanlı Öznitelik Önemi



Kayıp Fonksiyonu: 1-AUC

Şekil 2.9. Titanic veri seti RF modelinin permütasyon tabanlı öznitelik önemi (Biecek & Burzykowski, 2021)

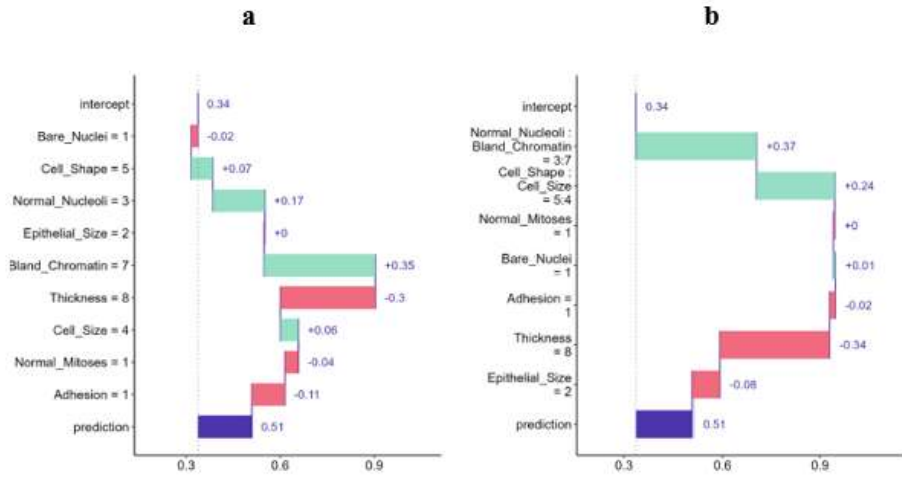
Koalisyonlu Oyun Teorisi kavramındaki Shapley (Shapley, 1953) değerinden esinlenerek geliştirilen *Shapley Katkı Açıklamaları (SHAP)*, her bir özneliği bir oyundaki oyuncu, model tahminini ise kazanç olarak kabul ederek, kazanca her bir özneliğin katkısını adil olarak dağıtma prensibine dayanan, bir model bağımsız açıklama metodudur (Lundberg & Lee, 2017). SHAP metodu ile modeller hem lokal, hem de global kapsamda açıklanabilir. Şekil 2.10'da hemodiyaliz hastalarında makine öğrenmesi tabanlı beyin kanaması riski çalışmasında (Li vd., 2023) SHAP ile özneliklerin örnek bir hasta model kararına katkıları (lokal açıklama) ve özneliklerin tüm model kararına genel olarak katkıları (global açıklama) görülmektedir. Şekil 2.10a grafiğindeki kırmızı şeritler, özneliklerin örnek hasta için model kararına beyin kanaması risk artış, mavi şeritler ise risk azalış etkilerini göstermektedir. Şekil 2.10b'de ise yukarıdan aşağıya en önemli özneliklerden başlayarak, her birinin model kararına genel olarak katkısını ifade eden SHAP özet grafiği görülmektedir.



Şekil 2.10. a) Örnek bir hasta için özneliliklerin model tahminine katkısı b) Özet SHAP grafiği (Li vd., 2023)

SHAP metodu öznelilik katkı hesaplamalarında, öznelilikler arasında etkileşim (korelasyon) söz konusu ise, farklı öznelilik sıralamaları bazında katkı değerinde değişiklikler olabilir. Bu sebeple, SHAP metodunda tüm öznelilik sıralama alternatiflerinin katkı değerlerinin ortalamasını alınır ve bu yaklaşım dışında öznelilik etkileşimleri konusunda işlem yapılmaz. SHAP metodunun bir alternatifi, *Kırılım (BD-Break Down) Grafikleri* metodudur. BD Grafikleri metodu, katkı değerlerini öznelilik sıralamaları bazında analiz eder. Öznelilikler arasında etkileşim olması durumunda, farklı sıralamalar için açıklamalarda değişiklikler olma ihtimaline istinaden, bu metodun etkileşimleri gözeten versiyonu olan *Etkileşim için Kırılım (BDi -Breakdown for Interactions) Grafiği* metodunun kullanılması önerilir (Biecek & Burzykowski, 2021).

Şekil 2.11’de, Lu, Swisher, Chung, Jaffray & Sidey-Gibbons (2023) tarafından yapılan çalışmada, NN modeli ile göğüs kanseri sınıflandırmasında kullanılan örneklerden birinin BD ve BDi Grafikleri ile lokal açıklamaları gösterilmektedir.



Şekil 2.11. Örnek bir hasta için NN model açıklamaları a) BD Grafiği b) BDi Grafiği (Lu vd., 2023)

Örnek bazlı açıklamalar bir modeli, kararının analizi için herhangi bir matematiksel metot kullanmadan açıklamaya dair model bağımsız açıklama yaklaşımıdır. Bu grup kapsamındaki *karşı olgusal açıklamalar*, model kararının değişmesi için bir örneğin öznitelik değer veya değerlerinde yapılması gereken değişiklikler ile ifade edilir (Wachter, Mittelstadt & Russell, 2017). Bu gruptaki bir diğer metot ise, bir kara kutu modelin en önemli öznitelikleri bazında benzerleri kullanılarak beyaz kutu model olan *Vaka Bazlı Mantık Yürütme (CBR)* ile açıklanmasıdır (Kenny & Keane, 2021).

2.2. XAI Çerçevesinde Etik ve Güvenilir Yapay Zeka

Her ne kadar *güvenilirlik*, XAI konusundaki çalışmaların çıkış noktasındaki en önemli unsurlardan biri ise de, bir modelin karar mantığının açıklanmış olması modelin kullanıldığı alanda hedeflenen yaklaşımda davranacağını garanti etmez, fakat model davranışı içerisinde bulunabilecek ön yargı unsurlarının ve aldattıcı korelasyonların tespit edilmesine yardımcı olabilir (Barredo Arrieta vd., 2020). Model açıklamalarında öznitelikler ve sınıf arasında gerçek dünyada kanıtlanmış ya da sezgisel olarak var olması beklenen ilişki olan *nedenselliğin* olması, ön yargı ve ayrımcı unsurların olmaması modelin karar mantığının güvenilirliği açısından çok önemlidir. Bu sebeplerle, yakın zamanda XAI konusundaki çalışmalara dair eleştiriler ve gelişmeye açık yönler konusunda pek çok akademik çalışma yayınlanmıştır.

Rudin (2019) çalışmasında, kara kutu modellerin bilgi keşfi ve ulaşılabilirlik performans konusunda bir referans olarak sürecin bir parçası olabileceği belirtilmiş, fakat yüksek riskli kararlar için yorumlanabilir modeller kullanılmasının önemi vurgulanmıştır. Çalışmada, gerçek hayattaki uygulamalarda verinin iyileştirilmesi ve çalışılan alan kapsamında anlamlı öznitelikler ile geliştirilen yorumlanabilir modeller ile kara kutu modeller seviyesinde performanslar elde edilebileceğine dair örnekler gösterilmiştir. Bu yaklaşımla, XAI'ın hedeflerinden biri olarak ifade edilen, 'model performansından feragat etmeden açıklanabilirlik' kavramına gerek olmadığı, ayrıca karmaşık kara kutu model açıklamalarının kullanıcının karar sürecinde hata riskleri yarattığı ifade edilmiştir. XAI metotları ile elde edilen model açıklamalarının, insan-YZ iş birliği performansına etkisine dair yakın zamanda yapılan çalışmalar, söz konusu hata risklerini teyit eder niteliktedir.

Bansal vd. (2021) çalışmasında, Amazon Mechanical Turk platformundan dahil edilen katılımcılarla, lokal model açıklamalarının insan-YZ iş birliği ile doğru karar verme performansının değerlendirildiği bir deney yapılmıştır. Doğru karar verme durumunda ödül motivasyonu, göreve dair bilgilendirme ve alıştırma sonrasında gerçekleştirilen deney sonucunda, doğruluğundan bağımsız olarak, açıklamaların katılımcıların YZ kararını kabul etme olasılığını artırdığı tespit edilmiştir. Buçinca vd. (2021) çalışmasında ise kullanıcıların, açıklamaların sadece var olmasını model kararını kabul etme anlamında bir yeterlilik olarak algıladıkları gözlemlenmiştir. Bu durum, yanlış bir karara dair de olsa, açıklamanın dinleyiciler tarafından kararı kabul etmeye sebep olduğunu belirten psikoloji literatürü ile uyumludur (Koehler, 1991).

Zhang, Liao & Bellamy (2020) çalışmasında, açıklamaların kullanıcı üzerinde modele aşırı güvenme veya yetersiz güvenme gibi sonuçlar yarattığı ve Naiseh, Jiang, Ma & Ali (2020) çalışmasında model açıklamalarının kullanıcının modele olan güvenini artırmadığı, aşırı bilgi yüklemesi olarak algılanabildiği belirtilmiştir. Bu durumun altında yatan unsurların değerlendirildiği Naiseh, Cemiloglu, Al Thani, Jiang & Ali (2021) çalışmasında, kullanıcıların model karar mantığını anlamaya çalışmaktan ziyade kendi görev karakteristiklerini yansıtan açıklama beklentileri olduğu tespit edilmiştir. Çözüm olarak ise, açıklamaların sağlandığı arayüzlerin alan uzmanları iş birliği ve kullanıcı odaklı olarak tasarlanması önerilmiştir. Çalışmada ayrıca, bazı kullanıcıların açıklamaları

doğru olarak yorumlamakta zorlandığı ve yanlış kararlar verdikleri, oysa model açıklamaları yerine benzer durumlara dair örnekler görmek istedikleri ifade edilmiştir.

Makine Öğrenmesi modellerinin, özellikle model bağımsız açıklamalarında göz önünde bulundurulması gereken en önemli unsur, bu açıklamaların nedensellikten ziyade algoritmaların veri seti içerisinde sınıf değeri ve öznitelikler arasında bulunduğu ilişkilere dayandığıdır (Molnar vd., 2022). Dolayısı ile, tıp alanı gibi, yüksek riskli karar süreçlerinde model açıklamasında belirtilen ilişkilerin nedenselliğinin sorgulanması önerilmektedir. Bu sebeple, yüksek riskli alanlarda model kararının kabul edilebilir olabilmesi için asıl olan unsurun, açıklanabilirlikten ziyade bu kararın alan bilgisi kapsamında *doğrulanabilir* ya da *itiraz edilebilir* olması gündeme gelmiştir (Sarra, 2020).

YZ model kararlarının itiraz edilebilirliği, AB GDPR, HLEG ‘‘Güvenilir Yapay Zekâ için Etik İlkeler’ ve Avusturalya ‘YZ Etik Çerçevesi’⁴ dokümanlarında da bir gereklilik olarak belirtilmiş bir unsurdur (Lyons, Velloso & Miller, 2021). YZ’nın hukuk ve etik bağlamında ele alınan çalışmalarında itiraz edilebilirlik, sistemin tasarım aşamasında ele alınması gereken, kullanıcılar ve model arasında etkileşim, olası yanlış bir kararın değerlendirilme ve düzeltilme mekanizması olarak tanımlanmıştır (Almada, 2019; Kluttz, Kohli & Mulligan, 2022).

Alfrink, Keller, Kortuem & Doorn (2022) çalışmasında itiraz edilebilir YZ, uygulandığı alan kapsamında doğrulanabilir açıklamaları da içermesi gereken, insan-YZ etkileşim süreçlerinde hesap verilebilirliği güçlendiren bir kavram olarak ifade edilmiştir. Kluttz vd. (2022) çalışmasında, itiraz etme veya doğrulamanın, model kararına dair açıklama ihtiyacına özgü olup, itiraz edilebilirlik kavramı, sistemin kararları sorgulama yeteneği olarak tanımlanmıştır. Yurrita vd. (2023) çalışmasında, şimdiye kadarki itiraz edilebilirlik çalışmalarının henüz çoğunlukla kavramsal düzeyde olduğu, gerçek hayatta uygulanabilmesi için model açıklamalarının veri, öznitelikler ve modelin iş süreçleri içinde nasıl kullanıldığı gibi bilgiler ile desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir.

Oysa, YZ model güvenilirliğini hedefleyen, insan odaklı XAI (HCXAI) (Ehsan vd., 2022; Ehsan & Riedl, 2020), insan odaklı YZ (HCAI) (Ozmen Garibay vd., 2023), kullanıcı odaklılık ve eyleme geçilebilirlik kavramları kapsamındaki çalışmalar (Cavalcante Siebert vd., 2023; Ehsan, Liao, Muller, Riedl & Weisz, 2021; Ehsan, Saha,

⁴ <https://www.industry.gov.au/science-technology-and-innovation/technology/artificial-intelligence>

De Choudhury & Riedl, 2023; Langer vd., 2021; Nicenboim, 2022) aslında itiraz edilebilirlik ile benzer hedefler taşır. İtiraz edilebilirlik, söz konusu kavramları kapsayan daha geniş bir çerçeve olduğu için, bu tez çalışmasında model kararlarının hatalarını fark edebilmeye dair yaklaşım için itiraz edilebilirlik terminolojisi kullanılmıştır.

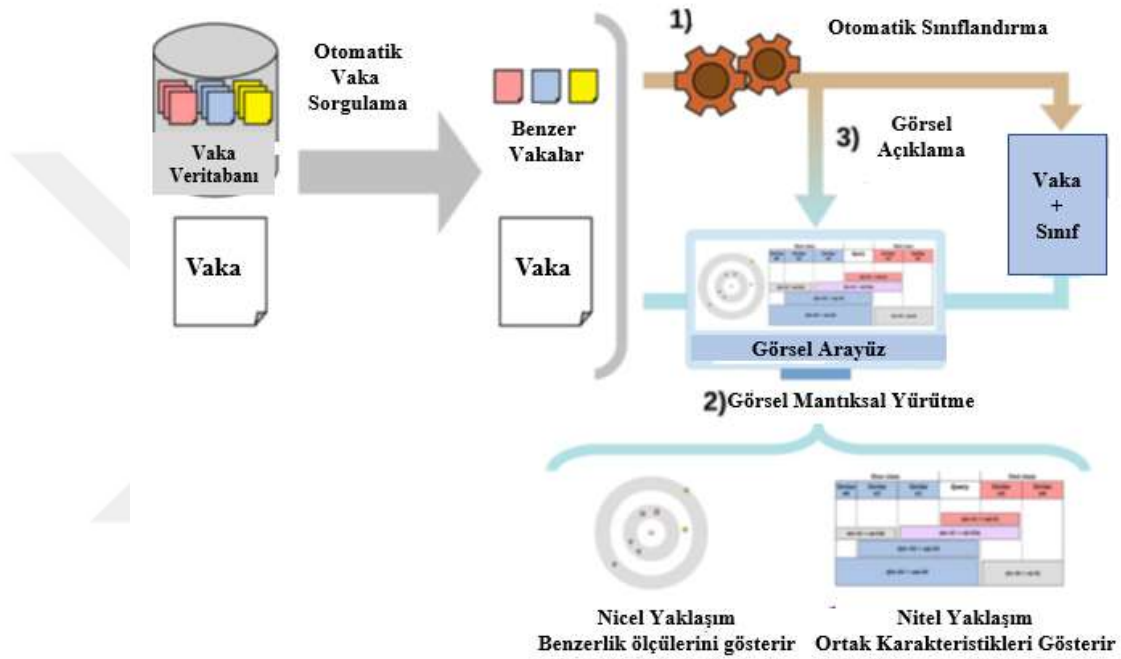
2.3. Tıpta Güvenilir Yapay Zeka

Son yıllarda literatürde makine öğrenmesinin, sağlık verisi üzerindeki örüntüleri keşfetme başarıları konusunda önemli çalışmalar yayınlanmıştır (Esteva vd., 2017; Gulshan vd., 2016; Rajpurkar vd., 2017). Bununla birlikte, bu çalışmalarda kullanılan yüksek performanslı modeller çoğunlukla kara kutu kategorisinde olan; yani karar mantıkları opak ya da kolay anlaşılamayan türde modellerdir. Oysa, ne kadar yüksek performanslı olursa olsun, doktorlar bir algoritmaya dayanan sisteme güvenebilmek için sistem önerisinin klinik uyumluluğunu değerlendirebilmek isterler. Bunun için ise sistemin karar mantığının anlaşılabilir olması gerekir. Bununla birlikte, çok boyutlu sağlık verisi ile eğitilen DT ve LR gibi karar mantığı saydam olan algoritmaların da hesaplama karmaşıklıkları dolayısı ile klinik ortamda uygulanabilirlikleri kolay değildir.

Yakın zamanda tıp alanındaki çalışmalarda da veri seti içindeki hastalık ile nedensel olmayan ilişkilerden kaynaklanan dikkat çekici hatalara rastlanmıştır. Yüksek zatürre riskli hastaları belirlemek üzere eğitilmiş bir model ile, astım hastaları gerçek klinik duruma aykırı olarak düşük riskli olarak sınıflandırılmıştır (Caruana vd., 2015). Bunun sebebi ise, sahadan elde edilmiş vakalar ile oluşturulmuş veri setinde, acil servis ünitesine başvuran astım hastalarının yüksek zatürre riskleri dolayısı ile ayakta tedavi yerine doğrudan yoğun bakım ünitesine yatırılması ve uygulanan agresif tedavi sonrasında bu hastalarda hiç ölüm gerçekleşmemiş olmasıdır. Bir başka çalışmada, melanoma tanısı için geliştirilmiş bir modelin, cilt leke şekil ve renklerinden ziyade, daha önce geçirilmiş operasyonlardan sonra cilt üzerinde kalmış olan cerrahi izlerini baz alarak, YP ağırlıklı hatalı kararlar verdiği tespit edilmiştir (Winkler vd., 2019). Bu tür hataların önlenmesi tıp alanındaki '*önce zarar verme*' ilkesine uyum için çok önemlidir.

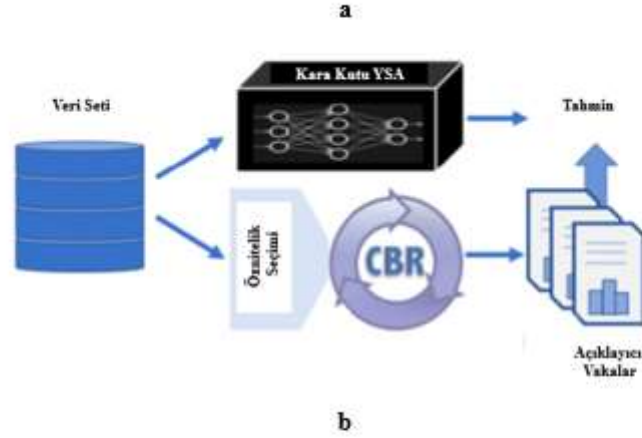
Tonekaboni, Joshi, Mccradden & Goldenberg (2019) çalışmasında, bir model kararını değerlendirip, güvenle son kararı kendilerinin verebilmeleri için doktorların XAI'dan beklentilerine dair bir anket araştırması yapılmıştır. Bu anket sonuçlarından, doktorların açıklanabilirlikten öncelikli beklentilerinin, klinik karar verme konusunda

Lamy, Sekar, Guezennec, Bouaud & Séroussi (2019) çalışmasında, göğüs kanseri tanısı için açıklanabilir YZ olarak bir CBR sistemi önerilmiştir. Bu sistemde vaka veri tabanından benzerlik bazlı sorgulama, örneklerin benzerliğinin nicel olarak polar çok boyutlu ölçeklendirme (MDS), nitel olarak ise vaka ve benzerlerinin önemli karakteristiklerinin sunumuna dayanan gökkuşağı kutuları (Lamy & Tsopra, 2017) tasarlanarak, benzerlik bazlı doğrulanabilirlik imkanı sağlanmıştır (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. CBR yaklaşımının genel yapısı (Lamy vd., 2019)

Kara kutu modellerin yorumlanabilir bir modelle desteklenerek açıklanmasında benzerler ile açıklama ve model kararını doğrulama ihtiyacına istinaden, özellikle NN modelleri ile CBR metodu eşleştirilmesi pek çok çalışmada kullanılmıştır (Keane & Kenny, 2019). Vasquez-Morales vd. (2019) tarafından yapılan çalışmada da bir NN modeli, öznelilik setinin anlamlı ve ayırıcı olanlarının seçilmesi ve CBR sisteminde kullanılması ile açıklanmıştır (Şekil 2.16).

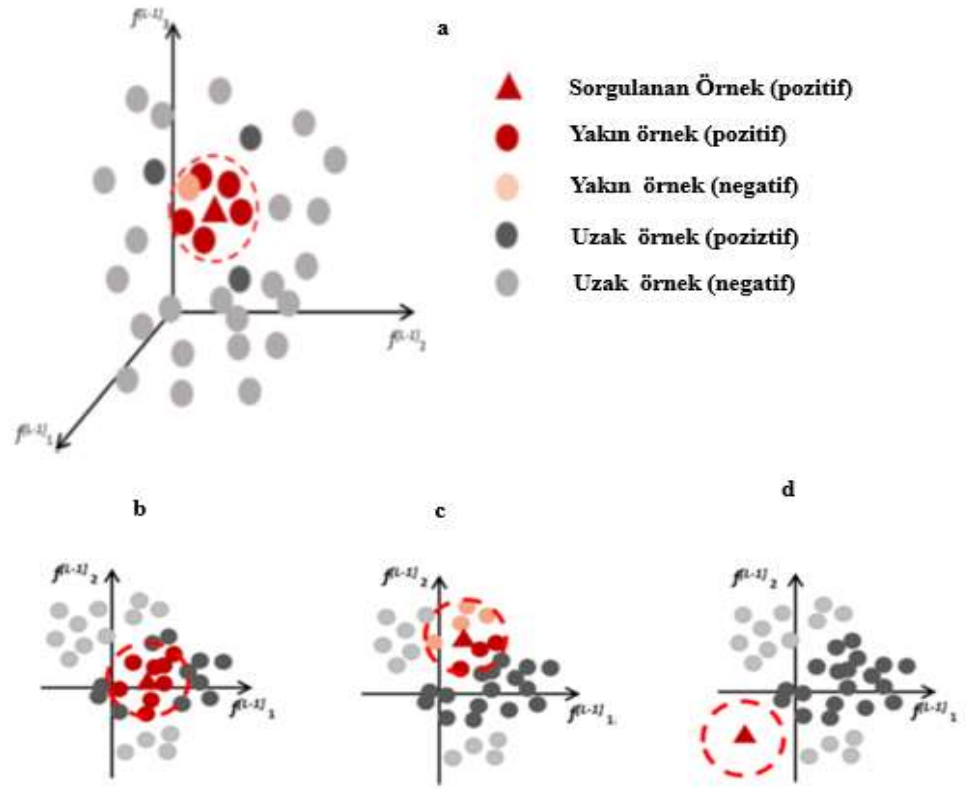


	Yaş	E119	M255	N390	I10X	J449	M542	E109	R104	R51X	I839	R520	H400	M791	M545	CKD
Örnek	2727	67	0.0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	3.0	7.0	0.0	1.0	5.0	0.0	4.0	1
Komşu 1	6837	66	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.0	0.0	0.0	6.0	0.0	2.0	1
Komşu 2	24540	70	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	2.0	1.0	0.0	6.0	0.0	4.0	1
Komşu 3	5855	69	0.0	1.0	6.0	13.0	0.0	0.0	1.0	5.0	0.0	0.0	7.0	1.0	0.0	1

Şekil 2.16. a) NN-CBR İkiz Sistemi b) Örnek Bazlı Açıklama örneği (Vasquez-Morales vd., 2019)

Baselli, Codari & Sardanelli (2020) tarafından yapılan çalışmada, radyoloji alanı için geliştirilen modellerin saydamlığı için önerilmiş fakat, tüm kara kutu modeller için uygulanabilecek kavramsal bir yaklaşım vurgulanmıştır. Yaklaşımın ana fikri, belli bir örnek için model tahminin doğrulanabilmesi için, örneğe yakın aynı ve farklı sınıf değerleri ile etiketlenmiş örneklerin öznitelik uzayında incelenmesidir (Şekil 2.17a). Böylece, söz konusu örnek:

- Aynı sınıftaki diğer örnekler ile yakınlığı durumunda model tahmini yüksek güvenle onaylanabilecek (Şekil 2.17b),
- Farklı sınıftaki diğer örnekler ile yakınlığı durumunda model tahminin güvenilirliği sorgulanabilecek (Şekil 2.17c),
- Yakın bölgede örneklerin olmamaları ya da az olmaları durumunda model tahminin güvenle doğrulanması mümkün olmayacaktır (Şekil 2.17d).



Şekil 2.17. Öznitelik uzayında sorgulanan örneğin yakın bölgesindeki (kırmızı kesik çizgili çember) aynı ve farklı sınıftaki örnekler ile yakınlıkları (Baselli vd., 2020)

Bu çalışmaların ortak özelliği, benzerlik bazlı karar destek yaklaşımını benimsemeleridir. Aslında bu metot, çok boyutlu verinin analizini gerektirdiği için bilişsel olarak kullanımı zor bir metottur. Dolayısı ile genel olarak son kullanıcılar ve özellikle yoğun bakım bölümlerinde çalışan doktorlar için çok da tercih edilmez (Tonekaboni vd., 2019). Lamy vd. (2019), Vasquez-Morales vd. (2019) ve Xie vd. (2020) çalışmalarında bağlamsallaştırma, görselleştirme, MDS ve önemli özniteliklere odaklanarak boyut sayısının azaltılması ile yüksek boyuta dair zorluğun üstesinden gelmek hedeflenmiştir.

Yakın zamanda yapılan çeşitli çalışmalarda, öznitelik uzayı içinde belli bir benzerlik bazında örneklerin birbirlerine yakın olduğu alt uzaya dair gizli uzay⁵ terimi kullanılmıştır. Medikal görüntü için geliştirilen derin öğrenme metotlarında, çıkıntı

⁵ https://en.wikipedia.org/wiki/Latent_space

haritaları ve kodlayıcı-kod çözücü mimari gibi modeller ile gizli uzay analizlerine dayanan çeşitli açıklanabilirlik çalışmaları yapılmıştır (Biffi vd., 2018; Metta, Guidotti, Yin, Gallinari & Rinzivillo, 2021; Yang, Ye & Xia, 2022).

Literatürde tıp alanında yapılmış, açıklanabilirlik çalışmalarının değerlendirilmesinde, tablosal veri ile yapılmış pek çok açıklanabilirlik çalışmaları olmakla birlikte, açıklamaların değerlendirilmesi aşamasının söz konusu çalışmalarda yeterince ele alınmamış olduğu ifade edilmiştir (Di Martino & Delmastro, 2022). Oysa, daha önce belirtildiği üzere, açıklamalar ve klinik alan bilgileri ile model kararının onaylanabilmesi doktorların YZ sistemlerini benimsemeleri ve etkin kullanabilmeleri için vazgeçilmez bir unsurdur.

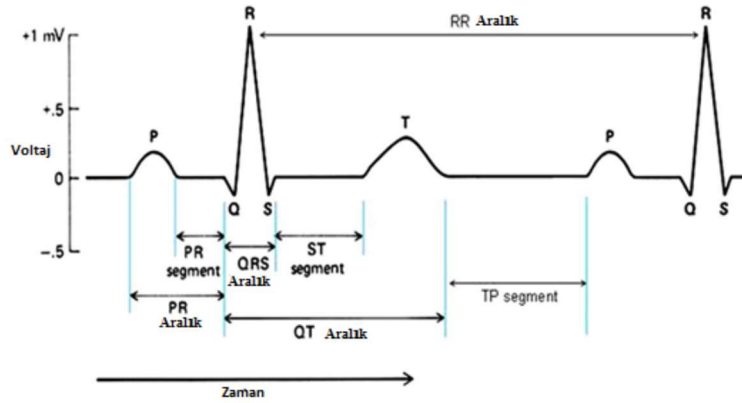


BÖLÜM 3

3 HRV Tabanlı GBS ve NEK tanı çalışmaları

3.1. Kalp Atım Hızı Değişkenliği (HRV)

Kalp kasının ve sinirsel iletim sisteminin çalışmasını incelemek üzere kalpte meydana gelen elektriksel faaliyetin kaydedilmesi ile elde edilen grafiğe elektrokardiyogram (EKG) denir⁶. Bu grafiğin analizi, başta kalp olmakla birlikte, pek çok hastalığa tanı konulması için etkili bir yöntemdir. Şekil 3.1, EKG işaretinin genel yapısını ve segmentlerini göstermektedir.

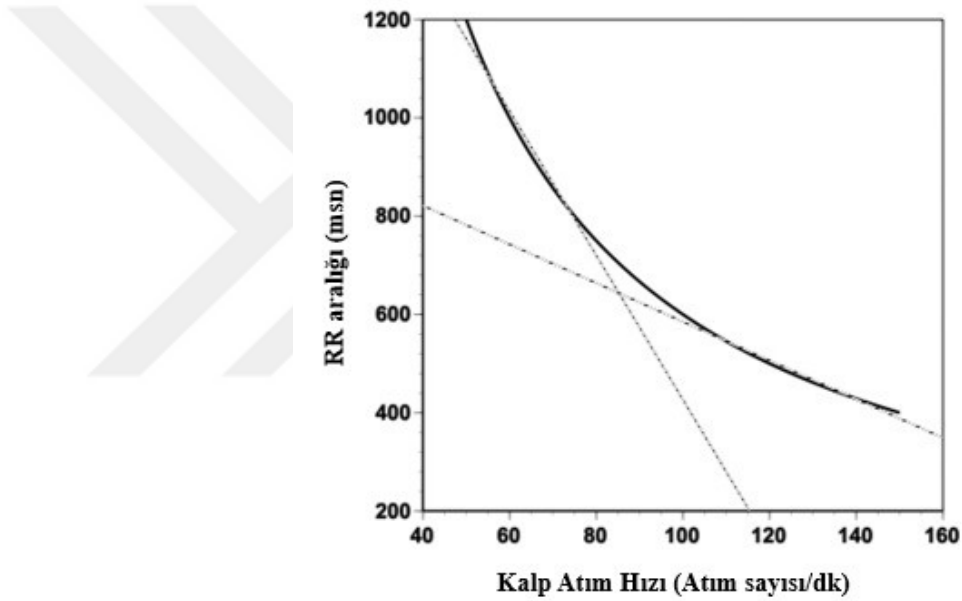


Şekil 3.1. EKG işareti aralık ve segmentleri (Rasim Çekik, 2015)

⁶ <https://tr.wikipedia.org/wiki/Elektrokardiyografi>

Kalp atım hızı veya iki ardışık kalp atım sinyalinin tepe noktaları arasındaki RR aralığı değişim hızı olan HRV, insan vücudundaki Otonomik Sinir Sistemi (OSS)'nin durumunu gösteren önemli bir ölçüdür. HRV'nin optimum düzeyde olması sağlık ve düşük stres göstergesi olup, hastalık durumunda bu düzeylerde düşüş söz konusudur (Billman, 2011).

