

## Ailevi Akdeniz Ateşi'nde Kolşisin Tedavisinin Makine Öğrenmesi Analizi

Muhammet İkbal YILDIZ\*, Salim CEYHAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>LEE, Computer Engineering, Bilecik Seyh Edebali University, Bilecik, Turkey

<sup>2</sup>Computer Engineering, Bilecik Seyh Edebali University, Bilecik, Turkey

\*(muh.ikbalyildiz@gmail.com) Email of the corresponding author

**Özet** – Bu çalışma, Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalığına özgü bir veri setini analiz etmek için K-means kümeleme ve Kruskal-Wallis istatistiksel testini kullanan kapsamlı bir araştırmadır. Çalışmanın ana hedefi, AAA hastalarının kolşisin tedavi yanıtlarını etkileyen klinik ve demografik özellikleri belirlemektir. Toplamda 144 hasta kaydı içeren veri seti, demografik bilgiler, klinik semptomlar ve genetik varyantlar gibi 15 farklı özelliği barındırmaktadır. Özellik seçimi için ANOVA F-değerini temel alan SelectKBest algoritması kullanılmış ve "atak süresi", "ateş" ve "TİT protein" en fazla bilgi taşıyan üç özellik olarak seçilmiştir. Bu özellikler üzerinde K-means kümeleme algoritması uygulanmış ve yaklaşık olarak %70.14 doğruluk oranı elde edilmiştir. Ayrıca, Kruskal-Wallis testi ile de bu özelliklerin kolşisin tedavi yanıtları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışma, klinisyenlere AAA hastalarına daha etkili ve kişiselleştirilmiş tedavi protokolleri önerme olanağı sağlama potansiyeli ile dikkat çekmektedir. Bu araştırma, daha geniş kapsamlı çalışmalar için önemli bir temel oluşturmaktadır.

**Anahtar Kelimeler** – Makine Öğrenmesi, K-means Kümeleme, Ailevi Akdeniz Ateşi, Kolşisin Tedavisi, Sağlıkta Veri Madenciliği

### I. GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), özellikle Doğu Akdeniz bölgesinde sıkça rastlanan genetik bir inflamasyon (iltihaplanma) hastalığıdır [1]. Bu durum, yüksek ateş, karın ağrısı ve akciğer zarı iltihabı gibi belirtilerle kendini gösterir [2]. 1970'lerden bu yana, kolşisin adlı ilaç, AAA'nın tedavisinde oldukça etkili bir yöntem olarak kabul görmektedir [3]. Ancak, bu ilaca yanıt vermeyen hastaların varlığı, tedavi yönergelerinin ve uygulamalarının daha da iyileştirilmesi gerektiğini göstermektedir [4,5,6].

Bu akademik çalışma, Türkiye'nin farklı bölgelerinde doğmuş ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tedavi görmekte olan 144 AAA hastasının demografik ve klinik verilerini analiz etmek için makine öğrenmesi ve veri analizi tekniklerini kullanmaktadır. Makine öğrenmesi ve veri analizi teknikleri, hastalığın daha derinlemesine anlaşılmasına yardımcı olabilir [7]. Örneklem, hastaların demografik bilgilerini (yaş, cinsiyet, etnik köken vb.) ve klinik bilgilerini (semptomlar, tedavi tarihçesi vb.) içermektedir. Özellik seçimi yöntemleri kullanılarak, modelin genelleştirme kabiliyeti artırılmış ve hastalık üzerindeki çeşitli faktörlerin etkisi detaylı bir şekilde incelenmiştir.

