



Naltrekson Kaynaklı Ajitasyon Yönetimi: İntravenöz Diazepamın Uygun Dozajını Belirlemek için Hibrit Yapay Sinir Ağı Modeli Kullanılması

Naltrexone Induced Agitation Management: Employing a Hybrid Artificial Neural Network Model to Determine the Appropriate Dosage of Intravenous Diazepam

© Seyed Ali MOHTARAMI¹, © Sayed Masoud HOSSEINI², © Shahn SHADNIA², © Babak MOSTAFAZADEH²,
© Peyman Erfan Talab EVINI², © Omid MEHRPOUR³, © Shakiba FARHADPUR⁴, © Mitra RAHIMI²

¹Payame Nur Üniversitesi (PNU) Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği ve Bilgi Teknolojileri Anabilim Dalı, Tahrân, İran

²Toksikolojik Araştırma Merkezi, Klinik Toksikoloji Mükemmeliyet Merkezi, Klinik Toksikoloji Anabilim Dalı, Loğman Hâkim Hastanesi, Şehid Beheştî Tıp Bilimleri Üniversitesi, Tahrân, İran

³Michigan Zehir ve İlaç Bilgi Merkezi, Wayne State Üniversitesi Tıp Fakültesi, Michigan, ABD

⁴Farmakoloji Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Şehid Beheştî Tıp Bilimleri Üniversitesi, Tahrân, İran

ÖZ

Amaç: Ajitasyon, naltreksonun neden olduğu opioid yoksunluğunun yaygın bir semptomudur. Naltreksonun neden olduğu ajitasyonu yönetmek, mevcut ilaç müdahalelerinin ya etkisiz olması ya da yoğun bakım gerektirmesi nedeniyle zorluklar ortaya çıkarmaktadır. Bu çalışma, naltreksonun neden olduğu ajitasyonu hafifletmek için en etkili diazepam dozajını belirlemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu araştırma, İran'ın Tahrân kentindeki Loğman Hakim Hastanesi'nden alınan 615 hasta tıbbi kayıtlarından oluşan bir veri setini incelemiş ve naltreksonun neden olduğu ajitasyon olgularına odaklanmıştır. Veri seti, düşük doz diazepam (<10 mg; 383 olgu) ve yüksek doz diazepam (>10 mg; 232 olgu) verilen bireyleri içermektedir. Geliştirilen modellerin tahmin performansı, doğruluk, özgüllük, duyarlılık, F1 skoru ve ROC eğrisi analizi gibi metriklerle değerlendirildi.

Bulgular: Yarasa algoritması, meta-sezgisel algoritmalar arasında en yüksek performansı göstererek, 128. yinelemede %89,5 (0,895) puan aldı. Beş karar ağacı sınıflandırıcısının karşılaştırmalı değerlendirmesi, Ekstra Ağaç Sınıflandırıcı diğerlerini geride bırakarak 0,8649 doğruluk, 0,8649 duyarlılık, 0,8645 kesinlik, 0,8649 F1 skoru ve 0,9343 eğri altındaki alan (AUC) elde ettiğini ortaya koymuştur. Özelliklerin öneminin belirlenmesi ve ağırlıklı özelliklere sahip çok katmanlı bir algılayıcı sinir ağının eğitilmesinin ardından, model 0,91 doğruluk, 0,9 duyarlılık, 0,92 kesinlik, 0,91 F1 skoru ve 0,94 AUC ile üstün performans sergilemiştir. Naltrekson kaynaklı ajitasyon hastalarında uygun diazepam dozunu tahmin etmek için kullanılan özellikler arasında son zamanlarda opioid kullanımı, Richmond Ajitasyon-Sedasyon ölçeği, alınan naltrekson miktarı, nabız hızı, sistolik kan basıncı, bilinç düzeyi, serum sodyum, kreatinin ve laktat dehidrojenaz düzeyleri yer almaktadır.

Sonuç: Araştırma bulgularımız, ağırlıklı çok katmanlı algılayıcı sinir ağının, naltrekson kaynaklı ajitasyon yaşayan hastalar için diazepam dozunun artırılması gerekliliğini doğru bir şekilde tahmin etmede umut vaat ettiğini göstermektedir. Bu, özellikle özellik seçimi için meta-sezgisel teknikler kullanıldığında ve en yüksek AUC'ye sahip sınıflandırıcıya göre seçilen özelliklerin önemine göre atandığında belirgindir. Bu model, klinisyenlere naltrekson kaynaklı ajitasyonu güvenli bir şekilde yönetmek için diazepam dozlarını ayarlama rehberlik edebilir.

Anahtar Kelimeler: Naltrekson, ajitasyon, diazepam, meta-sezgisel algoritma, çok katmanlı algılayıcı, makine öğrenimi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mitra RAHIMI. Toksikolojik Araştırma Merkezi, Klinik Toksikoloji Mükemmeliyet Merkezi, Klinik Toksikoloji Anabilim Dalı, Loğman Hâkim Hastanesi, Şehid Beheştî Tıp Bilimleri Üniversitesi, Tahrân, İran

E-posta: mrahimi744@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-8785-8207

Geliş Tarihi/Received: 07.12.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02.05.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 07.10.2025

Atıf/Cite this article as: Rahimi M, Mohtarami SA, Hosseini SM, Shadnia S, Farhadpour S, Mehrpour O, et al. Naltrexone induced agitation management: employing a hybrid artificial neural network model to determine the appropriate dosage of intravenous diazepam. Nam Kem Med J. 2025;13(3):209-221



©Telif Hakkı 2025 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2025 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

ABSTRACT

Aim: Agitation is a prevalent symptom of opioid withdrawal caused by naltrexone. Managing agitation induced by naltrexone poses challenges as current drug interventions are either ineffective or require intensive care. This study sought to determine the most effective diazepam dosage for alleviating naltrexone-induced agitation.

Materials and Methods: This research examined a dataset comprising 615 patient medical records from Loghman Hakim Hospital in Tehran, Iran, focusing on cases of patients experiencing naltrexone-induced agitation. The dataset included individuals who were administered low-dose diazepam (<10 mg; 383 cases) and high-dose diazepam (>10 mg; 232 cases). The predictive performance of the developed models was assessed based on metrics such as accuracy, specificity, sensitivity, F1-score, and ROC curve analysis.

Results: The bat algorithm demonstrated the highest performance among meta-heuristic algorithms, achieving a score of 89.5% (0.895) at iteration 128. A comparative evaluation of five decision tree classifiers revealed that the Extra Trees Classifier surpassed others, attaining an accuracy of 0.8649, sensitivity of 0.8649, precision of 0.8645, F1-score of 0.8649, and area under the curve (AUC) of 0.9343. Following the determination of feature importance and training of a multilayer perceptron neural network with weighted features, the model exhibited superior performance with an accuracy of 0.91, sensitivity of 0.9, precision of 0.92, F1-score of 0.91, and AUC of 0.94.

Conclusion: Features for predicting the appropriate dose of diazepam in patients with naltrexone-induced agitation included recent opioid use, Richmond Agitation-Sedation scale, amount of ingested naltrexone, pulse rate, systolic blood pressure, level of consciousness, serum levels of sodium, creatinine, and lactate dehydrogenase. Our research findings indicate that a weighted multilayer perceptron neural network shows promise in accurately forecasting the necessity of increased doses of diazepam for patients experiencing naltrexone-induced agitation. This is particularly evident when utilizing meta-heuristic techniques for feature selection and assigning importance of selected features based on the classifier with the highest AUC. This model could guide clinicians in tailoring diazepam doses to manage naltrexone induced agitation safely.

Keywords: Naltrexone, agitation, diazepam, meta-heuristic algorithm, multilayer perceptron, machine learning

GİRİŞ

Bir opioid antagonisti olan naltrekson, opioid kullanım bozukluğu, alkol kullanım bozukluğu ve kronik ağrıyı ele almak için giderek daha fazla reçete edilmektedir¹. Bu seçici olmayan opioid antagonisti, uzun etkili yapısı ve μ reseptörlerine yüksek afinitesi nedeniyle opioid bağımlılığında idame tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Naltreksonun birincil uzun etkili metaboliti olan altı-beta-naltrekson, naltreksonun narkotik reseptörler üzerindeki antagonistik etkilerini genişletir².

Naltreksona bağlı bir ölümün meydana gelebileceği üç potansiyel senaryo vardır: oral naltrekson tedavisi sırasında opioid aşırı dozu, çünkü hastalar blokajı atlamak için yüksek dozda opioid tüketebilir; naltrekson tedavisinin kesilmesini takiben opioid aşırı dozu, çünkü bireyler tedaviden sonra opioid kullanımına devam eder ve opioidlere karşı toleranslarını kaybeder; ve naltreksonun kendisinden kaynaklanan toksisite, özellikle önerilen güvenli dozun beş katını aşan dozlarda karaciğer için zararlıdır^{3,4}.

Opioid kullanmayan hayvan deneklerin dahil edildiği klinik öncesi araştırmalarda, naltrekson nispeten düşük düzeyde akut toksisite göstermiştir⁵. Bağımlılık öyküsü olan beş bireyde naltreksonun solunum hızı ve pupilla boyutunda anlamlı olmayan bir azalmaya ve vücut ısısında önemli bir düşüşe yol açtığı gözlemlenmiştir. Opioid kullanım bozukluğu üzerine yapılan klinik çalışmalar, naltreksonun eroinin etkilerini 72 saate kadar etkili bir şekilde önlediğini ve günde 200 mg'a kadar dozlarda toksisite belirtisi göstermediğini ortaya koymuştur. Opiat kullanmayan sağlıklı bireylerde naltrekson üzerine yapılan araştırmalar, maddenin bazı opiat benzeri özelliklere sahip olabileceğini düşündürmüştür. Katılımcılar, 50 mg naltrekson uygulamasının ardından uyuşukluk, disfori,

cinsel düşünceler, penis ereksiyonu ve lüteinizan hormon seviyelerinde yükselme yaşadıklarını bildirmişlerdir^{6,7}.