Kalp atım hızı, dakikadaki kalp atım sayısı (HR) veya milisaniye (msn) olarak RR aralığı olarak ifade edilebilir. RR aralığı ve HR hiperbolik olarak ilişkilidir ($HR * RR \text{ aralığı} = 6000$) (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. RR aralığı ve HR arasındaki matematiksel ilişki (Goldberger, Johnson, Subacius, Ng & Greenland, 2014)

Bu hiperbolik ilişki sebebiyle, HRV'nin hesaplanmasında RR aralığı ölçüsünün kullanımının daha uygun olduğu belirtilmekle beraber (Draghici & Taylor, 2016), bazı çalışmalarda belli HR bölgelerinin (100-150) lineere yakın ilişki göstermesi sebebi ile çalışma verisi ve amacı uygunluğu doğrultusunda HR ve RR aralığı ölçütlerinin birbirinin yerine kullanılabilir olduğu belirtilmiştir (Goldberger vd., 2014).

HRV'nin RR aralık değerleri ile hesaplanmasında zaman, frekans ve lineer olmayan bölge metrikleri kullanılır. Zaman bölgesi metrikleri ardışık HR veya RR aralık

değerlerinin değişkenliğini ölçeklendirmek için kullanılır. Bu bölge metriklerinden bazıları RR aralık standart sapması (SDRR), ardışık RR aralık farklarının kare kökü (RMSSD) ve HRV üçgensel indisidir (HRV triangular index). Avrupa Kardiyoloji Topluluğu ve Kuzey Amerika Ritim Düzenleme ve Elektrofizyoloji Toplulukları 1996 yılında RR aralık serileri için aşırı-düşük-frekans (ULF), çok-düşük-frekans (VLF) ve düşük frekans (LF) ve yüksek frekans (HF) bantlarını tanımlamışlardır. Frekans bölge metrikleri, serinin söz konusu bantlardaki dağılımı doğrultusunda otonomik sinir sisteminin değerlendirilmesini sağlar. Lineer olmayan bölge metrikleri ise zaman serilerinin tahmin edilemezliğini ve karmaşıklığını ölçeklendirmeye imkân sağlar. Bu bölge metriklerinden bazıları Poincare çizimindeki elipsin genişliği (SD1), Poincare çizimindeki elipsin uzunluğu (SD2), yaklaşık Entropi (ApEn), örnek entropi (SampEn), kısa ve uzun dönem trendsizleştirilmiş salınım analizleridir (DFA $\alpha 1$, DFA $\alpha 2$) (Shaffer & Ginsberg, 2017).

3.2. Prematüre Yenidoğanlarda Otonomik Sinir Sistemi, GBS ve NEK

Doğum öncesi bir bebeğin OSS'nin yeterli gelişimi için anne karnında 37 haftaya ihtiyacı vardır (Cardoso, Silva & Guimarães, 2017). Prematüre bebeklerin, HRV'leri bu sistemdeki zayıflık dolayısı ile hastalık durumundan bağımsız olarak düşüktür (Mulkey vd., 2018). Doğum haftası, ağırlık ve postnatal gün artışı ile beraber HRV artmaktadır (Fyfe vd., 2015; Stålhammar vd., 2021). Bu süreçte OSS zayıflığı, prematüre bebeklerin çevresel değişimlere uyum sağlamasını zorlaştırmakta, enfeksiyon ile karşılaşma gibi durumlarda ise normalden çok daha ciddi hastalık ve ölüm riskine sebep olmaktadır (Chiera vd., 2020).

GBS, doğumdan üç gün sonrasında, prematüre bebeklerin bağışıklık sisteminin enfeksiyona cevabının tetiklediği bir çoklu organ komplikasyonudur (Shane & Stoll, 2014). Klinik belirtiler ancak hastalık ciddi bir seviyeye ulaştıktan sonra ortaya çıkar (Stoll vd., 2002). Bu belirtilerin fark edilmesi sonrasında alınan kan, kültür testine gönderilir ve hemen tedaviye başlanır. Ancak, sonuçların çıkması bir günü bulabilmekte ve bu testlerde çoğunlukla hatalara rastlanmaktadır.

NEK, YYBÜ'lerinde çok sık karşılaşılan, cerrahi tedavi gerektirecek boyutlara ulaşması durumunda prematüre bebeklerde %60'a varan ölüm riski taşıyan bir bağırsak hastalığıdır (Blakely vd., 2005; Kuzma-O'Reilly vd., 2003). Aniden gelişen klinik

belirtiler sonrasında laboratuvar testleri ve batin radyografisi ile NEK'in teyit edilmesi surecinde hastalik olume sonuclanabilecek ilerleme riski tasimaktadir (Sharma & Hudak, 2013).

3.3. Tanı Çalışmaları

Yakın zamanda HRV analizine dayanarak yapılan istatistiksel ve makine öğrenmesi tabanlı çalışmalar, daha klinik belirtiler ortaya çıkmadan bu hastalıkların fark edilebileceğini göstermiştir.

Bu alanda Amerika Virginia Üniversitesi'nde başlayan çalışmalar günümüze kadar yoğunlukla devam etmiş olup, tanı konusunda önemli bulgular elde edilmiştir. Bu araştırma grubunun çalışmaları doğrultusunda Medical Predictive Science Corporation (MPSC; Charlottesville, Virginia) firmasına ait olan, FDA onaylı Hero (Heart Rate Observation)⁷ monitör ürünü geliştirilmiştir. Bu sistem kullanılarak 9 farklı YYBÜ'deki ÇDDA (Çok Düşük Doğum Ağırlıklı)⁸ 3003 bebek iki gruba ayrılarak bir randomize kontrollü klinik çalışma yapılmıştır. Çalışmada Hero monitörün kullanıldığı grupta ölüm oranı %10,2'den %8,1'e düşmüştür (Moorman, vd., 2011). Çalışmaların ilk başlangıcından, randomize kontrollü klinik çalışmaya giden ve sonrasında başka bir çalışma grubunu Hero Monitörün etkinliğini değerlendirdiği süreçlerin detayları Bölüm 3.3.1.'de anlatılacaktır.

Konu ile kapsamlı çalışma yapan bir başka grup Fransa merkezlidir. Rennes Üniversitesinde başlayan ilk çalışmalar sonrasında, 4 ülkeden (Fransa, İrlanda, Finlandiya, Portekiz), 7 ortağın dahil olduğu AB Horizon 2020 Araştırma ve Yenilik programı tarafından fonlanan Digi-NewB⁹ projesi hayata geçirilmiştir. Çalışma 6 üniversite hastanesi YYBÜ'de uygulanmış ve toplanan veriler Fransa'daki batı Pediatrik Araştırma Ağı HUGOPEREN'de toplanmıştır. Proje kapsamında yenidoğanlardan kalp ve solunum izleme, klinik gözlem ve bebeklerin hareketlilik video kayıtları toplanmış ve analiz edilmiştir.

Diğer çalışma grupları ise Hollanda Eindhoven Teknoloji Üniversitesi ve İsveç Karolinska Enstitüsü merkezlidirler. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (TÜTF) Çocuk

⁷ <https://www.heroscore.com/>

⁸ ÇDDA: <1500 gr

⁹ <https://www.digi-newb.eu/>

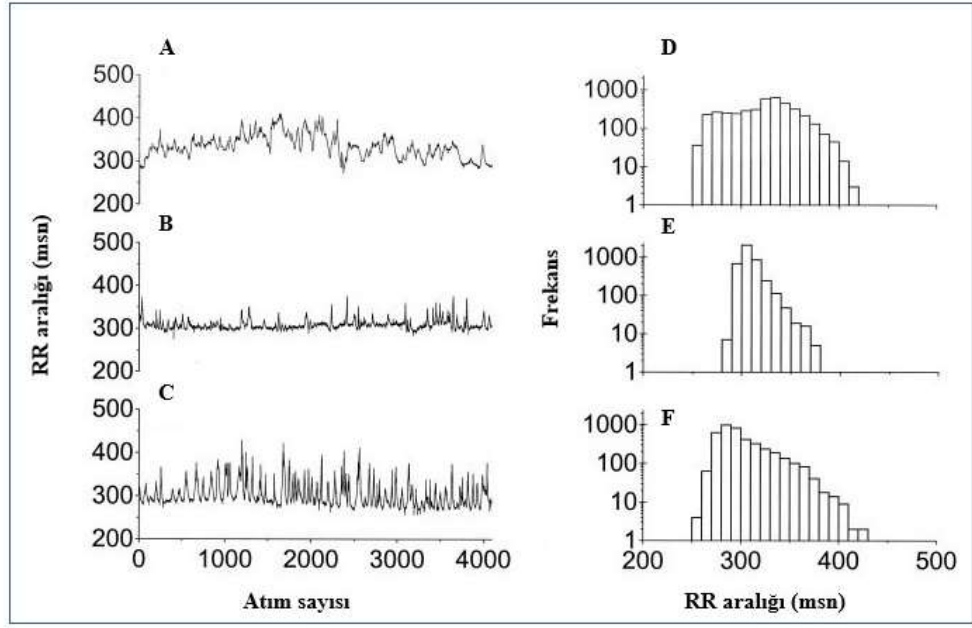
Sağlığı ve Hastalıkları ve Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalları olarak Türkiye’de bu alandaki çalışmalar bu tez çalışması kapsamında başlamış olup, ülkemizde henüz bu alanda çalışma yapan başka bir grup yoktur.

Hero monitör çalışmalarından sonra Amerika’da ve diğer ülkelerdeki gruplar tarafından yapılan, ileri derecede prematüre ve ÇDDA yenidoğanlar ile yapılmış makine öğrenmesi tabanlı GBS ve NEK tanı çalışmaları Bölüm 3.3.2.’de anlatılacaktır.

3.3.1. HeRO Monitör

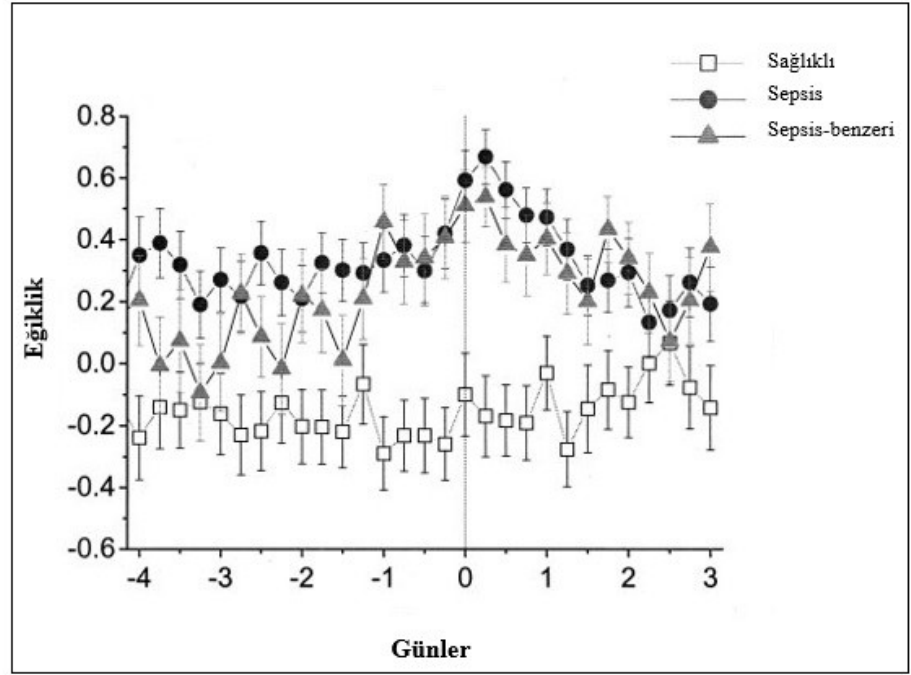
HRV bazlı GBS ve NEK tanı konusunda ön plana çıkan ilk çalışma, doğum sürecinde anne karnındaki bebeklerin sıkıntılarını ifade eden fetal distres ve yeni doğan bebeklerin ağır hastalık durumlarında görülen normal dışı kalp atım karakteristiklerinin, GBS’nin klinik belirtileri öncesinde de söz konusu olabileceği hipotezine dayanarak yapılmıştır (Griffin & Moorman, 2001). Bu çalışmada, EKG sinyalinin RR aralıkları elde edilmiş, 4096 kalp atım süreci (yaklaşık 25 dakika) bir epok kabul edilerek, her bir epoktaki RR aralığı değerlerinden oluşan seriler analiz edilmiştir. Analiz sonucunda, sepsis semptomlarının görülmesinden 24 saat öncesine kadar varabilen zaman diliminde, serideki RR aralık değerlerinin orta hat değişkenliğinin azalması ve kısa süreli yavaşlamalar tespit edilmiştir. Bu durumun tespit ve ölçeklendirilmesi için RR aralık histogramlarının eğikliği analiz edilmiştir.

Şekil 3.3a, kan kültüründe sepsis teşhis edilmiş bir bebeğin, kan testi için örnek alınmasından 6 gün önceki (sağlıklı iken) 4096 kalp atım RR aralık zaman serisini gösteren normal bir HR örüntüsüdür. Şekil 3.3b ve c aynı bebeğin sepsis şüphesi ile test için kan kültürü alınmasından 3 ve 6 saat öncesindeki normal dışı RR aralıklarını göstermektedir. Şekil 3.3b ve c grafiklerinde orta hat değişkenliğinde azalma ve kısa süreli HR yavaşlamalarını temsil eden yukarı doğru sivri sapmalar görülmektedir. Söz konusu çalışmada bu normal dışı durumu belirlemek için RR aralıklarının frekans histogramları analiz edilmiş, bu yavaşlamalar esnasındaki uzun RR aralıklarının histogramlarda asimetriye sebep olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 3.3e,f).



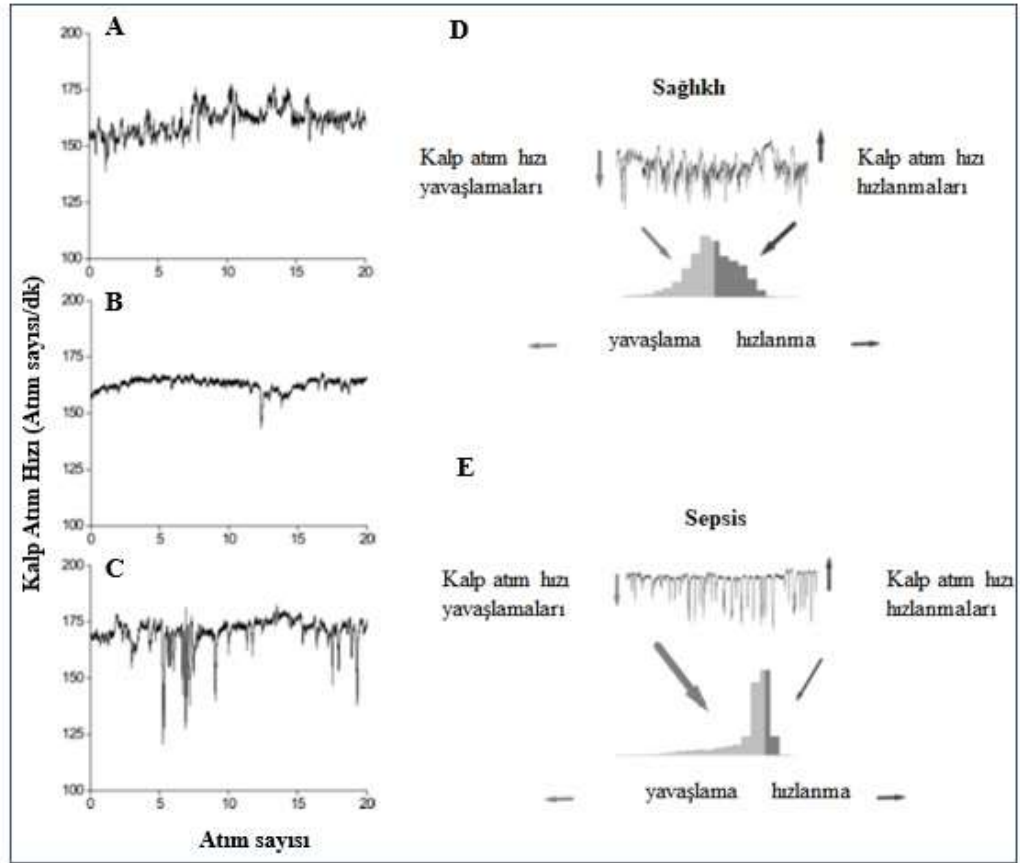
Şekil 3.3. Hastalık teşhisinden 6 gün, 6 saat ve 3 saat öncesi RR aralığı zaman serileri (a-c) ve her bir zaman serisinin frekans histogramı (d-f) (Griffin & Moorman, 2001)

İlgili çalışmada ayrıca, 6 saat boyunca her bir 4096 kalp atım serisinin histogram eğikliklerinin medyanı alınarak eğiklik değerinin değişim takibi yapılmıştır. Şekil 3.4’de ani kötüleşme 0. gün olarak işaretlenmek suretiyle, 3 grup hasta için eğiklik değerlerin zaman içinde değişimi gösterilmektedir.



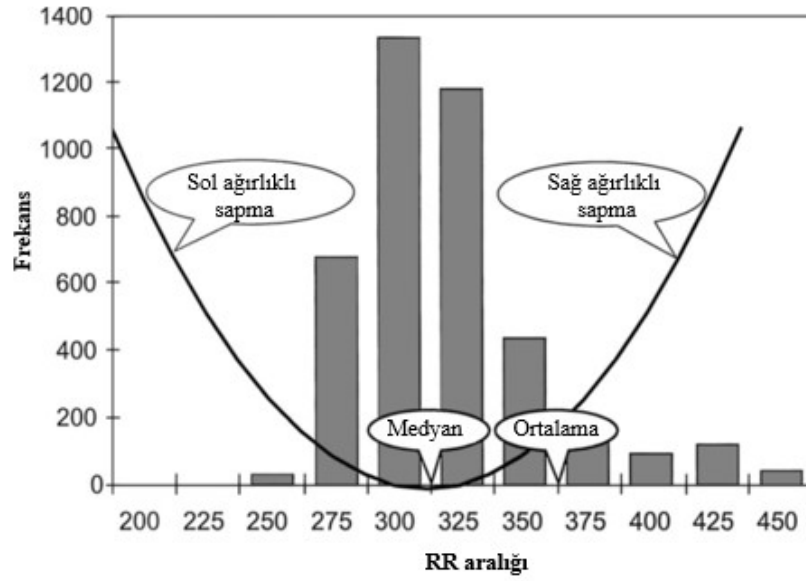
Şekil 3.4. Sağlıklı, Sepsis ve Sepsis-benzeri hastalığı olan bebeklerin RR aralığı frekans histogram eğiklik değerlerinin değişimi (Griffin & Moorman, 2001)

Şekil 3.5'te görüldüğü üzere, aynı analizin RR aralığı yerine dakikadaki kalp atım sayısı değerleri ile yapılması durumunda, zaman serisi histogramında sola doğru eğikliğe sebep olmaktadır (Fairchild & O'Shea, 2010).



Şekil 3.5. Hastalık sürecinde HR zaman serisi ve frekans histogram örüntülerinin değişimi (Fairchild & O'Shea, 2010).

RR aralığı histogramının analizinde, ilk çalışmalarda histogramdaki her bir veri noktasının ortalama değer ile farkına dayanan *eğiklik* ölçüsü kullanılmıştır. Asimetrik dağılımın merkezini daha kesin göstermesi sebebi ile, daha sonraki çalışmalarda ortalama değer yerine medyan değerinin kullanıldığı *örnek asimetri* ölçüsü ön plana çıkmıştır (Kovatchev vd., 2003). Şekil 3.6'da görüldüğü üzere, sol tarafta daha kısa ve sağ tarafta daha uzun kuyruk olan pozitif eğiklikteki bir dağılım için, medyandan daha büyük değerde olan ortalama değer, dağılımın merkezini tam olarak temsil etmemektedir. Bu şekildeki parabolün sol ve sağ taraftaki kolları medyan bazında HR hızlanma ve yavaşlamaları temsil etmektedir.



Şekil 3.6. Sol tarafta daha kısa ve sağ tarafta daha uzun kuyruk olan pozitif eğiklikteki bir dağılım. Medyandan daha büyük bir ortalama (Kovatchev vd., 2003).

Pincus, Gladstone & Ehrenkranz (1991) ve Pincus & Viscarello (1992) çalışmalarında fetus ve yenidoğan bebeklerin HR kayıtlarının yaklaşık entropisi (ApEn) analiz edilmiş ve hastalık durumunda azaldığı gözlemlenmiştir. Dolayısı ile ApEn HR'nı kontrol eden fizyolojik süreçlerin karmaşıklığını temsil eden bir ölçü olarak yorumlanmıştır. Lake, Richman, Griffin & Moorman (2002) tarafından yapılan çalışmada, ApEn ölçütünün hesaplanma yaklaşımından yola çıkarak, eksik ölçüm değerlerini tolere edebilen ve zaman serilerinin düzenliliğine dair daha güvenilir sonuçlar veren iyileştirmeler yapılarak, örnek entropi (SampEn) ölçüsü geliştirilmiştir. Bu ölçüt kullanılarak Virginia Üniversitesi YYBÜ'deki 89 bebek ile yapılan analiz çalışmasında, 21 sepsis ve sepsis benzeri hastalık epizotları öncesi SampEn ölçüsünde azalma gözlemlenmiştir. RR aralığı zaman serilerindeki kalp atım hızı yavaşlamalarını temsil eden sivri çıkıntılar ve histogram eğikliği azalması gibi, SampEn azalmasının da HRV'de azalmalarını temsil ettiği belirtilmiştir (Lake vd., 2002).

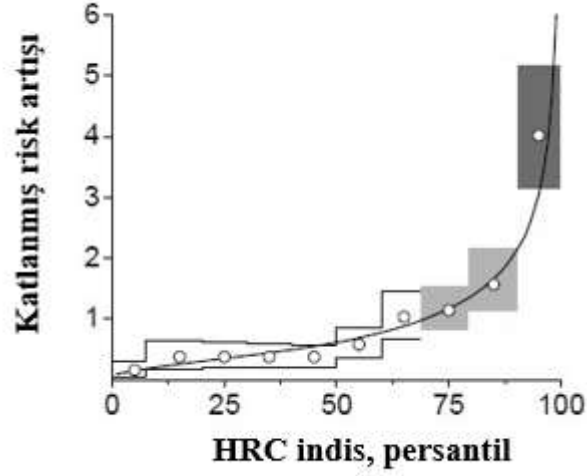
Griffin vd. (2003) çalışmasında, Virginia Üniversitesi YYBÜ'de 7 günden daha uzun süre kalmış olan 316 yenidoğan bebeğin kalp atım karakteristikleri analiz edilmiştir. Klinik olarak ani kötüleşmeleri ve sonrasında doktorların kan kültürü alıp, antibiyotik tedavisine başlamasına sebep olan sepsis ve sepsis benzeri hastalık epizotlarındaki 4096-

kalp atımı RR aralık zaman serilerinin standart sapma, SampEn and örnek asimetri değerleri ve bir tahminsel istatistik modeli ile kalp atım karakteristikleri (HRC) indisi geliştirilmiştir. Bu indis daha sonra Wake Forest Üniversitesinde YYBÜ'ndeki 317 bebek ile doğrulanmıştır. Söz konusu çalışmada, ilk grupta 101 bebekte 155; ikinci grupta ise 93 bebekte 118 sepsis ve sepsis benzeri hastalık epizodu değerlendirilmiştir. Doğrulama grubu olan ikinci gruptaki hastalık epizotları HRC indis ile yüksek ilişkili bulunmuştur (ROC: 0.75, $p < 0.001$).

Griffin vd. (2005) tarafından yapılan çalışmada, Virginia ve Wake Forest üniversitelerindeki YYBÜ'lerinde yatan 1022 bebekte artmış sepsis, idrar yolu enfeksiyonu ve ölüm riski analiz edilmiştir. Sürekli bir değer olan HRC indisinin klinikte kullanımının kolaylaştırılması için, model değerleri kapsamında 3 risk seviyesi tanımlanmıştır. Populasyon bazında %70 en düşük HRC değerleri, takip eden 24 saatte düşük hastalık olasılığına karşılık gelen 1 ve daha az risk seviyesi; %70 ile %90 arasındaki ortalama ve daha altı değerler orta seviye, 1 ve 2 kat görece risk artışı; en yüksek %90'lık dilimin üzerindeki değerler ise 2 veya daha fazla katta, artmış risk olarak tanımlanmıştır. RR aralık zaman serilerinden elde edilen standart sapma (SD), örnek asimetri ve SampEn değerlerinin HRC indis formülünde sırasıyla X, Y ve Z değerlerinde kullanılarak çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile β katsayıları hesaplanmıştır.

$$\text{HRC index} = (1 + \exp (\beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 Y + \beta_3 Z))^{-1} \quad (3.1)$$

Şekil 3.7'de çizgi, çok değişkenli LR model sonucunu, noktalar ise karşılaşılan vaka oranlarını göstermektedir. Grafikteki koyu renkli kutular %95 güven aralığındaki orta ve yüksek riskli hastalara karşılık gelmektedir.



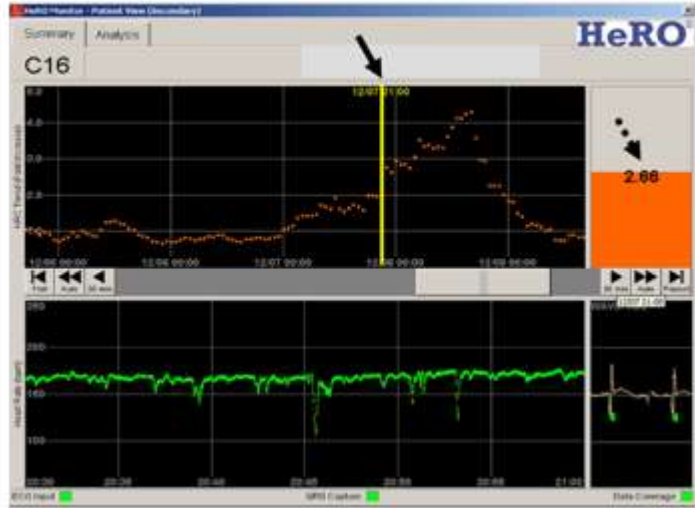
Şekil 3.7. Tahmin edilen yenidoğan sepsis, üriner sistem hastalığı ve ölüm oranları. Çizgi çok değişkenli LR model sonucunu, noktalar ise karşılaşılan vaka oranlarını göstermektedir (Griffin vd., 2005).

HRC indisi konusunda yapılan çalışmalara dayanarak geliştirilmiş HeRO monitör ürünü 2003 yılında FDA onayı almıştır. Cihaz YYBÜ monitörlerinden alınmış EKG verisini işleyerek, hastanın takip eden 24 saat içinde sepsis ile bağlantılı klinik kötüleşme riskindeki katlanmış artışı olan HeRO skorunu saatlik olarak gösterir (Fairchild & Aschner, 2012). Şekil 3.8'de cihazın ekranının üst kısmında bu skorun 5 günlük trendi ve alt kısmında ise geçmiş 30 dakika süresindeki HR trendi gösterilmektedir. Şekil 3.8a'da normal (sağlıklı) bir hastanın HRC'lerine karşılık düşen HeRO skoru (0.42, düşük sepsis riski) ve dengeli hızlanma ve yavaşlamaların olduğu geçmiş 30 dakikalık HR grafiği görülmektedir. Şekil 3.8b'de ise, sarı çizgi ile işaretlenmiş zaman için olağan dışı HRC'lerine karşı düşen HeRO skoru (2.66) ve bu zaman aralığındaki 30 dakikalık HR grafiğindeki azalmış hızlanmalar ve kısa süreli yavaşlamalar görülmektedir.

a



b



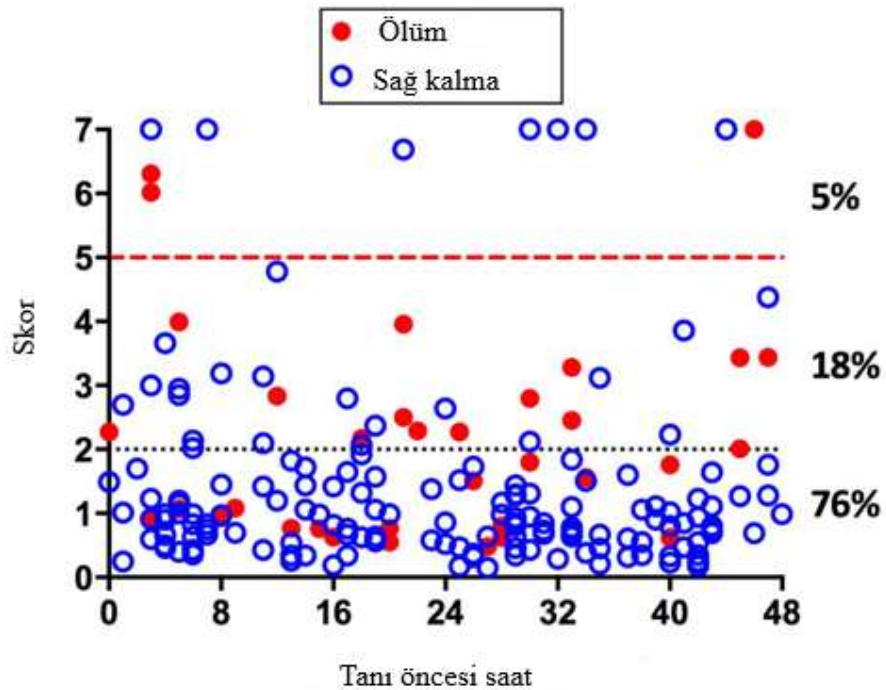
Şekil 3.8. HeRO Monitör ekranında a) Normal (sağlıklı) HRC verisi, b) Olağan dışı HRC verisinin gösterimleri (Fairchild & Aschner, 2012).