Dikkat çekici bir şekilde, bu çalışmada kolşisin tedavisine yanıt vermeyen 22 hastanın detaylı analizi yapılmıştır. Bu grup, toplam hasta sayısının yaklaşık %15.28'ini oluşturmaktadır. Bu oran, daha önce yapılan çalışmalarda bildirilen %5-10'luk oranından daha yüksektir [8], bu durumun dirençli hastaların daha yüksek oranda üniversite hastanesinde takip edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacı, makine öğrenmesi teknikleri ve özellik seçimi kullanarak AAA hastalarının hangi özelliklerinin tedaviye yanıtı etkilediğini anlamak ve özellikle kolşisin tedavisine yanıt vermeyen hastaların özelliklerini daha iyi kavramaktır. Özellik seçimi sonrası, "atak süresi" "ateş" ve "TİT protein" en fazla bilgi taşıyan üç özellik olarak

belirlenmiştir. Elde edilen bilgilerin, hastalığın daha etkin bir şekilde yönetilmesine ve tedavi yönergelerinin geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hakkında yapılan önceki çalışmalar, hastalığın ne kadar sık görüldüğü, nasıl tedavi edildiği ve hangi topluluklarda daha yaygın olduğu gibi konulara farklı bakış açıları getirmektedir. Örneğin, Türkiye'deki bir araştırma, hastalığı etkileyen genetik ve çevresel etkenleri incelemiş ve bu konuda önemli bilgiler sunmuştur [1]. Kontrollü, çift-kör bir çalışmada, Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastaları üzerinde kolşisin tedavisinin etkinliği incelenmiştir. Çalışmada, kolşisin atak sayısını önemli ölçüde azalttığı ve bu sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ( $p < 0.002$ ) [5]. Kolşisin tedavisine yanıt vermeyen Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastaları için alternatif bir tedavi yaklaşımı olarak Anakinra'nın etkinliğini incelemiştir. Çalışmada, Anakinra'nın Interlökin-1 (IL-1) reseptör antagonisti olarak rol alarak inflamasyonu kontrol edebileceği ve kolşisin tedavisine yanıt vermeyen hastalarda etkili bir alternatif olabileceği belirtilmiştir [6]. İlaç tedavisine yeterli yanıt alınamayan hastalar için farklı tedavi yöntemlerinin etkinliği, çeşitli yerlerde yapılan bir genel değerlendirme (meta-analiz) ile incelenmiştir [5]. Özgöçmen ve Akgül'ün çalışması, Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalarında anti-TNF ajanlarının (infliximab, adalimumab gibi) etkinliğini gözlemlemiştir. Özellikle spondilitis ve amiloidoz gibi komplikasyonlarla seyreden AAA hastalarında anti-TNF ajanlarının etkili bir tedavi yöntemi olabileceğini göstermişlerdir [9]. Sarı, Birlik ve Kaşifoğlu'nun gözden geçirme makalesi, Ailevi Akdeniz Ateşi'nin (AAA) tedavisinde kolşisin'in yerinin tartışmasız olduğunu, fakat kolşisin'e dirençli ya da tedaviye duyarlı olgular için alternatif tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi gerektiğini belirtiyor. Özellikle IL-1 ve TNF inhibitörleri gibi biyolojik ajanlar, bu tür hastalarda olumlu sonuçlar gösterebilecek potansiyele sahiptir [10]. Ailesel Akdeniz ateşi

(AAA) hastalığı ile ilişkili MEFV gen varyantlarının etnik ve coğrafi kökenini belirlemek için makine öğrenimi yaklaşımlarını kullanır. Sonuçlar, belirli MEFV varyantlarının Kuzey Afrika, Avrupa ve Batı Asya gibi farklı coğrafi bölgelerle güçlü bir şekilde ilişkilendirildiğini, bu da AAA'nin etiyolojisi ve tedavisi için yeni yolların keşfi açısından önemli olabileceğini göstermektedir [7].

## II. MATERYAL VE METHOD

Bu çalışmada, Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalığına ait bir veri seti üzerinde özellik seçimi ve K-means kümeleme yöntemleri kullanılarak kapsamlı bir analiz gerçekleştirilmiştir. Kolşisin tedavi yanıtını belirlemede önemli faktörler olan özellikler belirlenmiştir. Bu değişkenlerin kolşisin tedavi yanıtları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterip göstermediği Kruskal-Wallis istatistiksel testi ile gösterilmiştir.

