

# Medikal Veri Analizinde İstatistiksel Yaklaşım

## Statistical Approach for Medical Data Analysis

Turker Tekin Erguzel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü  
Üsküdar Üniversitesi  
turker.erguzel@uskudar.edu.tr

### Özet

Medikal verilerin anlamlandırılması için kullanılan geleneksel yöntemlerin yanında yapay zekâ yöntemleri de oldukça önemli yer tutmaktadır. Yapay zekâ yöntemlerinin gerek mühendislik bilgisi ve uygulama geliştirme gerektirmesi gerekse bu alanda yürütülen çalışmaların özellik çıkartma, özellik seçimi, özellik indirgeme ve modelleme yaklaşımlarını birlikte kullanılması gereksinimi gerekçesi ile öncelikli olarak kısa sürede ve temel istatistik bilgisi ile de elde edilebilecek sonuçlar oldukça tatmin olabilmektedir. Bu çalışmada majör depresif bozukluk tanılı 71 hastaya ait tekrarlı transkranyal manyetik uyarım tedavisi (t-TMU) sonucuna göre, tedavi öncesi kordans değerleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığına dair istatistiksel bir çalışma bağımsız örneklem t-testi ile ortaya konmaktadır. Elde edilen sonuçlar yapay zekâ yöntemlerinin yaygın olarak kullanıldığı sınıflandırma çalışmalarında istatistiksel yöntemlerden de istifade edilmesi noktasında oldukça aydınlatıcı olmaktadır.

### Abstract

Beside statistical approaches to classify psychiatric disorders artificial intelligence methods have also valuable impact and contribution to the field. Since artificial intelligence approach requires engineering perspective competence to handle the combination of multiple methods covering feature extraction, selection, feature reduction and classification approach, statistical approach is vital to work with the dataset. In our study, a dataset comprising of cordance values of 71 subjects suffering from major depressive disorder is used. The pre-treatment, repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS), EEG cordance values are used to put forward the hypothesis that pre-treatment biomarker values are valuable to predict the treatment response using t-test method. The promising results underline that it is worth employing statistical methods prior to the artificial intelligence methods.

## 1. Giriş

Medikal verilerin yorumlanması klinisyenler için oldukça önemlidir. Son yıllarda medikal verilerin yorumlanmasına ilişkin yöntemler içerisinde yaygın olarak yapay zekâ yöntemlerinin de kullanıldığını görmekteyiz. Araştırma hangi amaçla yapılırsa yapılsın, toplanan ham verinin düzenlenmesi, sınıflandırılması ve kullanılacak yöntemin seçimi oldukça

önemlidir. Hastalık sınıflandırması aşamasından önce sınıflandırma performansına kayda değer etkisi olan, ayırt edici özelliği olan ve özellik çıkartma yöntemi ile elde edilen biyolojik işaretçilerin seçimi de oldukça önemlidir [1]. Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde son yıllarda ağrısız olması sebebiyle tercih edilen ve yaygın olarak kullanılan tekrarlı transkranyal manyetik uyarım (t-TMU) tedavisi oldukça yaygın kullanılmaktadır. TMU'nun klinik karşılığının görülmesi ve alanda yapılan nörofizyolojik elektroensefalografi (EEG) çalışmaları kantitatif EEG'nin (KEEG) ve kordans, mutlak güç, bağıl güç ve koherans gibi biyolojik işaretçilerin altını çizmiştir. Tedavi sonucunun tahmin edilmesi aşamasında literatürde yaygın olarak farklı frekans bantlarına ait kordans değerlerinin ayırt edici olduğu görülmüş ve son yıllarda oldukça çeşitli çalışmalar ortaya konmuştur. Kordans bölgesel serebral perfüzyon ile güçlü bir korelasyon gösteren EEG spektrum yöntemidir [2]. Majör depresif bozukluk tanılı hastaların t-TMU tedavisi öncesi KEEG kordans değerlerinin tedavi sonucunu öngörebilme becerisini görebilmek için istatistiksel yöntemler yaygın olarak kullanılmaktadır. T-testi bu anlamda birbirinden bağımsız olduğu düşünülen 2 örneklem grubunun bağımlı bir değişkene (kordans) göre ortalamalarının karşılaştırılarak ortalamalar arasındaki farkın kabul edilebilir bir güven düzeyinde ( $p < 0.05$ ) anlamlı olup olmadığını test etmek için kullanılan istatistiksel bir tekniktir [3, 4]. Bu çalışmada, 71 majör depresif bozukluk tanılı hastanın t-TMU tedavisi öncesi EEG çekimleri yapılmış, Fp1, Fp2, F7, F8, F3 ve F4 elektrotlarındaki delta ve theta frekans bantlarına ait kordans değerleri hesaplanmıştır. Hastaların tedavi yanıtları Hamilton depresyon skorlama ölçeği (HAMD) ile ölçülmüş ve tedaviye olumlu yanıt veren ve olumlu yanıt vermeyen hastaların arasında tedavi öncesi kordans değerleri üzerinden anlamlı farklılık olup olmadığı t-test kullanılarak ortaya konmuştur. Sonraki bölümlerde sırasıyla kullanılan materyal ve yöntem ve elde edilen sonuçlar verilmiştir.