Nisan 2004 ile Mayıs 2010 tarihleri arasında 9 YYBÜ’ndeki ÇDDA (<1500 g) ve 33 doğum haftasından daha küçük bebeklerin rastgele seçilmesi ile elde edilen çalışma ve kontrol gruplarının, HeRO monitör izlemi ile bir randomize kontrollü klinik çalışma yapılmıştır (Moorman vd., 2011). Bu klinik çalışmada, doktor ve hemşirelere çalışma grubundaki bebeklerin HeRO skorları gösterilmiş, kontrol grubundakilerin monitör sonuçları ise gösterilmemiş, fakat kaydedilmiştir. Klinik çalışmanın sonunda ölüm oranı

kontrol grubundaki bebeklerde %10.2, çalışma grubundakilerde ise %8.1 olarak tespit edilmiştir (Moorman, vd., 2011).

GBS ve NEK hastalıklarında klinik kötüleşme süreçlerinin benzerliğine istinaden, 34 doğum haftasından küçük 88 bebeğin HeRO monitör ile izlemiyle yapılan bir başka klinik çalışmada ise NEK tanısı öncesinde de olağan dışı HRC tablosu gözlemlenmiştir (Stone vd., 2013).

HeRO monitör cihazının geliştirilmesi ve etkinliğine dair randomize kontrollü klinik çalışmayı yapan Virginia Üniversitesindeki araştırmacılar dışında, bir başka araştırma grubu cihazı YYBÜ’de 3 yıl boyunca kullanarak, etkinliğini retrospektif bir çalışma olarak değerlendirmiştir (Coggins vd., 2016). Bu çalışmaya dair, Şekil 3.9’da pozitif kültürden 48 saat öncesinde gözlemlenen 187 skoru, görülme zamanı ve bu hastaların ölüm ve sağ kalım durumları görülmektedir. Söz konusu vakaların büyük bir kısmında bu zaman dilimi içinde 2’den küçük skorlar görülmektedir.



Şekil 3.9. Pozitif kültürde önceki 48 saat süresinde gözlenen 187 skor (Coggins vd., 2016).

Bu çalışma süresince, tanıdan önceki 48 saat içinde GBS görülen hastalarda %11'inde en az bir 5'ten büyük skor ve %37'sinde 2'den büyük skorlar gözlenmiş olup; nadir olarak 5'ten büyük skorların görüldüğü hastaların %91'nde ve 2'den büyük skorların görüldüğü hastaların %95'inde herhangi bir enfeksiyona rastlanmadığı, dolayısı ile HeRO skorun enfeksiyonu tespit etme konusundaki etkinliğinin kısıtlı olduğu sonucuna varılmıştır.

HeRO monitör ile yapılan randomize kontrollü klinik çalışmanın 18-22 ay sonrasında nörogelişimsel takip değerlendirmesi yapılmıştır. Doktorlar ile HeRO skorların paylaşıldığı çalışma grubundaki aşırı düşük doğum ağırlıklı (<1000g) bebeklerde, kontrol grubuna kıyasla daha fazla nörogelişimsel problemlere rastlanmıştır. Bu problemlerden biri olan sağırılık, çalışma grubundaki bebeklerde kontrol grubundakilerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (King, Carlo, O'Shea & Schelonka, 2021).

3.3.2. Makine Öğrenmesi Tabanlı Tanı çalışmaları

GBS ve NEK tanısı konusunda yapılan ilk çalışmalarda, yaşamsal belirteç izlem verilerinden türetilen özniteliklerin etkinliğinin istatistiksel olarak anlamlılığına odaklanılmıştır. HeRO skorun geliştirilmesi süreci ve sonrasında ise, veri bazında hastalık tahmin ve tanısını mümkün kılan makine öğrenmesi modellerinin geliştirilmesine dair pek çok çalışma yapılmıştır.

3.3.2.1. Amerika Merkezli Çalışmalar

Xiao, Griffin, Lake & Moorman (2010) çalışmasında, 7 günden daha büyük 676 bebeğin 326'sının verisi eğitim seti olarak alınmıştır. GBS epizodu pozitif kan kültürü alımının 6 saat öncesinde başlayan 24 saatlik zaman dilimi olarak kabul edilmiştir. HRC indisi (Griffin vd., 2005), doğum ağırlığı, postnatal gün ve laboratuvar test sonuçları öznitelik olarak kullanılmıştır. Veri seti LR, Knn ve her iki modelin birleşimi ile analiz edilmiştir. HRC indisi ve laboratuvar test sonuçları kombinasyonları ile modeller test edilerek, bulunan optimal model ile 0.86 AUC performansı elde edilmiştir.

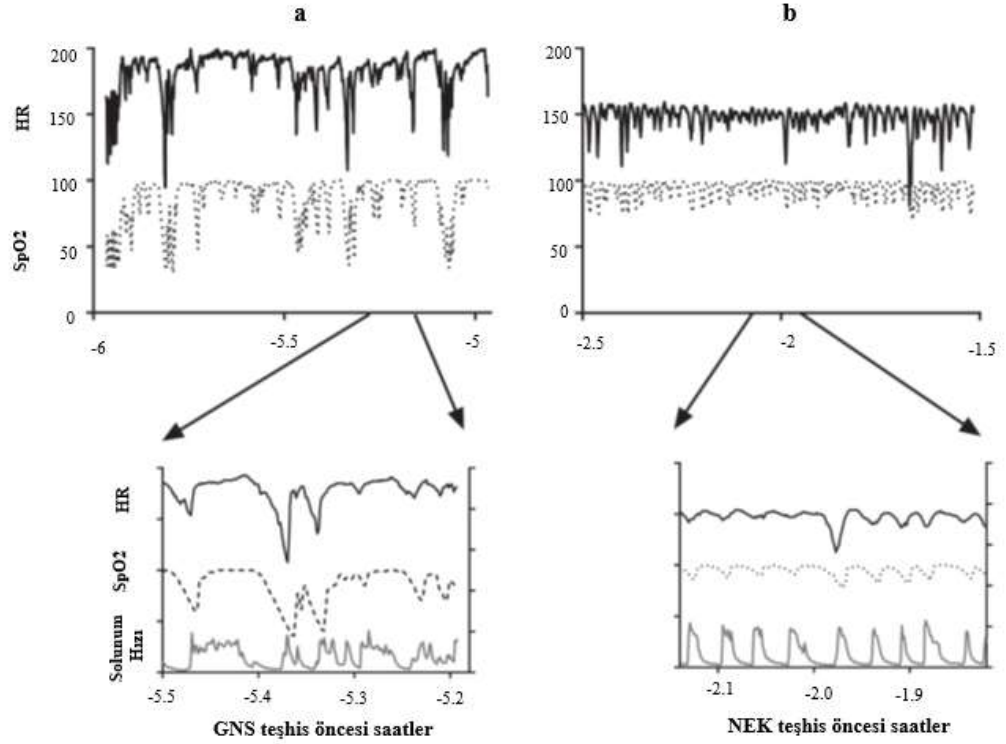
Fairchild vd. (2016) ve Patel vd. (2016) tarafından yapılan çalışmalarda, bebeklerde ani gelişen hastalık süreçlerinde bradikardi ve oksijen desatürasyonu ile bağlantılı santral Apne-Bradikardi Desatürasyon (ABD) olayları analiz edilmiştir. Ağırlıklı olarak EKG

sinyal analizine dayanarak geliştirilmiş algoritmalar ile yapılan izlemde ABD ve periyodik nefes alma olaylarının bebeklere GBS ve NEK teşhislerinden bir gün önce sıklaştığı fark edilmiştir. Bununla birlikte, çalışmada kullanılan verinin yüksek örnekleme frekansı ile elde edilmesi ve çoğu merkezde bulunmayan yüksek veri depolama ve işlemci performansı ihtiyacı dolayısı ile devam eden çalışmalarda NO'den elde edilen solunum hızı, HR ve SpO2 verilerinin analizine odaklanılmıştır.

Fairchild vd. (2017) tarafından yapılan çalışmada, iki farklı YYBÜ'deki 1065 çok düşük doğum ağırlıklı bebeğin solunum hızı, HR, SpO2 değerlerinin saatlik ortalama, standart sapma ve ikişerli çapraz korelasyon değerleri analiz edilmiştir. Çalışmada, HR ve SpO2 yaşamsal belirteç zaman serileri arasında ± 30 saniye gecikmeye izin verilerek hesaplanmış olan çapraz korelasyonun (birlikte hareket etme), her iki ünite de istatistiksel olarak hastalık tahmininde en iyi değişken olduğu tespit edilmiştir. İki zaman serisi arasındaki yüksek (1'e yakın) çapraz korelasyon, değişkenlerin senkron olarak hareket ettiğini gösterir. Bu çalışmada, HR ve SpO2 arasındaki gözlemlenmiş olan artmış çapraz korelasyonun, aşırı artmış solunum duraklamalarını temsil ettiği şeklinde yorumlanmıştır¹⁰. Hatta bu artış, bebeklerin mekanik ventilatör ile solunum desteği alıp almamasından bağımsız olarak hastalığa yakın zamanda ve teşhisten bir süre sonra da gözlemlenmiştir.

Şekil 3.10'da GBS ve NEK teşhisi öncesindeki saat bazında HR ve Spo2 zaman seri örnekleri gösterilmektedir. Her bir grafiğin altında 10 dakikalık kısma odaklanan detay grafiklerde ise solunum hızı değişimi de grafiğe eklenmiştir. Şekil 3.10a, GBS teşhisinden 5 saat önce HR-Spo2 çapraz korelasyon değeri 0.884 iken, solunum hız azalmaları öncesinde HR yavaşlamaları ve Spo2 azalmalarını göstermektedir. Şekil 3.10b'de ise NEK teşhisinden 1.5 saat öncesinde HR-Spo2 çapraz korelasyon değeri 0.81 iken, solunum hızındaki azalmalar öncesinde HR ve SpO2'de tekrarlanan inişleri göstermektedir.

¹⁰ Prematüre bebeklerde, hasta olmasalar bile, zayıf OSS sebebiyle zaman zaman periyodik solunum ve kısa apnesel solunum duraklamaları normal kabul edilmektedir. Hastalık durumunda ise, bebeklerin yeterince olgunlaşmamış OSS'lerinin bağışıklık sistemi yanıtını düzenleyememesi sebebiyle zayıf solunum örüntülerinin olduğu klinik çalışmalarda belirtilmiştir (Balan vd., 2011; Hofstetter, Saha, Siljehav, Jakobsson & Herlenius, 2007).



Şekil 3.10. HR, Spo2 zaman seri örnekleri a) GBS teşhisinden 5 saat önce, b)NEK teşhisinden 2 saat önce (Fairchild vd., 2017).

Analizde ortalama, standart sapma ve HR, solunum hızı, SpO2 değerleri 10 dakikalık pencereler için elde edildikten sonra her saat için bu pencerelerin ortalaması alınmıştır. 10 dakikalık penceredeki iki yaşamsal belirteç sinyali arasındaki çapraz korelasyon, her iki sinyalin standardize edilmesi (serideki her bir değerden ortalamanın çıkarılması ve serinin standart sapma değerine bölünmesi) ve -30 ila +30 saniye gecikmeye izin verilerek MATLAB XCORR¹¹ fonksiyonu ile hesaplanmıştır. Bu ölçütün 1'e yaklaşan yüksek değeri iki sinyalin birbirleri ile pozitif eşzamanlı olduğunu işaret etmektedir. Çalışmada, ortalama SpO2, HR'ın standart sapması ve HR-SpO2 çapraz korelasyonu öznitelikleri kullanılarak merkezlerden birinin verileri ile geliştirilen LR modelinin diğer merkezdeki örnekler ile değerlendirilmesi sonucunda 0.71 AUC performansı elde edilmiştir.

¹¹ <https://www.mathworks.com/help/matlab/ref/xcorr.html>

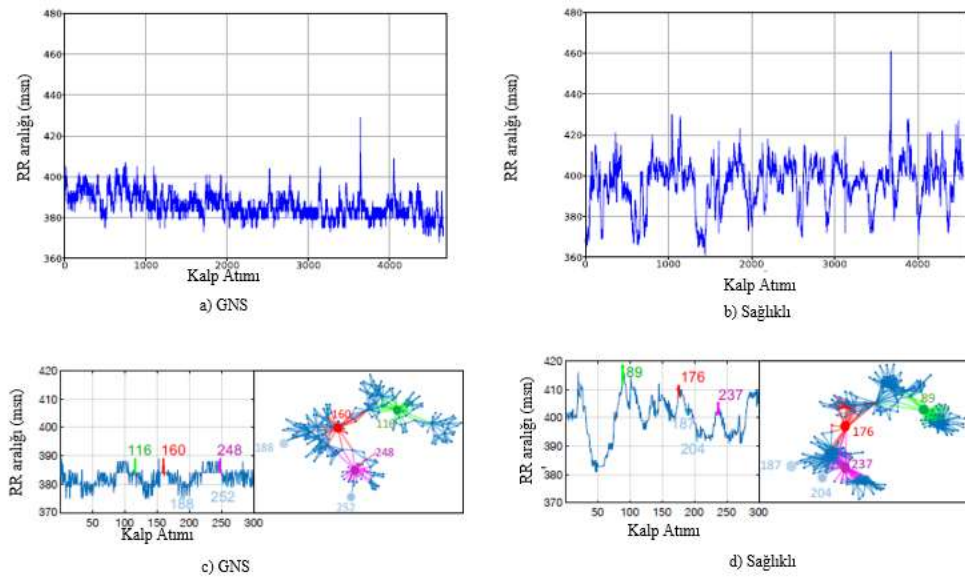
3.3.2.2. Fransa Merkezli Çalışmalar

Beuchée vd. (2009) çalışmasında 33 gebelik haftasından küçük, sık bradikardi gözlemlenen doğum haftası, post-natal gün ve cinsiyet olarak benzer 51 prematüre bebekten C-reaktif protein yüksekliği ve kan kültürü pozitif olanlar GBS grubu (10 bebek), C-reaktif protein değeri 5mg/l ve kan kültürü negatif olanlar ise sağlıklı grup (38 bebek) olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Bebeklerin EKG izlem verilerinden elde edilen RR aralık serilerinin ortalama, medyan, eğiklik, yayıklık, örnek asimetri değerleri; zaman ve frekans bölgelerindeki değişkenlik büyüklükleri, α_1 ve α_2 fraktal üsleri; yaklaşık ve örnek entropi karmaşıklık ölçütlerinden oluşan öznitelikler ile lojistik regresyon metodu kullanılarak GBS veya sağlıklı sonucunun tahmini hedeflenmiştir. Öznitelikler, 4096 ardışık RR aralık (yaklaşık yarım saat) değerinin birbirleriyle %50 örtüşen 1024 RR aralık serileri için hesaplanmış, veri setine bu değerlerin medyanı dahil edilmiştir. Oluşturulan veri setinin istatistik analizinde GBS ile bağlantılı olarak en anlamlı öznitelikler düşük entropi değerleri ve uzun-aralık fraktal üsler olarak tespit edilmiştir. GBS tanı konusunda en iyi performanslı öznitelik altkümesi olan ağırlık, ApEn ve α_2 değerleri ile geliştirilen LR model ile 0.70 AUC performansı elde edilmiştir.

Leon, Carrault, Pladys & Beuchee (2021) tarafından yapılan çalışmada, Digi-NewB (NCT02863978, EU GA n_689260) projesi kapsamındaki, Fransa'nın batı bölgesindeki 6 üniversite (Angers, Nantes, Brest, Poitiers, and Tours) hastanelerinin YYBÜ servisinde yatmış olan 30 doğum haftasından küçük, 24 GBS ve 25 sağlıklı bebeğin zaman, frekans ve lineer olmayan bölge HRV parametreleri ve RR aralık görünürlük grafiği (VG) index özniteliklerini Knn, LR, RF ve SVM algoritmaları ile analiz edilmiştir. Çalışmada, 30'ar dakikalık segmentler bazında hesaplanan öznitelikler geçmişe dönük 24, 48 ve 72'şer saatlik zaman aralıklarındaki medyan değerleri ile kalibre edilmiştir. Hasta olan bebeklerde antibiyotik başlangıcından önceki 30 dakikalık segment kullanılmıştır. Her bir özneliğin istatistiksel analizi sonrasında sadece anlamlı olanlar ($p < 0.1$) ile veri setine Ana Bileşen Analizi (PCA) uygulanarak varyansın %95'ini temsil eden bileşenlerin öznitelik olarak kullanıldığı modellerden, 48 saatlik kalibrasyon seti ve LR modeli ile 0.88 AUC performansı elde edilmiştir.

Bu alanda daha önce kullanılmamış olan VG analizi, bir zaman serisinin özellikleri hakkında fikir edinmek için uygulanan bir yaklaşımdır. Çalışmada, her bir veri noktası

düğüm olarak kabul edilerek elde edilen grafik, VG'nin alt kümesi olan yatay VG yaklaşımı ile analiz edilmiştir (Lacasa, Luque, Luque & Nuño, 2009; Luque, Lacasa, Ballesteros & Luque, 2009). Şekil 3.11'de GBS ve sağlıklı birer bebeğin 30 dakikalık RR aralık zaman serileri ve bu serilerinin 300 kalp atımlık kısımlarının VG örnekleri görülmektedir. Şekil 3.11c'de GBS olan bebeğin düşük HRV değeri VG'de kümeler için daha az bağlantı; Şekil 3.11d'de ise sağlıklı olan bebek için ise kümeler içindeki bağlantıların daha yoğun olduğu görülmektedir.



Şekil 3.11. RR zaman serileri ve karşılık gelen VG'leri (Leon, vd., 2021).

Leon, vd. (2021) çalışmasındaki öznitelik kalibrasyon işlemlerini kolaylaştırmak için aynı öznitelikler kullanılarak, Leon, Pladys, Beuchee & Carrault (2021) tarafından yapılmış olan çalışmada, Uzun-Süreli-Kısa Bellek (LSTM) Yinelemeli Sinir Ağları (RNN) metodu kullanılmıştır. Öznitelikler 30 dakikalık RR aralık zaman serilerindeki 5'şer dakikalar için hesaplanıp, bu değerlerin medyanı kullanılmıştır. Antibiyotik başlangıcından 42 saat öncesindeki 30 dakikalık segmentler GBS olarak etiketlenmiştir. 41 GBS ve 218 sağlıklı prematüre bebeğin dahil edildiği analizde sınıf dengesinin gözetilmesi için örneklere uygun ağırlıklar atanarak 0.904 AUC performansı elde edilmiştir.

3.3.2.3. Hollanda Merkezli Çalışmalar

Joshi vd. (2020) çalışmasında GBS tanısı olan çok düşük doğum ağırlıklı 49 bebeğin EKG verisi ile elde edilen HRV, solunum ve beden hareketleri bazlı 22 öznitelik 72 saatlik izlem süreci için, 3 saatlik aralıklar için hesaplanmıştır. Her bebek için antibiyotik başlangıcından önceki 24 saatteki 3'er saatlik 9 aralık GBS verisi, 66 ila 39 saat öncesindeki 10 aralık ise kontrol verisi olarak kullanılarak (66 saat öncesindeki aralıklar, bazı bebekler için doğumdan hemen sonrasına denk gelmeleri sebebiyle kullanılmamıştır). Aynı ayrı her öznitelik ve 3 saatlik aralık, Naive Bayes (NB) modeli ile GBS tanısı amaçlı kullanılmıştır Her bir öznitelik ve Naive Bayes (NB) algoritması ile geliştirilen modeller ile elde edilen en yüksek AUC değeri 0.84 olarak bulunmuştur.

Cabrera-Quiros vd. (2021) tarafından yapılan çalışmada, 32 doğum haftasından küçük, 32 GBS ve 32 sağlıklı bebeğin EKG ve solunum verileri ile zaman bölgesi HRV parametreleri, solunum ortalama ve değişim değerleri ve beden hareketleri LR, NB ve KNN modelleri ile analiz edilmiştir. GBS grubundaki bebeklerin antibiyotik başlangıcından önceki 24 saat için tüm öznitelikler 1'er saatlik aralıklar için hesaplanmıştır. Bebeklerin matüritelerinin HRV'ni etkilediği göz önünde bulundurularak, GBS ve sağlıklı sınıftaki bebekler doğum haftasına göre ± 3 günlük benzerlik ile eşleştirilmiştir. En yüksek AUC değeri (0.79), antibiyotik başlangıcından 3 saat önceki öznitelikler kullanılan LR modeli ile elde edilmiştir.

Peng vd. (2022) tarafından yapılan çalışmada, 32 doğum haftasından küçük 68 GBS ve 60 sağlıklı bebek birinci grup, doğum haftası ve post-natal gün bazlı eşleşme ile 32 GBS ve 32 sağlıklı bebek ikinci grup olarak oluşturulmuştur. Her iki grup ile GBS öncesindeki ve kontrol grubunda karşılık düşen 24 saatteki 1'er saatlik pencerelerdeki RR aralık değerleri ile Artık Konvolüsyonel Sinir Ağları (ResNet) modelleri eğitilerek, birinci ve ikinci grupta sırasıyla 0.77 ve 0.72 AUC performansları elde edilmiştir.

Peng vd. (2023) çalışmasında ise, bu grubun daha önceki çalışmalarında (Cabrera-Quiros vd., 2021; Joshi vd., 2020) kullanılmış HRV, solunum ve beden hareketlerinden elde edilen özniteliklere ek olarak doğum haftası ve doğum ağırlığı değerleri kullanılarak, 32 doğum haftasından küçük 59 GBS ve 69 sağlıklı 128 bebeğin verileri analiz edilmiştir. Bu çalışmada da, tüm veri seti içinden doğum haftası, doğum ağırlığı ve post-natal gün bazında her iki gruptaki bebeklerin eşleştirildiği alt veri seti elde edilmiştir. Her iki veri

seti ile geliştirilen Knn, LR, SVM ve Ekstrem Gradyan Artırma (XGB) modelleri arasından en yüksek AUC performansı (0.88), tüm veri seti ile eğitilen XGB modeli ile elde edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca, SHAP metodu ile XGB modeli için öznitelik önemi değerlendirilmesi yapılmıştır.

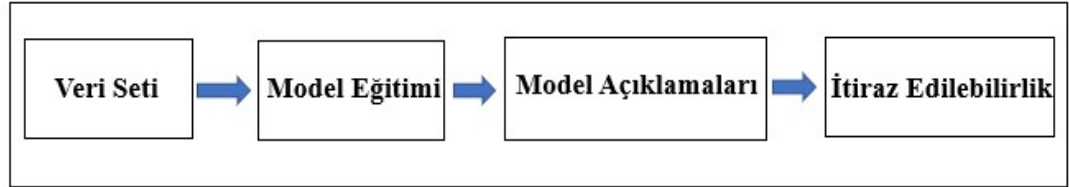
3.3.2.4. İsveç Merkezli Çalışmalar

Honora, Siren, Vinuesa, Chatterjee & Herlenius (2022) tarafından yapılan çalışmada, ÇDDA 18 GBS ve 108 sağlıklı bebeğin antibiyotik başlangıcından 24 saat öncesindeki EKG bazlı RR aralık, göğüs empedans, NO verilerinden elde edilen öznitelikler ile beraber cinsiyet, doğum ağırlığı, post-natal gün ve ağırlık demografik verileri LR, RNN ve LTSM-RNN modellerinde kullanılmıştır. Yaşamsal belirteç izlem verilerinin hepsinin standart sapma, eğiklik, yayıklık değerleri, EKG bazlı SampEn ve örnek asimetri değerleri, GBS teşhisinden önceki 24 saat için 55 dakikalık %50 örtüşen kayan pencereler yaklaşımı ile hesaplanmıştır. Eğitilen LR, RNN ve LTSM-RNN modelleri arasından en yüksek AUC performansı (0.81) LTSM-RNN modeli ile elde edilmiştir.

BÖLÜM 4

4 MATERYAL VE METOT

Tez kapsamında Şubat 2017 ve Ekim 2017 tarihleri döneminde TUTF Hastanesi YYBÜ'nde yatan, 32 ve daha düşük doğum haftasına sahip bebeklerin demografik, NO yaşamsal belirteç izlem ve doktor teşhis verileri kullanılmıştır. Öznitelik çıkarımı sonrasında oluşturulan veri seti ile modeller eğitilmiş, global ve lokal açıklamalar analiz edilerek sınıflandırma hatalarının farkedilmesini sağlayacak açıklanabilirlik ve itiraz edilebilirlik metotları değerlendirilmiştir.



Şekil 4.1. Metodolojik Süreç

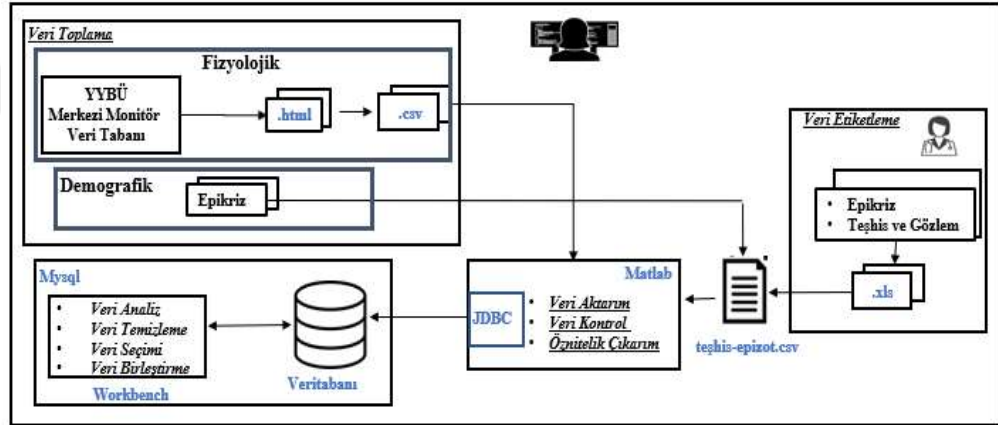
4.1. Veri Seti

Veri toplama işlemi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma ve Etik Kurulu onayı (TUTF-BAEK2017\09) (*Ek*) sonrasında gerçekleştirilmiştir. 32. hafta veya daha küçük gebelik haftasında doğan, ilk 24 saat izlemi bölümde gerçekleştirilmiş hastalar çalışma kapsamına dahil edilmiş olup; doğumsal anomali ve ciddi kalp hastalığı olan, ve kalp atım karakteristiklerini etkileyecek tedavi gören hastalar çalışma

kapsamından çıkarılmıştır. Doğumdan 3 gün sonrasındaki NO ile rutin yaşamsal belirteç izlemede elde edilen HR ve oksijen saturasyonu (SpO2) verileri dışında, çalışma için hastalardan herhangi başka yaşamsal belirteç verisi alınmamıştır. Tüm hastaların isimlerine karşılık düşen birer sayı atanarak veri *anonimize* edilmiştir.

Kapsama dahil edilecek hastaların doğum ve günlük epizotlarına dair demografik bilgiler epikriz dosyalarından, doktor teşhis verileri ise bölüm doktorları ile detaylı klinik takip verilerinin incelenmesi ile elde edilmiştir.

Veri setinin oluşturulması esnasında, toplanan veriler problemlerin çözümü doğrultusunda analiz edilerek veri modeli oluşturulmuştur. Veritabanına aktarılan verilerden hatalı ve eksik olan bölümler kontrol edilip temizlendikten sonra, hastalık içeren her günlük epizot için gebelik haftası, doğum ağırlığı, post-natal gün ve cinsiyet bazında benzer olan, 3 gün önce ve sonrasında hastalık teşhisi olmayan birer epizot veri setinde sağlıklı sınıfına dahil edilmek üzere seçilmiştir.



Şekil 4.2. Veri Seti Oluşturma süreçleri

4.1.1. Veri Toplama

4.1.1.1. Yaşamsal Belirteç Verileri

NO, ucuz, güvenilir ve invaziv olmaması nedeniyle yenidoğan ünitelerinde SpO2 ve HR izlemi için tercih edilen ana metottur. Çalışma mantığı kandaki oksijenin kırmızı ve kıvılcıltesi ışık tarafından emilim örüntüsüne dayanır. Bebeğin elinin veya ayağının

etrafına bir sensör yerleştirilir ve ışık yayan diyotlar dokulardan kırmızı ve kızılötesi ışığı bir fotodetektöre iletir. SpO2 ve HR, pulsatil arter akımı sırasında yayılan ışığın emilim örüntüsünün analizi ile tahmin edilir.

Pek çok YYBÜ’nde olduğu gibi, TÜTF YYBÜ’nde de rutin yaşamsal belirteç izlem kapsamında NO kullanılmaktadır. Kalp hastalıkları ve özel durumlar için EKG izlemi de söz konusu olmakla beraber, problemlerinin bebeklerde cilt hassasiyeti yaratması dolayısı ile EKG uzun dönemli izlem için tercih edilmemektedir. Küvözlerin üzerinde bulunan Mindray IMEC 12 hasta başı monitöre (Mindray Medical Technology Istanbul Ltd Liability Company) entegre edilmiş Massimo Pulse oksimetre (Massimo Radical, Massimo Irvine, California, USA) izlem verilerinin anlık ve kısa dönemli değerleri izlenebilmekle beraber, geçmişe dönük daha uzun dönemlere dair bilgilerin saklanması için, bu veriler 10 gün boyunca bölümde bulunan Merkezi Monitör Veritabanına (MMV) aktarılmakta ve daha sonrasında otomatik olarak silinmektedir.



Şekil 4.3. TÜ Hastanesi YYBÜ yatak (kuvöz) ve hasta başı monitörü

Bu bilgilere ihtiyaç duyulması durumunda, sistemde bulunan bir ekran vasıtası ile, kuvöz, tarih ve saat aralığı için veritabanında bulunan bilgilere erişim mümkündür.

