

SAĞLIK BİLİMLERİNDE YAPAY ZEKA

Journal of Artificial Intelligence in Health Sciences

DERGİSİ

Yıl / Year : 1 Sayı / Number : 3 2021



EDİTÖR KURULU / EDITORIAL BOARD

Dergi Sahibi & Kurucu / Owner
Dr. Öğr. Üyesi Ali Murat Koç
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Baş Editör / Editor-in-Chief
Dr. Öğr. Üyesi Ali Murat Koç
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji
alimuratkoç@gmail.com

Editörler / Editors
Prof. Dr. Aydın Akan
İzmir Ekonomi Üniversitesi,
Elektrik - Elektronik Mühendisliği
akan.aydin@ieu.edu.tr

Prof. Dr. Melih Bulut
Çocuk Cerrahisi
drmelihbulut@gmail.com

Prof. Dr. Tülay Yıldırım
Yıldız Teknik Üniversitesi,
Elektrik Elektronik Fakültesi
Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği
tulay@yildiz.edu.tr

Doç. Dr. Mümin Alper Erdoğan
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi /
Fizyoloji
muminalper.erdogan@ikcu.edu.tr

Doç. Dr. Çiğdem Selçukcan Erol
İstanbul Üniversitesi / Enformatik
cigdems@istanbul.edu.tr

Doç. Dr. Esra Meltem Koç
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği
emeltmekoc@gmail.com

Doç. Dr. Aytuğ Onan
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi,
Mühendislik - Mimarlık Fakültesi
Bilgisayar Mühendisliği
aytug.onan@ikc.edu.tr

Dr. Öğr. Üyesi Can Özlü
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hematoloji
can.ozlu@ksbu.edu.tr

Uzm. Dr. İlker Özgür Koska
Hatay Devlet Hastanesi / Çocuk Radyolojisi
ozgurkoska@yahoo.com

İstatistik Editörü / Statistical Editor
Doç. Dr. Mustafa Agah Tekindal
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Biyostatistik
matekindal@gmail.com

Dil Editörü / Language Editor
Dr. Cemal Kavasogullari
Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi
Sağlık Yönetimi
cemal.kavasogullari@neu.edu.tr

Hukuk Editörü / Law Editor
Dr. Başak Ozan Özparlak
Özyeğin Üniversitesi Hukuk Fakültesi
basakozan@ozyegin.edu.tr

SAĞLIK BİLİMLERİNDE
YAPAY ZEKA DERGİSİ

2021

CİLT / VOLUME : 1

SAYI / ISSUE 3

Sağlık Bilimlerinde Yapay Zekâ Dergisi yaym dili Türkçe ve İngilizce olan,
yılıda üç kez (Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında) yayımlanan uluslararası,
hakemli bir bilimsel dergidir.

SBYZD açık erişimli ve ücretsizdir.

Yazım kuralları ve dergi hakkında detaylı bilgiye www.jaihs.com adresinden
ulaşılabilir.

Journal of Artificial Intelligence in Health Sciences is an international,
refereed, scientific journal published three times a year (April, August and
December) in Turkish and English.

JAIHS is a free, open access journal.

Author guidelines and detailed information about the journal can be found at
www.jaihs.com.

©Her hakkı saklıdır. Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların
elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltılma hakları Sağlık Bilimlerinde
Yapay Zekâ Dergisine aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının
ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek ilkeleri'ne uymaktadır

©All rights are reserved. Rights to the use and reproduction, including in the electronic
media, of all Communications, papers, photographs and illustrations appearing in this
journal belong to JAIHS. Reproduction without prior written permission of part or all
of any material is forbidden. The journal complies with the Professional Principles of
the Press.



Danışma Kurulu / Advisory Board

ÖĞRENCİ EDITÖRLER STUDENT EDITORIAL BOARD

Yavuz Kağan Aydemir
İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Bilge Aydemir
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi,
Tıp Fakültesi

İrem Candan
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi,
Tıp Fakültesi

Dilan Erbaş
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi,
Tıp Fakültesi

Elif Damla Karakolcu
İstanbul Üniversitesi,
Moleküler Biyoloji ve Genetik,
Yönetim Bilişim Sistemleri

Hilal Metin
Bahçeşehir Üniversitesi,
Moleküler Biyoloji ve Genetik

Elif Mut
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi,
Tıp Fakültesi

Berke Can Ongun
Bahçeşehir Üniversitesi,
Elektrik - Elektronik Mühendisliği

Ceyda Ünal
Dokuz Eylül Üniversitesi,
Yönetim Bilişim Sistemleri

Prof. Dr. Mutlu Avcı
Çukurova Üniversitesi / Biyomedikal
Mühendisliği

Prof. Dr. Serhat Burmaoğlu
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi / İktisadi
ve İdari Bilimler

Prof. Dr. Ali Serdar Fak
Marmara Üniversitesi/Kardiyoloji

Prof. Dr. Rabia Kahveci
Ukraine Management Sciences for Health
/ Senior Technical Advisor on
Pharmaceutical Policies and Governance