## 2. Materyal ve Yöntem

### 2.1. Katılımcılar

Tedavi öncesi K-EEG değerlerini kullanarak majör depresif bozukluk tanılı hastalar arası tedavi öncesi gruplar arası farklılık yanıtını araştıran bu çalışma Nöropsikiyatri İstanbul Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Çalışma Tıbbi Araştırma Etik

Kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya katılmak isteyen hastalar, katılım ölçütlerini karşıladıklarının onaylanması amacıyla çalışma öncesi bir psikiyatristi ziyaret ettiler. Tüm katılımcılar en az iki hafta önce psikotropik ilaç tedavisini kesmiş hastalardır. Yapılandırılmış Klinik Görüşme ve DSM-IV ölçütlerine uyan ve 17 maddelik Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinde (HAM-D) 14'den yüksek puan alanlar depresyon hastalık tanımına uymuşlardır. Tedaviye dirençli depresyon, 4-6 hafta boyunca yeterli dozda verilen farklı farmakolojik antidepresanlara yeterli yanıtı veremeyen durumlar olarak nitelendirildi. Toplam 71 hasta, protokolleri tamamlamış ve çalışmada incelenmiştir. Seçici serotonin geri-alım inhibitörü (SSRI) antidepresan ilaç tedavisi seçimi, çalışma sırasında doz ve ilaç değişikliğinden sorumlu olan doktor tarafından gerçekleştirilmiştir. Hastalar ilaç tedavilerine ek olarak 3 hafta boyunca 20 defa t-TMU seansına katılmışlardır. Hiçbir hasta lityum veya duygudurum dengeleyici veya benzodiazepin almamıştır. Bir başlangıç klinik değerlendirmesi 17 maddelik HAM-D kullanılarak bir psikiyatrist tarafından t-TMU'dan önceki gün içinde gerçekleştirilmiştir. Hastalar, klinik nöropsikolojik ve KEEG değerlendirmelerini kullanarak çalışma sırasında iki kez değerlendirilmiştir [5].

## 2.2. EEG Çekimi ve Kordans Hesaplaması

Tedavi öncesi K-EEG verisi sessiz ve durgun ışıklı bir odada, gözler kapalı dinlenme durumunda (resting state) 71 majör depresif bozukluk tanılı hastasından elde edilmiştir. Araştırmacılar kayıt sırasında K-EEG verilerini izlemiş ve uyusukluğu önlemek için gerektiğinde uyarılmışlardır. 3 dakikalık istirahatte göz kapalı EEG, Scan LT EEG amplifikatör ve elektrot çap (Compumedics / Neuroscan, ABD) kullanılarak 250 Hz örnekleme oranı ile elde edilmiştir. 19 Ag / AgCl elektrot, 10/20 Uluslararası Sistemine göre konumlandırılmıştır. Bu çalışmada yavaş bantlardaki (delta ve theta) 6 frontal elektrottan (FP1, FP2, F3, F4, F7 ve F8) gelen veriler kullanılmıştır. Artıfakt temizleme öncesi ham EEG sinyali bant-geçiren filtreden (0,15-30 Hz) geçirilmiştir. En az 0,95 split-half güvenilirlik oranı ve 0,90 test-tekrar test güvenilirliği oranına sahip, el ile temizlenmiş (en az 2 dakika) artıfaktsız EEG verisi kordans hesaplaması için kullanılmıştır. Delta (1-4 Hz) and theta (4-8 Hz) frekans bantlarındaki mutlak ve bağıl gücün hesaplanması, NeuroGuide Deluxe 2.5.1 yazılım (Applied Neuroscience; St. Petersburg, FL) aracılığıyla Hızlı-Fourier Dönüşümü kullanılarak yapılmıştır. Kordans değerleri MATLAB'de yazılan bir program ile 3 basamakta hesaplanmıştır. Bu basamaklar sırasıyla; bipolar elektrot çiftlerindeki güçlerin bireysel elektrotlara reatribüsyonu, beyin bölgelerindeki mutlak ve bağıl gücün normalizasyonu ve normalize edilmiş mutlak ve bağıl güç ölçümlerinin karakterizasyonudur [14-16]. Kordans hesaplamasıyla ilgili olarak ilk aşamada her bir elektrot için her bir frekans bandındaki mutlak gücü toplam güce oranlanarak bağıl güç elde edilir. Sonrasında, her bir frekans bandına ( $f$ ) ait en yüksek mutlak ( $A_{max_f}$ ) ve bağıl güç ( $R_{max_f}$ ) değerleri elde edilerek normalize edilmiş mutlak ( $A_{NORM(s,f)}$ ) ve normalize edilmiş bağıl güç ( $R_{NORM(s,f)}$ ) değerleri hesaplanarak mutlak ve bağıl güç değerlerinin (0-1) arası değerler alması sağlanır. Son olarak her bir elektrodun her bir frekans bandı için kordans değeri (1) numaralı eşitlikte verildiği gibi hesaplanır [6].