Yatak izo 1	b.aydin.	Hasta Yön.	Yatak Göst.	Dalga İnceleme	Trend İnceleme	Olay İnceleme
Zaman	HR bpm	SpO2 %	NIBP mmHg	RR rpm	PR bpm	ST mv
05.04.2023 16:58	---	87	---	---	141	---
05.04.2023 16:57	---	90	---	---	147	---
05.04.2023 16:56	---	90	---	---	159	---
05.04.2023 16:55	---	88	---	---	158	---
05.04.2023 16:54	---	82	---	---	161	---
05.04.2023 16:53	---	78	---	---	162	---
05.04.2023 16:52	---	73	---	---	162	---
05.04.2023 16:51	---	72	---	---	167	---
05.04.2023 16:50	---	77	---	---	151	---
05.04.2023 16:49	---	81	---	---	127	---
05.04.2023 16:48	---	86	---	---	155	---
05.04.2023 16:47	---	86	---	---	155	---
05.04.2023 16:46	---	87	---	---	152	---
05.04.2023 16:45	---	86	---	---	154	---
05.04.2023 16:44	---	85	---	---	153	---
05.04.2023 16:43	---	---	---	---	---	---
05.04.2023 16:42	---	---	---	---	---	---
05.04.2023 16:41	---	---	---	---	---	---
05.04.2023 16:40	---	---	---	---	---	---
05.04.2023 16:39	---	---	---	---	---	---
05.04.2023 16:38	---	92	---	---	153	---
05.04.2023 16:37	---	92	---	---	147	---
05.04.2023 16:36	---	92	---	---	151	---
05.04.2023 16:35	---	91	---	---	150	---
05.04.2023 16:34	---	90	---	---	153	---
05.04.2023 16:33	---	89	---	---	158	---
05.04.2023 16:32	---	87	---	---	161	---
05.04.2023 16:31	---	89	---	---	160	---
05.04.2023 16:30	---	87	---	---	163	---
05.04.2023 16:29	---	90	---	---	160	---
05.04.2023 16:28	---	87	---	---	165	---

Şekil 4.4. YYBÜ küvöz, monitor ve Merkezi Monitör Sistemi Ekranı

Bu çalışmada, MMV'den bebeğin yatırıldığı yatak ve gün bazında tarih seçilerek, bebeklerin beslenme ve bakım saatleri dışında olan, 11:00-12:00 ve 16:00-17:00 zaman dilimlerindeki saniye bazlı yaşamsal belirteç izlem verileri *.html* uzantılı dosyalar olarak taşınabilir diske aktarılmıştır.

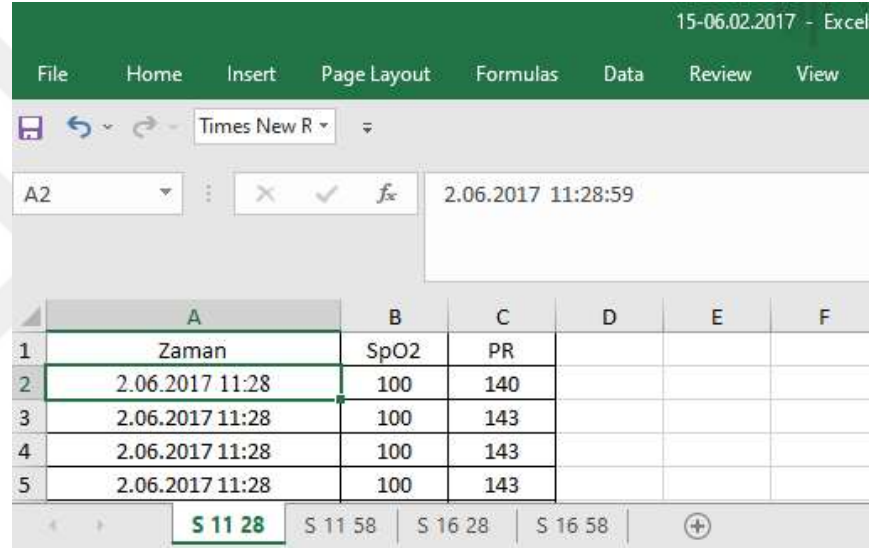
Trend Tablosu İnc.					
Adı: XXX			Yat No:sol 3		Tıbbi Kimlik:
Boy(cm):	Ağırlık(kg):	Cinsiyet:	Hasta Türü:YD		
Paced-KAP:	Doğum Günü:	Giriş Tarihi:	Doktor Adı:		
Zaman	HR(bpm)	SpO2(%)	NIBP(mmHg)	RR(rpm)	PR(bpm)
03.03.2017 11:28:59	153	96	---	83	153
03.03.2017 11:28:58	153	96	---	83	153
03.03.2017 11:28:57	152	96	---	83	153

03.03.2017 10:59:04	---	---	---	---	---
03.03.2017 10:59:03	---	---	---	---	---
03.03.2017 10:59:02	---	---	---	---	---
03.03.2017 10:59:01	---	---	---	---	---
03.03.2017 10:59:00	---	---	---	---	---

Şekil 4.5. Merkezi monitör sisteminden alınan *.html* uzantılı veri

Bu dosyalar Intel Core i5-6200U CPU işlemcili bilgisayarda her bir hasta için isim yerine numara verilmiş ayrı bir klasöre aktarılmıştır. Şekil 3.4'deki dosyada veri alınan dönemde EKG kalp atım verisi *HR(bpm)*, NO ile alınan kalp atım veri ise *PR(bpm)* kolonlarında görülmektedir. *SpO2(%)*, *NIBP(mmHg)* ve *RR(rpm)* kolonları ise sırasıyla SpO2, kan basıncı ve solunum hızı değerlerine karşılık düşmektedir.

Çalışmada kullanılmayacak olan veri kolonlarının karışıklık yaratmaması ve sadece kullanılacak olan, NO HR ve SpO2 verilerini içeren dosyalar elde etmek için her bir *.html* uzantılı dosya, excel dosyalarına aktarılarak kullanılmayacak olan kolonlar silinmiştir.



	A	B	C	D	E	F
1	Zaman	SpO2	PR			
2	2.06.2017 11:28	100	140			
3	2.06.2017 11:28	100	143			
4	2.06.2017 11:28	100	143			
5	2.06.2017 11:28	100	143			

Şekil 4.6. Günlük yaşamsal belirteç izlem verileri.

4.1.1.2. Demografik Veriler

YYBÜ'de izlenen hastaların cinsiyet, doğum haftası ve doğum sonrası her güne dair post-natal gün için ağırlık değerleri hasta kayıt ve genel izlem verilerini içeren epikriz dosyalarından elde edilmiştir.



**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK ARAŞTIRMA ve UYGULAMA MERKEZİ
EPIKRİZ**

Hasta Dosya No : Adı Soyadı : T.c Kimlik No : Doğum Yeri : EDİRNE Doğum Tarihi : 27.02.2017 Basvuru Tarihi : 27.02.2017 Kurumu : BAĞ-KUR SOSYAL GÜVENLİK KURUMU SGK İSTANBUL Adres :	Basvuru No : Telefon : Yatış Tarihi : 27.02.2017 16:4 Çıkış Tarihi : 23.04.2017 17:0 Bölüm : ÇOCUK YENİ DOĞAN YOĞUN BAKIM
---	--

TANI

Ana Tanı - (P00.0) ANNENİN HİPERTANSİYF HASTALIKLARINDAN ETKİLENEN FETÜS VE YENİDOĞAN, Ana Tanı - (P00.8) ANNENİN DİĞER DURUMLARINDAN ETKİLENEN FETÜS VE YENİDOĞAN, Ana Tanı - (P77) FETÜS VE YENİDOĞANIN NEKROTİZAN ENTEROKOLİTİ, Ana Tanı - (P27) KRONİK AKCİĞER HASTALIĞI, PERİNATAL DÖNEMDEN KAYNAKLANAN, Ana Tanı - (P59.9) YENİDOĞAN SARILIĞI, TANIMLANMAMIŞ, Ana Tanı - (P36) YENİDOĞANIN BAKTERİYEL SEPSİSİ, Ana Tanı - (P52.0) FETÜS VE YENİDOĞANIN TRAVMATİK OLMAYAN İNTRAVENTRİKÜLER 1.DERECE HEMORAJİSİ, Ana Tanı - (P61.2) PREMATÜRİTE ANEMİSİ, Ana Tanı - (H35.1) PREMATÜRE RETİNOPATİSİ, Ana Tanı - (P07) KISA HAMELİK VE DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIĞIYLA İLGİLİ BOZUKLUKLAR, BAŞKA YERDE SINIFLANMAMIŞ, Ana Tanı - (P01.5) ÇOĞUL GEBELİKTEN ETKİLENEN FETÜS VE YENİDOĞAN, Ön Tanı - (E55) VİTAMİN D EKSİKLİĞİ, Ana Tanı - (B48.7) FIRSATÇI MİKROZLAR, Ana Tanı - (P07.2) İLERİ DERECEDE İMMATÜRİTE.

ŞİKAYET - HİKAYE

ŞİKAYETİ-ERKEN DOĞUM
SAT 28+3 USG 26+2 HAFTALIK GEBELİK DÜZENLİ TAKİPLERİNİ EKOL HASTANESİNDE YAPTIRAN HASTA İVF GEBELİK VE DİSKORDAN İKİZ GEBELİK NEDENİYLE TARAFIMIZA YÖNLENDİRİLMİŞ. İKİZLERİN BİRİNDE İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ SAPTANA BEBEKLER SEZERYAN İLE

KLİNİK SEYİR (METİN)

27.02.2017
ŞİKAYETİ-ERKEN DOĞUM
SAT 28+3 USG 26+2 HAFTALIK GEBELİK DÜZENLİ TAKİPLERİNİ EKOL HASTANESİNDE YAPTIRAN HASTA İVF GEBELİK VE DİSKORDAN İKİZ GEBELİK NEDENİYLE TARAFIMIZA YÖNLENDİRİLMİŞ. İKİZLERİN BİRİNDE İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ SAPTANA BEBEKLER SEZERYAN İLE DOĞURTULDU. HASTADAN KANGAZI ALINDI TEKLİ NAZAL 1/21 OKSİJEN VERİLDİ. AMPİSİLİN SULBAKTAM AMİKASİN BAŞLANDI. İHTİYACINDAN KISITLI PE MAYI SIVIS BAŞLANDI. SATURASYONLARI DÜŞEN HASTA NAZAL CPAPA ALINDI.HASTAYA SILVERMAN SKORLAMASI YAPILDI 2 PUAN SAPTANDI.KAN KÜLTÜRÜ VE TETKİKLERİ ALINDI.HASTA YOĞUN BAKIMDA TAKİBE ALINDI.
3.DÜZEY

28.02.2017
SAT 28+3 USG 26+2. SKOR: 26+2 İVF GEBELİK /PREEKLAMPTİK ABİLERİ YAŞ ABİHELLP SEND ABİDİKORYONİK DIAMNİYOTİK İKİZ GEBELİK/DİSKORDAN İKİZ GEBELİK/DİPMADAYD
PN :1-2.GÜN
T: 840-20 1/2.3 TK
Kİ 1/30 2.5LT/DK

Şekil 4.7. Epikriz dosya örneği

4.1.2. Veri Etiketleme

Epikriz dosyaları hasta teşhis ve gözlem verilerini de içermekle birlikte, kapsama dahil edilmeyecek hastaların tespit edilmesi ve hastalık epizotlarının daha titiz değerlendirilmesi için, hastaların detaylı klinik takip verileri bölüm doktorları ile gözden geçirilmiştir.

Üç ve daha büyük postnatal günlük hasta verilerinin günlük epizot bazında etiketlenmesinde;

- Kültür-pozitif GBS, kan testlerinde patojene rastlanması; klinik GBS ise, kan testlerinin negatif olmasında rağmen, semptom ve C-reaktif protein (CRP) test sonucunun sepsise işaret etmesi (Satar, Engin Arısoy & Çelik, 2018) doğrultusundaki doktor teşhis verileri kullanılmıştır.

- NEK teşhisi için ise Bell sınıflandırmasına göre evre 2 ve 3 olan (Walsh & Kliegman, 1986) hasta verileri kullanılmıştır.

Teşhis verileri yatan hastaların günlük demografik verilerinin kaydedildiği dosyaya eklenerek, GBS ve NEK teşhisi alan bebekler ile ‘Hasta’ sınıfını oluşturmuştur. Bu gruptaki her bir bebeğe karşılık olarak, 3 gün öncesi ve sonrasında herhangi bir hastalık semptomu ve teşhisi olmayan, benzer cinsiyet, gebelik haftası, doğum kilosuna, postnatal gün ve ağırlık bilgilerine sahip bebekler seçilerek ‘Sağlıklı’ bebekler sınıfı oluşturulmuştur.

a

	A	B	C	D	E	F	G
1	tarih	png	agirlık	crp	pentoxifilin	teşhis	gözlem-notlar
2	2.03.2017	0	915				Aşın düşük doğum ağırlıklı yenidoğan
3	3.03.2017	1	900				
4	4.03.2017	2	840				
5	5.03.2017	3	850				
6	6.03.2017	4	830				
7	7.03.2017	5	820				
8	8.03.2017	6	800				
9	9.03.2017	7	810				
10	10.03.2017	8	775			sepsis	konjiktivit(acineto bakter)
11	11.03.2017	9	760	poz			

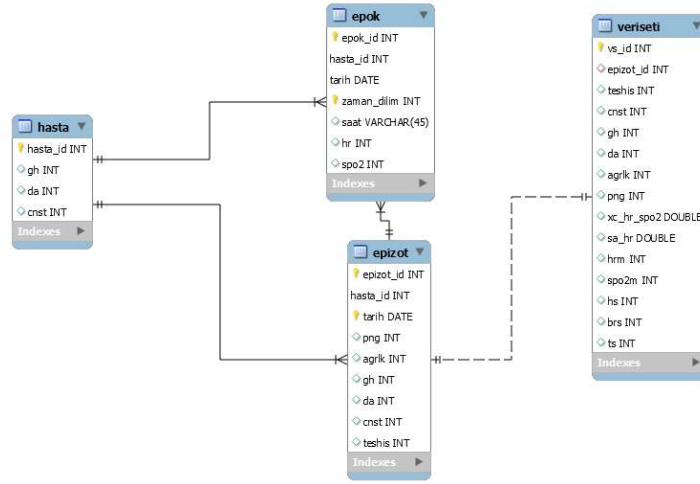
b

	A	B	C	D	E	F	G
1	tarih	png	agirlık	crp	pentoxifilin	teşhis	gözlem-notlar
2	27.02.2017	0	1325				Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğan
3	28.02.2017	1	1310				
4	1.03.2017	2	1255				
5	2.03.2017	3	1225				
6	3.03.2017	4	1215				
7	4.03.2017	5	1255				
8	5.03.2017	6	1250				
9	6.03.2017	7	1265				
10	7.03.2017	8	1305				
11	8.03.2017	9	1300				

Şekil 4.8. a) Hasta ve b) Sağlıklı sınıf epizot örnekleri

4.1.3. Veri Analiz

Toplanan verinin çeşitlilik ve hacminin bu aşamada çok büyük olmaması sebebi ile veri tabanı olarak Mysql 7.0 seçilmiştir. Teşhis, demografik ve yaşamsal belirteç izlem verileri, ilişkisel veri tabanı yönetim mantığı ile analiz edilerek, veri seti oluşturma aşamasında yapılması planlanan işlemler doğrultusunda veri modeli hazırlanmıştır.



Şekil 4.9. Veri Modeli

Modelde yaşamsal belirteç verilerinin 11:00-12:00 ve 16:00-17:00 zaman dilimlerindeki kısımları, öznitelik çıkarım öncesinde ayrıştırılmak üzere iki ayrı epok olarak değerlendirilmiştir. Epok tablosunda günlük epizodun 11:00-12:00 saatleri arasında kısmı birinci zaman dilim ve 16:00-17:00 saatleri arasında kısım ise ikinci zaman dilime karşılık düşmektedir.

Hastaların günlük demografik ve teşhis verilerini içeren Epizot tablosundaki her bir kayda karşılık tanımlanmış olan *epizot_id* indisi, her bir *hasta_id* ve *tarih* bilgi çiftine karşılık düşmektedir. Veri temizleme sonrasında, veri setine aktarılmak için uygun olan epizot detaylarının geriye dönük olarak takip edilebilmesi için bu indis veriseti tablosuna da dahil edilmiştir.

4.1.4. Veri Aktarım

Günlük yaşamsal belirteç izlem verilerini içeren Excel dosyalarındaki bilgiler ve günlük epizotlar bazında teşhis ve demografik verilerini içeren Excel dosyasındaki veriler, Matlab ile yazılan programlar ve JDBC (Java DataBase Connectivity) sürücüsü üzerinden sırası ile veri tabanındaki Epok ve Epizot tablolarına aktarılmıştır.

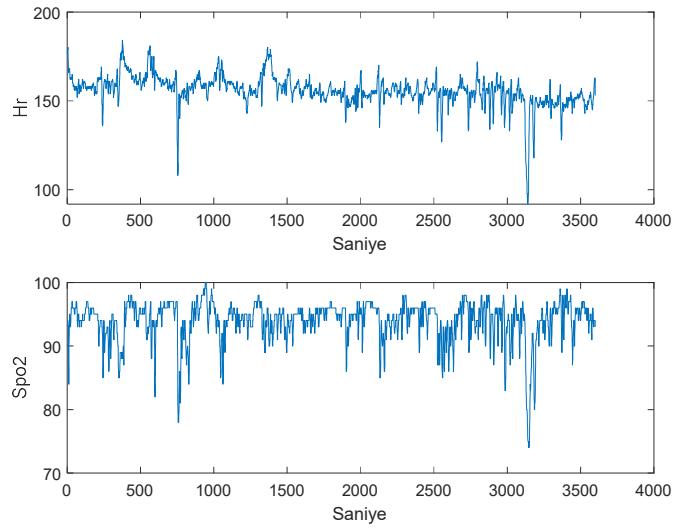
hastaId	tarih	saat	zamanDilim	pr	spo2
15	2017-04-15	16:21:56	2	163	93
15	2017-04-15	16:21:55	2	162	93
15	2017-04-15	16:21:54	2	160	93
15	2017-04-15	16:21:53	2	159	93
15	2017-04-15	16:21:52	2	158	93
15	2017-04-15	16:21:51	2	157	92
15	2017-04-15	16:21:50	2	159	92
15	2017-04-15	16:21:49	2	162	92
15	2017-04-15	16:21:48	2	164	92
15	2017-04-15	16:21:47	2	165	92
15	2017-04-15	16:21:46	2	165	92
15	2017-04-15	16:21:45	2	164	92
15	2017-04-15	16:21:44	2	164	92
15	2017-04-15	16:21:43	2	163	91
15	2017-04-15	16:21:42	2	163	91
15	2017-04-15	16:21:41	2	164	91
15	2017-04-15	16:21:40	2	165	91
15	2017-04-15	16:21:39	2	164	90

Şekil 4.10. Epok tablosu

4.1.5. Veri Kontrol ve Temizleme

Verilerde hastaların sağlık durum değişiklikleri dışında oluşan bozulmalar, bu veriler ile geliştirilecek makine öğrenmesi modellerinin hatalı sonuçlar vermesine sebep olabilir. Dolayısı ile, verilerdeki hataların temizlenmesi geliştirilecek modellerin güvenilirliği açısından çok büyük önem taşımaktadır.

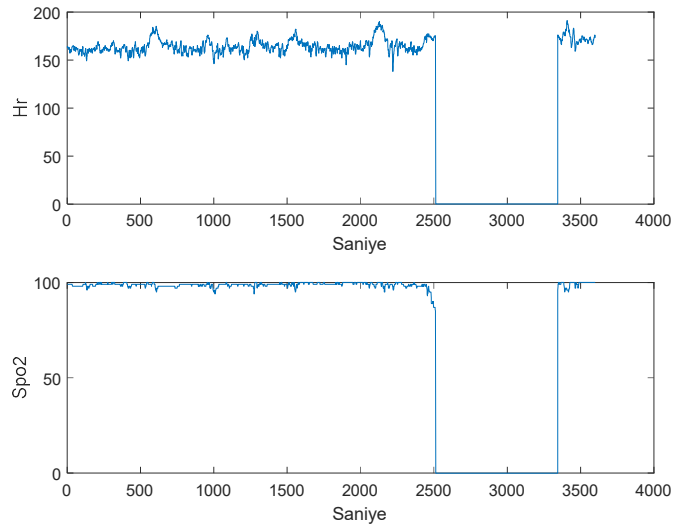
NO ile alınan verilerde çeşitli sebeplerle eksik veya hatalı sonuçlar söz konusu olabilmektedir. Ebeveyn veya doktor ziyaretleri, hemşirelerin pozisyon düzeltmeleri, hastaların beden hareketleri gibi durumlarda problemler sürekli veya sağlıklı veri alamayabilir. Bu bozulmaları tespit edebilmek için veri tabanına aktarılan yaşamsal belirteç verileri, Matlab programı ile yazılmış bir fonksiyon ile epok bazında gözden geçirilmiştir. Bu süreçte karşılaştığımız hata olmayan, prob çıkması ve eksik okuma epok örnekleri sırasıyla Şekil 4.11, Şekil 4.12 ve Şekil 4.13'te görülmektedir.



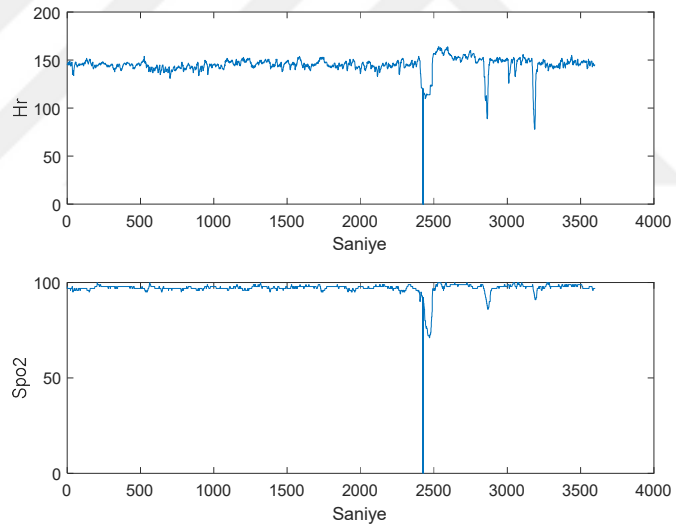
Şekil 4.11. Eksik ve hata olmayan veri

Bozulmuş ve eksik veri olması durumunda söz konusu epok verisini çalışma dışı bırakmak yerine şöyle bir yöntem izledik:

- 1 saatin verinin ilk ve son 1/4'ünde 5 saniyeden uzun eksik ve bozulmuş veri, serinin baş veya sonundan hangisine yakınsa o kısım atılarak çalışmaya dahil edilmiştir.
- Şekil 4.12 örneğindeki gibi 1 saatin orta kısmında probun çıkması sebebi ile oluşmuş bozulma ve eksikliklerde ise epok çalışma dışında bırakılmıştır.
- Hastanın ufak hareketleri sebebi ile, Şekil 4.13 örneğinde olduğu gibi, probun 5 saniyeden kısa süreli eksik veri okuma durumunda ise eksik veriyi içine alan bir dakikalık zaman aralığı bazında eksik veri enterpolasyon ile doldurulmuştur.



Şekil 4.12. Probun çıkması



Şekil 4.13. Nabız Oksimetre eksik okuma

Veri kontrol ve temizleme işlemi öncelikle ‘Hasta’ sınıfındaki epizotlar üzerinde gerçekleştirilmiş olup, bir epizodun çalışma dışında bırakılması durumunda, ona karşı düşen ‘Sağlıklı’ sınıfındaki epizot da çalışma kapsamından çıkarılmıştır.

4.1.6. Öznitelik Çıkarımı

NO ile elde edilen saniye bazlı HR ve Spo2 zaman serisi verilerinden öznitelik hesaplamalarını yaparken iki yaklaşım izlenmiştir. Birincisi, daha önceki algoritmik GBS ve NEK tanı çalışmalarında da kullanılmış olanların hesaplanmasıdır. İkincisi ise bölüm doktorlarının hastalık belirtici olan değerlendirdiği eşik HR ve SpO2 değerleri dışında olan saniye bazlı verilerin ele aldığımız epok içerisindeki oranıdır.

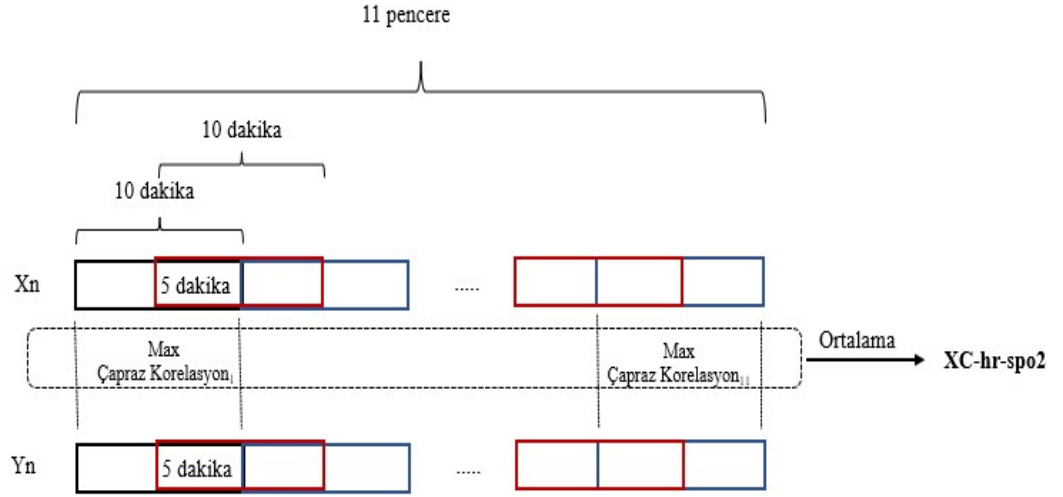
Bu hesaplamaların formüllerinde, her bir epok süresindeki:

- Saniyelik HR değerleri: $x_1, x_2, \dots, x_n$,
- Saniyelik SpO2 değerleri ise: $y_1, y_2, \dots, y_n$

olarak gösterilmiştir. Gün içerisindeki 11:00-12:00 ve 16:00-17:00 zaman aralıkları arasındaki epoklar 1'er saatten oluşmakla beraber, Bölüm 4.1.5.'ta belirtilen veri kontrol ve temizleme işlemleri esnasında çıkarılan kısımlar sebebi ile bazı epok süreleri 1 saatten kısa olabilir. Bu sebeple, zaman seri uzunlukları için 3600 yerine n terimi ile ifade edilmiştir.

İlk kategorideki öznitelikler olan HR ve SpO2'nin maksimum çapraz korelasyonu ve HR histogram örnek asimetrisi, daha önceki çalışmalarda etkinlikleri belirtilmiş olan OSS aktivitesindeki fonksiyon zayıflama göstergeleridir (Fairchild vd., 2017; Kovatchev vd., 2003).

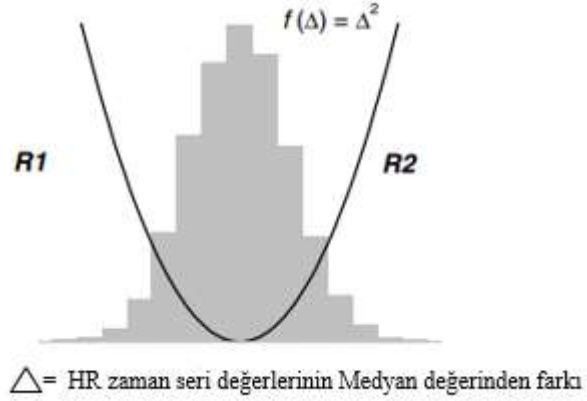
HR ve SpO2'nin maksimum çapraz korelasyonu, hastalık durumunda bradikardi ve desatürasyon ile ilişkili olan apne ve solunum duraklamaları ile HR ve SpO2'nin senkron olarak hareket etmesini temsil eder (Fairchild vd., 2017).



Şekil 4.14. HR ve SpO2 maksimum çapraz korelasyon hesaplama penceleri.

$$\hat{R}_{xy}(m) = \begin{cases} \sum_{n=0}^{N-m-1} x_{n+m} y_n^*, & m \geq 0, \\ \hat{R}_{yx}^*(-m), & m < 0 \end{cases} \quad (4.1)$$

HR histogram örnek asimetrisi ise, söz konusu epok süresinde azalmış hızlanma ve geçisi yavaşlamaların HR histogramda sebep olduğu şekil değişikliklerini gösterir (Kovatchev vd., 2003). Bu yaklaşımla, Moorman vd. (2011) çalışmasında, bir epok sürecindeki RR aralık değerlerinin medyan değerinden sapmalarının ikinci dereceden bir fonksiyonla ağırlıklandırılması ile hesaplanan örnek asimetri GBS tanı çalışmalarında kullanılmıştır (Şekil 4.15). Bu çalışmada da örnek asimetri özneteliği söz konusu yöntem ile hesaplanmıştır.