### A. Veri Seti ve Ön İşleme

Bu çalışma, Tel-Hashomer Tanı Kriterleri ile tanı konulmuş toplamda 155 Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastasının klinik, demografik ve genetik verilerini incelemektedir. İlgili veri seti, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Bilimler Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yavuz Pehlivan tarafından sağlanmıştır. İlk ham veri seti, 21 farklı değişken içermekte ve bu değişkenler demografik, klinik ve genetik olmak üzere üç ana kategoride sınıflandırılmıştır. İncelenen veri seti, hem sayısal hem de kategorik değişkenlerden oluşmaktadır.

Ön analiz sürecinde, belirli değişkenlerin yüksek oranda eksik veri içerdiği ve bazı değişkenler arasında yüksek korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Yüksek korelasyon, değişkenlerin birbirini tekrar eden bilgi sunduğunu göstermektedir. Bu sebeplerle, eksik veya yüksek korelasyonlu değişkenler analizden çıkarılarak diğer değişkenlerin model üzerindeki etkisinin daha net anlaşılabilir olması sağlanmıştır. Sonuçta elde edilen rafine edilmiş veri seti, 3 demografik, 8 klinik ve 4 genetik özellik içermektedir. Detaylı özellikler ve dağılımları, Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Kullanılan veri setinin kategorik özellikleri, açıklamaları, aldığı değerler ve oranları.

Sütun Adı	Açıklama	Değer-Oranlar
cinsiyet	Hastanın Cinsiyeti	Erkek %55.56 / Kadın %44.44
dyer	Doğum Yeri	Marmara %59.03 / Karadeniz %40.97
ailefmf	Aile AAA Öyküsü	Var %61.81/Yok %38.19
krnagrsatk	Karın Ağrısı Atak	Var %95.83/Yok %4.17
ateş	Ateş	Var %85.42/Yok %14.58
kolsisinynt	Kolşisin Yanıtı	Var %84.72/Yok %15.28
ebe	Deri Lezyonu	Var %96.53/Yok %3.47
atkaktfazyk	Başka bir nedene bağlanmayan AA amiloidoz	Var %86.11/Yok %13.89
titrpteinvar	TİT'de protein varlığı	Var %16.67/Yok %83.33
yygnmutvar	MEFV mutasyon varlığı	Var %69.44/Yok %30.56
MEFV	MEFV geninin mutasyonları	Homozigot %41.0 / Heterozigot %59.0

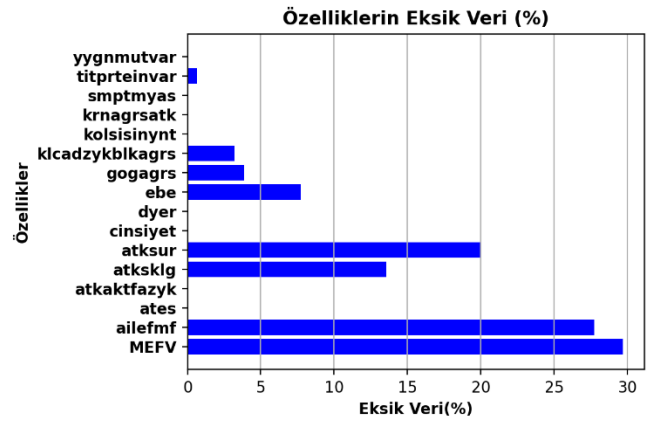
Sayısal değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Veri setindeki sayısal değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler

	smptmyas	atksur	atksklg
<b>Ortalama</b>	18.92	2.94	61.28
<b>Standart Sapma</b>	10.44	1.21	42.43
<b>Medyan</b>	17.0	3.0	60.0
<b>IQR</b>	16.0	2.0	50.0
<b>Min</b>	2.0	1.0	1.0
<b>Max</b>	45.0	7.0	180.0
<b>*Shapiro-Wilk p-değeri</b>	0.000451	0.0	0.0

\* Shapiro-Wilk p-değeri sayısal verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığını belirler.