Literatür, naltrekson ile ilişkili ölüm riskinin, esas olarak opioid toksisitesi nedeniyle, opioid yoksunluğunu takiben nüks olgularında önemli ölçüde arttığını göstermektedir. Naltrekson tedavisi gören hastalar, tedavi öncesi seviyelerine kıyasla agonist opioidlere karşı daha az tolerans göstermekte ve bu da onları bir doz aralığının sonunda, bir dozu kaçırdıktan sonra veya tedavinin kesilmesi üzerine potansiyel olarak ölümcül aşırı dozlara duyarlı hale getirmektedir. Opioid blokajını aşmaya yönelik girişimler de ölümcül aşırı dozlara neden olabilir⁸. Ayrıca, opioid bağımlısı bireylerde naltrekson kullanımı, yoksunluğa kıyasla artan ajitasyon ile karakterize akut ve şiddetli yoksunluk semptomlarını tetikleyebilir⁹.

Diazepam semptomatik rahatlama için yaygın olarak kullanılmaktadır ancak olgularda değişken etkinlik göstermektedir ve genellikle sedasyon için yüksek dozlar gerektirmektedir. Bir çalışmada 10 mg intravenöz diazepam ile başlangıçta sınırlı rahatlama sağlandığı ve etkili semptom kontrolü için 60 mg'a çıkılması gerektiği bildirilmiştir¹⁰. Karşılaştırmalı bir çalışma, midazolamın diazepam (81 dakika) kıyasla daha hızlı bir etki başlangıcına (67 dakika) sahip olduğunu göstermiştir ancak her ikisi de hızlı ajitasyon yönetimi için ideal görülmemiştir¹¹. Ayrıca, birincil çalışmaların gözden geçirilmesi, naltreksonun neden olduğu ajitasyonu tedavi etmek için uygulanan diazepam dozlarının, farklı naltrekson formülasyonuna ve semptomların şiddetine bağlı olarak 5 mg ila 40 mg arasında değiştiğini bildirmiştir¹².

Tedavi önerilerini destekleyen deneysel kanıtlar sınırlıdır ve uzmanlar arasında fikir birliği bulunmamaktadır. Antiemetikler, klonidin, benzodiazepinler ve titre edilmiş dozlarda opioid

agonisti gibi geleneksel semptomatik tedaviler genellikle opioid yoksunluk semptomlarının yönetiminde etkilidir¹². Bağımlı hastalarda naltreksonun neden olduğu ajitasyonu gidermek için çeşitli ilaçlar kullanılmıştır ancak hiçbirisi başvuru sırasında ajitasyonu kontrol etmede tatmin edici bir etkinlik göstermemiştir. Benzodiazepinler, benzer senaryolarda etkinliği belgelenmiş güvenli sakinleştiriciler olarak kabul edilir, ancak uygunsuz naltrekson kullanımından kaynaklanan ajitasyonu yönetmek için kullanımları belirsizdir. Hastalar kendileri, refakatçileri veya sağlık personeli için risk oluşturabileceğinden, şiddetli ataklar sırasında ajitasyonun hızlı yönetimi çok önemlidir¹³. Bu nedenle, bu çalışmada naltreksona bağlı ajitasyonun kontrolünde benzodiazepinlerin etkinliğini en üst düzeye çıkarmak için optimum intravenöz diazepam dozajını belirlemek üzere hibrit bir yapay sinir ağı modeli kullanılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Tasarımı ve Ortamı

Bu çalışma, Nisan 2002 ile Mart 2016 tarihleri arasında Loghman Hakim Hastanesi'nde naltreksona bağlı yoksunluk semptomları yaşayan hastaların tıbbi kayıtlarının retrospektif kesitsel bir analizidir. Eğitimli klinik toksikologlar hastaların tıbbi geçmişini, tedavi eğilimlerini ve yaşamsal bulgularını belgelemiştir. Şekil 1 çalışmanın metodolojisini özetlemektedir. Çalışma, Shahid Beheshti Tıp Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu'ndan (karar no: IR.SBMU.RETECH.REC.1402.626, tarih: 01.07.2024) onay almıştır. Hasta verileri, gizliliği korumak için dosya numaraları kullanılarak kimliksizleştirilmiştir.

Veri Setinin Tanımı ve Katılımcılar

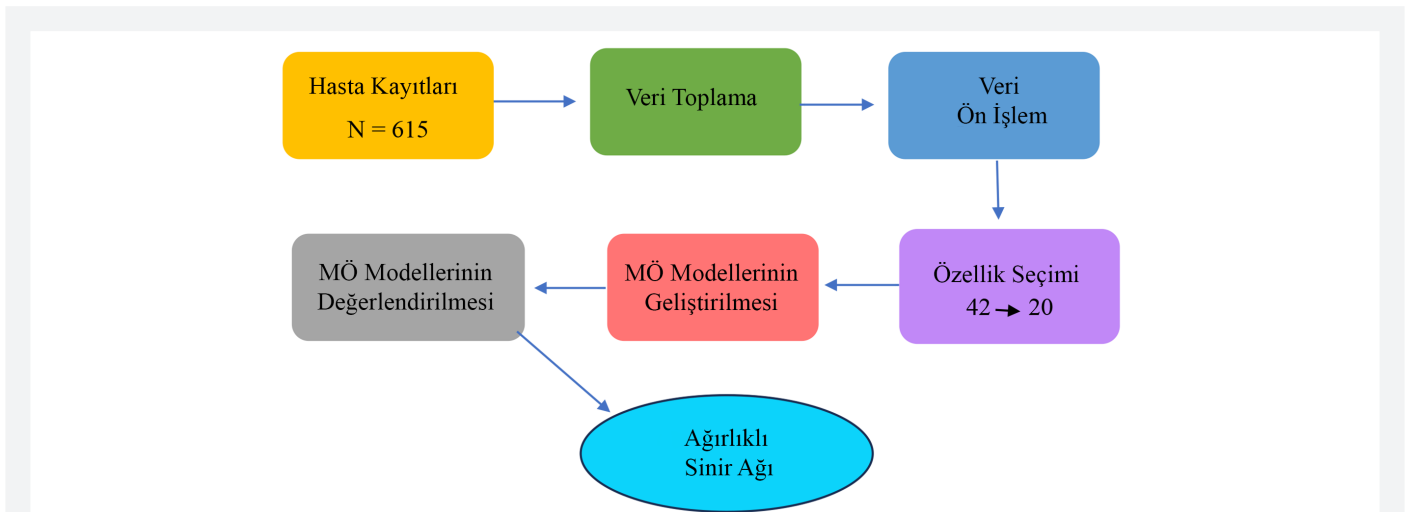
Veri seti, Loghman Hakim Hastanesi'nden naltrekson kaynaklı yoksunluk semptomları yaşayan bireylere odaklanan 615 hasta

kaydından oluşmaktadır. Bu hastane, zehirlenme olgularından etkilenen bireyler için birincil sevk merkezi olarak hizmet vermektedir. Veri kümesi girişleri arasında 232 olgu yüksek doz diazepam (>10 mg) ile tedavi edilirken 383 olgu düşük doz diazepam (≤10 mg) almıştır. Çalışmaya Loghman Hakim Hastanesi'nde naltreksona bağlı yoksunluk semptomları ile başvuran, ister kasıtlı ister kazara zehirlenmeye bağlı olsun, tüm hastalar dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri, çoklu ilaç toksisitesi, ciddi kronik komorbiditeleri (örneğin kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik bozukluklar, psikiyatrik durumlar veya nöbet bozuklukları) ve başvuru sırasında demografik bilgiler, yaşamsal belirtiler veya paraklinik verilerle ilgili eksik tıbbi kayıtları olan olgulardan oluşuyordu.

Benzodiazepinler, benzer durumlarda belgelenmiş etkililiğe sahip güvenli sakinleştiriciler olarak kabul edilir, ancak uygunsuz naltrekson kullanımından kaynaklanan ajitasyonun yönetiminde kullanımları belirsizdir¹¹.

Veri Toplama

Altı araştırmacıdan oluşan bir ekip tarafından hasta tıbbi kayıtlarının kapsamlı bir incelemesi yapılmıştır. Veriler Loghman Hakim Hastanesi'nin elektronik veri tabanlarından (Sabara ve Shafa veri tabanları) önceden hazırlanmış bir kontrol listesi kullanılarak çıkarılmıştır. Toplanan bilgiler arasında yaş, cinsiyet, son opioid alımı ve naltrekson kullanım amacı gibi demografik detaylar yer almıştır. Ayrıca, başvuru sırasındaki yaşamsal belirtiler ve yoksunluk semptomları da belgelenmiştir. Ayrıca, diazepam uygulaması, kan glukoz seviyeleri, elektrokardiyogramlar (EKG), venöz kan gazları (VBG), kan elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve Richmond Ajitasyon-Sedasyon ölçeği (RASS) ile ilgili ayrıntılar da kaydedilmiştir.



Şekil 1. Çalışma metodolojisini görselleştiren akış şeması

MÖ: Makine öğrenimi

Verilerin Ön İşlemden Geçirilmesi

Bu çalışmada veri toplama sonrasında sınıflandırma algoritmalarını optimize etmek için çeşitli ön işleme teknikleri kullanılmıştır. Yöntemler arasında %70'in üzerinde kayıp veriye sahip değişkenlerin çıkarılması, gürültülü verilerin ve aykırı değerlerin belirlenip ortadan kaldırılması ve diğer değişkenlerdeki kayıp verilerin Mean Imputation ve Stochastic Regression Imputation ile ele alınması yer almaktadır. Ortalama atamadan kaynaklanan yanlılığı azaltmak için, bu yöntemin kullanımı minimum kayıplı değişkenlerle (<%5) sınırlandırılmıştır. Normal aralığın dışında kalan veri noktaları klinik komitelere danışılarak hariç tutulmuştur. Veri kümesi eğitim ve test kümelerine ayrılmış, ardından 10 mg veya daha az diazepam dozu alan hastalar için Sınıf A'ya ve 10 mg'ın üzerindeki dozlar için Sınıf B'ye bölünmüştür.