Prof. Dr. Mustafa Ersel Kamaşak
İstanbul Teknik Üniversitesi / Bilgisayar
Mühendisliği

Prof. Dr. Yusuf Cem Kaplan
İzmir Ekonomi Üniversitesi /Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Kaan Orhan
Ankara Üniversitesi / Diş Hekimliği

Prof. Dr. Süleyman Sevinç
Bilgisayar Mühendisliği

Prof. Dr. Atadan Tunacı
İstanbul Üniversitesi / Radyoloji

Doç. Dr. Salih Beyaz
Başkent Üniversitesi / Ortopedi ve
Travmatoloji

**Assoc. Prof. Wg. Cdr. Dr. Tossa- pon
Boongoen**
Mae Fah Luang University / School of
Information Technology'

Doç. Dr. Murat Ceylan
Konya Teknik Üniversitesi /Elekt- rik-
Elektronik Mühendisliği

Doç. Dr. Süleyman Ayhan Çalışkan
Ege Üniversitesi /Tıp Eğitimi

Doç. Dr. Gökhan Bora Esmer
Marmara Üniversitesi/Elektrik-Elektronik
Mühendisliği

Doç. Dr. Esin Öztürk Işık
Boğaziçi Üniversitesi /Biyomedikal
Mühendisliği

Assoc. Prof. Dr. Eng. Olinpiu Stoicuta
University of Petrosani / Department of
Control Engineering, Computers,
Electrical Engineering and Power
Engineering

Doç. Dr. Leyla Türker Şener
İstanbul Üniversitesi / Biyofizik

Dr. Öğr. Üyesi Gökcalp Tulum
Nişantaşı Üniversitesi, Mühendislik -
Mimarlık Fakültesi

Öğr. Gör. Dr. Murat Gezer
İstanbul Üniversitesi /Enformatik

Uzm. Dr. Nevit Dilmen
Sonomed / Radyoloji

Uzm. Dr. Mehmet Ali Gedik
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi /
Radyoloji

Uzm. Dr. Sedat İrgil
Psikiyatri

Uzm. Dr. Ayşe Nilüfer Köylüoğlu
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi /
Göz Hastalıkları

Dr. Abdüssamet Aslan
Tıp Doktoru

Dr. Salih Tutun
Washington University in St. Louis / Data
Analytics

Dr. Yusuf Yeşil
İstanbul Üniversitesi / Tıbbi Biyokimya

Öğr. Gör. Önder Öztürk
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi /
Bilgisayar Mühendisliği

Emel Gömüş
İstinye Üniversitesi / Sağlık Kurumları
İşbirliği Koordinatörü



İçindekiler / Contents

DERLEME / Review Article

Acil Serviste Yapay Zekâ Uygulamaları..... 1 - 5

Auriküler Vagus Sinir Uyarımının
Kişiselleştirilmesi ve Optimizasyonu.....6 - 10

Acil Serviste Yapay Zekâ Uygulamaları

Artificial Intelligence Applications in Emergency Service

Arife ERDOĞAN

ÖZ

Yapay zekâ ile yapılan araştırmalar son yıllarda önem kazanmıştır. Bu artışın nedenlerinin başında modern makine öğrenmesi tekniklerinden derin öğrenme, büyük veri kümelerinin kullanılabilirliği ve bilgi işlem gücündeki gelişmeler ile bu konularda artan başarılar yer almaktadır. Sağlık hizmetlerinde yapay zekânın uygulanabilirliği gösterilmiştir. Geliştirilen algoritmalar doktor performanslarıyla eş değer olabilmektedir ve hatta onları aşabilmektedir. Yapay zekâ tabanlı araçlar risk sınıflandırması, tanı ve tedavi seçimi dahil olmak üzere tıpta çeşitli faktörleri tahmin etmek için kullanılmıştır. Yapay zekâ teknolojileri önümüzdeki yıllarda acil tıp alanında giderek daha fazla kullanılacaktır. Bu derlemenin amacı acil tıp ile ilgili olan mevcut yapay zekâ araştırmalarına genel bir bakış sağlamaktır.

Anahtar Kelimeler: Yapay zekâ, Derin öğrenme, Acil tıp, Makine öğrenmesi

ABSTRACT

Research with artificial intelligence has gained importance in recent years. The main reasons for this increase are modern machine learning techniques; deep learning, the availability of large datasets, and advances in computing power and increasing success in these areas. The applicability of artificial intelligence in healthcare has been demonstrated. Algorithms can equate to or even exceed physician performances. AI-based tools have been used to predict various factors in medicine, including risk stratification, diagnosis, and treatment selection. Artificial intelligence technologies will be used more and more in the field of emergency medicine in the coming years. The purpose of this review is to provide an overview of current artificial intelligence research related to emergency medicine.