Shapiro-Wilk p-değerlerinden görüldüğü gibi veri setindeki sayısal veriler normal dağılımlı değildir. Veri setindeki eksik veriler Şekil 1'de yüzde olarak gösterilmiştir ve Tablo 3'te eksik veri değerleri ve ortalama / mod değerleri verilmiştir.



Şekil 1 Veri setindeki eksik verilerin yüzdelik değerleri.

Tablo 3: Eksik veri sayıları, yüzdeleri ve ortalama/mod değerleri

Özellik	Eksik Veri Sayısı	Eksik Veri Yüzdesi	Ortalama/Mod
MEFV	46	29.6774	heterozigot
ailefmf	43	27.7419	var
ates	0	0.0000	var
atkaktfazyk	0	0.0000	Var
atksklg	21	13.5484	79.85
atksur	31	20.0000	3.56
cinsiyet	0	0.0000	k
dyer	0	0.0000	marmara
ebe	12	7.7419	yok
gogagrs	6	3.8710	Yok
klcdzykblkagrs	5	3.2258	Yok
kolsisinynt	0	0.0000	Var
krnagrsatk	0	0.0000	Var
smptmyas	0	0.0000	18.92
titrpteinvar	1	0.6452	yok
yygnmutvar	0	0.0000	var

### B. Eksik Verilerin Doldurulması ve Aykırı Değerlerin Ele Alınması

Veri ön işleme aşamasında eksik veri ve aykırı değerlerin yönetimi için bir dizi teknik uygulanmıştır. Özellikle, 'atksur' ve 'atksklg' gibi korelasyonlu sayısal değişkenlerde gözlenen eksik veriler, K-En Yakın Komşu İmputasyon (KNNImputer) algoritması kullanılarak doldurulmuştur. Bu yaklaşım, eksik verinin doğal yapısını ve değişkenler arası ilişkileri korumayı amaçlamaktadır.

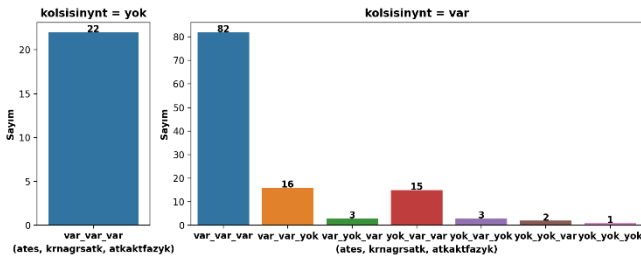
Ayrıca, 'atksur' ve 'atksklg' değişkenlerinde tespit edilen aykırı değerler, modelin performansını olumsuz etkileyeceği gerekçesiyle veri setinden çıkarılmıştır. Bu, modelin genelleştirme kabiliyetini artırmayı ve aşırı uyumu önlemeyi amaçlamaktadır.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler, karşılıklı sayım grafikleri kullanılarak analiz edilmiştir. Bu analizler sonucunda belirlenen ilişkili kategorik değişkenlerdeki eksik veriler, gruplama ve mod işlemleri ile doldurulmuştur. Bu strateji, eksik verinin rastgelelik olmaksızın, değişkenler arasındaki doğal ilişkileri yansıtan bir şekilde doldurulmasını sağlamıştır.