Şekil 4.15. Örnek Asimetri ve dağılımın merkezinden sapmaların ağırlıklandırılması (Moorman, Delos, vd., 2011)

Epok süresindeki zaman serisi HR değerleri x_i ve zaman serisinin medyanı m olmak üzere, ağırlıklandırma fonksiyonu olarak Formül (3.2)'deki ikinci dereceden fonksiyonu kullanılmıştır.

$$r(x_i) = (x_i - m)^2 \quad (3.2)$$

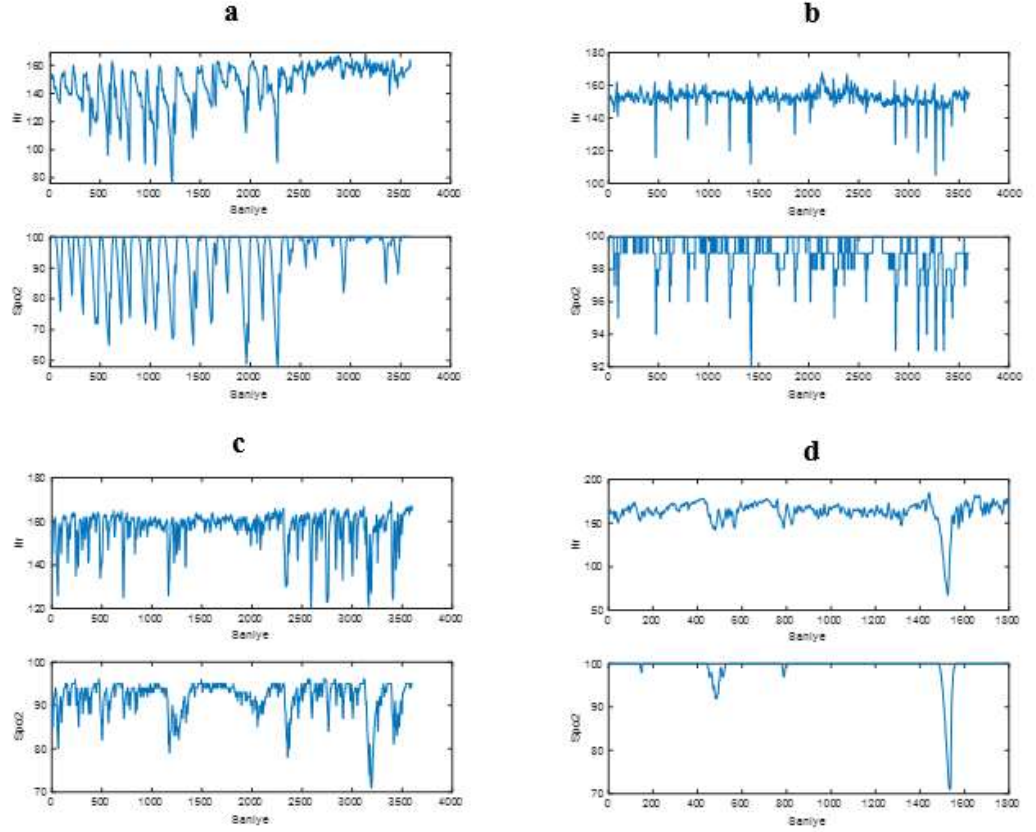
Şekil 4.15.'teki parabollerin kolları, artış ve azalışlara karşılık gelen R_1 ve R_2 'nin hesaplanmasında; $x_i < m$ iken $r_1(x_i) = r(x_i)$, aksi durumda 0 ve $x_i > m$ iken $r_2(x_i) = r(x_i)$, aksi durumda 0 olmak üzere; R_1 ve R_2 formül R_1 ve R_2 'deki yaklaşımla hesaplanmıştır. Örnek asimetri değeri ise, R_2/R_1 'dir (Kovatchev vd., 2003) .

$$R_1 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n r_1(x_i)^2 \quad (3.3)$$

$$R_2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n r_2(x_i)^2 \quad (3.4)$$

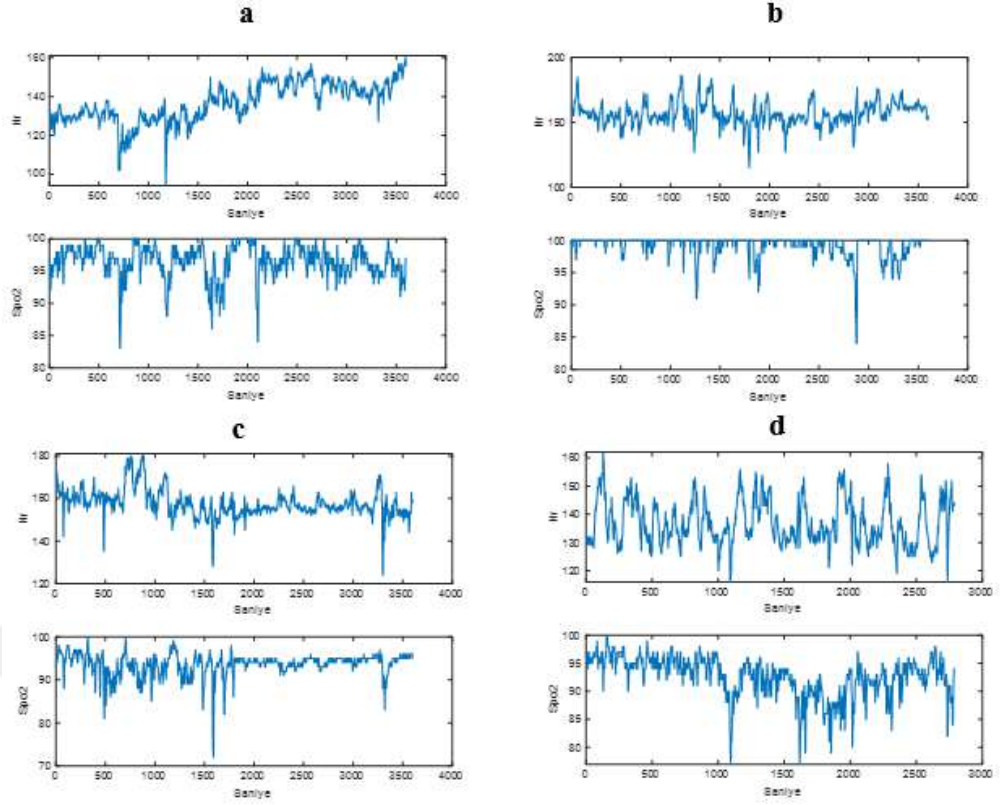
Veri setindeki örnekler için çapraz korelasyon ve örnek asimetri öznitelik değer hesaplamalarına ek olarak, epok bazında HR ve Spo2 serilerinin ve bu öznitelik değerleri yapılmış çalışmalar ile karşılaştırılmıştır. Şekil 4.16.'da veri setindeki dört farklı hasta örneğinin HR ve SpO2 epok grafik çiftleri görülmektedir. Şekil 3.5c'deki gibi, bu grafik

çiftlerinin üst kısımlarındaki HR grafiklerinde orta hat değişkenliğinde azalma ve HR yavaşlamaları örnek asimetrinin arttığını, dolayısı ile HRV'nin azaldığı göstermektedir. Ayrıca, Şekil 3.10'daki gibi HR ve SpO2 grafiklerindeki değişimlerin senkronize olduğu, dolayısı ile çapraz korelasyonun arttığı görülmektedir.



Şekil 4.16. Dört farklı hasta örneğinin HR ve SpO2 epok grafik çiftleri

Şekil 4.17.'de veri setimizde dört farklı sağlıklı örneğinin HR ve SpO2 epok grafik çiftleri görülmektedir. Şekil 3.5a'daki gibi, bu grafik çiftlerinin üst kısımlarındaki HR grafiklerinde değişken bir orta hat, HR bazında yavaşlamalar ve hızlanmalar, dolayısı ile dengeli bir HRV görülmektedir. HR ve SpO2 grafiklerindeki değişimlerin senkronizasyonlarının ise Şekil 4.16'dan daha az olduğu görülmektedir.



Şekil 4.17. Dört farklı sağlıklı örneğinin HR ve SpO2 epok grafik çiftleri

Diğer yaşamsal belirteç öznelikleri olan değerler, 1 saatlik epok süresi için; ortalama HR (H_{rm}), ortalama SpO2 ($SpO2m$), SpO2'nin 80'in altında olduğu hipoksi oranı (H_s), HR'nin 80'in altında olduğu bradycardi oranı (Brd) ve HR'nin 180'in üzerinde olduğu taşikardi oranı (Ts) hesaplamaları sırasıyla, (3.5), (3.6), (3.7), (3.8), (3.9) eşitliklerinde gösterilmiştir.

$$H_{rm} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (3.5)$$

$$SpO2m = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i \quad (3.6)$$

$$H_s = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n 1, \quad y_i < 80 \quad (3.7)$$

$$Brd = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n 1, \quad x_i < 85 \quad (3.8)$$

$$Ts = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n 1, \quad x_i > 180 \quad (3.9)$$

HR ve SpO2 yaşamsal belirteç verilerinden çıkarılan öznitelikler ve çalışma popülasyonumuzdaki bebeklerin çalışmaya dahil edilen epizot bazındaki demografik bilgilerinin birleştirilmesiyle oluşturduğumuz öznitelik setimiz Çizelge 4.1.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Öznitelik Kategori ve Tanımları

Kategori	Öznitelik	Tanım
Demografik	Cnst	Cinsiyet
	Dh	Doğum Haftası
	Da	Doğum Ağırlığı
	Agrlk	Ağırlık
	Png	Postnatal gün
Yaşamsal Belirteç	XC-hr-spo2	HR ve SpO2'nin maksimum çapraz korelasyonu
	SA-hr	HR histogram örnek asimetrisi
	Hrm	HR ortalama
	Spo2m	SpO2 ortalama
	Hs	Hipoksi oranı
	Brs	Bradikardi oranı
	Ts	Taşikardi oranı

Toplanmış olan yaşamsal belirteç verilerinin kontrol ve temizleme işlemleri sonrasında oluşan çalışma popülasyonunun demografik özellik dağılım detayları Çizelge 4.2.'de gösterilmektedir.

Çizelge 4.2. Çalışma Popülasyonu

	Hasta	Sağlıklı	Çalışma Popülasyonu
Hasta Sayısı	24	24	48
Gebelik Haftası	Medyan (29) Aralık (24, 32)	Medyan (28) Aralık (27, 31)	Medyan (28) Aralık (24, 32)
Doğum Kilosu	Medyan (915) Aralık (535, 1565)	Medyan (1162) Aralık (690, 1570)	Medyan (1022) Aralık (535, 1570)
Ağırlık	Medyan (1040) Aralık (525, 1780)	Medyan (1117) Aralık (685, 1800)	Medyan (1117) Aralık (525, 1800)
Postnatal Gün	Medyan (13) Aralık (4, 38)	Medyan (11) Aralık (5, 40)	Medyan (12.5) Aralık (4, 40)
Kız	10	15	25
Erkek	14	9	23

4.2. Modellerin Eğitimi ve Performans Sonuçları

Geçmişte yapılan çalışmalarda makine öğrenmesi modellerinin öznitelik önemi analizlerinin seçilen algoritma türünden bağımsız olarak çoklu korelasyon durumundan etkilendiği gösterilmiştir (Toloşi & Lengauer, 2011). Modellerin açıklanması aşamasında, öznitelik önemi analizini kullanılacağı için, model eğitimi öncesinde özniteliklerin arasındaki korelasyonu ölçen “varyans büyüme faktörü” (VBF) değerlerini R yazılımı ‘car’ paketini kullanarak hesaplanmıştır. Tavsiye edilen kabul edilebilir en yüksek VBF olan 2.5 eşik değerini elde edene kadar analizi tekrar ederek, doğum ağırlığı, taşikardi oranı ve hipoksi oranı öznitelikleri çalışma kapsamından çıkarılmıştır.

Veri setinde, her iki gruptaki sınıf sayıları dengeli olacak ve %70’i eğitim, %30’u test seti olacak şekilde ayrılmıştır. Eğitim seti ile Rastgele Orman (RF), radyal çekirdek ile SVM, NN, LR makina öğrenme algoritmaları ile, 10-katlı çapraz doğrulama ve rastgele hiperparametre ayarlaması ile eğitilmiştir. Eğitilen modellerin test seti üzerindeki performansları Çizelge 4.3’de gösterilmektedir.

Çizelge 4.3 Modellerin sınıflandırma performans sonuçları

Model	Doğruluk	Hassasiyet	Özgüllük	Kesinlik	Duyarlılık	F1	AUC
RF	0.86	1.00	0.71	0.78	1.00	0.88	0.94
NN	0.86	0.86	0.86	0.86	0.86	0.86	0.94
SVM	0.79	1.00	0.57	0.70	1.00	0.82	0.88
LR	0.79	1.00	0.57	0.70	1.00	0.82	0.92

RF: Rastgele Orman, NN: Sinir Ağları, SVM: Destek Vektör Makineleri, LR: Lojistik Regresyon

4.3. Açıklanabilirlik ve İtiraz Edilebilirlik Çerçevesi

Çalışmada, modellerin bebeklerin hasta olduğunu ayırt edememesi veya hasta olmayan bir bebeği hasta olarak sınıflandırma şeklindeki hatalarını tespit etmek amacıyla izlenecek adımlar şu şekilde belirlenmiştir:

- Birinci adım, modellerin genel karar mekanizmasında öznitelik ve hastalık arasındaki ilişkinin klinik alan bilgileri ve daha önceki kabul görmüş literatür çalışmaları ile uyumluluğunun değerlendirilmesidir
- İkinci adım, belli bir örnek için model kararının doğru olup olmadığını model bağımsız lokal açıklamalar ve benzerler ile açıklama analiz edilmesidir.

Birinci adımda, modellerin genel karar mantığını değerlendirmede çok sık kullanılan iki model bağımsız global açıklama yöntemi olan permutasyon önem analizi (Fisher vd., 2019) ve PDP (Friedman, 2001) kullanılmıştır.

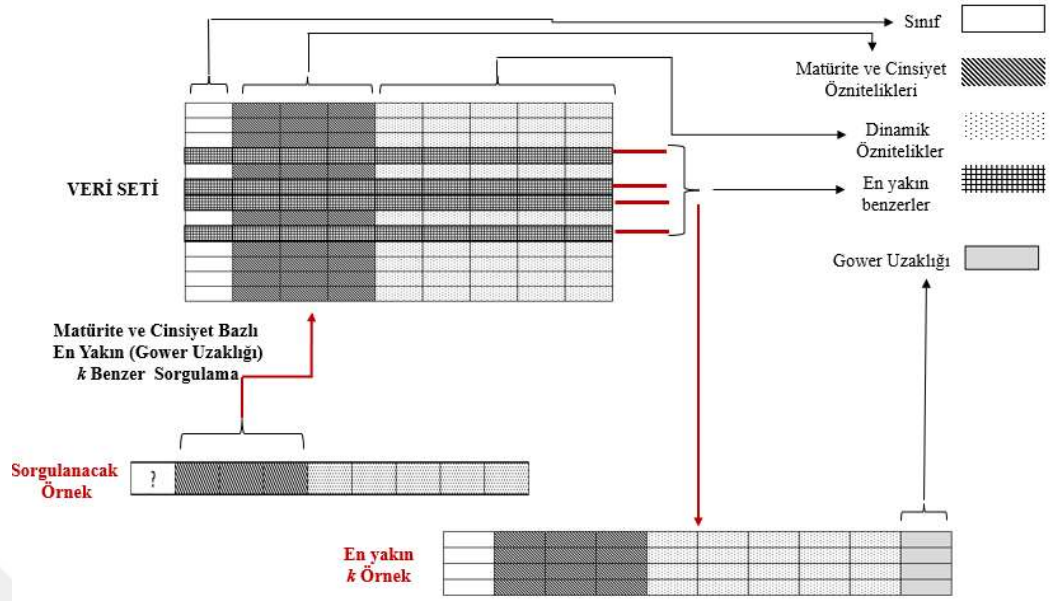
İkinci adımda, modelin belli bir veri örneğini sınıflandırırken, özniteliklerin karara hangi sınıf yönünde ve ne ölçüde katkı yaptığını açıklamaya yönelik model bağımsız lokal açıklama yöntemi olan kırımlı etkileşim grafiği (Gosiewska & Biecek, 2019) yöntemi kullanılmıştır. Benzerler ile açıklama için ise, itiraz edilebilirliği mümkün kılabilmek için, daha önce tablosal veri için kullanılmış olan, önemli değişkenlerin benzerliği yaklaşımı (Vasquez-Morales vd., 2019) yerine yeni bir yöntem geliştirilmiştir.

Neonatoloji alanında klinik analizlerde matürite (doğum haftası, post-natal gün, ağırlık) ve cinsiyet bazlı benzerlik sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yaklaşımın bir örneği olarak, yakın zamanda yapılmış bir çalışmada cinsiyet bazlı farklılıkları da gözetererek, prematüre olmayan bebekler için doğumdan 2 yaşına kadar dönem için HRV bazlı bir

OSS gelişim profilleri çıkarılmıştır (Patural vd., 2019). Bu çalışmada da belirtildiği üzere, düşük HRV, hem immatürite, hem de hastalık göstergesidir. Geçmişte yapılmış bazı GBS ve NEK tanı çalışmalarında da, bebek matürite ve cinsiyetine¹² dair statik özniteliklerinin hastalık tanı model performansına katkısı önemle vurgulanmıştır (Cabrera-Quiros vd., 2021; Sullivan vd., 2022).

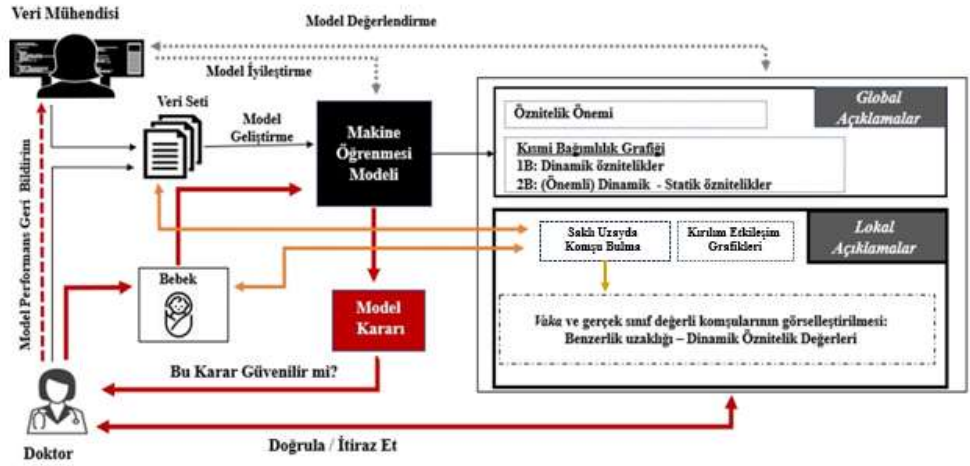
Dhurandhar vd. (2018) tarafından yapılan çalışmada bir model kararını kabul edebilmek için, benzer örnekler bazlı karşılaştırmalı açıklama içeriğinde en azından ve zorunlu olarak olması, veya olmaması gereken unsurların önemini vurgulanmıştır. Bu yaklaşımdan yola çıkarak, veri setinde immatürite, cinsiyet ve hastalık riskinin modele etkilerini ayırtırmak için, açıklanacak bir örneğin sadece matürite ve cinsiyet bazlı benzeleri gerçek sınıf değerleri ile seçilmiştir (Şekil 4.18). Böylece, matürite ve cinsiyet bazlı öznitelikler bir gizli uzay, örneğin gizli uzayda benzerleri için hasta ve sağlıklı bebeklerin hastalık riskine dair yaşamsal belirteç verilerinin benzerliklerini ise, olması beklenen unsur olarak belirlenmiştir. Gizli uzayda benzerlerin bulunması aşamasında kullanılacak cinsiyet öznitelikliğinin kategorik olması dolayısı ile, benzerlik analizinde Gower metodu kullanılmıştır (Gower, 1971).

¹² OSS zayıflığı dışında erkek cinsiyetin de prematüre bebeklerde hastalık riskini artırdığı raporlanmış olup, bu alanda yapılacak klinik araştırmalarda cinsiyet farklılıklarının göz önünde bulundurulması önemle vurgulanmıştır (O'Driscoll vd., 2018).



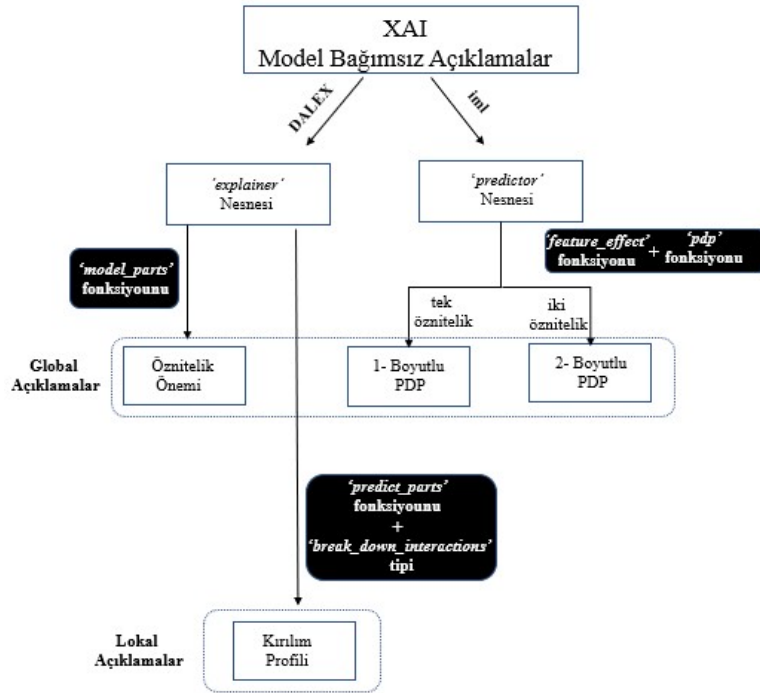
Şekil 4.18. Açıklanacak bir örneğin sadece matürite ve cinsiyet bazlı benzelerini gerçek sınıf değerleri ile seçimi

Şekil 4.19, bu çalışmada uygulanmış olan açıklanabilirlik ve itiraz edilebilirliğin genel çerçevesini göstermektedir. Bu çerçeve ile, çalışma konusu ile ilgili olarak veri setinin oluşturulması ile başlayan süreçteki aşamalarda veri mühendisi ile doktorun iş birliği ve rolleri belirlenmiştir. Veri setinin oluşturulması ve model açıklamalarının genel değerlendirmeleri birlikte, modelin genel (global açıklamalar) ve vaka bazlı (lokal açıklamalar) davranışının klinik bilgi ile uyumunun değerlendirilerek geri bildirimlerde bulunmak doktor tarafından ve geri bildirimler doğrultusunda model iyileştirmeleri veri mühendisi tarafından gerçekleştirilecek işlemlerdir.



Şekil 4.19. Açıklanabilirlik ve İtiraz Edilebilirlik Çerçevesi

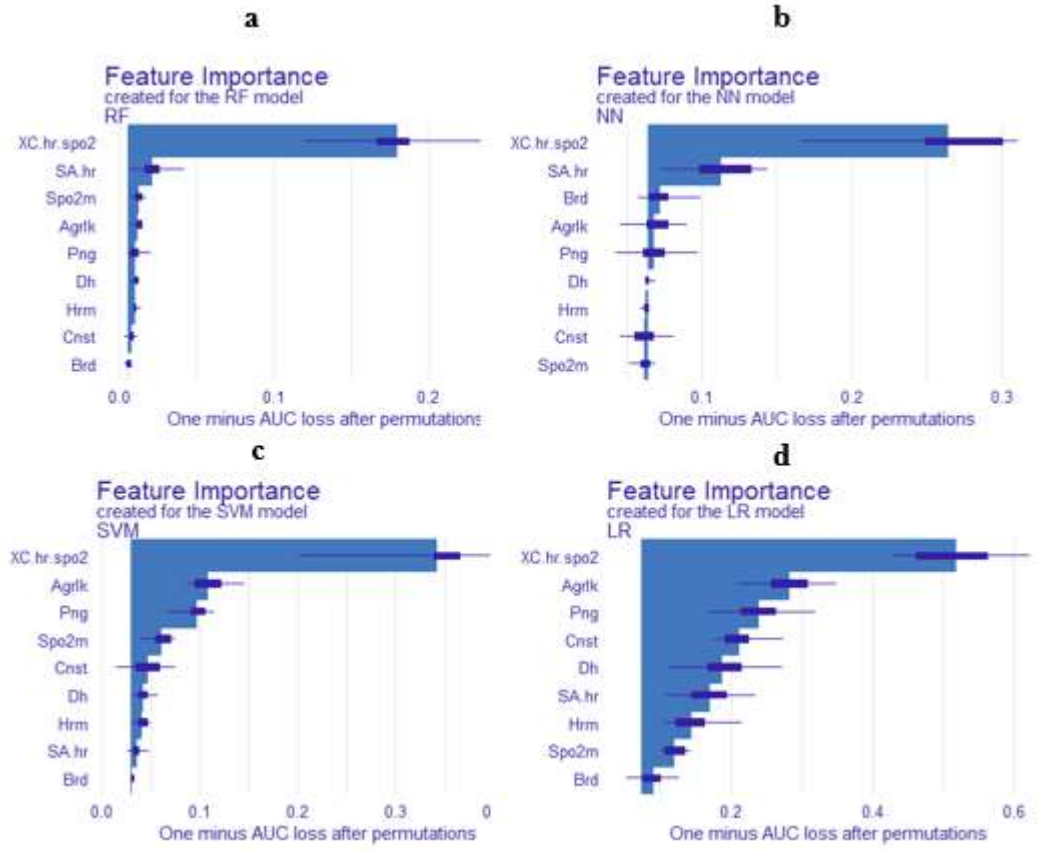
Çalışmada model bağımsız global ve lokal açıklamalar için DALEX (Biecek, 2022) ve iml (Molnar vd., 2018) R paketlerini kullanılmıştır. Bu paketlerde kullanılan fonksiyonlar Şekil 4.20’de gösterilmiştir. Gizli uzayda benzerlerin bulunması aşamasında ise Gower (Loo, 2022) R paketi kullanılmıştır.



Şekil 4.20. Kullanılan XAI paketleri ve Fonksiyonları

4.3.1. Global Açıklama Sonuçları

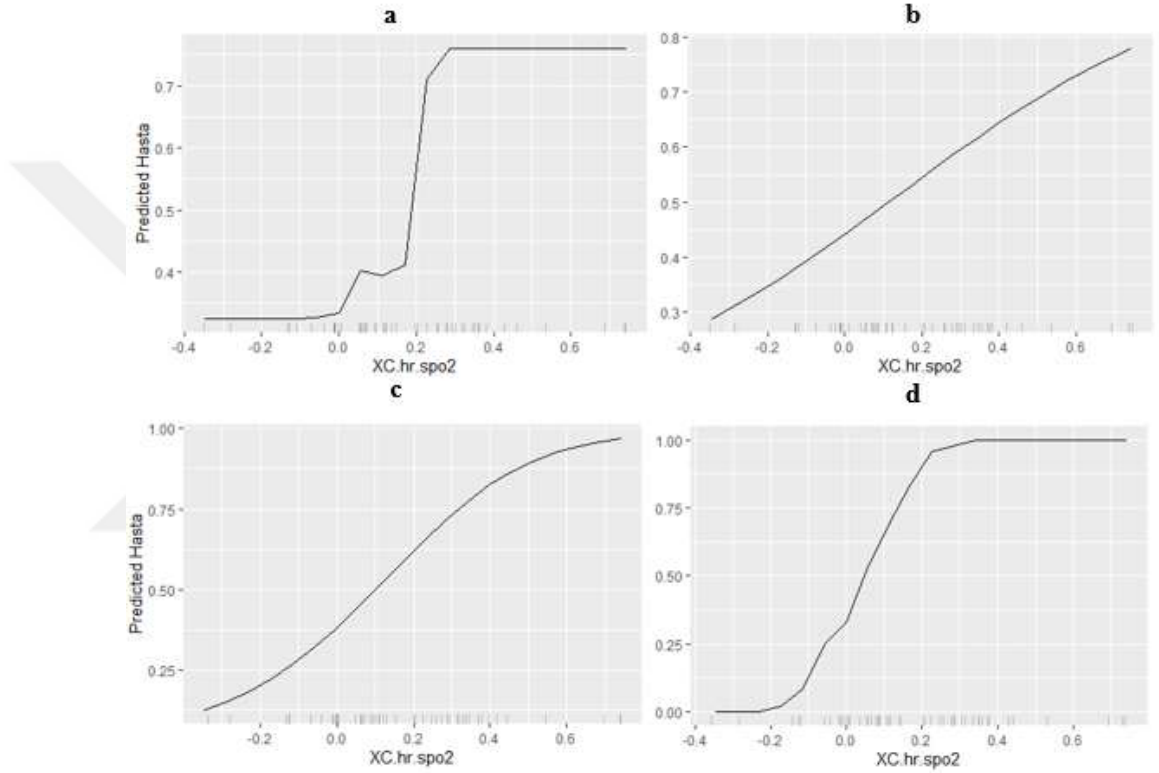
Veri seti üzerinde gerçekleştirilen önem analiz sonuçları Şekil 4.21’de gösterilmiştir. HR ve SpO2’nin çapraz korelasyonu, (Fairchild vd., 2017) çalışmasında da olduğu gibi, tüm modeller için en önemli öznitelik olarak belirlenmiştir. Hero skor hesaplanmasında kullanılan üç parametreden biri olan, hastalık başlangıcında gözlemlenen HR’da orta hat değişkenliğinin azalması ve kısa süreli yavaşlamaları temsil eden örnek asimetri (Kovatchev vd., 2003) , en yüksek performanslı modeller olan RF ve NN için ikinci en önemli öznitelik olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte, SVM ve LR modelleri matürite bileşeni olan ağırlığı ikinci en önemli öznitelik olarak belirlemiştir.



Şekil 4.21. Öznitelik Önem Analiz sonuçları

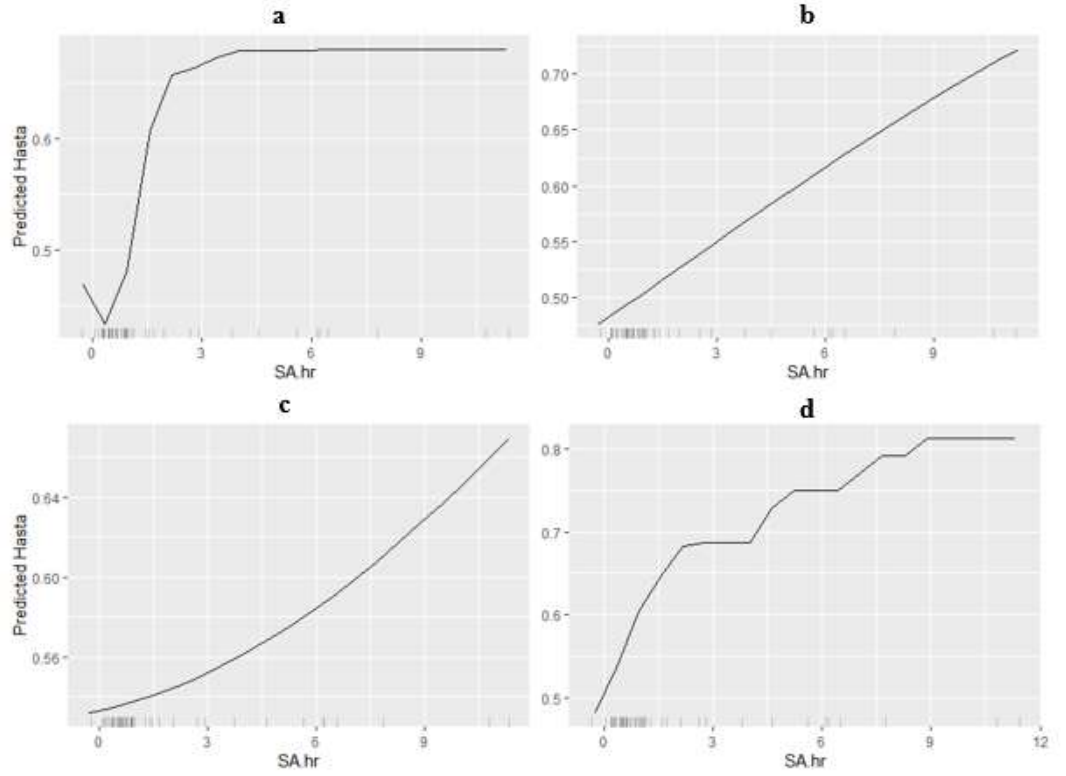
Veri setindeki dinamik öznitelikler olan Hr ve Spo2’nin çapraz korelasyonu, örnek asimetri, Spo2 ortalaması, bradikardi oranı ve HR ortalaması değerlerinin 1-boyutlu PDP analiz sonuçları Şekil 4.22, 4.23, 4.24, 4.25 ve 4.26’da gösterilmektedir.