Özellik Seçimi

Temel bilgileri korurken gereksiz değişkenlerin ilk veri setinden elenmesini içeren özellik seçimi süreci, aşırı uyum riskini azaltmak için çok önemlidir. Araştırmanın ilk aşamasında, incelenen özelliklerin yüksek karmaşıklığını ve boyutluluğunu yansıtan çeşitli klinik ve paraklinik semptomları kapsayan toplam 42 özellik tanımlanmıştır. Çalışmanın önemli bir yönü de en uygun özellik alt kümesinin seçilmesidir. Bunu başarmak için bir kayıp fonksiyonunun formüle edilmesi zorunluydu. Kayıp fonksiyonu, araştırma sürecinde aşağıdaki denklemin kullanılmasıyla oluşturulmuştur:

$$\text{Kayıp Fonksiyonu} = \frac{1}{\text{Accuracy}}$$

Doğruluğun çok önemli olduğu tedavi yöntemlerini tahmin etmeye yönelik tıp bilimleri bağlamında doğruluğu değerlendirmek için Makine öğrenimi (MÖ) algoritmalarının karar ağacı ailesi kullanılmıştır. Bu algoritma ailesi, karmaşık olgularda ustadır ve karar verme süreçleri için özelliklerin önemine ilişkin değerli içgörüler sunar. Dahası, bu algoritmalar dengesiz veri kümeleriyle karşılaştığında esneklik göstermektedir. Karar ağacı ailesinden MÖ modellerinin değerlendirilmesi doğruluk, hassasiyet, duyarlılık, eğri altındaki alan (AUC) ve F1 puanı gibi ölçütlere dayalı olarak gerçekleştirilmiştir.

Karar ağacı algoritmaları, tahmin kriterleri oluşturmak için koşullu ifadeler kullanır ve her algoritma bu temel koşulun ötesinde farklı mimari özelliklere sahiptir. Veri seti, verilerin on alt kümeye bölünmesini ve tutma yönteminin iteratif olarak uygulanmasını içeren on kat çapraz doğrulama tekniği kullanılarak eğitilmiştir. Meta-parametreler, çapraz doğrulama metodolojisi kullanılarak eğitim veri setine göre ince ayarlanmıştır. Kayıp fonksiyonu, en yüksek AUC metriğini sergileyen modelin tahmin doğruluğuna dayalı olarak oluşturulmuştur.

Özellik seçimi süreci metasezgisel algoritmalar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yarasa algoritması, popülasyon tabanlı bir yaklaşımıyla çalışan ve sürekli optimizasyon problemlerini ele almak için tasarlanmış bir metasezgisel algoritmadır. Bu algoritma, bulut bilişim, özellik seçimi, görüntü işleme ve kontrol mühendisliği zorlukları gibi çeşitli alanlardaki çözümleri optimize etmede etkinliğini kanıtlamıştır¹⁴.

Potansiyel durumların sayısı 42 kare oranında üstel olarak arttığından, 42 özelliğe dayalı bir arama yöntemi kullanıldığında hesaplama karmaşıklığı önemli ölçüde artmaktadır. Ayrıca, bu arama yaklaşımı, yakınsama sergileyen ve arama uzayı optimize edildikçe potansiyel durumların sayısını azaltan meta sezgisel algoritmaların aksine, rastgele doğası nedeniyle yakınsamadan yoksundur.

Meta sezgisel algoritma $O(N^2)$ zaman karmaşıklığına sahiptir, bu da ikinci dereceden bir polinom ile aynıdır. NP problemini verimli bir şekilde ele almak için, özellik seçimi sorunumuzda görevleri düzenlemek ve dağıtmak için minimum zaman karmaşıklığına ve maliyete sahip ikili özellik algoritmaları kullanmayı öneriyoruz. Bir amaç fonksiyonunun ana hatlarını çiziyor ve her bir iterasyon için ortalama süreyi gösteren bir tablo sunuyoruz.

Bu çalışmada, İkili Genetik Algoritma, İkili Parçacık Sürüşü Optimizasyonu, İkili Guguk Kuşu Arama, İkili Ateşböceği Algoritması, İkili Yarasa Algoritması, İkili Yerçekimsel Arama Algoritması ve İkili Ejderha Sineği Algoritması dahil olmak üzere kayıp fonksiyonuna dayalı özellikleri seçmek için yedi meta-sezgisel algoritması kullanılmıştır. Meta sezgisel algoritma, tıbbi özellik seçiminde kanıtlanmış etkinliği nedeniyle seçilmiştir^{15,16}. Algoritma, kayıp fonksiyonunu en aza indirmeyi amaçlar ve sistematik olarak ikili bir liste arar. İkili liste, özellik seçimini gösterir; seçim göstergesi bir rakamı ile temsil edilir ve seçim yapılmadığı sıfır ile gösterilir. Özellik seçimi için en iyi skora ve en az kayıp fonksiyonuna sahip algoritma kullanılmıştır¹⁷.

İstatistiksel Analiz

Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testlerinin bulguları, tüm sürekli değişkenlerin normal olmayan dağılım gösterdiğini ortaya koymuştur. Sonuç olarak, sürekli değişkenler medyan değerleri ve çeyrekler arası aralıkları ile temsil edilmiş ve Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler mutlak frekanslar ve ilgili yüzde olarak raporlanmış ve ki-kare testi kullanılarak analiz edilmiştir. Sınıflandırma modellerinin performansı alıcı-işletim eğrisi ile değerlendirilmiştir. Ayrıca doğruluk, duyarlılık ve özgüllük gibi diğer performans ölçütleri de hesaplanmıştır. Bu çalışmada Python Programlama Dili (sürüm 13.1) ve ilgili kütüphaneler kullanılmıştır. Veri analizi ve görselleştirme amacıyla Matplotlib, NumPy, Seaborn ve Pandas gibi kütüphaneler kullanılmıştır. Algoritma geliştirmek ve MÖ modellerinin performansını

değerlendirmek için scikit-learn kütüphanesi kullanılmıştır. Tanımlayıcı analizler için SPSS versiyon 26 kullanılmıştır.

Model Değerlendirmesi (2. Aşama)

Özellik seçiminden sonra, naltrekson kaynaklı yoksunluk yaşayan hastalarda uygun diazepam dozajı için öngörücü bir model oluşturmak üzere MÖ alanlarından beş sınıflandırıcı kullanılmıştır. Kullanılan MÖ modelleri arasında Işık Gradyanı Güçlendirme Makinesi, Rastgele orman Sınıflandırıcısı, Gradyan Güçlendirme Sınıflandırıcısı, Aşırı Gradyan Güçlendirme, Ekstra Ağaç Sınıflandırıcı yer almaktadır. Bu sınıflandırıcı dizisini kullanmanın amacı, tahmin doğruluğunu artırmak ve naltreksonun neden olduğu ajitasyonu yönetmek için en uygun diazepam dozajını etkileyen karmaşık faktörler hakkında bilgi edinmektir. Veri kümesi, MÖ algoritmalarını geliştirmek ve doğrulamak için rastgele eğitim (%70) ve test (%30) kümelerine bölünmüştür. Veri kümesini seçilen 20 özellik ile eğitmek için veri kümesinin on bölüme ayrılmasını ve tutma yönteminin iteratif olarak yürütülmesini içeren on katlı çapraz doğrulama tekniği uygulanmıştır. Çapraz doğrulama yaklaşımı kullanılarak hiperparametreler eğitim veri setine göre ayarlanmıştır. Daha sonra, sınıflandırma algoritmaları performanslarını değerlendirmek için test veri kümesi üzerinde test edilmiştir. Sınıflandırıcıların naltreksona bağlı ajitasyonu olan hastalarda uygun diazepam dozajını tahmin etmedeki performansı, aşağıdaki denklemlere göre doğruluk, özgüllük, duyarlılık, kesinlik ve F1-skoru gibi beş standart verimlilik testi ölçütü ile birlikte yetersiz uyum ve aşırı uyum değerlendirme yöntemleri kullanılarak değerlendirilmiştir:

$$1) \text{ classification accuracy} = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN} * 100$$

$$2) \text{ classification sensitivity} = \frac{TP}{TP+FN} * 100$$

$$3) \text{ classification specificity} = \frac{TN}{TN+FP} * 100$$

$$4) \text{ classification percision} = \frac{TP}{TP + FP} * 100$$

$$5) F1 - \text{Score} = \frac{2 \times (\text{precision} \times \text{Sensitivity})}{\text{precision} + \text{Sensitivity}}$$

Her sınıflandırıcının performansı, bu metrikler kullanılarak diğer MÖ algoritmalarıyla karşılaştırılmıştır. Daha fazla veri analizine devam etmek ve model ayarlama yoluyla sinir ağı ağırlıklandırması için özelliklerin önemini belirlemek için verimlilik bulgularına göre en iyi performans gösteren model seçilmiştir.