### III. SONUÇLAR

#### A. Seçilen Kriterler Altında Kolşisin Yanıtı

Bu bölümde, eksik veri içermeyen toplam 144 hasta verisi seçilen kriterler ("ateş", "karın ağrısı atağı", "atak akut faz yüksekliği" semptomları var) temelinde değerlendirildiği bir çalışma sunulmaktadır. Kriterlere uyan ve "kolşisin yanıtı" var olmayan hasta sayısı 22, bu da toplam hasta popülasyonunun yaklaşık %15.28'sini oluşturmaktadır (Şekil 2). Diğer yandan, belirlenen kriterlere uyan veya uymayan ve kolşisin tedavisine olumlu yanıt veren toplam 122 hasta bulunmaktadır. Şekil 2'nin incelemesi, en az bir kriterin 'yok' değerini aldığı durumlarda kolşisin tedavisine hastaların olumlu yanıt verdikleri görülmektedir.



Şekil 2 Kolşisin yanıtını ateş, karın ağrısı atağı ve atak akut faz yüksekliği semptomlarının varlığı ve yokluğuna göre sayısal dağılımları

#### B. Demografik ve Klinik Karakteristikler: Kolşisin Tedavisine Yanıtız Hastaların Analizi

Bu çalışmada ele alınan toplam 144 Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastası popülasyonu içerisinde, ateş, karın ağrısı ve atak akut faz yüksekliği semptomlarına sahip, fakat kolşisin tedavisine yanıt vermeyen 22 hasta tespit edilmiştir. Bu alt grup, toplam popülasyonunun %15.28'ini oluşturmaktadır.

##### Demografik ve Coğrafi Özellikler

**Cinsiyet Dağılımı:** Alt grubu oluşturan hastaların 12'si erkek, 10'u kadındır.

**Coğrafi Dağılım:** Bu hastalardan 14'ü Marmara grubundan, 8'i ise Karadeniz grubundandır.

**Yaş:** Semptomların başlangıç yaşı ortalaması 19.09, standart sapması ise 10.91'dir.

##### Klinik Özellikler

**Atak süresi:** Atak süresi ortalaması 3.50 gün, standart sapması 1.54 gün olarak hesaplanmıştır.

**Atak sıklığı:** Atak sıklığı ortalaması 45.45 gün, standart sapması 33.70 gün'dür.

**Deri Lezyonu (Ebe):** Tüm hastalarda var olarak gözlemlenmiştir.

**Eklem Ağrıları:** Kalça, diz ve ayak bileği ağrısı 17 hastada yok, 5 hastada var olarak kaydedilmiştir.

##### Aile Öyküsü ve Genetik Faktörler

**Aile öyküsü:** 17 hastanın ailesinde AAA öyküsü olduğu, 5 hastanın ise ailesinde AAA öyküsü olmadığı tespit edilmiştir.

**Tit Protein Varlığı:** 14 hastada var, 8 hastada yoktur.

**Yaygın mutasyon:** 12 hastada var, 10 hastada yoktur.

**Genetik Mutasyonlar:** MEFV geninin heterozigot ve homozigot sayısı eşittir.

Bu bulgular, kolşisin tedavisine yanıtız hastaların özelliklerinin çok yönlü bir şekilde incelenmesi gerektiğini göstermektedir. Özellikle demografik faktörlerin, yanı sıra klinik ve genetik varyasyonların bu yanıtızlıkta rol oynayabileceği anlaşılmaktadır.

#### C. K-means Kümeleme ile Kolşisin Yanıtlarının Analizi

Bu çalışma, Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalığı için spesifik bir veri setinin detaylı analizini sunmaktadır. Analizde, özellik seçimi, K-means kümeleme ve Kruskal-Wallis testi gibi çok yönlü istatistiksel ve makine öğrenimi teknikleri kullanılmıştır. Veri seti toplamda 144 hasta kaydı içermekte ve 15 farklı özelliği barındırmaktadır. Bu özellikler demografik bilgiler, klinik semptomlar ve genetik varyantlar gibi değişkenleri içermektedir. Hedef değişken olarak "kolsisinynt" (kolşisin tedavi yanıtı) seçilmiş ve bu yanıtın var/yok durumu iki kategoriye ayrılmıştır.