Keywords: Artificial intelligence, Deep learning, Emergency medicine, Machine learning

Received / Geliş	25.09.2021
Accepted / Kabul	13.10.2021
Publication Date	27.12.2021

* Sorumlu Yazar
Corresponding Author

Arife Erdoğan

İzmir Bakırçay Üniversitesi
Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

✉ arife.erdogan@yahoo.com

ORCID: 0000-0003-2488-2012

Giriş

Yapay zekâ geleneksel bir tanım olarak, insan zekâsı gerektiren görevleri yerine getirebilen bilgisayar sistemleri şeklinde ifade edilebilmektedir (1). Yapay zekâ, makinelerin sorgulama yeteneğine, geçmiş bilgilerden yararlanabilme, öğrenme, planlama, iletişimi sağlama, algılama ve bunun yanı sıra makineleri kontrol ederek hareket etmeleri ve yer değiştirebilme yeteneğine sahip olmasını hedefleyen bir bilim dalıdır. Bunun için karar vermek ve problem çözmek gibi insan zekâsının yaptığı görevleri yerine getirebilen bilgisayar sistemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır (2, 3). Makine öğrenmesi, sunulan kalıplara yanıt olarak kendilerini değiştirebilen ve yeni verilere uygulandığında çıkarımlar yapabilmeyen algoritmalar oluşturarak bir yapay zekâ sisteminin geliştirilebileceği mekanizmadır (1, 4).

Bazı bilim insanları, yapay zekâ ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda elde edilecek ilerlemenin toplumları elektriğin bulunması kadar temelden dönüştüreceğini ileri sürmektedir. Son yıllarda bilgi işlem gücünün, verilerin depolanmasında ve bilginin sayısallaştırılmasındaki artışlar, yapay zekanın mevcut büyümesine önemli oranda katkıda bulunmuştur (3). Yapay zekâ araştırmaları, sağlık alanında da yeni icatlar ve yenilikçi uygulamaları ortaya koyabilmek için yoğun şekilde devam etmektedir. Radyoloji, beyin cerrahisi, dermatoloji ve oftalmoloji dahil olmak üzere tıbbın çeşitli alanlarında, yapay zekânın alanındaki uzman hekim performanslarıyla eşit seviyelere geldiği hatta bazı durumlarda onların yeteneklerini de aşabildiği ve böylece sağlıkla ilgili birçok alanda yararlı olduğu kanıtlanmıştır (5-8). Buna ek olarak yapay zekâ tabanlı araçlar, risk sınıflandırması, tanı ve tedavi seçimi gibi tıp alanına ait önemli faktörleri tahminlemede kullanılmıştır (9, 10). Hastaları sınıflandırmak ve sonuçları tahminleyebilmek için klinik verileri hızlıca yorumlamak, maliyet, verimlilik ve hasta bakım kalitesi üzerinde doğrudan etkilerinin olduğu acil servis hizmetleri için oldukça önemli bir süreçtir. Acil servis hizmetlerinde, hasta bakım sürecinin neredeyse her adımını yapay zekâ temelli uygulamalara dönüştürmek için ciddi düzeyde bir potansiyel bulunmaktadır. Bu nedenlerle, yapay zekâ uygulamalarının acil servis hizmetlerini önemli ölçüde geliştirebilme potansiyeli görülmektedir.

Acil Serviste Kullanılan Yapay Zekâ Uygulamaları

Hastanelerin en önemli ve yoğun birimleri olan acil servisler, tıbbi hizmetin 7/24 sağlanmasında hayati rol üstlenmektedirler. Acil servisler hasta yoğunluğunun ne zaman ortaya çıkacağı belirli olmayan ve karmaşıklığın oldukça fazla bulunduğu yerlerdir. Bu gibi nedenlerle acil servis hizmetlerinde çeşitli eksikliklerden dolayı bazı zorluklar yaşanmaktadır.

Yapay zekâ teknolojilerinin yakın gelecekte acil tıbbın birçok yönünü etkilemesi muhtemeldir. Acil servislerde kullanılabilecek yapay zeka örneklerinden bazılarını alttaki gibi sıralayabiliriz: Kardiyovasküler açıdan instabil olan hastalar, durumlarına kötüleşme olan hastalar için veya sepsisin erken tanınmasında kullanılabilecek doğru erken uyarı sistemi sağlayabilen algoritmalar, görüntüleme ve kan analizi sonuçlarının hızlı şekilde taranabilmesini, triaj ve ön teşhisin benzer şekilde hızlı gerçekleştirilebilmesini sağlayan algoritmalar ile geleneksel ölçütlerden daha iyi performans gösteren sonuç tahminleri ve risk sınıflandırması gibi araçlar örneklendirilebilir.