Modellerde en yüksek öznitelik olan çapraz korelasyonun artışı, her bir PDP grafiğinde modelin hastalık riskini artırmaktadır (Şekil 4.22.). Bu durum klinik olarak, hastalık öncesi aşırı sıklaşmış solunum duraklamalarını temsil eden çapraz korelasyonun artışı ile uyumludur. Çapraz korelasyon ile birlikte risk, RF dışındaki tüm modeller için benzer düzenli bir artış göstermekle birlikte, RF için 0 ve 0.2 değerleri arasında düzenli olmayan artış davranışı, nedensellikten ziyade modelin parametrik olmama niteliği ve o bölgedeki veriye aşırı uyumu olarak yorumlanabilir.



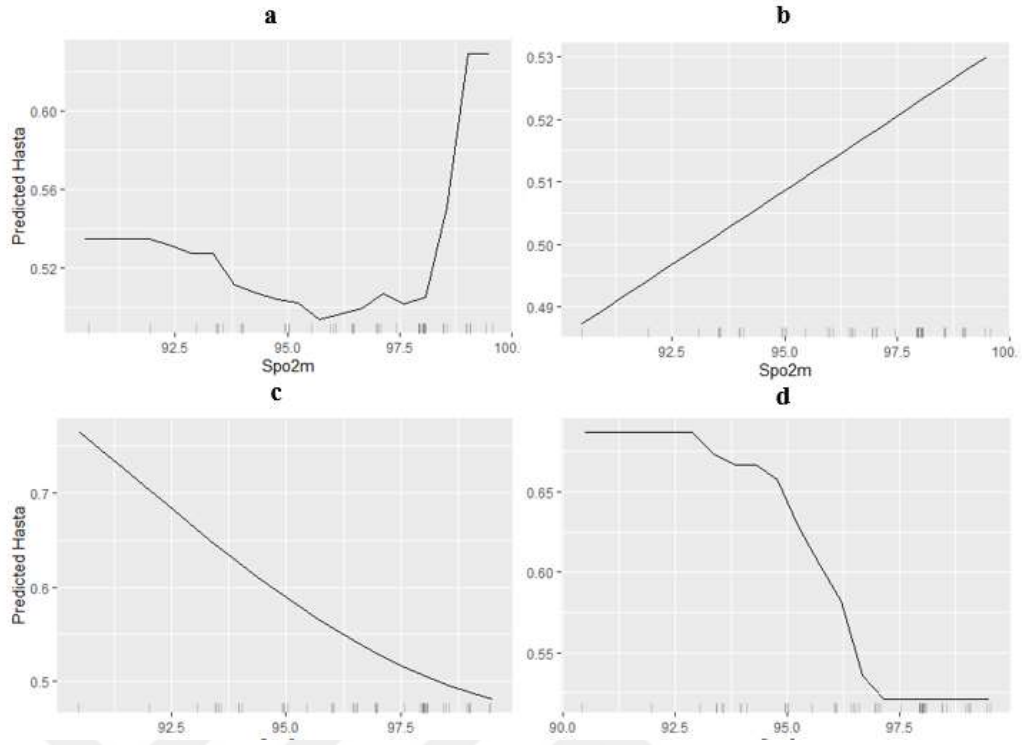
Şekil 4.22. HR-SpO2 çapraz korelasyonu PDP grafikleri a) RF, b) NN, c) SVM, d) LR

Çapraz korelasyon PDP grafiğinde olduğu gibi, örnek asimetri PDP grafiğinde de değer artışı ile beraber klinik durum ile de uyumlu olarak hastalık risk artışı gözlemlenmektedir (Şekil 4.23). Örnek asimetri SVM ve LR için en önemli öznitelikler olarak belirlenmemiş olsalar bile, söz konusu klinik uyum bu modellerin PDP grafiklerinde de görülmektedir. Çapraz korelasyon PDP grafiğinde olduğu gibi, 0 değeri etrafında RF'in veriye aşırı uyumu ile bağlantılı bir davranışı söz konusudur.



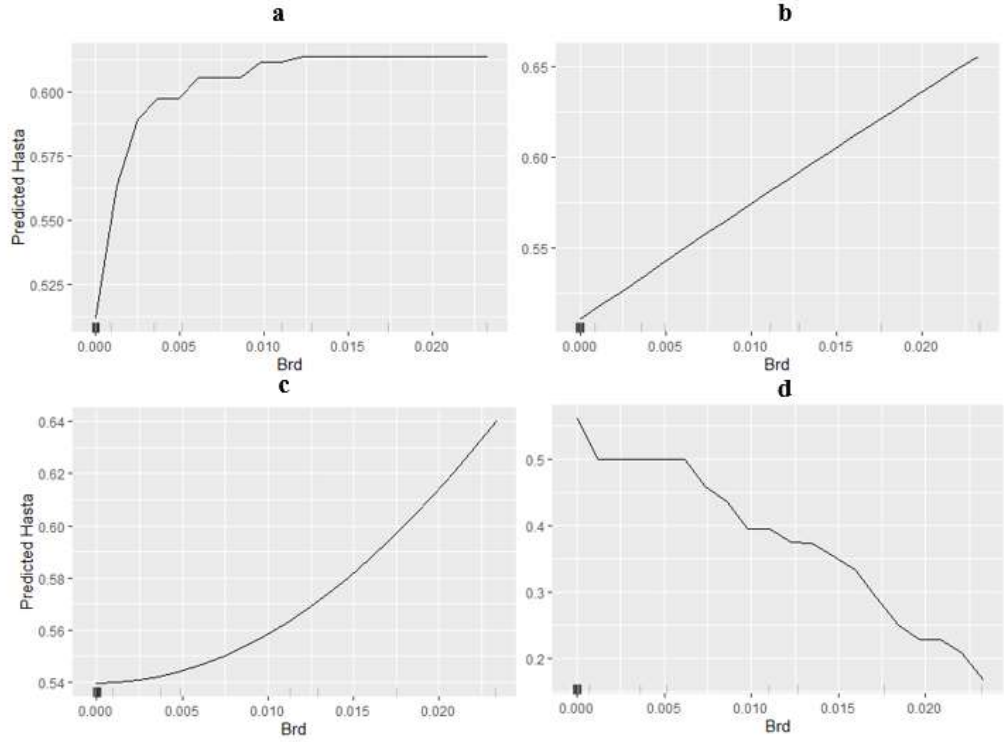
Şekil 4.23. Örnek asimetri PDP grafikleri a) RF, b) NN, c) SVM, d) LR

SpO2 ortalama PDP grafiklerinde ise model bazında farklı davranışlar gözlenmiştir (Şekil 4.24). RF ve NN modellerinde SpO2 ortalama değer artışı ile beraber riskin artışı, hastalık öncesi gözlemlenen desatürasyon olayları dolayısı ile bebeklere verilen oksijen desteği kaynaklı olduğu şeklinde yorumlanabilir. SVM, LR ve kısmen RF modelleri için düşük SpO2 değerleri için hastalık risk artışı klinik durum ile uyumludur.



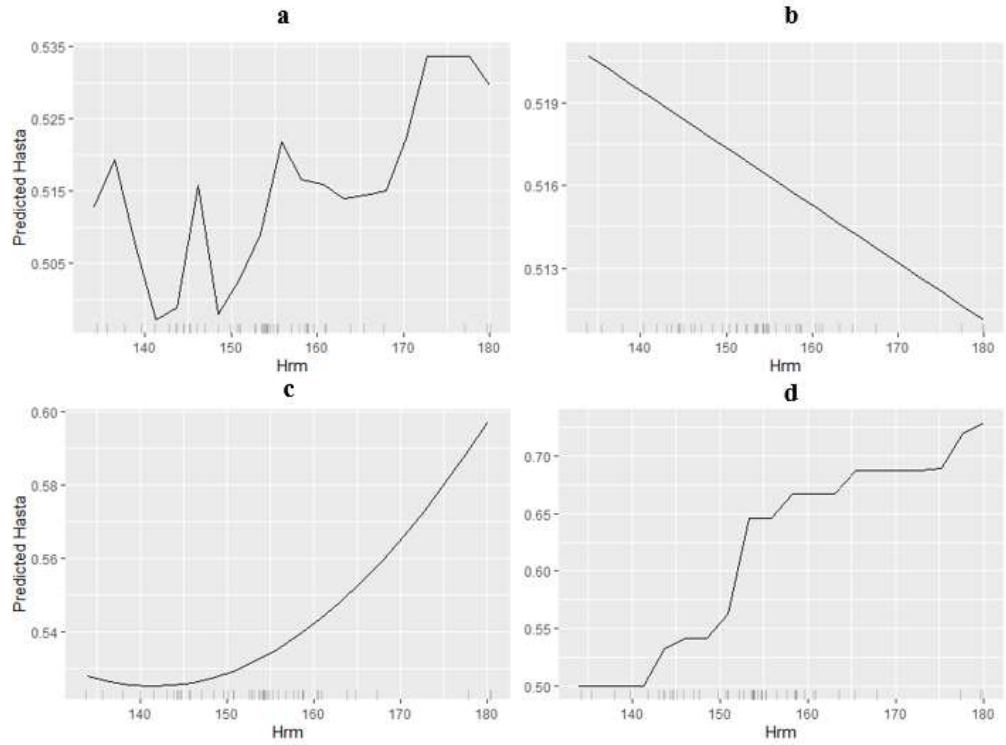
Şekil 4.24. Ortalama SpO2 PDP grafikleri a) RF, b) NN, c) SVM, d) LR

Şekil 4.25’de RF, NN ve SVM model PDP grafiklerinde bradikardi oranının artışı ile beraber hastalık riskin artması klinik durum ile uyumludur. LR modelinde ise bradikardi oran artışı ile beraber hastalık riski, klinik durum ile tezat oluşturacak şekilde azalmıştır.



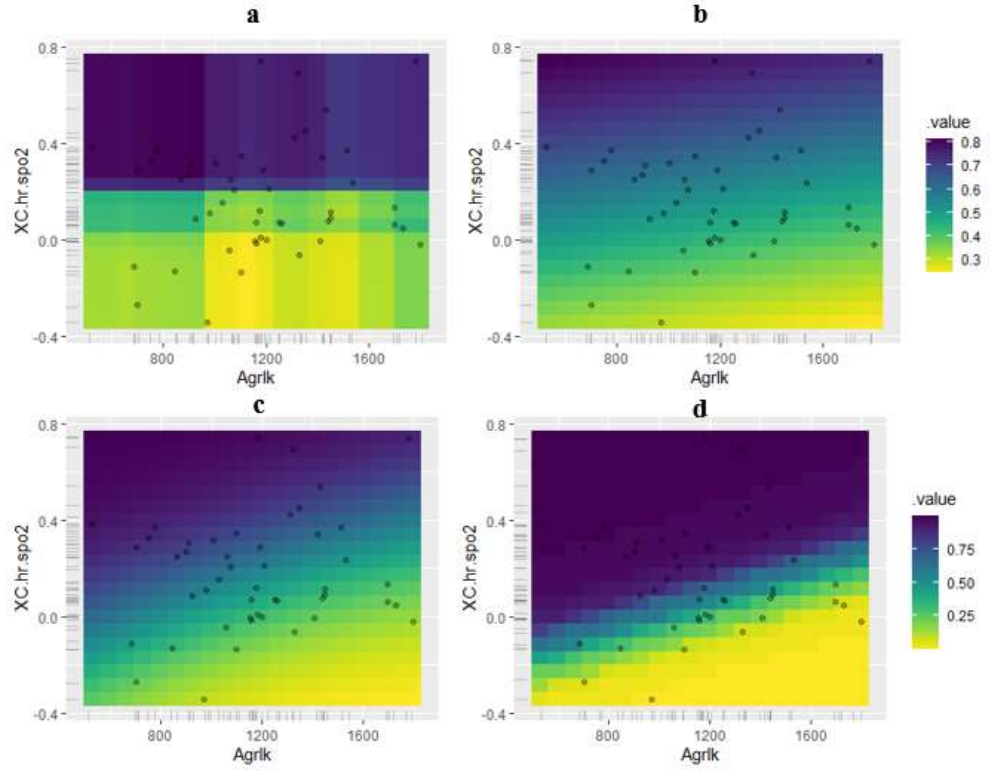
Şekil 4.25. Bradikardi oranı PDP grafikleri a) RF, b) NN, c) SVM, d) LR

HR ortalaması PDP'lerinde (Şekil 4.26) ise modeller bazında çok farklı davranışlar gözlemlenmektedir. HR yavaşlamaları ve hızlanmaları olan bradikardi ve taşikardi bu alandaki çalışmalarında (Satar vd., 2018) hastalık öncesi gözlemlenen olaylar olarak belirtilmiş olmakla beraber, bu çalışmalarda özel olarak HR ortalamasına dair yorumlara rastlanmamıştır. Bununla beraber, bu öznetelik makine öğrenmesi tabanlı GBS ve NEK tanı çalışmalarından bazılarında kullanılmıştır (Fairchild vd., 2017; Honora vd., 2022). 185 GBS veya NEK vakasına dair (Fairchild vd., 2017) çalışmasında da, hastalığın hemen öncesinde HR ortalamasında yükselme tespit edilmiştir. Bu bağlamda SVM ve kısmen LR bu tespit ile uyumludur.



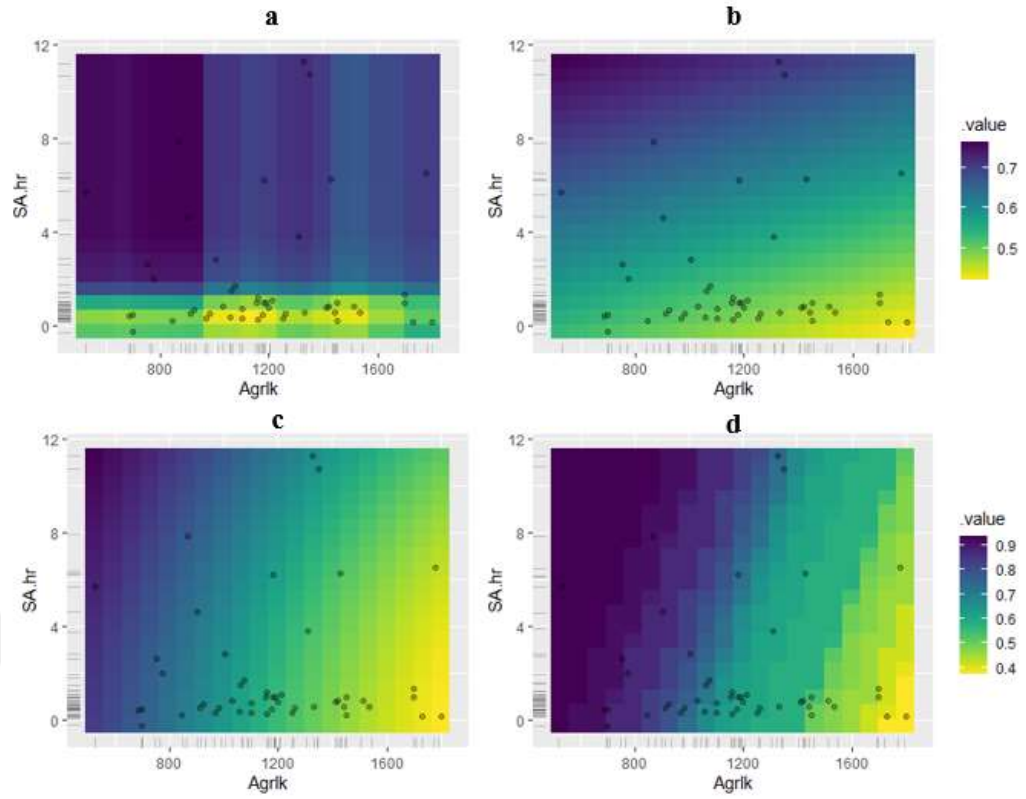
Şekil 4.26. Ortalama HR PDP grafikleri a) RF, b) NN, c) SVM, d) LR

Şekil 4.27’de ağırlık ve HR-SpO2 çapraz korelasyonu 2-Boyutlu PDP’leri gösterilmektedir. Şeklin yan tarafındaki renk skalası çubuğu, modellerin hastalık risk tahminini göstermektedir. Grafiklerdeki renk geçişi, RF dışındaki modeller için düzenli olmakla birlikte, RF modelinin parametrik olmayan doğası ve veri setine aşırı uyum eğilimi sebepleriyle bloklu bir geçiş görüntüsü oluşturmuştur. Modellerin 1-boyutlu çapraz korelasyon PDP’lerinde (Şekil 4.22) bu özneliliğin 0,1-0,3 değer aralığının modeller için sınıf karar sınır bölgesi (model hastalık tahminin 0,5’in üzerine çıkışı) olduğu görülmektedir. RF modeli için belli ağırlık aralıklarında, ve özellikle LR için olmak üzere diğer modellerde düşük çapraz korelasyon değerleri için yüksek risk tahminleri, ağırlık öznelilik değerleri ile bağlantılı olarak modellerin genelleştirme konusunda hatalar yaptığına işaret etmektedir.



Şekil 4.27. 2-Boyutlu Ağırlık ve HR-SpO2 çapraz korelasyonu PDP grafikleri a) RF, b) NN, c) SVM, d) LR

Şekil 4.28’de ağırlık ve örnek asimetri 2-Boyutlu PDP’leri gösterilmektedir. Modellerin 1-boyutlu çapraz korelasyon PDP’lerinde (Şekil 4.23) bu özneliliğin 1 değerinin yakını modeller için sınıf karar sınır bölgesi (hastalık tahminin 0,5’in üzerine çıkışı) olduğu görülmektedir. Şekil 4.27’de olduğu gibi çok düşük örnek asimetri değerleri için de her bir modelin belli ağırlık aralıkları için risk tahminlerinde yükselmeler olup, önceki PDP analizinde bahsedilmiş olan model geliştirme hatalarını teyit etmektedir.



Şekil 4.28. 2-Boyutlu Ağırlık ve Örnek Asimetri PDP grafikleri a) RF, b) NN, c) SVM, d) LR

4.3.2. Lokal Açıklama Sonuçları

Veri stinde rastgele seçilmiş 2 örneğe dair model kararları ve bu örneklerin gerçek sınıf değerleri Çizelge 4.4.'te belirtilmiştir.

Çizelge 4.4. Örneklerin model kararları ve gerçek sınıfları

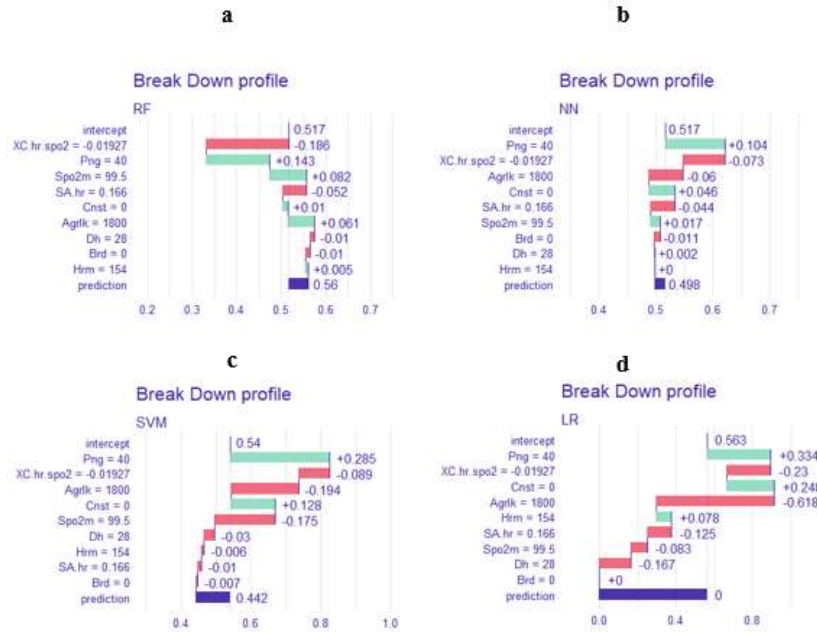
	RF	NN	SVM	LR	Gerçek Sınıf
Örnek-1	Hasta	Sağlıklı	Sağlıklı	Sağlıklı	Sağlıklı
Örnek-2	Hasta	Hasta	Hasta	Hasta	Hasta

Bu bölümün devamında, örneklerin her biri için BDi Grafikleri ile model bağımsız lokal açıklamalar ve örneklerin matürite ve cinsiyet bazlı gizli uzayda en yakın benzerleri için çapraz korelasyon ve örnek asimetri öznitelik değerlerinin karşılaştırmaları yorumlanmıştır. BDi grafiklerinin yorumlanmasında model açıklamalarında özniteliklerin hastalık riskine etkileri alan bilgileri doğrultusunda analiz edilerek, çelişen durumlarda model kararının sorgulanabilmesi hedeflenmiştir. Örneklerin saklı uzayda

çapraz korelasyon ve örnek asimetri değerleri bazında komşuları ile karşılaştırılmasında ise, komşuların gerçek sınıf değerleri doğrultusunda örneğin büyük olasılıkla hangi sınıfa dahil olabileceğinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

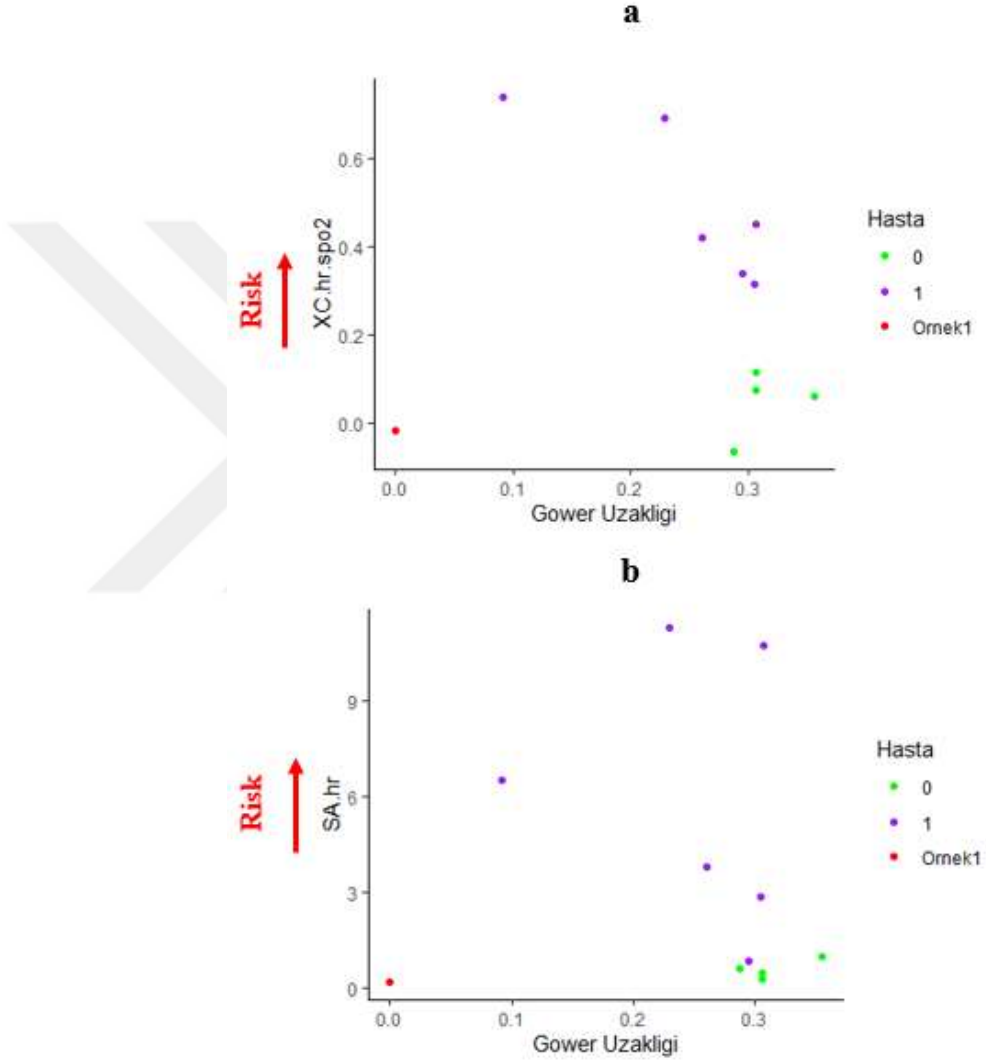
4.3.2.1. Örnek-1 Lokal Açıklamaları

Şekil 4.29'daki BDi grafiklerinin hepsinde düşük çapraz korelasyon, örnek asimetri ve bradikardi oranı değerleri, alan bilgileri ile uyumlu olarak hastalık riski azaltacak yönde kırmızı şerit ile gösterilmiştir. Örnek-1'in veri setindeki yüksek ağırlık değerine sahip olmasının alan bilgileri doğrultusunda hastalık riskini azaltacağı beklenmekle birlikte, RF modeli için bu öznetiliğin hastalık riskini artıracak yönde etkisi mavi şerit ile gösterilmiştir. Ağırlık değeri diğer modellerde, alan bilgisi ile uyumlu olarak riski azaltma yönünde etki göstermiştir. Alan bilgisi ile çelişkili olarak, düşük doğum haftası değeri NN hariç diğer modellerde riski azaltmış; yüksek SpO2 değeri ise SVM ve LR hariç diğer modellerde riski artırmıştır. Bu değerlendirme sonucunda herhangi bir BDi grafiğinin tam anlamıyla alan bilgisi ile uyumlu olduğu sonucunu çıkaramamakla birlikte, örneğe dair hangi modelin kararına güvenilebileceği net değildir.



Şekil 4.29. Örnek-1 BDi Grafikleri a) RF, b) NN, c) SVM, d) LR

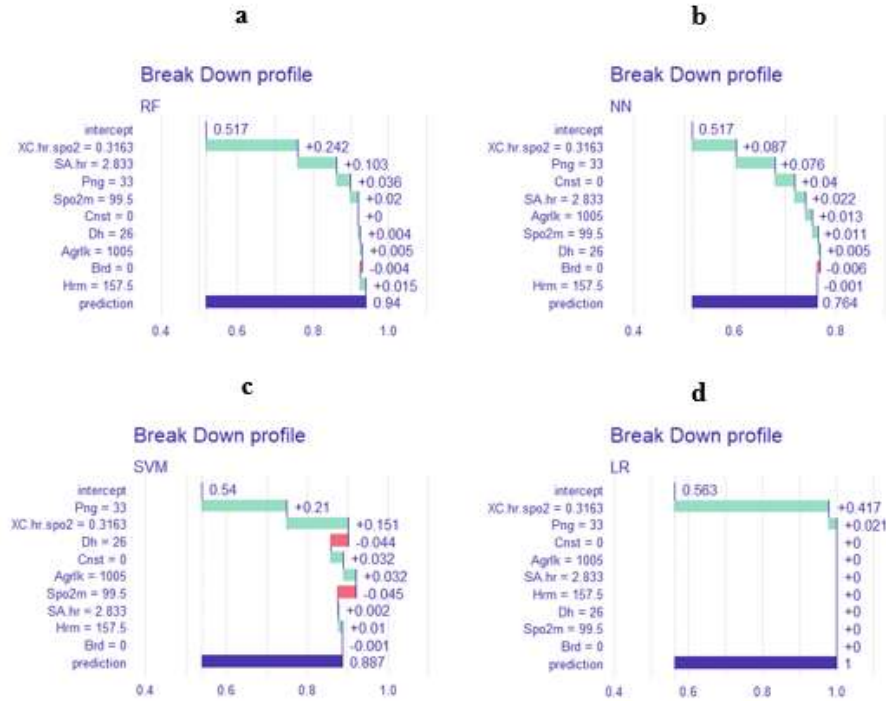
Şekil 4.30.'da kırmızı ile gösterilen Örnek-1'in çapraz korelasyon ve örnek asimetri değerlerinin matürite ve cinsiyet bazlı benzerlerinden sağlıklı olanlar ile yakın olması Örnek-1'in de çok büyük olasılıkla sağlıklı olduğuna işaret etmektedir.