##### Özellik Seçimi ve K-means Kümeleme

Özellik seçimi, modelin genelleştirme kabiliyetini artırmak ve daha anlamlı yorumlar yapabilmek için kritik bir öneme sahiptir [11]. Bu çalışmada, kategorik değişkenler One-Hot Encoding yöntemi ile sayısal formata dönüştürülmüş ve ardından ANOVA F-Değerini temel alan SelectKBest algoritması kullanılmıştır. "Atksur" (atak süresi), "ates" (ateş) ve "titprteinvar" (TİT protein) en anlamlı üç özellik olarak belirlenmiştir. K-means kümeleme algoritması bu özellikler üzerinde uygulanmış ve orijinal hedef değişken "kolsisinynt" ile doğruluk oranı yaklaşık olarak %70.14 olarak hesaplanmıştır.

Şekil 3, AAA hastalarının, 'kolsisinynt' değişkenine göre 'ates' (Var/Yok), 'titprteinvar' (Var/Yok), ve 'atksur' (Gün) değişkenlerinin dağılımını göstermektedir. Bu grafiklerden çıkarılan sonuçlar aşağıda verilmiştir:

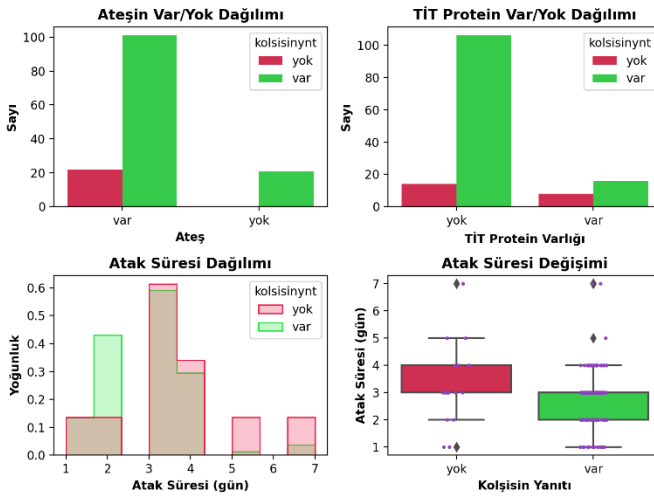
**1. Ateşin Var/Yok Dağılımı:** Grafik, kolşisin tedavisine yanıt veren ve vermeyen gruplar arasında ateşin varlığı veya yokluğu açısından önemli farklar göstermektedir. Kolşisin tedavisine yanıt veren hastaların büyük çoğunluğunda ateş varken, yanıt vermeyenlerde bu oran daha düşüktür. Bu, kolşisinin ateşli semptomlar üzerinde etkili olabileceğini düşündürülebilir. Ayrıca ateşin olmadığı durumlarda kolşisin tedavisine kesin yanıt alındığı görülmektedir.

**2. TİT Protein Var/Yok Dağılımı:** TİT proteininin yokluğu, kolşisin tedavisine yanıt veren hastalarda daha yüksek görünmektedir. Bu, TİT proteininin kolşisin tedavisine yanıtın bir göstergesi olabileceğini işaret edebilir.

**3. Atak Süresi Dağılımı:** Histogram, atak süresinin kolşisin tedavisine yanıt veren ve vermeyen gruplar arasında farklı olduğunu göstermektedir. Yanıt veren grup daha kısa atak sürelerine sahipken, yanıt vermeyen grup daha uzun atak sürelerine sahiptir.

**4. Atak Süresi Değişimi:** Boxplot, kolşisin tedavisine yanıt vermeyen hastalarda atak süresinin daha yüksek varyansa sahip olduğunu göstermektedir. Bu, yanıt vermeyen hastaların atak sürelerinin daha değişken olduğunu ve tedaviye farklı şekillerde yanıt verebileceklerini göstermektedir.