$$Kordans_{(s,f)} = (A_{norm(s,f)} - 0.5) + (S_{norm(s,f)} - 0.5) \quad (1)$$

## 2.3. Bağımsız Örneklem T-Testi

Bağımsız örneklem t-testi, iki bağımsız grubun ortalamalarını karşılaştırmak için kullanılır. Bu testin yapılabilmesi için gerekli iki önkoşul vardır. İlk olarak değişkenlerin normal dağılıma uyuyor olması gerekmektedir. İkinci varsayım ise, grup varyanslarının homojenliğidir. Dolayısıyla parametrik test varsayımları (normallik ve varyansların homojenliği) sağlandığında, ölçümle belirtilen sürekli bir değişken yönünden bağımsız iki grup arasında fark olup olmadığını test etmek için kullanılan bir sınıflandırma testidir. Bağımsız örneklem t-testi için ilk aşamada  $H_0$  sıfır hipotezi ve  $H_1$  alternatif hipotezleri tanımlanır. Sonrasında  $\alpha$  değeri belirlenerek güven düzeyi ortaya konur. Serbestlik düzeyinin belirlenmesi ile  $t$  tablosundan bulunacak olan kritik  $t$  değerini elde edilir [7].

Sonraki aşamada ise hesaplanacak olan  $t$  değerinin kritik  $t$  değerinin dışında yani  $H_0$  hipotezinin red edileceği bölgede olup olmadığı gözlenerek  $H_0$  veya  $H_1$  alternatif hipotezi doğrulanır. Burada kullanılan  $\alpha$  değeri literatürdeki çalışmalarda sıklıkla  $\alpha = 0.05$  değeri alınarak hesaplama yapılır. Serbestlik düzeyi için ise ilk gruptaki örneklem sayısı  $n_1$  ikinci gruptaki örneklem sayısı  $n_2$  kabul edilirse,  $df = (n_1 - 1) + (n_2 - 1)$  olarak hesaplanır.

Serbestlik derecesinin elde edilmesinden sonra  $t$  tablosundan ilgili serbestlik derecesi değeri ve  $\alpha$  değerine karşılık gelen  $t$  değeri ve dolayısıyla kritik değer bulunur.  $H_0$  hipotezinin sınır değerlerinin belirlenmesi sonrasında veri setindeki örneklemeler kullanılarak örneklemeler için sırasıyla (2), (3), (4) ve (5) numaralı eşitlikte verilen adımlarla  $t$  istatistiği hesaplanır [8, 9].

$$t = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}{\sqrt{\frac{s_p^2}{n_1} + \frac{s_p^2}{n_2}}} \quad (2)$$

$$s_p^2 = \frac{SS_1 + SS_2}{df_1 + df_2} \quad (3)$$

$$df_1 = n_1 - 1 \quad (4)$$

$$df_2 = n_2 - 1$$

$$SS_1 = s_1^2(df_1) \quad (5)$$

$$SS_2 = s_2^2(df_2)$$

Burada  $s_1$  ve  $s_2$  ile verilen değerler ise iki gruba ait standart sapma değerleridir.  $t$  değerinin hesaplanması sonrasında bu değer ile tablodan elde edilen kritik  $t$  değeri hesaplanarak istatistiksel karar verilir. Hesaplanan  $t$  değeri tablodan elde edilen  $t$  değerinin dışında ise bu durumda  $H_1$  hipotezi 95% güven düzeyiyle kabul edilerek iki grubun birbirinden farklı olduğu ortaya konur.