Karar Ağaçları Kullanarak Özellik Ağırlığı Hesaplama

Seçilen 20 özelliğin önem katsayısını tespit etmek için araştırmacılar, MÖ alanında AUC metriğine dayalı en etkili sınıflandırıcıdan yardım almıştır. Gini indeksinin hesaplanmasında karar ağaçlarının benzersiz özelliğinden

yararlanılarak, bu ağaçlar özelliklerin önemini değerlendirmek için kullanılmıştır. Bu ailedeki karar ağacı algoritmalarının etkinliği, eldeki konuyla ilgili tüm ilk verilerini, bu örnekte seçilen 20 özelliği kapsayan kök düğümü ile vurgulanmaktadır. Daha sonra, önem düzeylerine göre en uygun özellikleri belirlemek için öznitelik seçim ölçütü kullanılmıştır. Bir düğümdeki kirlilikte en önemli azalmayı sağlayan özellik en değerli özellik olarak kabul edilmiştir. Hem Gini hem de Entropi metodolojileri, her bir özellik ile ilişkili safsızlığı değerlendirmek için uygulanabilir. Araştırma, özelliğin önemini değerlendirmek için Gini indeksi tekniğini kullanmıştır. Bu yöntem, karar ağacında daha yüksek Gini indeksine sahip olanlar yerine daha düşük Gini indeksine sahip özelliklerin tercih edilmesini ve seçilmesini içerir. Gini indeksi aşağıdaki matematiksel formül aracılığıyla belirlenir:

$$G(t) = 1 - \sum_i^c p_i^2$$

Belirli bir "t" düğümündeki Gini safsızlığı "G (t)" olarak gösterilir; burada "pi", "t" düğümündeki C Sınıfına ait gözlemlerin oranını temsil eder. Gini indeksi, her bir sınıfın karesel olasılıklarının toplamının birden çıkarılmasıyla belirlenir. Seçilen 20 özelliğe ilişkin bilgiler MinMax Scaler aracılığıyla ilk işleme tabi tutulmuştur. Bu teknik, minimum özelliğin sıfıra ve maksimum özelliğin bire ayarlanmasını sağlayarak verilerin ölçeklendirilmesini içerir. Özellikle, bu yaklaşım verilerin orijinal dağılım şeklini korumaktadır.

$$FX'_i = \frac{x_i - x_{min}}{x_{man} - x_{min}}$$

Daha sonra, sinir ağına dahil edilmesi amaçlanan özelliklere aşağıdaki formüle göre ağırlıklar atanmıştır:

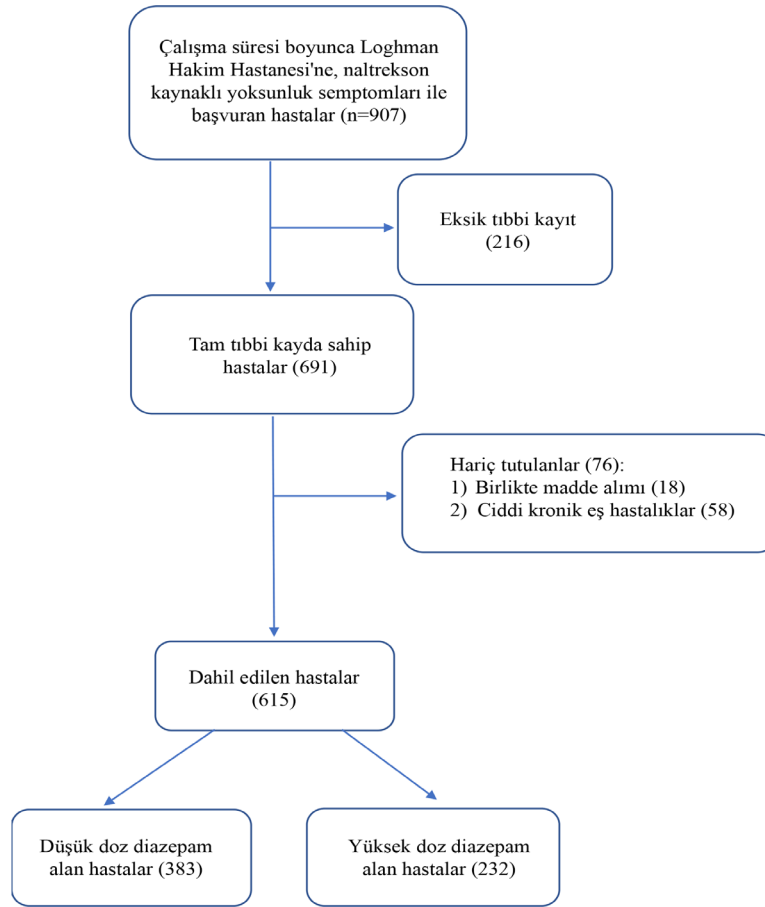
$$FX_i^{new} = FX'_i * w_i^\alpha$$

Yukarıda bahsedilen ilişkide "w", karar ağacından elde edilen bireysel özelliklere atanan ağırlığı ifade etmektedir. Parametre α , sinir ağına entegre edilmeden önce özellik ağırlıklarının etkisini tespit etmek için bu bağlamda kullanılan hiper parametrenin göstergesidir. Bu araştırmanın amaçları doğrultusunda α bir değerine ayarlanmıştır. Son olarak ağırlıklandırılmış özellikler çok katmanlı bir algılayıcı (MLP) sinir ağına entegre edilmiştir. Bu çalışmada, giriş ve çıkış katmanları ile gizli katman olmak üzere üç katman kullanılmıştır. Ağırlıklı sinir ağının performansı, en doğru tahmin yeteneklerini sergileyen MÖ modellerine karşı değerlendirilmiştir¹⁷.

BULGULAR

Hastanın Özellikleri

Naltrekson toksisitesi ile başvuran 907 kişinin tıbbi dokümantasyonu incelenmiş ve 292 hasta önceden belirlenmiş dışlama kriterlerine göre hariç tutulmuştur. Hasta seçim



Şekil 2. Hasta seçimi akış şeması

metodolojisi, açıklık ve şeffaflık için Şekil 2'de gösterilmiştir. Kalan 615 hastadan oluşan kohortta naltreksona bağlı ajitasyon semptomları görülmüş olup ortalama yaş 37,27 ve standart sapma 11,52 olup 14 ila 70 yaş aralığındadır. Çalışmaya yaş ortalaması $37,27 \pm 11,50$ olan 589 erkek katılımcı ve yaş ortalaması $37,23 \pm 12,27$ olan 26 kadın katılımcı dahil edilmiştir. İstatistiksel analiz, cinsiyetler arasında yaş ortalaması açısından anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur ($p=0,149$). İncelenen 615 zehirlenme olgusundan 232'sinde (%37,7) ajitasyon yüksek doz diazepam (10 mg'dan fazla) kullanılarak kontrol altına alınırken, 383'ünde (%62,3) ajitasyon düşük doz diazepam (10 mg'a eşit) ile kontrol altına alınmıştır. Bu iki dozaj kategorisine ilişkin tanımlayıcı ve analitik istatistiksel sonuçlar Tablo 1'de sunulmuştur.

Özellik Seçimi

Özellik seçimindeki ilk adım, en uygun özellikleri belirlemek için bir kayıp fonksiyonunun belirlenmesini içeriyordu. Bu fonksiyon, model değerlendirmesinin ilk aşamasında 42 başlangıç özelliği kullanılarak karar ağacı modellerinin performansı değerlendirilerek oluşturulmuştur. Bu aşamada

MÖ algoritmalarının performans ölçütleri Tablo 2'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Bulgular, AUC en yüksek alanı sergileyen Ekstra Ağaç Sınıflandırıcı modelinin diğer modellerden daha iyi performans gösterdiğini ortaya koymuştur. Sonuç olarak, kayıp fonksiyonu bu özel modelin doğruluğuna dayalı olarak tanımlanmıştır. Kayıp fonksiyonuna dayalı özellik seçimi için meta sezgisel algoritmalar kullanılmıştır. Bu algoritmalar, kayıp fonksiyonunu en aza indirmek ve sistematik olarak en düşük değere sahip ikili bir liste aramak için tasarlanmıştır. En önemli meta sezgisel algoritmaların bir listesini kullanmanın bulguları ek bilgilerde gösterilmiştir (Tablo 1). Ayrıca, dört meta sezgisel algoritmanın performanslarına göre değerlendirilmesi, yarasa algoritmasının 128. iterasyonda %89,5 (0,895) ile en yüksek skoru elde ederek diğerlerinden daha iyi performans gösterdiğini ortaya koymuştur (Şekil 3). Popülasyon verileri yenilenir ve belirlenen sonlandırma kriteri karşılanana kadar tekrarlanan birincil iterasyon sona erer. Bu özel senaryoda, durdurma kriteri toplam 200 iterasyona ulaşmak olarak tanımlanmıştır. Yarasa algoritması seçim için toplam 20 özellik belirlemiştir. Özellik seçim süreci ek bilgilerde gösterilmiştir (Şekil 1).