Bu gözlemler, kolşisin tedavisinin etkinliğini değerlendirmede kullanılacak potansiyel biyolojik ve klinik belirteçlerin yanı sıra, tedaviye yanıtı etkileyebilecek faktörler hakkında önemli bilgiler sunmaktadır.



Şekil 3 Kolşisin yanıtına göre Atak Süresi, TİT Protein ve Ateş değişkenlerinin dağılımları

### İstatistiksel Analizler: Kruskal-Wallis Testi

Kruskal-Wallis testi, çeşitli klinik ve demografik özelliklerin AAA hastalarının kolşisin tedavisine yanıtları ile ilişkisini derinlemesine incelemek amacıyla kullanılmıştır [12, 13]. Özellikle, 'titprteinvar', 'atksur' ve 'ates' değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir.

#### Anlamlılığın Yorumlama

**1. Titprteinvar:** Bu değişken, inflamasyon modülasyonu ile ilgili proteinlerin varlığı veya yokluğunu belirtir. İstatistiksel olarak anlamlı bir p-değeri ( $p=0.007$ ) ile bu değişkenin kolşisin anti-inflamatuar etkileri üzerinde önemli bir rol oynayabileceği belirlenmiştir.

**2. Atksur:** Bu değişken, AAA hastalarının atak süresine ilişkin bilgiler sunmaktadır. İstatistiksel olarak anlamlı p-değeri ( $p=0.035$ ) ile kolşisin tedavisine yanıtlarını etkileyebileceği anlaşılmaktadır.

**3. Ates:** Bu değişken, hastanın ateş semptomlarının varlığı veya yokluğunu göstermektedir. İstatistiksel olarak anlamlı bir p-değeri ( $p=0.036$ ) ile kolşisin inflamatuvar süreçlerini düzenleyebileceği veya kontrol altına alabileceği ifade edilmektedir.

Bu çok yönlü analiz, mevcut veri seti üzerinden elde edilmiş olup, daha geniş kapsamlı araştırmalar için bir temel oluşturmaktadır. Özellikle, bu tür analizler, klinik pratiğe uygulama potansiyeli yüksek, kişiselleştirilmiş tedavi protokollerinin geliştirilmesine önemli bir zemin hazırlamaktadır. Hem teorik hem de uygulamalı çalışmalar

için yol gösterici olabilecek bu sonuçlar, ilerleyen araştırmalarda daha kapsamlı bir anlayışa kavuşturulabilir.

### Gelecekteki Araştırmalar İçin Öneriler

**1. Daha Geniş Veri Setleri:** Bu çalışma, sınırlı bir veri seti üzerinde gerçekleştirilmiştir. Daha geniş ve çeşitli demografik özelliklere sahip bir veri seti ile analizlerin tekrarlanması, modelin genelleştirme yeteneği artırabilir.

**2. Farklı Algoritmaların Kullanımı:** K-means dışında farklı kümeleme algoritmaları veya sınıflandırma yöntemleri kullanılarak, sonuçların güçlülüğü test edilebilir.

**3. Klinik Değerlendirme:** Seçilen özelliklerin klinik önemi, geleceğe yönelik çalışmalar veya tedavi alan ve almayan gruplar arasında rastgele atama ile yapılacak deneyler aracılığıyla değerlendirilebilir.

**4. Moleküler Analiz:** "TİT protein" gibi biyolojik göstergelerin moleküler mekanizmalarının incelenmesi, tedaviye yanıtı anlamada derinlemesine bilgiler sağlayabilir.

**5. Tedavi Protokolleri:** Bu tür bir makine öğrenmesi analizi, AAA hastaları için kişiselleştirilmiş tedavi protokolleri geliştirilmesine yardımcı olabilir. Bu protokollerin klinik deneylerle test edilmesi önerilir.