Yapay zekânın acil serviste en çok çalışılan uygulamalarından birisi acil radyolojisidir. Acil hekimlerinin en önemli ve zorlu görevlerinden biri yaşamı tehdit eden olayların radyolojik görüntüsünü hızlı bir şekilde değerlendirmek ve bir radyologun

incelemesinden önce bu acil bulgulara göre hareket edebilmektir. Bundan dolayı acil yorumlama gerektiren akut bazı vakalarla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Örneğin kontrastsız beyin bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemelelerinden, kanama, kitle etkisi, hidrocefali, akut bölgesel enfarktüs, travmatik beyin hasarı ve orta hat kaymasını saptamak için çeşitli makine öğrenme algoritmaları geliştirilmiş ve test edilmiştir. Bu algoritmaların çoğu değerlendirildiğinde, %99'a varan negatif tahmin değerleri ile birlikte %94-100 arasında değişen hassasiyete sahiptirler ve acil müdahale gerektiren yaşamı tehdit eden patolojilerin hızlı ve doğru bir şekilde dışlanabilmesine olanak sağlamaktadır (11-13). Yüksek hassasiyete sahip bu gibi algoritmaların kullanılması, en çok yoğun acil servislerde radyologların geri dönüş sürelerindeki gecikmelere bağlı şekillenebilen zaman kayıplarının önüne geçilmesinde veya sınırlı radyoloji uzmanı desteğine sahip kırsal bölgelerdeki acil servislerde özellikle yararlı olacaktır. Buna benzer diğer bir makine öğrenmesi modeli ile yapılan çalışmada ise radyografilerdeki el ve ayak bileği kırıkları gibi yaygın ortopedik yaralanmaları tanımlamak için kıdemli ortopedik cerrahlarla karşılaştırılabilir düzeylerde bir performans elde edilmiştir (14). Bu gibi algoritmalar sayesinde, kırıkların güvenilir bir şekilde tanımlanmasıyla gereksiz konsültasyon ihtiyacı azalacak ve daha hızlı hasta müdahalesi sağlanabilecektir.

Sağlık alanında görüntülerin tanınmasındaki gelişmelerin, tıbbi görüntü analizinin birçok alanına doğrudan uygulanabileceği yapılan çalışmalar ile de gösterilmiştir. Derin öğrenme yöntemlerinin akciğer grafisinde pnömoniye doğru bir şekilde tespit ettiği, beyin bilgisayarlı tomografisinde subdural hematomların 3D segmentasyonunu sağlayabildiği, serebral anevrizma rüptürü riskini değerlendirebildiği ve akut iskemik inme şüphesi olan hastaların BT görüntülerini inme konusundaki uzmanlar kadar doğru bir şekilde puanlayabildiği rapor edilmiştir (15-18). Derin öğrenme ile ilgili yapılan başka bir çalışmada ise beyin manyetik rezonans görüntülerine yapılan uygulamalar, psikozun ilk atağına sahip olan hastaları kontrollerden ayırt etmek ve ayrıca yine hastalarda yaşamı alkol tüketimini tahmin etmede kullanılmıştır (19, 20). Acil servis hizmetleri için önemli bir görüntüleme yöntemi olan ultrason (USG) için de derin öğrenme ile ilgili denemeler yapılmıştır. Travmaya odaklanmış karın ultrasonografisi (FAST-Focused Abdominal Sonography for Trauma) taramalarında abdominal serbest sıvıyı saptamada yüksek düzeyde doğruluk göstermiştir ve ekokardiyogramda ejeksiyon fraksiyonunun otomatik olarak analizini de yapabilmıştır (21, 22).

Acil serviste dikkat edilmesi gereken önemli başka bir konu da durumu kötüleşen hastaların erken bir şekilde tanımlanabilmesidir. Bunun için oluşturulan telafi edici rezerv indeksinde, yaklaşmakta olan kardiyovasküler bir instabilitayı tahmin etmek amacıyla parmak ucu arteriyel kan basıncı verilerindeki dalga biçimindeki küçük değişiklikleri tespit edebilmeye yönelik çeşitli makine öğrenmesi yöntemleri kullanılmıştır (24). Bu durum özellikle de kliniği kötüleşebilecek travma hastalarının erken teşhis edilmesinde önemli kolaylık sağlayacaktır. Travmatik yaralanmalardan sonra gözlenen en önemli ölüm nedenlerinden birisi kanamadır. Sistolik kan basıncı dahil olmak üzere çeşitli standart ölçümler, bu durumu telafi edici mekanizmalar şekillenene kadar fizyolojik düzelmeye ait zayıf göstergelerdir. Telafi Edici Rezerv İndeksinin, fizyolojik rezervi değerlendirme yeteneğine sahip olan yeni bir izleme teknolojisi olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (25). Yine bahsedilen bu makine öğrenmesi ile yapılan başka bir çalışmada

ise telafi edici rezerv indeksi, istemli olarak meydana getirilen bir kanama sonucunda doğrusal bir şekilde azalma göstermiştir. Bu indeksin monitör ekranına eklenmesi sonucunda yaklaşımakta olan unstabilitenin daha erken bir sürede tanımlanabilmesi sağlanmıştır (26, 27).