### 3. Sonuçlar

Majör depresif bozukluk tanılı 71 hastaya ait t-TMU tedavisi öncesi delta ve theta frekans bantlarına ait 6 elektrot (Fp1, Fp2, F7, F8, F3 ve F4) için hesaplanan kordans değerleri kullanılarak tedaviye olumlu cevap veren ve olumlu cevap vermeyen bireyler arasında tedavi öncesi bir farklılık olup olmadığını görmek için IBM SPSS 24 programı kullanılarak bağımsız örneklem t-testi uygulanmıştır. Tedaviye olumlu cevap veren hasta sayısı 32 iken olumlu cevap vermeyen hasta sayısı ise 39 olarak çalışmaya başlanmıştır. Her bir frekans bandı-elektrod eşleşmesi için bağımsız örneklem t testi kullanılarak gruplar arası anlamlı farklılık ortaya koyan ve koymayan bant-elektrod ikilisi  $\alpha = 0.05$  değeri için sınanmış ve  $p < 0.05$  sonucu veren girişler gruplararası farklılık olduğunu altını çizmişlerdir. Tüm sonuçlar Levene testi ile varyans homojenliği sağlandıktan sonra elde edilen t-testi significance ( $p$ ) değerleridir.

Çizelge 1: Tüm girişlere ait kordans değerleri için elde edilen bağımsız örneklem t-testi sonuçları

Frekans bandı - Elektrot	t değeri	Significance (p)
Delta - Fp1	-3.581	0.001
Delta - Fp2	-2.416	0.009
Delta - F7	-2.839	0.006
Delta - F8	-0.475	0.637
Delta - F3	-3.207	0.002
Delta - F4	-0.705	0.484
Theta - Fp1	-5.201	0.001
Theta - Fp2	-3.005	0.004
Theta - F7	-4.061	0.001
Theta - F8	-1.082	0.284
Theta - F3	-3.442	0.001
Theta - F4	-1.231	0.224

Tablo 1’de elde edilen sonuçlar göstermektedir ki t-TMU tedavisi öncesi delta ve frekans bantlarına ait 6 elektroda ait kordans değerleri kullanılarak tedaviye olumlu cevap veren ve olumlu cevap vermeyen hastaların Fp1, Fp2, F7 ve F3 elektrotları ayırt edicidir ve gruplar arasında anlamlı farklılık göstermektedir. F8 ve F4 elektrotları ise gruplar arası farklılığı ortaya koymak üzere ayırt edici özelliğe sahip değildirler.

### 4. Kaynaklar

- [1] Im, C., Lee, C., “Computer-aided performance evaluation of a multichannel transcranial magnetic stimulation system”. *IEEE Trans Magn.*42;3803-3808, 2006.
- [2] Leuchter, AF, Cook, IA, Lufkin, RB, et al. “Cordance: a new method for assessment of cerebral perfusion and metabolism using quantitative electroencephalography”. *Neuroimage.* (3):208-219,1994.
- [3] Winter, J., “Using the Student’s t-test with extremely small sample sizes”, *Practical Assessment, Research & Evaluation*, 18(10),1-12,2013.
- [4] Arns, M, Drinkenburg W, Fitzgerald G, Kenemans J. “Neurophysiological predictors of non-response to rTMS in Depression”. *Brain Stimul.* 5(4);569-576, 2012.
- [5] Khodayari, A, Reilly, J, Hasey, G, DeBruin H, “Using pre-treatment electroencephalography data to predict response to transcranial magnetic stimulation therapy for major depression”. Presented at: *33rd Annual International Conference of the IEEE EMBS*; Boston, 2011.
- [6] Bares, M, Brunovsky, M, Novak, T, “The change of prefrontal QEEG theta cordance as a predictor of response to bupropion treatment in patients who had failed to respond to previous antidepressant treatments”, *Eur Neuropsychopharmacol.* 20(7);459-466, 2010.
- [7] Fritz, M., Berger, P., “Comparing two designs (or anything else!) using independent sample T-tests”, *Improving the User Experience Through Practical Data Analytics*, 47-69, 2015.
- [8] Tae, K.K., “T-Test As a Parametric Statistic”, *Korean Journal of Anesthesiology*, 68(6), 540-546, 2015.
- [9] David, M., Jeffrey, B., Abdulaziz, E., “A Note on the Effect of Skewness, Kurtosis, and Shifting on One-Sample  $t$  and Sign Tests”, *Journal of Statistics Education* Volume 11(3), 1-16, 2003.