Tablo 1. Hastaların özellikleri

Değişkenler	Ölçek	Diazepam				
			>10 mg'dan fazla diazepam alan hastalar (232)	>10 mg diazepam alan hastalar (383)	Toplam (615)	p-değeri
Cinsiyet (n, %)	Nominal	Erkek	224 (%38)	365 (%62)	589	0,455
		Kadın	8 (%31)	18 (%69)	26	
Yaş (ortanca, IQR)	Interval	-----	34 (18)	37 (%16)		0,149
Naltrekson kullanım amacı	Nominal	Opioid bağımlılığı tedavisi	3 (%16)	15 (%84)	18	0,019
		İntihar	52 (%48)	57 (%52)	109	
		Kaza	5 (%23)	16 (%77)	21	
		Bilinmiyor	172 (%36)	295 (%62)	476	
Sıcaklık	Interval	----	37 (0,1)	36,9 (0,1)	----	0,14
Sistolik kan basıncı	Interval	----	120 (20)	120 (15)	----	0,742
Diastolik kan basıncı	Interval	----	75 (10)	75 (10)	----	0,902
SpaO ₂	Interval	----	97 (1)	97 (0)	----	0,582
Kusma	Nominal	Evet	35 (%30)	80 (%70)	115	0,07
		Hayır	197 (%39)	303 (%61)	500	
Mide bulantısı	Nominal	Evet	37 (%34)	70 (%66)	107	0,46
		Hayır	195 (%38)	313 (%62)	508	
İshal	Nominal	Evet	19 (%37)	32 (%63)	51	0,94
		Hayır	213 (%38)	351 (%62)	564	
Esneme	Nominal	Evet	5 (%38)	8 (625)	13	0,95
		Hayır	277 (%46)	375 (%54)	602	
Lakrimasyon	Nominal	Evet	2 (%18)	9 (%82)	11	0,17
		Hayır	230 (%38)	374 (%62)	604	
Solunum	Nominal	Evet	3 (%27)	8 (%73)	11	0,47
		Hayır	229 (%38)	375 (%62)	604	
EKG_Rate	Aralık	---	80 (15)	80 (8)	---	0,95
Ritim	Nominal	Normal sinüs	182 (%36)	317 (%64)	499	0,324
		Değil-sinüs-AF	23 (%44)	29 (%56)	52	
		AF	24 (%44)	31 (%56)	55	
		Sinüs taşikardisi	1 (%25)	3 (%75)	4	
		Sinüs bradikardisi	2 (%40)	3 (%60)	5	
Eksen sapması	Nominal	Normal	213 (38)	348 (%62)	561	0,445
		Sağ eksen sapması	12 (%43)	16 (%57)	28	
		Sol eksen sapması	7 (%27)	19 (%73)	26	
ST Yüksekliği	Nominal	Evet	2 (%33)	4 (%67)	6	0,82
		Hayır	230 (%38)	379 (%62)	609	
T Ters Çevir	Nominal	Evet	5 (%28)	13 (%72)	18	0,377
		Hayır	227 (%46)	370 (%54)	597	
T Düz	Nominal	Evet	5 (%55)	4 (%45)	9	0,266
		Hayır	227 (%37)	379 (%63)	606	
VBG_PH	Aralık	----	7,41 (0)	7,41 (0)	----	0,34
VBG_Pco ₂	Aralık	----	40 (0)	40 (0)	----	0,36
VBG_BE	Aralık	----	0,7 (0)	0,7 (0)	----	0,05

Tablo 1. Devamı

Değişkenler	Ölçek	Diazepam				
			10 mg'dan fazla diazepam alan hastalar (232)	10 mg'dan az diazepam alan hastalar (383)	Toplam (615)	p-değeri
p	Aralık	----	80 (13)	80 (12)	----	0,54
K	Aralık	----	4,1 (0,4)	4,1 (0,5)	----	0,722
BS	Aralık	----	107 (24)	108 (23)	----	0,44
VBG_Po ₂	Aralık	----	38,4 (0)	38,4 (0)	----	0,629
VBG_Hco ₃	Aralık	----	24,5 (0)	24,5 (0)	----	0,145
HGB	Aralık	----	13,9 (1,45)	13,9 (1,3)	----	0,756
Na	Aralık	----	141 (4)	141 (4)	----	0,759
Cr	Aralık	----	1,04 (0,2)	1,04 (0,2)	----	0,691
AIT	Nominal	----	38 (0)	38 (0)	----	0,004
BUN		----	30 (13)	30 (10)	----	0,311
AST	Nominal	----	34 (0)	34 (0)	----	0,075
ALK		----	214 (0)	214 (0)	----	0,654
CK	Aralık	----	666 (0)	666 (0)	----	0,064
LDH	Aralık	----	662 (0)	662 (0)	----	0,192
Nöbet	Sıralı	Evet	2 (%13)	13 (%87)	15	0,04
		Hayır	230 (%38)	370 (%62)	600	
Yakın zamanda opioid kullanımı, <1 hafta, (n, %)		Evet	148 (%91)	13 (%9)	161	0,000
		Hayır	84 (%18)	370 (%82)	454	
Hastaneye yatıştan önce geçen süre		----	2 (4)	3 (3)		0,000
Naltrekson alım miktarı (mg)		----	50 (50)	50 (0)		0,000
Bilinç düzeyi	Aralık	Bilinçli	183 (%38)	297 (%62)	480	0,86
		1. Sınıf	40 (%37)	69 (%73)	109	
		2. Sınıf	7 (%37)	12 (%73)	19	
		3. Sınıf	2 (%40)	3 (%60)	5	
		4. Sınıf	0	2 (%100)	2	
RASS	Aralık	---	2 (4)	0 (2)	---	0,00

IQR: Çeyrekler arası açıklık, ECG: Elektrokardiyogram, ST: Segment, AF: Atriyal fibrilasyon, K: Potasyum, BS: Kan şekeri, HGB: Hemogloblin, Na: Sodyum, Cr: Kreatinin, AIT: Otoimmün tiroidit, BUN: Kan üre azotu, AST: Aspartat aminotransferaz, ALK: Alkalen fosfataz, CK: Kreatin kinaz, LDH: Kreatin kinaz, RASS: Richmond Ajitasyon-Sedasyon

Tablo 2. Sınıflandırıcılar için on katlı çapraz doğrulama eğitim veri kümelerinde sınıflandırma karar ağacı ailesinde (42 özellik) seçilen tahmin ediciler üzerindeki performans

Model		Doğruluk	AUC	Hassasiyet	İstatistik	F1
Işık Gradyanı Güçlendirme Makinesi	Tren	0,9186	0,9290	0,9186	0,9225	0,9169
	Test	0,8919	0,9210	0,8919	0,8919	0,8919
Rastgele orman Sınıflandırıcısı	Tren	0,9047	0,9241	0,9047	0,9079	0,9031
	Test	0,8757	0,9201	0,8757	0,8761	0,8758
Gradyan Güçlendirme Sınıflandırıcısı	Tren	0,9023	0,9241	0,9023	0,9054	0,9006
	Test	0,8865	0,9098	0,8865	0,8862	0,8863
Aşırı Gradyan Güçlendirme	Tren	0,9000	0,9252	0,9000	0,9030	0,8983
	Test	0,8919	0,9241	0,8919	0,8919	0,8919
Ekstra Ağaç Sınıflandırıcı	Tren	0,8977	0,9226	0,8977	0,9017	0,8955
	Test	0,8703	0,9306*	0,8703	0,8695	0,8695

AUC: Eğri altındaki alan, *: Maksimum değer

Model Değerlendirmesi (Aşama 2)

Sınıflandırıcıların sınıflandırma karar ağacı ailesindeki 20 özellikten oluşan bir set üzerindeki performansı için on katlı çapraz doğrulama sonuçları Tablo 3'te sunulmuştur. Analiz, Aşırı Gradyan Güçlendirme (XGBoost) test veri kümesinde en yüksek doğruluk (0,8811), hassasiyet (0,8811), kesinlik (0,8819) ve F1-skoru (0,8814) seviyelerine ulaştığını göstermektedir. Ayrıca, Ekstra Ağaç Sınıflandırıcısı diğer kıyasla en yüksek AUC değerini sergilemiştir (AUC: 0.9343). Tablo 3'teki bulgulara dayanarak, Ekstra Ağaç Sınıflandırıcı modeli, model ayarlama yoluyla sinir ağı performansını ağırlıklandırmak için özellik öneminin daha fazla araştırılması için en uygun seçim olarak ortaya çıkmıştır. Modelin performans ölçütlerinin değerleri arasında gözlenen tutarsızlık özellik seçiminden kaynaklanmaktadır. Seçilen 20 özellikten oluşan azaltılmış bir set üzerinde eğitilen modeller, orijinal 42 özelliği kullanan modellere kıyasla üstün performans göstererek özellik seçiminin tahmin doğruluğu üzerindeki etkisini vurgulamıştır.

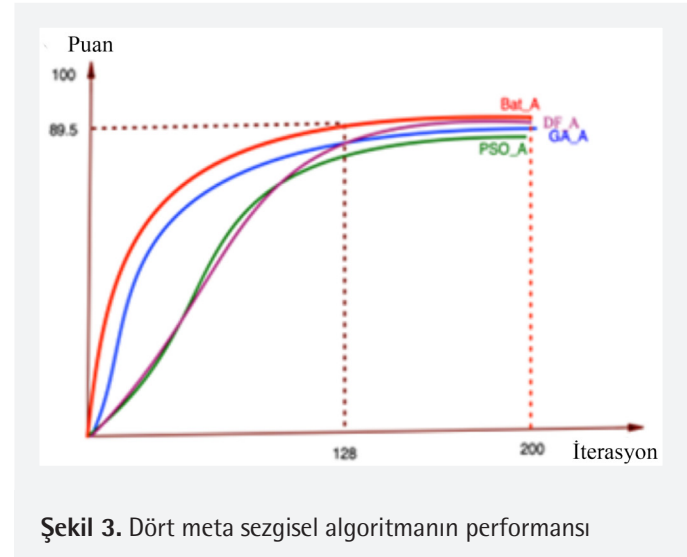
Karar Ağaçları Kullanarak Özellik Ağırlığı Hesaplama

Seçilen 20 özelliğin önem katsayısını belirlemek için araştırmacılar, model değerlendirme sırasında elde edilen en uygun AUC metriğine göre seçilen Ekstra Ağaç Sınıflandırıcısının yardımından yararlanmıştır. İlk 20 özellik ve ilgili önem değerleri Şekil 4'te ayrıntılı olarak verilmiştir. Şekilde, özelliklerin önem sıralaması y ekseninde azalan bir sırada gösterilmekte, x eksenine ise karşılık gelen önem değerlerini temsil etmektedir. Araştırmacılar en önemli özellikleri şu sırayla belirlemiş ve sıralamıştır: son opioid kullanımı, RASS skoru, naltrekson alım miktarı, kalp hızı, sistolik kan basıncı, hastaneye yatıştan önce geçen süre, sodyum seviyesi, kreatinin seviyesi, bilinç seviyesi, VBG-HCO₃, naltrekson kullanım amacı,

bulantı, kreatin kinaz, AXIS, SpO₂, nöbet oluşumu, cinsiyet, T-düz dalga, solunum hızı ve gözyaşı (Şekil 4).