Erken teşhis ve tedavi ile birlikte önemli ölçüde iyileşme gösterebilen ve prognozu iyiye giden durumlardan biri de sepsis tablosudur. Kalp hızı ve kan basıncı dinamiklerine uygulanan makine öğrenmesi sistemi ile sepsisi kliniğinin başlangıcından 4 saat öncesine kadar öngörebilmek mümkün olmuştur (28). Benzer şekilde makine öğrenmesi tabanlı bir sepsis tahmin algoritması olan InSight ile algoritmaya girilen verilerin eksik olmasına rağmen zamanla yaşamsal belirtilerdeki değişikliklere bağlı olarak algoritma sepsis ve ciddi düzeydeki sepsisi başlangıcından saatler öncesi bile tahmin edebilmiştir (29).

Acil servis hekimleri için oldukça önemli olan elektrokardiyogram (EKG) analizine uygulanan bir derin öğrenme algoritmasıyla 15 farklı aritmi, sinüs ritmi ve parazit bulgusu alanındaki uzman kardiyologlardan bile daha yüksek bir doğrulukla tespit edilebilmiştir (30).

Acil servislerde kullanılan akıllı monitörlerin en önemli sorunlarından birisi yanlış olarak verdikleri alarmlardır. Bundan dolayı yanlış alarmları önlemek amacıyla kullanılan makine öğrenmesi ile yanlış alarmların %80'ini engellenebilirken, doğru verilen alarmların sadece %1'i algoritma tarafından engellenmiştir (31). Hastaların vitallerini takip etmede kullanılan izleme aparatlarının ya da monitörlerinin hasta ile herhangi bir teması olmadan sadece video görüntüsü kullanarak kalp atış hızını ve solunum hızını ölçmede makine öğrenmesi algoritmalarını kullanan yeni teknolojiler de geliştirilmiştir (32). Ayrıca makine öğrenmesi, benzer şekilde tek bir kol bandı kullanılarak manşonsuz olarak kan basıncını ölçme ve EKG kaydı kullanılarak kan basıncını doğru bir şekilde tahmin etmek için de kullanılmıştır (33, 34).

Yapay zekâ algoritmaları yine acil servislerde hastaların klinik sonuçlarını tahmin etmede genel olarak mevcut klinik puanlama sistemlerinden çok daha iyi düzeyde performans gösterebilmektedir (35). Rajkomar ve arkadaşları, 200.000'den fazla hastanın tüm elektronik tıbbi kayıtlarından elde edilen ham verileri kullanarak geliştirdikleri algoritma ile daha yüksek ve başarılı bir oranla hastane içi mortaliteyi tahmin edebilmişlerdir (36). Makine öğrenmesi algoritmaları yaşamsal belirti ve ayrıca tıbbi kayıt verilerine de uygulanarak 72 saat içinde kardiyak arresti tahmin etmek üzere bir tür puanlama sistemi geliştirilmiştir. Benzer şekilde eksik veriler ve parazitler içeren tıbbi kayıtlar üzerinden eğitimi sağlanan makine öğrenmesi ile geliştirilen modeller de kardiyovasküler risk için kullanılan "TIMI" ve "GRACE" skorlamalarından daha iyi düzeyde performans sergilemişlerdir (37, 38). Liu ve arkadaşları kalp hızını 5 dakika boyunca 12 derivasyonlu EKG verisi üzerinden gözlemleyerek olumsuz kardiyovasküler sonuçları tahmin etmek üzere hayati belirtiler ve verileri de içeren bir makine öğrenmesi modeli geliştirmişlerdir. Bu modelin invaziv araştırmalara gerek kalmadan TIMI skorlamasından daha iyi performans gösterdiği bulunmuştur. Model aynı zamanda ST elevasyonu olan miyokard enfarktüsünü takiben 30 günlük süreçteki mortaliteyi doğru bir şekilde tahmin etmek amacıyla da kullanılmıştır (39, 40). Molaei ve arkadaşları yine bir makine öğrenmesi algoritmasını pozitif BT bulgusuna sahip olması muhtemel olan travma hastalarını belirlemek amacıyla da geliştirmişlerdir. Algoritmalarını, yaygın olarak kullanılan Kanada kuralları ile karşılaştırmışlar ve algoritmalarının daha iyi bir performans

ortaya koyduklarını tespit etmişlerdir. Ayrıca bu algoritmanın başarısı Travma Skoru-Yaralanma Şiddet Skorunu (TRISS) geride bırakarak travma hastalarında hayat kurtaran müdahale ihtiyacını tahmin edebilme yeteneğine de sahip olduğunu göstermiştir (41, 42).

Ülkemizde acil servislere acil olmayan vakaların da başvurularının oldukça fazla oranda artmış olmasından dolayı, gerçekten acil olan hastalara zamanında ve doğru müdahale edilmesi zorlaşmaktadır. Acil servisteki hastalar genellikle tanı veya tedavideki gecikmelerin kötü sonuçlara yol açabileceği zamana bağlı değişim gösterebilen kritik hastalık süreçlerine sahiptirler. Bu nedenlerle, acil servis iş akışlarını hedefleyen klinik karar desteği de zamanında gerçekleştirilmelidir. Yakın zamanda, bir ilacın verilmesi, bir testin istenmesi veya tanı kodunun atanması gibi karar desteğini başlatmak üzere kullanılan geleneksel yöntemler yerlerini yeni oluşturulacak olan yapay zekâ algoritmaları ve modellemelerine bırakacaktır.