Şekil 4.30. Örnek-1 Gizli Uzaklık Komşuları ve Gerçek Sınıf Değerleri

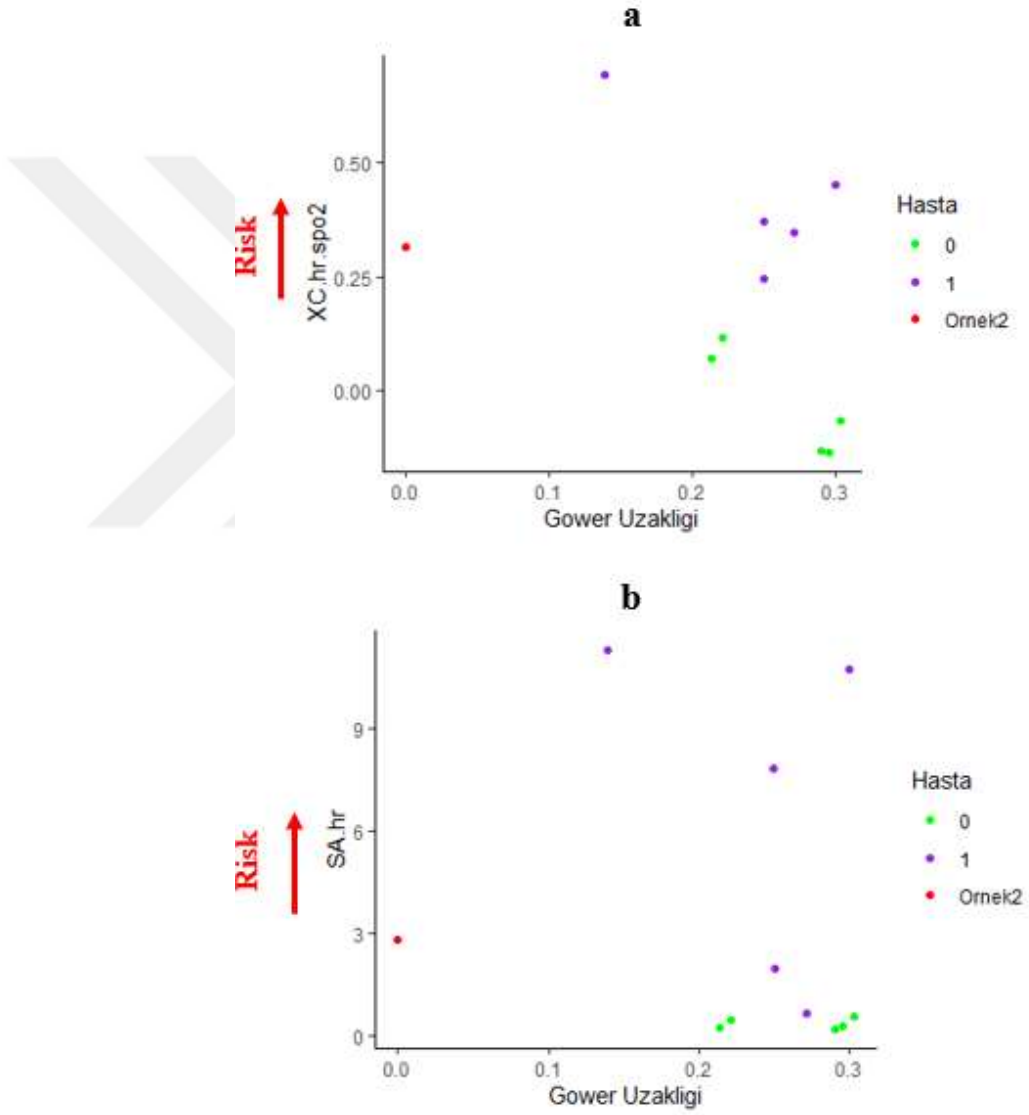
4.3.2.2. Örnek-2 Lokal Açıklamaları

Şekil 4.34 BDi grafiklerinde, yüksek çapraz korelasyon ve örnek asimetri değerleri, RF ve NN modellerinde alan bilgisi ile uyumlu olarak hastalık riskini artıran etki ile ifade edilmiştir. SVM ve LR modellerinde yüksek çapraz korelasyonun risk artış etkisi görülmekle birlikte, yüksek örnek asimetri değerlerinin artış ya da azalış konusunda etkisi 0'a yakın değerlerdedir. Yüksek postnatal gün için ise tüm modellerde hastalık riskini artıran etki söz konusudur. Yüksek post natal gün aynı zamanda bebeğin hastanede kalış süresine işaret etmesi dolayısı ile bireysel bazlı değerlendirmelerde postnatal günün hastalık riskine etkisinin klinik veriler ile örtüştürülmesi çok önemlidir. Dolayısı ile, bu özneteliğin bireysel bazlı değerlendirilme olmadan risk atışına etkisi hata riski taşır. Modellerin yüksek hastalık risk tahminleri ve çapraz korelasyon anlamında alan bilgisi ile uyumlu kararları olmasına rağmen, post-natal gün etkisinin net yorumlanamaması dolayısı ile, bu analiz ile model kararlarının değerlendirilmesi doktorlar için zorluklar taşıyabilir.



Şekil 4.31. Örnek-2 BDi Grafikleri a) RF, b) NN, c) SVM, d) LR

Şekil 4.32’de kırmızı ile gösterilen Örnek-2’in çapraz korelasyon ve örnek asimetri değerlerinin matürite ve cinsiyet bazlı benzerlerinden hasta olanlar ile yakın olması Örnek-2’in de çok büyük olasılıkla hasta olduğuna işaret etmektedir.



Şekil 4.32. Örnek-2, Gizli Uzak Komşuları ve Gerçek Sınıf Değerleri

BÖLÜM 5

5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Elde edilen bulguları tez çalışması kapsamında genel olarak ve literatürdeki benzer çalışmalar ile karşılaştırmalı olarak değerlendirebilmek amacıyla bu bölüm sonuçlar ve tartışma olarak ele alınmıştır.

5.1. Sonuçlar

TÜ YYBÜ’nden toplanmış NO bazlı HR ve SpO2 yaşamsal belirteç verileri ile elde edilen öznitelikler ile eğitilen modellerde daha önceki çalışmalardaki düzeyde yüksek performans sonuçları elde edilmiştir. 1-boyutlu PDP grafik analizlerinde tüm modellerin çapraz korelasyon ve örnek asimetri değerleri için literatürdeki diğer çalışmalar ve alan bilgileri ile uyumlu karar davranışı olduğunu gözlemlenmiştir. Bu uyum, LR dışında diğer modellerde bradikardi oranı özneliğinde de söz konusudur. Bununla birlikte, diğer öznitelikler için alan bilgileri ile uyumlu ve nedensel ilişkilere dayanan model davranışının olduğu teyit edilememiştir. RF ve NN modellerinin, hasta bebeklere verilen oksijen desteği ile artan ortalama SpO2 değerini hastalık risk artışı olarak değerlendirmeleri veri seti içinde bir tür ön yargı olarak yorumlanabilir. Ortalama HR değeri değişimi ise, RF modelinin kendi içinde değişken bir karar davranışı, diğer modellerde için ise hastalık risk artışına etki anlamında farklı yönlerde karar davranışları göstermiştir. Daha önce de belirtildiği üzere, HR yavaşlamaları ve hızlanmaları olan bradikardi ve taşikardi hastalık öncesi gözlemlenen olaylar olarak belirtilmiş olmakla beraber (Satar vd., 2018), literatürde HR ortalamasının hastalık ile bağlantısına dair herhangi yoruma rastlanmamıştır. Rudin (2019) çalışmasında da belirtildiği üzere, analiz

yapılan alana dair anlamlı olmayan verilerin öznitelik setinden çıkarılarak modelin seyrekleştirilmesi ile model performansının artırılabilmesi söz konusu olabilir.

2-boyutlu PDP grafiklerinde, hatalı model genellemeleri tespit edilmiş olmakla beraber, daha fazla örnek ile eğitilecek modellerde genelleme hatalarının tekrar değerlendirilmesinde fayda vardır.

Veri seti içinden rastgele seçilen iki örneğe dair, BDi grafiği bazlı lokal açıklamalarda alan bilgileri ile çelişkili unsurlar gözlemlenmiştir. İkinci örnekte söz konusu olan post-natal gün gibi, bazı öznitelik değerlerinin geçmiş izlem süreci doğrultusunda bireysel bazlı değerlendirilme olmadan risk artışına etkisinin değerlendirilmesinin hata riski taşıyabileceği gözlemlenmiştir. Dolayısı ile, doktorların güvenle model kararlarını onaylanabilmesi veya kararlara itiraz edilebilmesine dair belirsizlikler tespit edilmiştir. Oysa, ikinci örnek tüm modeller tarafından doğru sınıflandırılmıştır. Bu durum, Zhang vd. (2020) çalışmasında bahsedilen, ‘açıklamaların kullanıcı üzerinde modele aşırı güvenme veya yetersiz güvenme gibi sonuçlara sebep olduğu’ tespitine dair bir örnektir.

Her iki örnek için, matürite ve cinsiyet bazlı gizli uzayda her iki sınıftan en yakın komşuları ile, alan çalışmalarında anlamlı öznitelikler bazında karşılaştıma ile ise örneğin büyük olasılıkla hangi sınıfa dahil olabileceği konusunda doğru karar verebilme imkanı gözlemlenmiştir. Ayrıca bu yöntem, neonatoloji alanında klinik analizlerde matürite ve cinsiyet bazlı benzerliğin sıklıkla kullanılması sebebi ile, doktorların görev karakteristikleri ile de büyük ölçüde benzerlik sağlar. Bu yöntem sayesinde doktorlar, bireysel bazlı klinik verileri de göz önünde bulundurarak, model kararını onaylayabilir ya da model kararına itiraz edebilirler.

5.2. Tartışma

GBS ve NEK, prematüre bebeklerde en sık rastlanan, ömür boyu kalıcı engellilik ve ölüme varan riskler barındıran iki hastalıktır. HRV özniteliklerinin istatistiksel ve makine öğrenmesi modelleri ile analizi ile klinik belirti öncesi bu hastalıkların tespit edilmesine dair başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Fairchild vd. (2017) çalışması dışında tanı konusunda FDA onayı almış HerO Monitor cihazı ve Bölüm 3.3.2.’de bahsedilen makine öğrenmesi çalışmalarının hepsinde HRV öznitelikleri EKG izlem verisi ile elde

edilmiştir. Oysa EKG problemlerinin prematüre bebeklerde cilt hassasiyeti oluşturmaları sebebi ile YYBÜ'lerinde uzun vadeli izlem konusunda NO , EKG'ye tercih edilen bir yöntemdir. Cabrera-Quiros vd. (2021) çalışmasında ileri derece prematüre bebeklerde EKG cilt elektrotlarının doğumdan sonra ilk hafta kısıtlı olarak kullanılması sebebi ile, bu grubun çalışmalara dahil edilmediği belirtilmiştir.

İlk çalışmalarda (Griffin vd., 2003; Griffin & Moorman, 2001) tanı öncesinde HRV değişiminin analizi için EKG verisi ile epok süresindeki her bir kalp atımındaki RR aralık histogramının eğikliğinden bahsedilmekle birlikte, daha sonraki çalışmalarda epok bazında saniyelik HR verisi ile elde edilen eğiklik değeri ile de HRV değişim sürecinin gözlenebileceği ifade edilmiştir (Fairchild & O'Shea, 2010). Kovatchev vd. (2003) çalışmasında, histogramın eğikliğinin ortalama değer yerine medyan baz alınarak hesaplanmasının daha etkin olacağı ortaya konmuştur. Buna istinaden, bu çalışmada da NO HR verisi ile histogramın medyan değerinin baz alındığı ölçüt olan örnek asimetri değeri kullanılmıştır.

Yapılan çalışmalarda SampEn gibi lineer olmayan HRV metriklerinin hesaplanması esnasında EKG RR aralığı yerine dakikalık kalp atım sayısı olan HR kullanılmasının kalp atım dinamiklerinin yeterli olarak yansıtmadığı ifade edilmiştir (Wallot, Fusaroli, Tylén & Jegindø, 2013). Bu sebeple, bu çalışmada SampEn değeri öznitelik olarak kullanılmamıştır. Bununla birlikte, NO bazlı HR ve SpO2 verileri ile GBS ve NEK tanısı öncesinde bradikardi ve desatürasyon ile ilişkili olan apne ve sıklaşmış solunum duraklamalarını temsil eden HR ve SpO2'nin çapraz korelasyonu (Fairchild vd., 2017) özneteliği analizlere dahil edilmiştir.

Çizelge 5.1'de görüldüğü üzere, bu çalışmada NO bazlı veri ile GBS ve NEK tanısı amaçlı geliştirilen modellerde RF ve NN ile elde edilen performans (AUC:0.94), EKG bazlı veri ile yapılan çalışmalardaki yüksek performans değerleri düzeyindedir. Dolayısı bu çalışma sonuçlarından biri olarak, NO verisi kullanarak yüksek hastalık tanı performanslı makine öğrenmesi modelleri elde edilebileceği gösterilmiştir.

Çizelge 5.1. Makine Öğrenmesi tabanlı GBS ve NEK tanı çalışmaları

Ülke	Yazar			Öznitelikler	Metot	Başarım AUC
		Sağlıklı	Sepsis			
Amerika	(Xiao vd., 2010)	Sayı: 676 Dh: 31 (27, 36) 1581 (974, 2700) g		Da, Png, örnek asimetri, labaratuvar sonuçları	LR, Knn, LR+Knn	0.87
	(Fairchild vd., 2017)	Sayı: 1064 Dh: 26.8 (2.6) hafta Ağırlık:920 (288) g		Ortalama SpO2, HR SS, HR-SpO2 ÇK	LR	0.71
Fransa	(Beuchée vd., 2009)	Sayı:38 Dh:28.7 (26.5, 30) 1210 (1070, 1410) g E/K: 24/14 Png: 13 (7, 17.5)	Sayı:10 Dh: 29.2 (26.5, 29.8) 1064 (850, 1280) g E/K: 7/3 Png: 9.95 (5, 22)	HRC parametreleri, ağırlık, ApEn, alfa2	LR	0.70
	(Leon vd., 2021)	25 Dh:28 (27–28.5) Ağırlık: 1107 (925–1260) g Png: 3 ve 10. günler arasında	24 Dh: 26.5 (25.3–28) Ağırlık: 840 (740–1025) g Png: 8.4 (5.6-10.5)	Zaman, frekans ve lineer olmayan bölge HRV parametreleri, VGI, PCA	Knn, LR, RF, SVM	0.88
	(Leon vd., 2021)	218	41	Zaman, frekans ve lineer olmayan bölge HRV parametreleri, VGI	LTSM - RNN (sınıf bazlı ağırlıklı toplam)	%94 (6 saat önce)
Hollanda	(Joshi vd., 2020)	49 vaka Dh:27.9 (26.9, 29.3) Ağırlık: 1085 (931, 1292) g Png: 6.5(4.9-10.1) E/K: %57 Klinik belirtilerden 66-39 saat öncesi sağlıklı		HRV parametreleri, solunum, beden hareketliliği	NB	~0.80
	(Cabrera-Quiros vd., 2021)	32 Dh: 28.9 ± 1.5 1,179 ± 298 E/K: 16/16	32 Dh: 28.8 ± 1.6 1,149 ± 324 E/K: 11/21	HR, HRV, solunum ve beden hareketliliği	LR, NB, knn	0.79
	(Peng vd., 2022)	68 Dh:29.43(28.71-30.71) Da:1268(1075-1409) g Png: 5.17(3.61-6.77)	60 Dh: 27.86(26.86-29.29) Da:1075(870-1285) g Png:6.95(5.04-10.05)	HRV	ResNet	0.77

Çizelge 5.1-Devamı: Makine Öğrenmesi tabanlı GBS ve NEK tanı çalışmaları

Ülke	Yazar			Öznitelikler	Metot	Başarım AUC
		Sağlıklı	Sepsis			
İsveç	(Honora vd., 2022)	108 sağlıklı, 10 sepsis Da:927±282g K/E:66/42		SampEn, örnek asimetri, HR, solunum hızı, SpO2 (min, max, ort, standart sapma, eğiklik, yayıklık), cinsiyet, Da, Png, ağırlık	LR, RNN, LTSM-RNN	0.81

AUC: ROC Eğrisinin Altındaki Alan, **Da:** Doğum Ağırlığı, **Dh:** Doğum Haftası, **Png:** Post-Natal Gün, **E:** Erkek, **K:** Kız, **SpO2:** Periferik Kapiller Oksijen Satürasyonu, **ApEn:** Yaklaşık Entropi, **HR:** Kalp Atım Hızı, **HRV:** Kalp Atım Hızı Değişkenliği, **VGI:** Görünürlük Grafiği İndisi, **LR:** Lojistik Regresyon, **Knn:** K-En yakın Komşu, **NB:** Naive Bayes, **SVM:** Destek Vektör Makinaları, **PCA:** Ana Bileşen Analizi, **RNN:** Yinelemeli Sinir Ağları, **LTSM:** Uzun Kısa-Süreli Bellek, **ResNet:** Artık Konvolüsyonel Sinir Ağları

Tanı çalışmaları NO yerine EKG verisinin kullanılmasının bir başka sebebi ise beden hareketleri kaynaklı işaret bozulmalarıdır. Bu bozulmalar EKG için de söz konusu olmakla birlikte, NO ölçümlerini daha güvenilir EKG ölçümleri ile karşılaştırıp farklılık gösteren zaman aralıklarını hatalı kabul etmek sıklıkla uygulanan bir yöntem olmuştur (Pérez-Riera, Barbosa-Barros, Daminello-Raimundo & de Abreu, 2018). Bunun sebebi, ECG problemlerinin vücudun gövde, NO probunun ise nispeten daha hareketli bir bölgesi olan el parmağına tutturulmasıdır. Yakın zamana kadar NO cihazlarının hareket kaynaklı bozulmalara dayanıklılığı konusunda çeşitli çalışmalar (Sahni, 2003; Townshend, Taylor, Galland & Williams, 2006) yapılmıştır. Ayrıca giyilebilir teknolojiler alanında yenidoğan bebeklerin kardiyolojik izlemi için güvenilir veri elde edilebilecek cihazlar pazara çıkmaya başlamıştır (Sitaula vd., 2023). Bununla birlikte, gerek maliyetleri, gerekse klinik performanslarının teyit edilmesi ihtiyacı dolayısı ile bu teknolojilerin yaygınlaşması için gereken zaman henüz belirsizdir.

İleri derecede prematüre bebeklerde EKG verisinin kullanılamaması, bu alanda yapılan çalışmaların faydalarına en çok ihtiyaç duyan hasta grubunun göz ardı edilmesi anlamına gelmektedir. Bu çalışmada, NO bazlı veri ile de yüksek performanslı sonuçlar elde ederek, bu hasta grubunun da bu alandaki çalışmalardan faydalanmasının önünün açabileceği gösterilmiştir.

Cabrera-Quiros vd. (2021) tarafından yapılan çalışmada matüritenin HRV değerlerini etkileyeceği göz önünde bulundurularak GBS ve sağlıklı sınıflarının doğum

haftası bazında birbirine benzer örnekler seçilmiştir. Prematüre ve normal doğum haftasına sahip bebek verilerinin kullanıldığı Niestroy vd. (2022) çalışmasında, HR ve SpO2 zaman serisi karakteristiklerinin doğum haftası ve postnatal gün ile değişebileceğini vurgulayarak, sadece prematüre bebeklerin olduğu bir çalışmada sonuçların farklı çıkabileceğini ifade edilmiştir. Örnek sayısının diğer çalışmalardan az olması bir kısıt olmakla birlikte, bu çalışmada veri seti geliştirilirken doğum haftası, doğum ağırlığı, postnatal gün, ağırlık ve cinsiyet açısından denge gözetilmiş ve yaşamsal belirteç verilerinde bozuklukların temizlenmiştir. Bu anlamda, veri seti kalite ve dengesi konusunda tez çalışmasının diğer çalışmalardan üstünlüğü söz konusudur.

Çizelge 5.1'deki belirtilen çalışmalardan bazılarında yorumlanabilir modellerin kullanıldığı görülmüş olmakla birlikte, bu çalışmalardan hiçbirinde modeller açıklanabilirlik kapsamında değerlendirilmemiştir. Leon vd. (2021) çalışmasında elde edilen özniteliklere PCA uygulanmış ve en yüksek performans, yorumlanabilir bir model olan LR ile elde edilmiştir. Bununla birlikte, öznitelik setine PCA uygulanması, yeni elde edilen özniteliklerin alan bilgileri doğrultusunda değerlendirilme imkanını ortadan kaldırdığı için bu LR modelinin yorumlanabilmesi pek mümkün olmayacaktır. Çizelge 5.1'de bahsedilen çalışmalarda sadece bir tanesinde (Peng vd., 2023) SHAP metodu ile öznitelik önemi bazlı global açıklama paylaşılmış, fakat bu açıklamaya dair detaylı değerlendirme yapılmamıştır. Tez çalışması, modellerin genel karar mantığının alan bilgileri doğrultusunda değerlendirildiği ve örnek bazında model hatalarının, alan bilgileri kullanılarak geliştirilmiş bir yöntem ile tespit edilmesine imkan sağlayan ilk ve tek çalışmadır.

Literatürde, doktorlar tarafından tercih edilen, model kararlarının doğrulanmasına ya da model kararına itiraz edilebilmesine imkan sağlayacak benzerlik bazlı XAI çalışmaları ağırlıklı olarak görüntü verileri için çalışılmıştır. Tıp alanında çok yaygın olan tablosal veri kapsamındaki ESK (Elektronik Sağlık Kayıt)'ları için ise açıklanabilirlik çalışmaları olmakla birlikte, elde edilen açıklamaların değerlendirilmesi ve model kararlarının itiraz edilebilirliğine dair çalışmalar yetersizdir (Di Martino & Delmastro, 2022). Bu çalışmadaki, örnek bazlı model kararlarının örneğin gizli uzaydaki komşuları ve anlamlı öznitelik değerleri ile değerlendirilmesi yöntemi, tıp alanında tablosal veri kullanarak geliştirilen modellere uyarlanabilme potansiyeline sahiptir. Dolayısı ile ileride yapılacak çalışmalarda bu yöntemin tıp alanında tablosal veri ile eğitilmiş diğer

modellerde etkinliğinin değerlendirmesi ile model hatalarının tespit edilebilmesine dair kazanımların yaygınlaşmasına katkı sağlayacaktır.



KAYNAKLAR

- Adadi, A., & Berrada, M. (2018). Peeking Inside the Black-Box: A Survey on Explainable Artificial Intelligence (XAI). *IEEE Access*, 6, 52138-52160. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2018.2870052>
- Alfrink, K., Keller, I., Kortuem, G., & Doorn, N. (2022). Contestable AI by Design: Towards a Framework. *Minds and Machines*. <https://doi.org/10.1007/s11023-022-09611-z>
- Ali, S., Abuhmed, T., El-Sappagh, S., Muhammad, K., Alonso-Moral, J. M., Confalonieri, R., Guidotti, R., Del Ser, J., Díaz-Rodríguez, N., & Herrera, F. (2023). Explainable Artificial Intelligence (XAI): What we know and what is left to attain Trustworthy Artificial Intelligence. *Information Fusion*, 101805. <https://doi.org/10.1016/j.inffus.2023.101805>
- Almada, M. (2019). Human intervention in automated decision-making: Toward the construction of contestable systems. *Proceedings of the 17th International Conference on Artificial Intelligence and Law, ICAIL 2019*, 2-11. <https://doi.org/10.1145/3322640.3326699>
- Balan, K. V., Kc, P., Hoxha, Z., Mayer, C. A., Wilson, C. G., & Martin, R. J. (2011). Vagal afferents modulate cytokine-mediated respiratory control at the neonatal medulla oblongata. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 178(3), 458-464. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2011.03.003>
- Bansal, G., Wu, T., Zhou, J., Fok, R., Nushi, B., Kamar, E., Ribeiro, M. T., & Weld, D. (2021). Does the Whole Exceed its Parts? The Effect of AI Explanations on Complementary Team Performance. *Proceedings of the 2021 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems*, 1-16. <https://doi.org/10.1145/3411764.3445717>
- Barredo Arrieta, A., Díaz-Rodríguez, N., Del Ser, J., Bennetot, A., Tabik, S., Barbado, A., Garcia, S., Gil-Lopez, S., Molina, D., Benjamins, R., Chatila, R., & Herrera, F. (2020). Explainable Artificial Intelligence (XAI): Concepts, taxonomies, opportunities and challenges toward responsible AI. *Information Fusion*, 58, 82-115. <https://doi.org/10.1016/J.INFFUS.2019.12.012>
- Baselli, G., Codari, M., & Sardanelli, F. (2020). Opening the black box of machine learning in radiology: can the proximity of annotated cases be a way? *European Radiology Experimental*, 4(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/S41747-020-00159-0>
- Bastani, O., Kim, C., & Bastani, H. (2017, Haziran 29). Interpretability via Model Extraction. *Workshop on Fairness, Accountability, and Transparency in Machine Learning*. <https://arxiv.org/abs/1706.09773>

- Beuchée, A., Carrault, G., Bansard, J. Y., Boutaric, E., Bétrémieux, P., & Pladys, P. (2009). Uncorrelated Randomness of the Heart Rate Is Associated with Sepsis in Sick Premature Infants. *Neonatology*, 96(2), 109-114. <https://doi.org/10.1159/000208792>
- Biecek, P. (2022). moDel Agnostic Language for Exploration and eXplanation [R package DALEX version 2.4.2]. *Journal of Machine Learning Research*, 19. <https://CRAN.R-project.org/package=DALEX>
- Biecek, P., & Burzykowski, T. (2021). *Explanatory Model Analysis*. Chapman and Hall/CRC, New York. <https://ema.drwhy.ai/>
- Biffi, C., Oktay, O., Tarroni, G., Bai, W., De Marvao, A., Doumou, G., Rajchl, M., Bedair, R., Prasad, S., Cook, S., O'Regan, D., & Rueckert, D. (2018). Learning interpretable anatomical features through deep generative models: Application to cardiac remodeling. *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 11071 LNCS, 464-471. https://doi.org/10.1007/978-3-030-00934-2_52
- Billman, G. E. (2011). Heart Rate Variability - A Historical Perspective. *Frontiers in Physiology*, 2. <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00086>
- Blakely, M. L., Lally, K. P., McDonald, S., Brown, R. L., Barnhart, D. C., Ricketts, R. R., Thompson, W. R., Scherer, L. R., Klein, M. D., Letton, R. W., Chwals, W. J., Touloukian, R. J., Kurkchubasche, A. G., Skinner, M. A., Moss, R. L., & Hilfiker, M. L. (2005). Postoperative Outcomes of Extremely Low Birth-Weight Infants With Necrotizing Enterocolitis or Isolated Intestinal Perforation. *Annals of Surgery*, 241(6), 984-994. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000164181.67862.7f>
- Breiman, L. (2001). Random Forests. *Machine Learning*, 45(1), 5-32. <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>
- Buçinca, Z., Malaya, M. B., & Gajos, K. Z. (2021). To Trust or to Think. *Proceedings of the ACM on Human-Computer Interaction*, 5(CSCW1), 1-21. <https://doi.org/10.1145/3449287>
- Cabrera-Quiros, L., Kommers, D., Wolvers, M. K., Oosterwijk, L., Arents, N., van der Sluijs-Bens, J., Cottaar, E. J. E., Andriessen, P., & van Pul, C. (2021). Prediction of Late-Onset Sepsis in Preterm Infants Using Monitoring Signals and Machine Learning. *Critical Care Explorations*, 3(1), e0302. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000302>
- Cardoso, S., Silva, M. J., & Guimarães, H. (2017). Autonomic nervous system in newborns: a review based on heart rate variability. *Child's Nervous System*, 33(7), 1053-1063. <https://doi.org/10.1007/S00381-017-3436-8>
- Caruana, R., Lou, Y., Gehrke, J., Koch, P., Sturm, M., & Elhadad, N. (2015). Intelligible models for healthcare: Predicting pneumonia risk and hospital 30-day readmission. *Proceedings of the ACM SIGKDD International Conference on Knowledge*

- Discovery and Data Mining*, 2015-August, 1721-1730.
<https://doi.org/10.1145/2783258.2788613>
- Cavalcante Siebert, L., Lupetti, M. L., Aizenberg, E., Beckers, N., Zgonnikov, A., Veluwenkamp, H., Abbink, D., Giaccardi, E., Houben, G.-J., Jonker, C. M., van den Hoven, J., Forster, D., & Lagendijk, R. L. (2023). Meaningful human control: actionable properties for AI system development. *AI and Ethics*, 3(1), 241-255.
<https://doi.org/10.1007/s43681-022-00167-3>
- Chiera, M., Cerritelli, F., Casini, A., Barsotti, N., Boschiero, D., Cavigioli, F., Corti, C. G., & Manzotti, A. (2020). Heart Rate Variability in the Perinatal Period: A Critical and Conceptual Review. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 999.
<https://doi.org/10.3389/FNINS.2020.561186>
- Coggins, S. A., Weitkamp, J.-H., Grunwald, L., Stark, A. R., Reese, J., Walsh, W., & Wynn, J. L. (2016). Heart rate characteristic index monitoring for bloodstream infection in an NICU: a 3-year experience. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 101(4), F329-F332. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309210>
- Confalonieri, R., Coba, L., Wagner, B., & Besold, T. R. (2021). A historical perspective of explainable Artificial Intelligence. *WIREs Data Mining and Knowledge Discovery*, 11(1). <https://doi.org/10.1002/widm.1391>
- Dhurandhar, A., Chen, P. Y., Luss, R., Tu, C. C., Ting, P., Shanmugam, K., & Das, P. (2018). Explanations based on the Missing: Towards Contrastive Explanations with Pertinent Negatives. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 2018-December, 592-603. <https://arxiv.org/abs/1802.07623v2>
- Di Martino, F., & Delmastro, F. (2022). Explainable AI for clinical and remote health applications: a survey on tabular and time series data. *Artificial Intelligence Review*, 1-55. <https://doi.org/10.1007/S10462-022-10304-3>
- Draghici, A. E., & Taylor, J. A. (2016). The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans. *Journal of Physiological Anthropology*, 35(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s40101-016-0113-7>
- Ehsan, U., Liao, Q. V., Muller, M., Riedl, M. O., & Weisz, J. D. (2021). Expanding Explainability: Towards Social Transparency in AI systems. *Proceedings of the 2021 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems*, 1-19. <https://doi.org/10.1145/3411764.3445188>
- Ehsan, U., & Riedl, M. O. (2020). *Human-Centered Explainable AI: Towards a Reflective Sociotechnical Approach* (ss. 449-466). https://doi.org/10.1007/978-3-030-60117-1_33
- Ehsan, U., Saha, K., De Choudhury, M., & Riedl, M. O. (2023). Charting the Sociotechnical Gap in Explainable AI: A Framework to Address the Gap in XAI.