## IV. SONUÇ

Bu çalışmada, Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalığına ait bir veri seti üzerinde özellik seçimi ve K-means kümeleme yöntemleri kullanılarak kapsamlı bir analiz gerçekleştirilmiştir. Özellik seçimi ile belirlenen "atak süresi," "ates" ve "TİT protein" değişkenleri, kolşisin tedavi yanıtını belirlemede önemli faktörler olarak ortaya çıkmıştır. Kruskal-Wallis istatistiksel testi, bu değişkenlerin kolşisin tedavi yanıtları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdiğini teyit etmiştir.

K-means kümeleme algoritması ile oluşturulan kümelerin, orijinal hedef değişken "kolşisinylnt" ile yüksek bir doğruluk oranı (%70.14) göstermesi, analizin klinik pratiğe uygulanabilirliğini desteklemektedir. Bu sonuçlar, AAA hastalarına daha etkili ve kişiselleştirilmiş tedavi protokolleri önerilebileceğini göstermektedir.

### BİLGİLENDİRME

Bu çalışma, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Etik Kurulu'nun 31.10.2022 tarihli 6 sayılı kararıyla etik yönden uygun bulunmuştur. Veri seti hastaların kimliklerini ifşa etmeyecek şekilde anonimleştirilmiştir. Bu çalışma Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi LEE Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı öğrencisi Muhammet İkbâl YILDIZ'ın "Makine Öğrenmesi Yöntemleri ile Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) Hastalığı Tespiti" başlıklı yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

### REFERENCES

- [1] M. Tunca, Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a Nationwide Multicenter Study, *Medicine*, 84(1): p 1-11, 2005.
- [2] P. Mansueto, A. Seidita, M. Chiavetta, D. Genoves, A. Giuliano, W. Priano, A. Carroccio, A. Casuccio, E. Amodio, Familial Mediterranean Fever and Diet: A Narrative Review of the Scientific Literature, *Nutrients*, 14, 3216, 2022.

- [3] S. Üstebay, D. Ü. Üstebay, Y. Yılmaz, Ailevi Akdeniz Ateşi. Journal of Academic research in medicine, 2015.
- [4] D. Zemer, A. Livneh, Y. L. Danon, M. Pras, E. Sohar, Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever, *Arthritis Rheum*, 34: 973-7, 1991.
- [5] R. C. Goldstein, A.D. Schwabe, Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study, *Ann Intern Med*, 81: 792-4, 1974.
- [6] V. J. Parvaneh, R. Shiari, Treatment of Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever With Anakinra. *Arch Pediatr Infect Dis*, 3(3): e21664, 2015.
- [7] O. Adato, R. Brenner, A. Levy et al, Determining the origin of different variants associated with familial mediterranean fever by machine-learning, *Sci Rep*, 12, 15206 (2022).
- [8] E. Sohar, J. Gafni, M. Pras, H. Heller, Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature, *Am J Med*, 43:227-53. doi:10.1016/0002-9343(67)90167-2, 1967.
- [9] S. Ozgocmen, O. Akgul, Anti-TNF agents in familial Mediterranean fever: report of three cases and review of the literature. *Mod Rheumatol* 2011; 21: 684-90.
- [10] İ. Sarı, M. Birlık, T. Kaşifoğlu, Familial Mediterranean fever: An updated review, *Eur. J. Rheumatol*, 1: 21-33, 2014.
- [11] I. Guyon, A. Elisseeff, An Introduction to Variable and Feature Selection, *Journal of Machine Learning Research*. 3 1157-1182, 2003.
- [12] W. H. Kruskal, W. A. Wallis, Use of ranks in one-criterion variance analysis. *Journal of the American Statistical Association*, 47(260), 583-621, 1952.
- [13] M. Hollander, D.A A. Wolfe, E. Chicken, Nonparametric statistical methods. John Wiley & Sons, 2013.