Feng ve arkadaşları, 2019'da pandemiye neden olan ve halen daha onunla savaştığımız yeni koronavirus enfeksiyonu COVID-19'un tüm sağlık sistemini ciddi şekilde etkilemesinden dolayı enfeksiyonun erken teşhisine yardımcı olmak amacıyla bir tanı modeli geliştirmişlerdir. BT görüntülemesi yapılmadan, yalnızca klinik bilgilere dayanan bir makine öğrenmesi modeli ile enfeksiyon kliniklerine kabul edildiklerinde şüpheli olan COVID-19 hastalarının erken şekilde tanımlanabilmelerini %100 hatırlama puanına sahip bir performansla gerçekleştirebildiği gösterilmiştir. Bu geliştirdikleri yüksek performanslı ve doğrulanmış modeli de web sitesinden erişilebilir çevrimiçi bir triaj aracı olarak kullanıma sunmuşlardır (43).

Acil serviste, tıbbi kararları verirken birçok konuda belirsizlikler yaşanabilmektedir ve problemleri çözmede yapay zekâ algoritmaları kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada akut karın ağrısı ile başvuran hastaların versiyon 4 acil durum şiddet indeksi olan ESI-4 skorunu tahmin etmede bir yapay zekâ algoritması uygulanmıştır. Çalışma sonucunda akut karın ağrısı olan hastaların triajında bu uygulanan yapay zekâ algoritmasının kabul edilebilir oranda doğruluk düzeyine sahip bir model olduğu gösterilmiştir (44).

Sonuç

Halen mevcut bulunun bazı sınırlılıklarına rağmen, mevcut yapay zekâ teknikleri ve algoritmaları ile çeşitli klinik alanlarda iyi düzeyde tanımlanmış sorunlar çözülebilmektedir. Bu tür sistemlerin geliştirilmesi ve kullanılması, özellikle acil servislerde hasta bakımını birçok açıdan iyileştirebilme potansiyeline sahiptir. Yakın gelecekte gelişen yapay zekâ teknolojileri ile sorunların çözümlerinin uygulamaya entegrasyonları ve yüksek kaliteli sağlık hizmetlerinin daha etkin, verimli ve doğru bir şekilde sunulması yoluyla hastalara, hekimlere, sağlık çalışanlarına ve ülke ekonomisine ciddi düzeyde fayda sağlanabileceği öngörülmektedir ve bu alandaki çalışmaların artan şekilde desteklenmesi ülkemiz ve dünya adına ciddi önem arz etmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemişlerdir.