- Proceedings of the ACM on Human-Computer Interaction*, 7(CSCW1), 1-32.
<https://doi.org/10.1145/3579467>
- Ehsan, U., Wintersberger, P., Liao, Q. V., Watkins, E. A., Manger, C., Daumé III, H., Riener, A., & Riedl, M. O. (2022). Human-Centered Explainable AI (HCXAI): Beyond Opening the Black-Box of AI. *CHI Conference on Human Factors in Computing Systems Extended Abstracts*, 1-7.
<https://doi.org/10.1145/3491101.3503727>
- Esteva, A., Kuprel, B., Novoa, R. A., Ko, J., Swetter, S. M., Blau, H. M., & Thrun, S. (2017). Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* 2017 542:7639, 542(7639), 115-118. <https://doi.org/10.1038/nature21056>
- Fairchild, K., & Aschner. (2012). HeRO monitoring to reduce mortality in NICU patients. *Research and Reports in Neonatology*, 65. <https://doi.org/10.2147/RRN.S32570>
- Fairchild, K. D., Lake, D. E., Kattwinkel, J., Moorman, J. R., Bateman, D. A., Grieve, P. G., Isler, J. R., & Sahni, R. (2017). Vital signs and their cross-correlation in sepsis and NEC: A study of 1065 very low birth weight infants in two NICUs. *Pediatric research*, 81(2), 315. <https://doi.org/10.1038/PR.2016.215>
- Fairchild, K. D., & O'Shea, T. M. (2010). Heart Rate Characteristics: Physiometers for Detection of Late-Onset Neonatal Sepsis. *Clinics in Perinatology*, 37(3), 581-598. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2010.06.002>
- Fairchild, K., Mohr, M., Paget-Brown, A., Tabacaru, C., Lake, D., Delos, J., Moorman, J. R., & Kattwinkel, J. (2016). Clinical associations of immature breathing in preterm infants: part 1—central apnea. *Pediatric Research*, 80(1), 21-27. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.43>
- Fisher, A., Rudin, C., & Dominici, F. (2019). All Models are Wrong, but Many are Useful: Learning a Variable's Importance by Studying an Entire Class of Prediction Models Simultaneously. *Journal of Machine Learning Research*, 20(177), 1-81. <http://jmlr.org/papers/v20/18-760.html>
- Friedman, J. H. (2001). Greedy function approximation: A gradient boosting machine. *The Annals of Statistics*, 29(5), 1189-1232. <https://doi.org/10.1214/AOS/1013203451>
- Fyfe, K. L., Yiallourou, S. R., Wong, F. Y., Odoi, A., Walker, A. M., & Horne, R. S. C. (2015). The Effect of Gestational Age at Birth on Post-Term Maturation of Heart Rate Variability. *Sleep*, 38(10), 1635. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.5064>
- Goldberger, J. J., Johnson, N. P., Subacius, H., Ng, J., & Greenland, P. (2014). Comparison of the physiologic and prognostic implications of the heart rate versus the RR interval. *Heart Rhythm*, 11(11), 1925-1933. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.07.037>
- Gosiewska, A., & Biecek, P. (2019). *Do Not Trust Additive Explanations*. <https://arxiv.org/abs/1903.11420v3>

- Gower, J. C. (1971). A General Coefficient of Similarity and Some of Its Properties. *Biometrics*, 27(4), 857-871.
- Griffin, M. P., Lake, D. E., Bissonette, E. A., Harrell, F. E., O'Shea, T. M., & Moorman, J. R. (2005). Heart Rate Characteristics: Novel Physiomarkers to Predict Neonatal Infection and Death. *Pediatrics*, 116(5), 1070-1074. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2461>
- Griffin, M. P., & Moorman, J. R. (2001). Toward the Early Diagnosis of Neonatal Sepsis and Sepsis-Like Illness Using Novel Heart Rate Analysis. *Pediatrics*, 107(1), 97-104. <https://doi.org/10.1542/PEDS.107.1.97>
- Griffin, M. P., O'Shea, T. M., Bissonette, E. A., Harrell, F. E., Lake, D. E., & Moorman, J. R. (2003). Abnormal Heart Rate Characteristics Preceding Neonatal Sepsis and Sepsis-Like Illness. *Pediatric Research*, 53(6), 920-926. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000064904.05313.D2>
- Guidotti, R., Monreale, A., Ruggieri, S., Turini, F., Giannotti, F., & Pedreschi, D. (2018). A Survey of Methods for Explaining Black Box Models. *ACM Computing Surveys (CSUR)*, 51(5). <https://doi.org/10.1145/3236009>
- Gulshan, V., Peng, L., Coram, M., Stumpe, M. C., Wu, D., Narayanaswamy, A., Venugopalan, S., Widner, K., Madams, T., Cuadros, J., Kim, R., Raman, R., Nelson, P. C., Mega, J. L., & Webster, D. R. (2016). Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA*, 316(22), 2402-2410. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2016.17216>
- Gunning, D., Stefik, M., Choi, J., Miller, T., Stumpf, S., & Yang, G.-Z. (2019). XAI—Explainable artificial intelligence. *Science Robotics*, 4(37). <https://doi.org/10.1126/scirobotics.aay7120>
- Hofstetter, A. O., Saha, S., Siljehav, V., Jakobsson, P.-J., & Herlenius, E. (2007). The induced prostaglandin E2 pathway is a key regulator of the respiratory response to infection and hypoxia in neonates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(23), 9894-9899. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611468104>
- Honora, A., Siren, H., Vinuesa, R., Chatterjee, S., & Herlenius, E. (2022). An LSTM-based Recurrent Neural Network for Neonatal Sepsis Detection in Preterm Infants. *2022 IEEE Signal Processing in Medicine and Biology Symposium (SPMB)*, 1-6. <https://doi.org/10.1109/SPMB55497.2022.10014948>
- James, G., Witten, D., Hastie, T., & Tibshirani, R. (2013). *An Introduction to Statistical Learning* (5. bs, C. 103). Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7138-7>
- Joshi, R., Kommers, D., Oosterwijk, L., Feijs, L., Van Pul, C., & Andriessen, P. (2020). Predicting Neonatal Sepsis Using Features of Heart Rate Variability, Respiratory Characteristics, and ECG-Derived Estimates of Infant Motion. *IEEE Journal of*

- Biomedical and Health Informatics*, 24(3), 681-692.
<https://doi.org/10.1109/JBHI.2019.2927463>
- Keane, M. T., & Kenny, E. M. (2019). *How Case-Based Reasoning Explains Neural Networks: A Theoretical Analysis of XAI Using Post-Hoc Explanation-by-Example from a Survey of ANN-CBR Twin-Systems* (ss. 155-171).
https://doi.org/10.1007/978-3-030-29249-2_11
- Kenny, E. M., & Keane, M. T. (2021). Explaining Deep Learning using examples: Optimal feature weighting methods for twin systems using post-hoc, explanation-by-example in XAI. *Knowledge-Based Systems*, 233, 107530.
<https://doi.org/10.1016/j.knosys.2021.107530>
- King, W. E., Carlo, W. A., O'Shea, T. M., & Schelonka, R. L. (2021). Heart rate characteristics monitoring and reduction in mortality or neurodevelopmental impairment in extremely low birthweight infants with sepsis. *Early Human Development*, 159, 105419. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2021.105419>
- Kluttz, D. N., Kohli, N., & Mulligan, D. K. (2022). Shaping Our Tools: Contestability as a Means to Promote Responsible Algorithmic Decision Making in the Professions. *Ethics of Data and Analytics*, 420-428. <https://doi.org/10.1201/9781003278290-62>
- Koehler, D. J. (1991). Explanation, imagination, and confidence in judgment. *Psychological Bulletin*, 110(3), 499-519. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.110.3.499>
- Kovatchev, B. P., Farhy, L. S., Cao, H., Griffin, M. P., Lake, D. E., & Moorman, J. R. (2003). Sample Asymmetry Analysis of Heart Rate Characteristics with Application to Neonatal Sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Pediatric Research* 2003 54:6, 54(6), 892-898.
<https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000088074.97781.4f>
- Kuzma-O'Reilly, B., Duenas, M. L., Greecher, C., Kimberlin, L., Mjuscce, D., Miller, D., & Walker, D. J. (2003). Evaluation, Development, and Implementation of Potentially Better Practices in Neonatal Intensive Care Nutrition. *Pediatrics*, 111(Supplement_E1), e461-e470. <https://doi.org/10.1542/peds.111.SE1.e461>
- Lacasa, L., Luque, B., Luque, J., & Nuño, J. C. (2009). The visibility graph: A new method for estimating the Hurst exponent of fractional Brownian motion. *EPL (Europhysics Letters)*, 86(3), 30001. <https://doi.org/10.1209/0295-5075/86/30001>
- Lake, D. E., Richman, J. S., Griffin, M. P., & Moorman, J. R. (2002). Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 283(3), R789-R797.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00069.2002>
- Lamy, J. B., Sekar, B., Guezennec, G., Bouaud, J., & Séroussi, B. (2019). Explainable artificial intelligence for breast cancer: A visual case-based reasoning approach.

Artificial Intelligence in Medicine, 94, 42-53.
<https://doi.org/10.1016/J.ARTMED.2019.01.001>

- Lamy, J.-B., & Tsopra, R. (2017). Translating Visually the Reasoning of a Perceptron: The Weighted Rainbow Boxes Technique and an Application in Antibiotherapy. *2017 21st International Conference Information Visualisation (IV)*, 256-261. <https://doi.org/10.1109/iV.2017.11>
- Langer, M., Oster, D., Speith, T., Hermanns, H., Kästner, L., Schmidt, E., Sesing, A., & Baum, K. (2021). What do we want from Explainable Artificial Intelligence (XAI)? – A stakeholder perspective on XAI and a conceptual model guiding interdisciplinary XAI research. *Artificial Intelligence*, 296, 103473. <https://doi.org/10.1016/j.artint.2021.103473>
- Lee, A. C., Blencowe, H., & Lawn, J. E. (2019). Small babies, big numbers: global estimates of preterm birth. *The Lancet Global Health*, 7(1), e2-e3. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30484-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30484-4)
- Lent, M. van, Fisher, W., & Mancuso, M. (2004). An explainable artificial intelligence system for small-unit tactical behavior. İçinde R. H. Hill (Ed.), *IAAI'04: Proceedings of the 16th conference on Innovative applications of artificial intelligence* (ss. 900-907). AAAI Press. <https://doi.org/10.5555/1597321.1597342>
- Leon, C., Carrault, G., Pladys, P., & Beuchee, A. (2021). Early Detection of Late Onset Sepsis in Premature Infants Using Visibility Graph Analysis of Heart Rate Variability. *IEEE journal of biomedical and health informatics*, 25(4), 1006-1017. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2020.3021662>
- Leon, C., Pladys, P., Beuchee, A., & Carrault, G. (2021). Recurrent Neural Networks for Early Detection of Late Onset Sepsis in Premature Infants Using Heart Rate Variability. *2021 Computing in Cardiology (CinC)*, 1-4. <https://doi.org/10.23919/CinC53138.2021.9662715>
- Li, F., Chen, A., Li, Z., Gu, L., Pan, Q., Wang, P., Fan, Y., & Feng, J. (2023). Machine learning-based prediction of cerebral hemorrhage in patients with hemodialysis: A multicenter, retrospective study. *Frontiers in Neurology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1139096>
- Loo, M. van der. (2022). *Gower's Distance [R package gower version 1.0.0]*. <https://CRAN.R-project.org/package=gower>
- Lu, S.-C., Swisher, C. L., Chung, C., Jaffray, D., & Sidey-Gibbons, C. (2023). On the importance of interpretable machine learning predictions to inform clinical decision making in oncology. *Frontiers in Oncology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1129380>
- Lundberg, S. M., & Lee, S. I. (2017). A Unified Approach to Interpreting Model Predictions. *Advances in Neural Information Processing Systems, 2017-December*, 4766-4775. <https://arxiv.org/abs/1705.07874v2>

- Luque, B., Lacasa, L., Ballesteros, F., & Luque, J. (2009). Horizontal visibility graphs: Exact results for random time series. *Physical Review E*, 80(4), 046103. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.80.046103>
- Lyons, H., Velloso, E., & Miller, T. (2021). Conceptualising Contestability. *Proceedings of the ACM on Human-Computer Interaction*, 5(CSCW1). <https://doi.org/10.1145/3449180>
- Metta, C., Guidotti, R., Yin, Y., Gallinari, P., & Rinzivillo, S. (2021). Exemplars and Counterexemplars Explanations for Image Classifiers, Targeting Skin Lesion Labeling. *Proceedings - IEEE Symposium on Computers and Communications, 2021-September*. <https://doi.org/10.1109/ISCC53001.2021.9631485>
- Molnar, C. (2022). Model-Agnostic Methods. İçinde *Machine Learning A Guide for Making Black Box Models Explainable* (2. bs, ss. 109-113).
- Molnar, C., Casalicchio, G., & Bischl, B. (2018). iml: An R package for Interpretable Machine Learning. *Journal of Open Source Software*, 3(26), 786. <https://doi.org/10.21105/JOSS.00786>
- Molnar, C., Casalicchio, G., & Bischl, B. (2020). *Interpretable Machine Learning – A Brief History, State-of-the-Art and Challenges* (ss. 417-431). https://doi.org/10.1007/978-3-030-65965-3_28
- Molnar, C., König, G., Herbringer, J., Freiesleben, T., Dandl, S., Scholbeck, C. A., Casalicchio, G., Grosse-Wentrup, M., & Bischl, B. (2022). *General Pitfalls of Model-Agnostic Interpretation Methods for Machine Learning Models* (ss. 39-68). https://doi.org/10.1007/978-3-031-04083-2_4
- Moorman, J. R., Carlo, W. A., Kattwinkel, J., Schelonka, R. L., Porcelli, P. J., Navarrete, C. T., Bancalari, E., Aschner, J. L., Whit Walker, M., Perez, J. A., Palmer, C., Stukenborg, G. J., Lake, D. E., & Michael O'Shea, T. (2011). Mortality Reduction by Heart Rate Characteristic Monitoring in Very Low Birth Weight Neonates: A Randomized Trial. *The Journal of Pediatrics*, 159(6), 900-906.e1. <https://doi.org/10.1016/J.JPEDI.2011.06.044>
- Moorman, J. R., Delos, J. B., Flower, A. A., Cao, H., Kovatchev, B. P., Richman, J. S., & Lake, D. E. (2011). Cardiovascular oscillations at the bedside: early diagnosis of neonatal sepsis using heart rate characteristics monitoring. *Physiological Measurement*, 32(11), 1821-1832. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/32/11/S08>
- Mulkey, S. B., Kota, S., Swisher, C. B., Hitchings, L., Metzler, M., Wang, Y., Maxwell, G. L., Baker, R., du Plessis, A. J., & Govindan, R. (2018). Autonomic nervous system depression at term in neurologically normal premature infants. *Early Human Development*, 123, 11-16. <https://doi.org/10.1016/J.EARLHUMDEV.2018.07.003>
- Naiseh, M., Cemiloglu, D., Al Thani, D., Jiang, N., & Ali, R. (2021). Explainable Recommendations and Calibrated Trust: Two Systematic User Errors. *Computer*, 54(10), 28-37. <https://doi.org/10.1109/MC.2021.3076131>

- Naiseh, M., Jiang, N., Ma, J., & Ali, R. (2020). *Personalising Explainable Recommendations: Literature and Conceptualisation* (ss. 518-533). https://doi.org/10.1007/978-3-030-45691-7_49
- Nicenboim, I. (2022, Haziran 16). *From explanations to shared understandings of AI*. <https://doi.org/10.21606/drs.2022.773>
- Niestroy, J. C., Moorman, J. R., Levinson, M. A., Manir, S. Al, Clark, T. W., Fairchild, K. D., & Lake, D. E. (2022). Discovery of signatures of fatal neonatal illness in vital signs using highly comparative time-series analysis. *npj Digital Medicine*, 5(1), 6. <https://doi.org/10.1038/s41746-021-00551-z>
- O'Driscoll, D. N., McGovern, M., Greene, C. M., & Molloy, E. J. (2018). Gender disparities in preterm neonatal outcomes. *Acta Paediatrica*, 107(9), 1494-1499. <https://doi.org/10.1111/APA.14390>
- Ozmen Garibay, O., Winslow, B., Andolina, S., Antona, M., Bodenschatz, A., Coursaris, C., Falco, G., Fiore, S. M., Garibay, I., Grieman, K., Havens, J. C., Jirotko, M., Kacorri, H., Karwowski, W., Kider, J., Konstan, J., Koon, S., Lopez-Gonzalez, M., Maifeld-Carucci, I., ... Xu, W. (2023). Six Human-Centered Artificial Intelligence Grand Challenges. *International Journal of Human-Computer Interaction*, 39(3), 391-437. <https://doi.org/10.1080/10447318.2022.2153320>
- Panigrahi, P. (2012). Necrotizing Enterocolitis. *Pediatric Drugs* 2006 8:3, 8(3), 151-165. <https://doi.org/10.2165/00148581-200608030-00002>
- Patel, M., Mohr, M., Lake, D., Delos, J., Moorman, J. R., Sinkin, R. A., Kattwinkel, J., & Fairchild, K. (2016). Clinical associations with immature breathing in preterm infants: part 2—periodic breathing. *Pediatric Research*, 80(1), 28-34. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.58>
- Patural, H., Pichot, V., Flori, S., Giraud, A., Franco, P., Pladys, P., Beuchée, A., Roche, F., & Barthelemy, J. C. (2019). Autonomic maturation from birth to 2 years: normative values. *Heliyon*, 5(3). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01300>
- Peng, Z., Varisco, G., Liang, R.-H., Kommers, D., Cottaar, W., Andriessen, P., van Pul, C., & Long, X. (2022). DeepLOS: Deep learning for late-onset sepsis prediction in preterm infants using heart rate variability. *Smart Health*, 26, 100335. <https://doi.org/10.1016/j.smhl.2022.100335>
- Peng, Z., Varisco, G., Long, X., Liang, R.-H., Kommers, D., Cottaar, W., Andriessen, P., & van Pul, C. (2023). A Continuous Late-Onset Sepsis Prediction Algorithm for Preterm Infants Using Multi-Channel Physiological Signals From a Patient Monitor. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 27(1), 550-561. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2022.3216055>
- Pérez-Riera, A. R., Barbosa-Barros, R., Daminello-Raimundo, R., & de Abreu, L. C. (2018). Main artifacts in electrocardiography. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 23(2), e12494. <https://doi.org/10.1111/anec.12494>

- Pincus, S. M., Gladstone, I. M., & Ehrenkranz, R. A. (1991). A regularity statistic for medical data analysis. *Journal of Clinical Monitoring*, 7(4), 335-345. <https://doi.org/10.1007/BF01619355>
- Pincus, S. M., & Viscarello, R. R. (1992). Approximate entropy: a regularity measure for fetal heart rate analysis. *Obstetrics and gynecology*, 79(2), 249-255. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1731294/>
- Rajpurkar, P., Irvin, J., Zhu, K., Yang, B., Mehta, H., Duan, T., Ding, D., Bagul, A., Ball, R. L., Langlotz, C., Shpanskaya, K., Lungren, M. P., & Ng, A. Y. (2017). *CheXNet: Radiologist-Level Pneumonia Detection on Chest X-Rays with Deep Learning*. <https://doi.org/10.48550/arxiv.1711.05225>
- Rasim Çekik. (2015). *EKG Sinyallerinin Kaba Küme Teorisi Yardımıyla Sınıflandırma Analizi Ve Yeni Bir Sınıflandırma Algoritma Önerisi (FWRSC)*. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=icCWf1BLabdkHBCr0Bc2Xw&no=jRKdfA4JnKAL3eXpzqEk7w>
- Ribeiro, M. T., Singh, S., & Guestrin, C. (2016). “Why should i trust you?” Explaining the predictions of any classifier. *Proceedings of the ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining, 13-17-August-2016*, 1135-1144. <https://doi.org/10.1145/2939672.2939778>
- Rudin, C. (2019). Stop explaining black box machine learning models for high stakes decisions and use interpretable models instead. *Nature Machine Intelligence*, 1(5), 206-215. <https://doi.org/10.1038/s42256-019-0048-x>
- Sahni, R. (2003). Motion resistant pulse oximetry in neonates. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 88(6), 505F - 508. <https://doi.org/10.1136/fn.88.6.F505>
- Sarra, C. (2020). Put Dialectics into the Machine: Protection against Automatic-decision-making through a Deeper Understanding of *Contestability by Design*. *Global Jurist*, 20(3). <https://doi.org/10.1515/gj-2020-0003>
- Satar, M., Engin Arısoy, A., & Çelik, İ. H. (2018). Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections-diagnosis and treatment. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*, 53(Suppl 1), S88. <https://doi.org/10.5152/TURKPEDIATRIARS.2018.01809>
- Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
- Shane, A. L., & Stoll, B. J. (2014). Neonatal sepsis: Progress towards improved outcomes. *Journal of Infection*, 68(SUPPL1), S24-S32. <https://doi.org/10.1016/J.JINF.2013.09.011>
- Shapley, L. S. (1953). A Value for n-Person Games. İçinde *Contributions to the Theory of Games (AM-28), Volume II* (ss. 307-318). Princeton University Press. <https://doi.org/10.1515/9781400881970-018>

- Sharma, R., & Hudak, M. L. (2013). A Clinical Perspective of Necrotizing Enterocolitis. *Clinics in Perinatology*, 40(1), 27-51. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2012.12.012>
- Sitaula, C., Grooby, E., Kwok, T. C., Sharkey, D., Marzbanrad, F., & Malhotra, A. (2023). Artificial intelligence-driven wearable technologies for neonatal cardiorespiratory monitoring. Part 2: artificial intelligence. *Pediatric Research*, 93(2), 426-436. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02417-w>
- Stålhammar, A. M., Adolphson, K., Honoré, A., Forsberg, D., Herlenius, E., & Jost, K. (2021). Body weight measurements support machine-learning algorithms in neonatal sepsis prediction. *Pediatric Research*, 90, 22-22. <https://doi.org/doi.org/10.1038/s41390-021-01760-8>
- Stoll, B. J., Hansen, N., Fanaroff, A. A., Wright, L. L., Carlo, W. A., Ehrenkranz, R. A., Lemons, J. A., Donovan, E. F., Stark, A. R., Tyson, J. E., Oh, W., Bauer, C. R., Korones, S. B., Shankaran, S., Laptook, A. R., Stevenson, D. K., Papile, L. A., & Kenneth Poole, W. (2002). Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 110(2), 285-291. <https://doi.org/10.1542/PEDS.110.2.285>
- Stone, M. L., Tatum, P. M., Weitkamp, J.-H., Mukherjee, A. B., Attridge, J., McGahren, E. D., Rodgers, B. M., Lake, D. E., Moorman, J. R., & Fairchild, K. D. (2013). Abnormal heart rate characteristics before clinical diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Journal of Perinatology*, 33(11), 847-850. <https://doi.org/10.1038/jp.2013.63>
- Sullivan, B. A., Kausch, S. L., & Fairchild, K. D. (2022). Artificial and human intelligence for early identification of neonatal sepsis. *Pediatric Research* 2022, 1-7. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02274-7>
- Szegedy, C., Wei Liu, Yangqing Jia, Sermanet, P., Reed, S., Anguelov, D., Erhan, D., Vanhoucke, V., & Rabinovich, A. (2015). Going deeper with convolutions. *2015 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, 1-9. <https://doi.org/10.1109/CVPR.2015.7298594>
- Toloşi, L., & Lengauer, T. (2011). Classification with correlated features: unreliability of feature ranking and solutions. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 27(14), 1986-1994. <https://doi.org/10.1093/BIOINFORMATICS/BTR300>
- Tonekaboni, S., Joshi, S., Mccradden, M. D., & Goldenberg, A. (2019). What Clinicians Want: Contextualizing Explainable Machine Learning for Clinical End Use. *Proceedings of Machine Learning Research*. <https://doi.org/10.48550/arxiv.1905.05134>
- Towell, G. G., & Shavlik, J. W. (1993). Extracting Refined Rules from Knowledge-Based Neural Networks. *Machine Learning*, 13(1), 71-101. <https://doi.org/10.1023/A:1022683529158>

- Townshend, J., Taylor, B. J., Galland, B., & Williams, S. (2006). Comparison of new generation motion-resistant pulse oximeters. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 42(6), 359-365. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2006.00873.x>
- Vasquez-Morales, G. R., Martinez-Monterrubio, S. M., Moreno-Ger, P., & Recio-Garcia, J. A. (2019). Explainable Prediction of Chronic Renal Disease in the Colombian Population Using Neural Networks and Case-Based Reasoning. *IEEE Access*, 7, 152900-152910. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2019.2948430>
- Wachter, S., Mittelstadt, B., & Russell, C. (2017). Counterfactual Explanations Without Opening the Black Box: Automated Decisions and the GDPR. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3063289>
- Walani, S. R. (2020). Global burden of preterm birth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 150(1), 31-33. <https://doi.org/10.1002/IJGO.13195>
- Wallot, S., Fusaroli, R., Tylén, K., & Jegindø, E.-M. (2013). Using complexity metrics with R-R intervals and BPM heart rate measures. *Frontiers in Physiology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00211>
- Walsh, M. C., & Kliegman, R. M. (1986). Necrotizing Enterocolitis: Treatment Based on Staging Criteria. *Pediatric Clinics of North America*, 33(1), 179. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)34975-6](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)34975-6)
- Winkler, J. K., Fink, C., Toberer, F., Enk, A., Deinlein, T., Hofmann-Wellenhof, R., Thomas, L., Lallas, A., Blum, A., Stolz, W., & Haenssle, H. A. (2019). Association between Surgical Skin Markings in Dermoscopic Images and Diagnostic Performance of a Deep Learning Convolutional Neural Network for Melanoma Recognition. *JAMA Dermatology*, 155(10), 1135-1141. <https://doi.org/10.1001/JAMADERMATOL.2019.1735>
- Xiao, Y., Griffin, M. P., Lake, D. E., & Moorman, J. R. (2010). Nearest-Neighbor and Logistic Regression Analyses of Clinical and Heart Rate Characteristics in the Early Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Medical Decision Making*, 30(2), 258-266. <https://doi.org/10.1177/0272989X09337791>
- Xie, Y., Chen, M., Kao, D., Gao, G., & Chen, X. A. (2020). CheXplain: Enabling Physicians to Explore and Understand Data-Driven, AI-Enabled Medical Imaging Analysis. *Conference on Human Factors in Computing Systems - Proceedings*, 20. <https://doi.org/10.1145/3313831.3376807>
- Yang, G., Ye, Q., & Xia, J. (2022). Unbox the black-box for the medical explainable AI via multi-modal and multi-centre data fusion: A mini-review, two showcases and beyond. *Information Fusion*, 77, 29-52. <https://doi.org/10.1016/J.INFFUS.2021.07.016>
- Yurrita, M., Draws, T., Balayn, A., Murray-Rust, D., Tintarev, N., & Bozzon, A. (2023). Disentangling Fairness Perceptions in Algorithmic Decision-Making: the Effects of Explanations, Human Oversight, and Contestability. *Proceedings of the 2023 CHI*

Conference on Human Factors in Computing Systems, 1-21.
<https://doi.org/10.1145/3544548.3581161>

Zhang, Y., Liao, Q. V., & Bellamy, R. K. E. (2020). Effect of confidence and explanation on accuracy and trust calibration in AI-assisted decision making. *Proceedings of the 2020 Conference on Fairness, Accountability, and Transparency*, 295-305.
<https://doi.org/10.1145/3351095.3372852>

Zhou, X., Wang, Z., Li, S., Liu, T., Wang, X., Xia, J., & Zhao, Y. (2021). Machine Learning-Based Decision Model to Distinguish Between COVID-19 and Influenza: A Retrospective, Two-Centered, Diagnostic Study. *Risk Management and Healthcare Policy, Volume 14*, 595-604. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S291498>

Zwang, O., & Albert, R. K. (2006). Analysis of strategies to improve cost effectiveness of blood cultures. *Journal of Hospital Medicine, 1*(5), 272-276.
<https://doi.org/10.1002/JHM.115>

ÖZGEÇMİŞ

1995 yılında İstanbul Teknik Üniversitesi Elektronik ve Haberleşme Mühendisliğinden mezun olduktan sonra bilişim ve telekomünikasyon sektörlerinde, Pamukbank, Netaş, Ericsson ve Vodafone şirketlerinde yazılım mühendisliği, ürün ve proje yöneticiliği görevlerinde çalışmıştır. Çalışma hayatı devam ederken Yeditepe Üniversitesi İşletme Yönetimi bölümünde yüksek lisans yapmıştır. Doktora tez çalışmaları sürecinde, Avrupa Komisyonu Ufuk 2020 ve Ufuk Avrupa programlarında derin teknoloji alanında çalışan küçük orta ölçekli şirketlerinin bilişim, telekomünikasyon ve yapay zeka başlıkları atındaki fon başvurularının incelenmesinde uzman değerlendirici olarak görev almıştır.

TEZ İLE İLGİLİ BİLİMSEL FAALİYETLER

Güzey, I., Uçar, Ö. (2016). Big Picture of ECG Signal Processing and Machine Learning Based Cardiac Disease Risk Prediction and Research Directions. *International Journal of Research in Engineering and Applied Sciences* 6(10), 206-220.

Güzey, I., Uçar, Ö. (2018). Smart Newborn: A Tool for Early Prediction of a Severe Preterm Newborn Illness, 5th International Management Information Systems Conference October 24-26 2018, Ankara/Turkey.
https://imisc.figshare.com/articles/journal_contribution/Smart_Newborn_A_Tool_for_Early_Prediction_of_a_Severe_Preterm_Newborn_Illness/7581968

Güzey, I., Uçar, Ö.(2018). Machine Learning Based Non-Invasive Vital Signs Analysis for Preterm Sepsis Risk Prediction. *International Journal of Research in Engineering and Applied Sciences* 8(12), <https://ssrn.com/abstract=3319633>

Çift Demir, N. A., Güzey, I., Acunaş, B., Uçar, Ö.(2019). İleri Derecede Preterm Yenidoğanlarda Nabız Oksimetre Zaman Serisi Verisi ile Makine Öğrenmesi Tabanlı Geç Başlangıçlı Sepsis ve Nekrotizan Enterokolit Öngörümü. *Ulusal Neonatoloji Kongresi. (UNEKO 27)*. 3-7 Nisan Antalya/Türkiye

Çift Demir, N. A., Güzey, I., Acunaş, B., Uçar, Ö. (2019), Random Forest Machine Learning Based Prediction of Late-Onset Sepsis and Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants by Using Pulse Oximetry Time Series Data, *Sharing Progress in Neonatology Congress June 7-8 2019*, Parma/Italy

Güzey, I., Uçar, Ö., Çift Demir, N. A., Acunaş, B., Context-dependent Explainability and Contestability for Trustworthy Medical Artificial Intelligence: Misclassification

Identification of Morbidity Recognition Models in Preterm Infants. *Arxiv*.
<https://doi.org/10.48550/arXiv.2212.08821>



EK

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2017/09				
	PROTOKOL ADI	Preterm Yenidoğanlardan Non-invaziv Yöntemlerle Elde Edilen Verilerin Sinyal İşleme ve Makine Öğrenmesi Yöntemleriyle Kısa Dönemde Gelişebilecek Morbiditelerin Öngörülmesinde Kullanılması				
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI	Yrd. Doç. Dr. Özlem UÇAR				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 01/10		Tarih: 04.01.2017			
	Üniversitemiz Mimarlık Fakültesi Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Özlem UÇAR'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Öğretim. Gör. Üzm. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOÇAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Niyazi Cenk SAYIN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a/

X