Sinir Ağı Bulguları

Ağırlıklı özelliklerin MLP sinir ağına dahil edilmesinin sonuçları Tablo 4'te detaylandırılmıştır. MLP modeli, 0,94 doğruluk, 0,92 kesinlik, 0,9 hassasiyet ve 0,91 F1 puanı gibi kayda değer performans ölçütleri göstermiştir. Ayrıca, Şekil 5 ila 7, Aşırı Gradyan Güçlendirme ve Ekstra Ağaç Sınıflandırıcısı gibi MÖ teknikleriyle karşılaştırıldığında ağırlıklı MLP sinir ağının gelişmiş etkinliğini görsel olarak göstermektedir. Tablo 3 ve 4'te rapor edilen değerler, iki çalışma grubu için hesaplanan değerlendirme metriklerinin ortalama değerlerini bildirmektedir. Şekil 6 ve 7'de gösterilen değerler ile Tablo 3 ve 4'teki değerler arasındaki küçük farklılıklar, şekillerin sayıları iki ondalık basamağa yuvarlayarak rapor etmesinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3. Dört meta sezgisel algoritmanın performansı

Tablo 3. Sınıflandırıcılar için on katlı çapraz doğrulama eğitim veri kümelerinde sınıflandırma karar ağacı ailesinde (20 özellik) seçilen tahminciler üzerindeki performans

Model		Doğruluk	AUC	Hassasiyet	Hassasiyet	F1
Gradyan Güçlendirme Sınıflandırıcısı	Tren	0,9256	-	0,9256	0,9303	0,9237
	Test	0,8703	0,9227	0,8703	0,8697	0,8699
Aşırı Gradyan Güçlendirme	Tren	0,9209	-	0,9209	0,9254	0,9201
	Test	0,8811*	0,9175	0,8811*	0,8819*	0,8814*
Işık Gradyanı Güçlendirme Makinesi	Tren	0,9140	-	0,9140	0,9148	0,9129
	Test	0,8703	0,9252	0,8703	0,8703	0,8703
Rastgele Orman Sınıflandırıcısı	Tren	0,9116	-	0,9116	0,9128	0,9107
	Test	0,8703	0,9302	0,8703	0,8697	0,8699
Ekstra Ağaç Sınıflandırıcısı	Tren	0,9070	-	0,9070	0,9093	0,9056
	Test	0,8649	0,9343*	0,8649	0,8645	0,8649

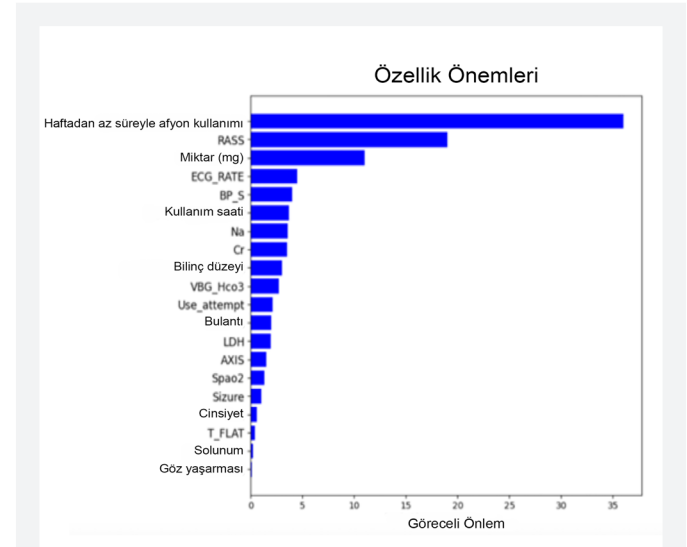
*: Maksimum değer, AUC: Eğri altındaki alan

TARTIŞMA

Bu araştırmada özellik seçimi amacıyla metasezgisel tabanlı algoritmalar kullanılmıştır. Metasezgisel algoritmalar, geleneksel yaklaşımların etkili bir şekilde çözmekte zorlanabileceği karmaşık optimizasyon problemlerinin üstesinden gelmek için kullanılan bir optimizasyon yöntemi türüdür. Bu algoritmalar mühendislik, lojistik, finans ve yapay zeka dahil olmak üzere çeşitli optimizasyon alanlarına uyarlanabilirlikleriyle bilinmektedir¹⁸. Metasezgisel algoritmalar, model doğruluğunu korurken bir veri kümesindeki en uygun özellik alt kümesini tanımlamada mükemmeldir. Etkinlikleri göz önüne alındığında, bu araştırma özellik seçimi karmaşıklıklarını ele almak için metasezgisel algoritmalarla yararlanmaya odaklanmaktadır¹⁹. Bu algoritmalar karmaşık optimizasyon problemlerini verimli bir şekilde çözmektedir. Önemleri özellikle teşhis ve tedavi gibi karmaşık tıbbi senaryolarda, özellikle de öngörücü değişkenlerin az olabileceği ilaç dozajı belirleme gibi alanlarda dikkate değerdir. Bu optimizasyon zorluklarını ele almak için metasezgisel algoritmaların kullanılması, NP-zor problemlerin üstesinden gelmek için umut verici bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır.

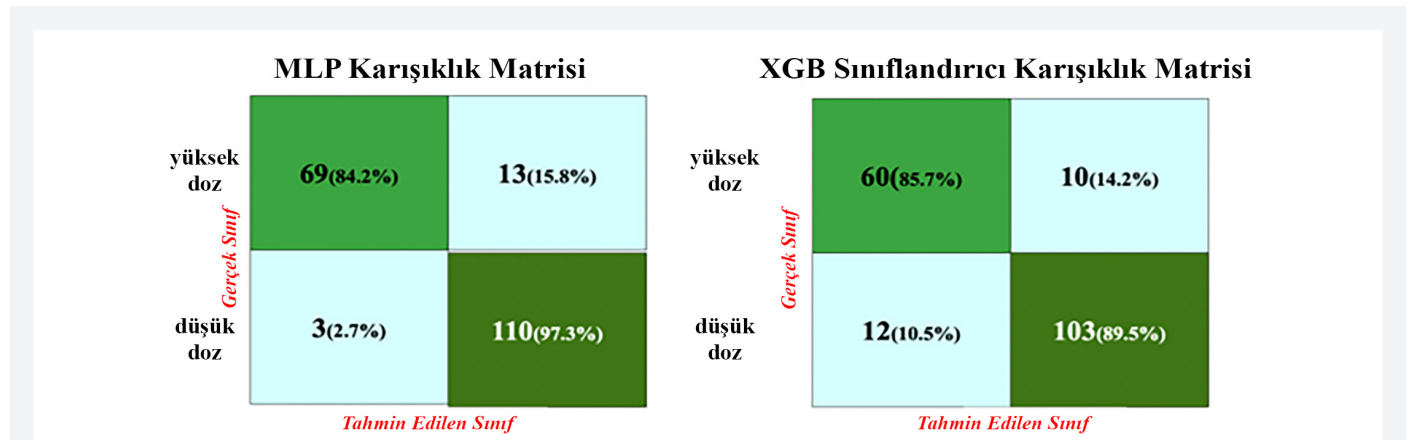
Modern zorluklar, klasik yaklaşımları yetersiz kılan hızlı çözümler gerektirmektedir. Bu durum, genellikle sürü zekası ile tek bir uygunluk fonksiyonu kullanarak uzayları verimli bir şekilde keşfeden meta sezgisel algoritmaların yükselişine yol açmıştır. Bu algoritmalar, Genetik Algoritma gibi popülasyon tabanlı

veya karmaşık biyomedikal senaryolarda üstünlük sağlayan yarası algoritması gibi yol tabanlı olabilir. Bu çalışmada, yarası algoritması özellik seçiminde diğer yöntemlerden daha iyi performans göstererek çeşitli alanlardaki zorlu optimizasyon problemlerini çözme konusunda umut vaat etmiştir^{20,21}.



Şekil 4. Özellik önemi

EKG: Elektrokardiyogram, Na: Sodyum, Cr: Kreatinin, LDH: Kreatin kinaz, RASS: Richmond Ajitasyon-Sedasyon ölçeği, VBG: Venöz kan gazları



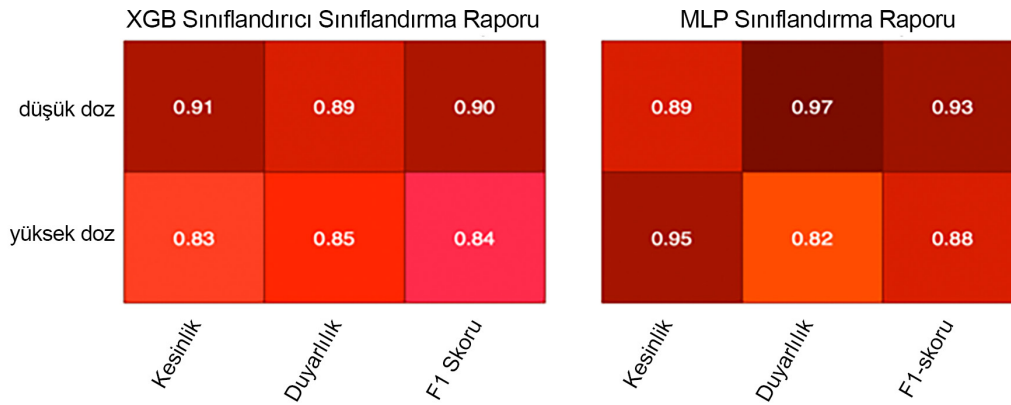
Şekil 5. Optimum makine öğrenimi sınıflandırıcı modeli, XGBoost ve ağırlıklı MLP sinir ağı modeli arasındaki karışıklık matrisi karşılaştırması