Finansman

Yok

Teşekkürler

Etik Onay

Yok

KAYNAKLAR

1. Jordan MI, Mitchell TM. Machine learning: Trends, perspectives, and prospects. *Science* 2015;80(349):255–60. <https://doi.org/10.1126/science.aaa8415>.
2. Ramesh A, Kambhampati C, Monson J, Drew P. Artificial intelligence in medicine. *Ann R Coll Surg Engl.* 2004;86(5):334–8.
3. Lynch S. Andrew Ng: why AI is the new electricity. *Stanford News.* 2017. [Cited 15 Mar 2018.] Available from URL: <https://news.stanford.edu/thedish/2017/03/14/andrew-ng-why-ai-is-the-new-electricity>
4. Obermeyer Z, Emanuel EJ. Predicting the future — big data, machine learning, and clinical medicine. *N Engl J Med* 2016;375:1216–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1606181>.
5. Senders JT, Arnaut O, Karhade AV, et al. Natural and artificial intelligence in neurosurgery: a systemic review. *Neurosurgery* 2017;0:1–12. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx384>.
6. Chen MC, Ball RL, Yang L, et al. Deep learning to classify radiology free-text reports. *Radiology* 2017;171115. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017171115>.
7. Walton OB, Garoon RB, Weng CY, et al. Evaluation of automated teleretinal screening program for diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:204. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.5083>.
8. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* 2017;542:115–8. <https://doi.org/10.1038/nature21056>.
9. Liu N, Holcomb J, Wade C, Darrah M, Salinas J. Utility of vital signs, heart rate variability and complexity, and machine learning for identifying the need for lifesaving interventions in trauma patients. *Shock.* 2014;42(2):108-14.
10. Houthoofd R, Ruysinck J, van der Hertten J, et al. Predictive modelling of survival and length of stay in critically ill patients using sequential organ failure scores. *Artif Intell Med.* 2015;63(3):191-207.
11. Prevedello LM, Little KJ, Qian S, White RD. Automated critical test findings identification and online notification system using artificial intelligence in imaging. *Radiology* 2017;0:1–9. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162664>.
12. Li YH, Zhang L, Hu QM, Li HW, Jia FC, Wu JH. Automatic subarachnoid space segmentation and hemorrhage detection in clinical head CT scans. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2012;7:507–16. <https://doi.org/10.1007/s11548-011-0664-3>.
13. Xiao F, Liao CC, Huang KC, Chiang IJ, Wong JM. Automated assessment of midline shift in head injury patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:785–90. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2010.06.020>.
14. Olczak J, Fahlberg N, Maki A, et al. Artificial intelligence for analyzing orthopedic trauma radiographs: deep learning algorithms—are they on par with humans for diagnosing fractures? *Acta Orthop* 2017;3674:1–6. <https://doi.org/10.1080/17453674.2017.1344459>.
15. Rajpurkar P, Irvin J, Zhu K et al. CheXNet: radiologist-level pneumonia detection on chest X-rays with deep learning. arXiv:171105225. 2017. [Cited 21 Mar 2017.] Available from URL: <http://arxiv.org/abs/1711.05225>
16. Farzaneh N, Soroushmehr SMR, Williamson CA et al. Automated subdural hematoma segmentation for traumatic brain injured (TBI) patients. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2017;2017:3069–72.
17. Liu J, Chen Y, Lan L et al. Prediction of rupture risk in anterior communicating artery aneurysms with a feed-forward artificial neural network. *Eur. Radiol.* 2018; 28:3268–75.
18. Herweh C, Ringleb PA, Rauch G et al. Performance of e-ASPECTS software in comparison to that of stroke physicians on assessing CT scans of acute ischemic stroke patients. *Int.J. Stroke* 2016; 11: 438–45.
19. Squarcina L, Perlini C, Peruzzo D et al. The use of dynamic susceptibility contrast (DSC) MRI to automatically classify patients with first episode psychosis. *Schizophr. Res.* 2015; 165: 38–44.
20. Guggenmos M, Scheel M, Sekutowicz M et al. Decoding diagnosis and lifetime consumption in alcohol dependence from grey-matter pattern information. *Acta Psychiatr. Scand.* 2018; 137: 252–62.
21. Sjogren AR, Leo MM, Feldman J, Gwin JT. Image segmentation and machine learning for detection of abdominal free fluid in focused assessment with sonography for trauma examinations: a pilot study. *J. Ultrasound Med.* 2016; 35:2501–9.
22. Knackstedt C, Bekkers SCAM, Schummers G et al. Fully automated versus standard tracking of left ventricular ejection fraction and longitudinal strain. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66: 1456–66.
23. Persson M, Fhager A, Trefna HD et al. Microwave-based stroke diagnosis making global prehospital thrombolytic treatment possible. *I.E.E.E. Trans. Biomed. Eng.* 2014; 61: 2806–17.
24. Convertino VA, Grudic G, Mulligan J, Moulton S. Estimation of individual-specific progression to impending cardiovascular instability using arterial waveforms. *J. Appl. Physiol.* 2013; 115:1196–202.
25. Johnson MC, Alarhayem A, Convertino V, et al. Compensatory reserve index: performance of a novel monitoring technology to identify the bleeding trauma patient. *Shock.* 2018 Mar 1;49(3):295-300.
26. Convertino VA, Howard JT, Hinojosa-Laborde C et al. Individual-specific, beat-to-beat trending of significant human blood loss: the compensatory reserve. *Shock* 2015; 44: 27–32.
27. Muniz GW, Wampler DA, Manifold CA et al. Promoting early diagnosis of hemodynamic instability during simulated hemorrhage with the use of a real-time decision-assist algorithm. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013; 75: 184–9.
28. Shashikumar SP, Stanley MD, Sadiq I et al. Early sepsis detection in critical care patients using multiscale blood pressure and heart rate dynamics. *J. Electrocardiol.* 2017; 50: 739–43.
29. Mao Q, Jay M, Hoffman JL et al. Multicentre validation of a sepsis prediction algorithm using only vital sign data in the emergency department, general ward and ICU. *BMJ Open* 2018; 8: e017833.
30. Rajpurkar P, Hannun AY, Haghpanahi M, Bourn C, Ng AY. Cardiologist-level arrhythmia detection with convolutional neural networks. arXiv:170701836. 2017. [Cited 21 Mar 2017.] Available from URL: <http://arxiv.org/abs/1707.01836>
31. Plesinger F, Klimes P, Halamek J, Jurak P. False alarms in intensive care unit monitors: detection of lifethreatening arrhythmias using elementary algebra, descriptive statistics and fuzzy logic. *Comput. Cardiol.* 2015; 42: 281–4.
32. Monkaresi H, Calvo RA, Yan H. A machine learning approach to improve contactless heart rate monitoring using a webcam. *IEEE J. Biomed. Heal. Informatics* 2014; 18: 1153–60.

33. Zhang Q, Zhou D, Zeng X. Highly wearable cuff-less blood pressure and heart rate monitoring with single-arm electrocardiogram and photoplethysmogram signals. *Biomed. Eng. Online* 2017; 16: 1–20.

34. Simjanoska M, Gjoreski M, Gams M, Madevska Bogdanova A. Non-invasive blood pressure estimation from ECG using machine learning techniques. *Sensors (Basel)* 2018; 18: 1160.