MLP: Çok katmanlı bir algılayıcı

Tablo 4. Ağırlıklı özelliklerin çok katmanlı algılayıcı sinir ağına dahil edilmesinin sonuçları

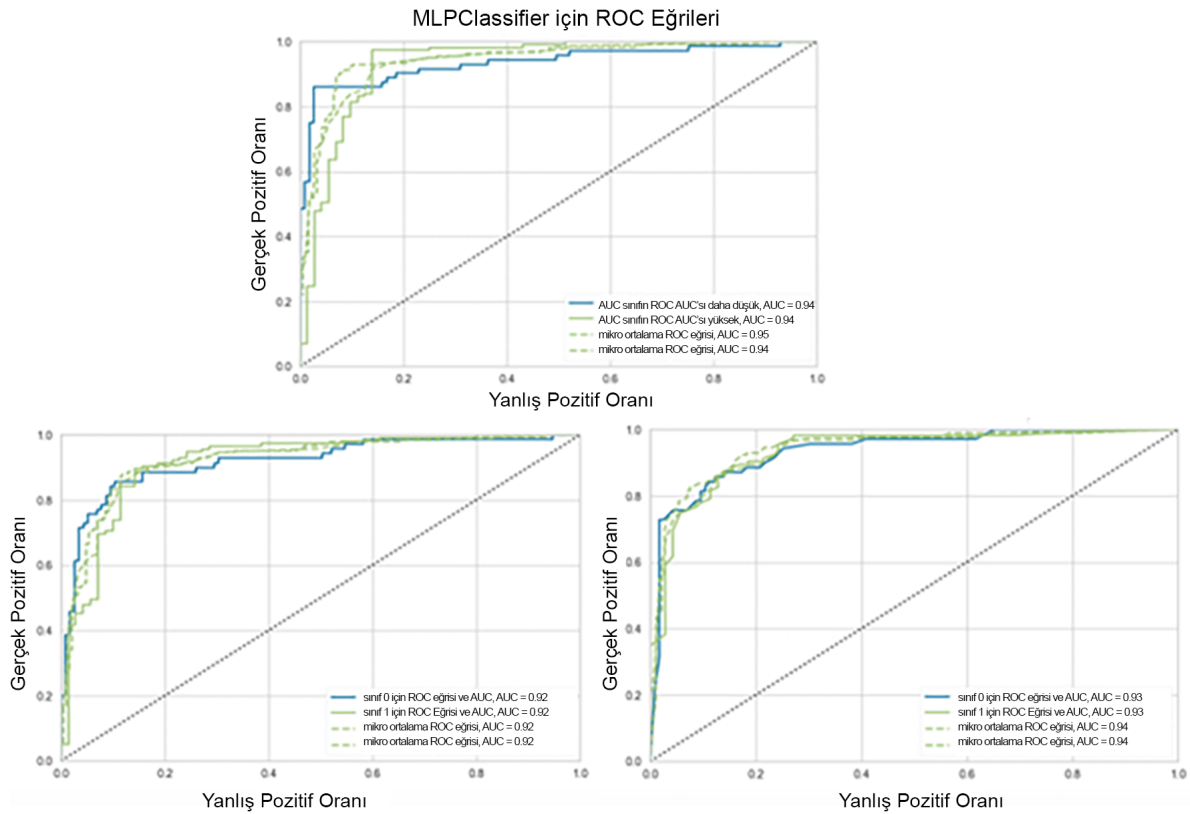
Model	Veri seti	Doğruluk	AUC	Hassasiyet	İstatistik	F1
MLP	Tren	0,93	-----	0,92	0,94	0,93
	Test	0,91	0,94	0,90	0,92	0,91

AUC: Eğri altındaki alan, MLP: Çok katmanlı bir algılayıcı



Şekil 6. Optimal makine öğrenimi modeli (XGBoost) ve ağırlıklı MLP sinir ağı modelinde kesinlik, duyarlılık ve F1-skor metriklerinin karşılaştırılması

MLP: Çok katmanlı bir algılayıcı



Şekil 7. İki makine öğrenimi modeli (XGBoost ve Extra Trees sınıflandırıcı) ve ağırlıklı MLP sinir ağı modeli arasındaki ROC eğrisinin karşılaştırılması

MLP: Çok katmanlı bir algılayıcı, AUC: Eğri altındaki alan

Geliştirilen MÖ modelleri arasında, Ekstra Ağaç Sınıflandırıcısı AUC puanına göre en güçlü performansı vermektedir. Ekstra Ağaç algoritması, gradyan tabanlı teknikler aracılığıyla bilgilendirici özelliklerin seçilmesinde üstünlük sağlayarak tahmine dayalı modelleme sonuçlarını geliştirmektedir. Örneğin, Mathpal ve ark.²² Ekstra Ağacın *Staphylococcus aureus*'ta mutant PBP4'ü hedefleyen bileşiklerin belirlenmesinde nasıl merkezi bir rol oynadığını ve %81 tahmin doğruluğu elde ettiğini bildirmiştir. Bu, modelin yalnızca tahminlerde bulunmakla kalmayıp aynı zamanda hangi özelliklerin en önemli katkıyı sağladığını açıklığa kavuşturmadaki etkinliğini vurgulamakta ve böylece klinik karar verme ve araştırma araştırmalarına yardımcı olmaktadır. Çok sayıda çalışma, Ekstra Ağaç Sınıflandırıcısı kullanılarak yapılan tahminlerin, diyabetin erken tespitinden²³ abdominal aort anevrizmalarının tahminine kadar çeşitli kritik sağlık hizmetleri ortamlarında başarıyla uygulandığını göstermektedir²⁴. Sonuçları güvenilir bir şekilde tahmin etme yeteneği, modelin hasta yönetimini ve tedavi stratejilerini iyileştirmedeki kritik rolünü vurgulamaktadır. Bir çalışmada karar ağacı sınıflandırıcıları ağırlıklı MLP sinir ağı ile karşılaştırılmış ve MLP ağının AUC ve diğer değerlendirme kriterlerinde üstün performans gösterdiği bulunmuştur. Tipik olarak büyük eğitim örnekleri gerektirmesine rağmen, MLP modelleri giriş parametrelerini kısıtlayarak ve en yüksek AUC sınıflandırıcısından özellik ağırlığı hesaplamasını kullanarak sınırlı verilerle doğru olabilir. Dengesiz verilerden etkilenmeyen ROC eğrisi, AUC'yi MÖ modellerini değerlendirmek için tercih edilen bir metrik haline getirmektedir^{25,26}.

Yakın zamanda opioid kullanımının, naltrekson tarafından tetiklenen ajitasyonu yönetmek için gerekli diazepam dozajını etkileyen birincil faktör olduğu bulunmuştur. Oral alım yoluyla naltreksonun emilimi hızlı bir şekilde gerçekleşir ve 3 saat içinde kan dolaşımında en yüksek seviyelere ulaşır. Bireylerin naltrekson almadan önce 7 ila 10 gün boyunca opioidlerden uzak durmaları tavsiye edilir. Sonuç olarak, naltrekson uygulamasından önceki bir hafta içinde opioid kullanmış olan hastaların akut opioid reseptör blokajı ve yoğun opioid yoksunluk semptomlarıyla karşılaşma riski daha yüksektir ve bu da diazepam dozlarının artırılmasını gerektirir⁹. Daha yüksek bir RASS skoru, RASS skoru ile uygulanan sedatif ve analjezik ilaçların miktarı arasında bir ilişki olduğunu gösteren önceki araştırmalarla tutarlı olarak, yüksek dozda diazepamın güçlü bir göstergesi olarak bulunmuştur^{27,28}. Daha yüksek bir RASS skoru, sedasyon sağlamak için >10 mg diazepam ihtiyacına işaret edebilir. Bununla birlikte, gelecekteki çalışmalarda kesin RASS kesme değerinin belirlenmesi gerekmektedir. Artan naltrekson tüketimi, muhtemelen rekabetçi antagonistik özelliklerine ve opioid reseptörlerini bloke ettiği doza bağlı şekline atfedilebilecek şekilde, ajitasyonu hafifletmek için artan diazepam ihtiyacıyla ilişkilendirilmiştir²⁹. Bununla birlikte, Sabzghabae ve ark.¹¹ çalışmada diazepamın uygulama sonrası

120 dakikaya kadar ajitasyonu etkili bir şekilde azaltmadığı ve ortalama etki başlangıcının midazolamdan daha düşük olduğu bildirilmiştir. Kunzler ve ark.¹² tarafından yapılan sistematik bir incelemede, bildirilen diazepam dozaj rejimleri tedavi senaryosuna göre değişmektedir: oral naltrekson için 5-10 mg, uzatılmış salımlı enjekte edilebilir naltrekson (Vivitrol®) için 10 mg, naltrekson implantları veya nalmeferne (18 mg) için 30 mg'a kadar ve yüksek doz naltrekson (50 mg) için 10-40 mg.

Nabız hızının yükselmesi, sistolik kan basıncının artması, bilinç düzeyinin yükselmesi, bulantı varlığı, göz yaşarmasının azalması ve mekanik entübasyon ihtiyacının azalması gibi çeşitli faktörler ağır ajite hastalarda daha yaygındır ve potansiyel olarak çözüm için daha yüksek dozlarda diazepam gerektirmektedir. Cinsiyet bir özellik olarak tanımlanmıştır; cinsiyet, ajitasyon yoğunluğu ve diazepam dozaj gereksinimleri arasındaki potansiyel ilişkiyi keşfetmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. İntiharın, katkıda bulunan birden fazla faktörü olan karmaşık bir mesele olduğunu belirtmek önemlidir. Bu hastalarda artan diazepam dozajları ile potansiyel ilişkileri açısından daha fazla araştırılması gereken ilave belirleyiciler arasında EKG anormallikleri (T-dalgası düzleşmesi ve eksen sapması gibi), sodyum ve kreatinin seviyeleri, arteriyel oksijen satürasyonu ve VBG analizinde bikarbonat seviyeleri yer almaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Kabul edilmesi gereken birkaç sınırlama vardır. Öncelikle, çalışma İran'daki birden fazla tıbbi tesisten veri toplanmasıyla ilgili zorluklar nedeniyle kısıtlanmış ve tek bir hastaneden elde edilen verilerin kullanılmasıyla sonuçlanmıştır. Opioid kullanım modellerindeki bölgesel farklılıklar genellenebilirliği etkileyebileceğinden, gelecekteki araştırmalar örneklem boyutunu genişletmeyi veya çok merkezli veri kümelerinden elde edilen verileri dahil etmeyi düşünmelidir. Ayrıca, çalışma beş MÖ modelinin sınırlı bir seçimiyle sınırlandırılmıştır. Daha kapsamlı bir anlayış elde etmek için, sonraki araştırmaların daha geniş bir model yelpazesini keşfetmesi tavsiye edilir. Ayrıca, eksik verilerin ele alınma yöntemi yanlılığa yol açabilir. Örneğin, ortalama imputasyon, rastgele olmayan eksikliğe sahip değişkenler için değişkenliği olduğundan düşük gösterebilir ve stokastik regresyon imputasyonu doğru belirlenmiş regresyon modellerine dayanır. Gelecekteki çalışmalar, karmaşık kayıp örüntüleri için gelişmiş yöntemleri (örneğin, Bayesian imputation) keşfedebilir. Son olarak, veri setinin retrospektif yapısı, eksik verilerden kaynaklanan yanlılıkları ve belirsizlikleri beraberinde getirebilir.

SONUÇ

Araştırma bulgularımız, naltrekson kaynaklı ajitasyon yaşayan hastalar için daha yüksek dozda diazepam gerekliliğine yönelik bir tahmin modeli geliştirmede ağırlıklı MLP sinir ağı kullanımının etkili bir araç olabileceğini göstermektedir.

Özellik seçimi için meta sezgisel teknikler kullanıldığında ve daha sonra bu seçilen özellikler en yüksek AUC değerine sahip bir sınıflandırıcı kullanılarak ağırlıklandırıldığında elde edilen gelişmiş tahmin yeteneği özellikle dikkat çekicidir. Sonuç olarak, çalışmamız, naltreksona bağlı ajitasyon yaşayan hastaların tahmin doğruluğunu artırmak ve özel yönetimini kolaylaştırmak için ağırlıklı bir MLP sinir ağı kullanmanın değerini vurgulamaktadır ve deneme-yanılma dozunu azaltarak hasta güvenliğini ve personel verimliliğini artırabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma, Shahid Beheshti Tıp Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay almıştır (karar no: IRSBMU.RETECH.REC.1402.626, tarih: 01.07.2024).

Hasta Onayı: Bu çalışma, Nisan 2002 ile Mart 2016 tarihleri arasında Loghman Hakim Hastanesi'nde naltreksona bağlı yoksunluk semptomları yaşayan hastaların tıbbi kayıtlarının retrospektif kesitsel bir analizidir.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.A.M., S.M.H., S.S., Dizayn: S.A.M., Veri Toplama veya İşleme: S.A.M., Analiz veya Yorumlama: S.A.M., Literatür Arama: S.A.M., S.S., S.F., O.M., B.M., P.E.T.E., M.R., Yazan: S.A.M., S.M.H.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Goel A, Kapoor B, Wu M, Iyayi M, Englesakis M, Kohan L, et al. Perioperative naltrexone management: a scoping review by the perioperative pain and addiction interdisciplinary Network. *Anesthesiology*. 2024;141:388-99.
- Zangiabadian M, Golmohammadi S, Nejadghaderi SA, Zahmatkesh MM, Nasiri MJ, Sadeghian M. The effects of naltrexone on retention in treatment and being opioid-free in opioid-dependent people: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2022;13:1003257.
- Gibson A, Degenhardt L. Mortality related to naltrexone in the treatment of opioid dependence: a comparative analysis NDARC Technical Report No. 229.
- Rahimi M, Kargar A, Hazeigh Fetratjoo D, Hosseini SM, Mahdaveinejad A, Shadnia S. Demographic and clinical characteristics of 907 cases with naltrexone intoxication; a 14-year cross-sectional study. *Arch Acad Emerg Med*. 2022;10:e34.
- Saadabadi DSA. Naltrexone StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534811/>.
- Erllich Y. Modulators, mediators, and specifiers in brain function: interactions of neuropeptides, cyclic nucleotides, and phosphoproteins in mechanisms underlying neuronal activity, behavior, and neuropsychiatric disorders. Springer Science & Business Media. 2012.
- Volavka J, Mallya A, Bauman J, Pevnick J, Cho D, Reker D, et al. Hormonal and other effects of naltrexone in normal men. *Adv Exp Med Biol*. 1979;116:291-305.
- Darke S, Farrell M, Duflo J, Larance B, Lappin J. Circumstances of death of opioid users being treated with naltrexone. *Addiction*. 2019;114:2000-7.
- Hassanian-Moghaddam H, Afzali S, Pooya A. Withdrawal syndrome caused by naltrexone in opioid abusers. *Hum Exp Toxicol*. 2014;33:561-7.
- Aggarwal K, Ranjan R, Mallik S, Salian HH, Shekhar S. Delirium secondary to inadvertent administration of naltrexone in patient with opioid dependence syndrome: a case report. *East Asian Arch Psychiatry*. 2024;34:87-8.
- Sabzghabae AM, Eizadi-Mood N, Gheshlaghi F, Javani A, Shirani S, Aghaabdollahian S. Role of benzodiazepines in the management of agitation due to inappropriate use of naltrexone. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2012;17:365-9.
- Kunzler NM, Wightman RS, Nelson LS. Opioid withdrawal precipitated by long-acting antagonists. *J Emerg Med*. 2020;58:245-53.
- Rund DA, Ewing JD, Mitzel K, Votolato N. The use of intramuscular benzodiazepines and antipsychotic agents in the treatment of acute agitation or violence in the emergency department. *J Emerg Med*. 2006;31:317-24.
- Abdel-Basset M, Abdel-Fatah L, Sangaiah AK. Metaheuristic algorithms: a comprehensive review. *Computational intelligence for multimedia big data on the cloud with engineering applications*. 2018:185-231.
- Singh J, Sandhu JK, Kumar Y. Metaheuristic-based hyperparameter optimization for multi-disease detection and diagnosis in machine learning. *Service Oriented Computing and Applications*. 2024;18:163-82.
- Parizi MK. Binary modified cat and mouse based optimizer for medical feature selection: a COVID-19 case study. 2024.
- Mohtarami SA, Mostafazadeh B, Shadnia S, Rahimi M, Evini PET, Ramezani M, et al. Prediction of naloxone dose in opioids toxicity based on machine learning techniques (artificial intelligence). *Daru*. 2024;32:495-513.
- Watgule U. Metaheuristics Algorithms 2023. Available from: <https://medium.com/@ujwalwatgule/metaheuristics-algorithms-889d2b0f9652>.
- Akinola OO, Ezugwu AE, Agushaka JO, Zitar RA, Abualigah L. Multiclass feature selection with metaheuristic optimization algorithms: a review. *Neural Comput Appl*. 2022;34:19751-90.
- Sadeghian Z, Akbari E, Nematzadeh H, Motameni H. A review of feature selection methods based on meta-heuristic algorithms. *Journal of Experimental & Theoretical Artificial Intelligence*. 2023;1-51.
- Kar AK. Bio inspired computing - a review of algorithms and scope of applications. *Expert Systems with Applications*. 2016;59:20-32.
- Mathpal S, Joshi T, Priyamvada P, Ramaiah S, Anbarasu A. Machine learning and cheminformatics-based Identification of lichen-derived compounds targeting mutant PBP4^{R200L} in *Staphylococcus aureus*. *Mol Divers*. 2025;29:3345-70.
- Arya M, Sastry G H, Motwani A, Kumar S, Zaguia A. A novel extra tree ensemble optimized DL framework (ETEODL) for early detection of diabetes. *Front Public Health*. 2022;9:797877.
- Forneris A, Beddoes R, Benovoy M, Faris P, Moore RD, Di Martino ES. AI-powered assessment of biomarkers for growth prediction of abdominal aortic aneurysms. *JVS Vasc Sci*. 2023;4:100119.
- Fujita T, Sato A, Narita A, Sone T, Iokawa K, Tsuchiya K, et al. Use of a multilayer perceptron to create a prediction model for dressing independence in a small sample at a single facility. *J Phys Ther Sci*. 2019;31:69-74.
- Siciarz P, Alfaifi S, Uytven EV, Rathod S, Koul R, McCurdy B. Machine learning for dose-volume histogram based clinical decision-making support system in radiation therapy plans for brain tumors. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2021;31:50-7.
- Lee JA, Duby JJ, Cocanour CS. Effect of early and focused benzodiazepine therapy on length of stay in severe alcohol withdrawal syndrome. *Clin Toxicol (Phila)*. 2019;57:624-7.
- Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*. 2003;289:2983-91.
- Sirohi S, Dighe SV, Madia PA, Yoburn BC. The relative potency of inverse opioid agonists and a neutral opioid antagonist in precipitated withdrawal and antagonism of analgesia and toxicity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;330:513-9.