35. Stewart J, Sprivilis P, Dwivedi G. Artificial intelligence and machine learning in emergency medicine. *Emergency Medicine Australasia*. 2018 Dec;30(6):870-4.

36. Rajkomar A, Oren E, Chen K et al. Scalable and accurate deep learning with electronic health records. *Npj Digital Medicine* 2018; 1: 18.

37. Levin S, Toerper M, Hamrock E et al. Machine-learning-based electronic triage more accurately differentiates patients with respect to clinical outcomes compared with the emergency severity index. *Ann. Emerg. Med.* 2018; 71: 565–74.

38. VanHouten JP, Starmer JM, Lorenzi NM, Maron DJ, Lasko TA. Machine learning for risk prediction of acute coronary syndrome. *AMIA Annu. Symp. Proc.* 2014; 2014: 1940–9.

39. Liu N, Lee MAB, Ho AFW et al. Risk stratification for prediction of adverse coronary events in emergency department chest pain patients with a machine learning score compared with the TIMI score. *Int. J. Cardiol.* 2014; 177: 1095–7.

40. Shouval R, Hadanny A, Shlomo N et al. Machine learning for prediction of 30-day mortality after ST elevation myocardial infarction: an acute coronary syndrome Israeli survey data mining study. *Int. J. Cardiol.* 2017; 246: 7–13.

41. Molaei S, Korley FK, Sorousmehr SMR et al. A machine learning based approach for identifying traumatic brain injury patients for whom a head CT scan can be avoided. 38th Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 2016: 2258–61.

42. Sefrioui I, Amadini R, Mauro J, Fallahi A, Gabbrielli M. Survival prediction of trauma patients: a study on US National Trauma Data Bank. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2017; 43: 805–22.

43. Feng C, Wang L, Chen X, et al. A novel artificial intelligence-assisted triage tool to aid in the diagnosis of suspected COVID-19 pneumonia cases in fever clinics. *Annals of Translational Medicine*. 2021 Feb;9(3).

44. Farahmand S, Shabestari O, Pakrah M, et al. Artificial intelligence-based triage for patients with acute abdominal pain in emergency department; a diagnostic accuracy study. *Advanced journal of emergency medicine*. 2017;1(1).

Auriküler Vagus Sinir Uyarımının Kişiselleştirilmesi ve Optimizasyonu

Personalization and Optimization of Auricular Vagus Nerve Stimulation

Ali Veysel Özden, Onur Yusuf Çınar, Tolga Çorbacı, Duru Berfin Su, Kıvanç Uzer, Hasan Kerem Alptekin

ÖZ

Vagus sinir uyarımı (VSU), yaklaşık 20 yıldır epilepsi ve depresyon gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmış bir tedavidir. Vagus sinirinin homeostazın sağlanmasında, stresin kontrolünde ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir. VSU elektriksel olarak invazif şekilde boyundan, non-invazif şekilde yine boyundan veya kulaktan yapılabilmektedir. Otonom sinir sistemi aktivitesinin değişken karakterinden dolayı, kişiselleştirilmiş akım parametrelerinin uygulanmasının diğer nöromodülasyon yöntemlerine kıyasla VSU'da daha önemli olduğu görülmektedir. Tedavinin etkinliğini arttırmak ve olası yan etkileri azaltmak amacıyla stimülasyon parametreleri (frekans, süre, atım genişliği vb.) kişiden toplanan verilere göre çevrimiçi olarak kapalı döngü uyarım ile şekillendirilebilir. Kişiyeye özel stimülasyon parametreleri oluşturmak için bireyden elektroensefalografi, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, kalp hızı değişkenliği, nabız, kan basıncı, uyarılmış potansiyel gibi ölçümler sürekli olarak toplanabilir. Uyarım sonucunda bireyde oluşan etkilerin takip edilmesi sayesinde uyarım parametreleri daha net belirlenebilir. Yapay zeka ile optimal stimülasyon parametrelerinin belirlendiği kapalı döngüsel bir VSU yönteminin daha etkili ve güvenli olacağı belirtilebilir. Auriküler VSU alanında IoT ve makine öğrenmesi tabanlı medikal teknolojik cihazlar geliştiren Vagustim® firması tarafından; her iki kulaktan aynı anda uyarım yapabilen, yukarıda belirtildiği şekilde optimal ve kişiselleştirilmiş stimülasyonu gerçekleştirebilecek bir cihaz üretilmiştir. Mobil uygulama arayüzü ile kontrol edilebilecek olan cihaz, teletıp uygulamalarında olduğu gibi kullanıcının uzaktan takip edilmesine de olanak sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Vagus sinir uyarımı, yapay zeka, otonom sinir sistemi, makine öğrenmesi, kişiselleştirilmiş tıp

ABSTRACT

Vagus nerve stimulation (VSU) is a treatment approved by the US Food and Drug Administration, which has been used for the treatment of diseases such as epilepsy and depression for nearly 20 years. It is known that the vagus nerve plays a role in maintaining homeostasis, controlling stress and regulating the immune system. VSU can be done electrically invasively from the neck, non-invasively from the neck or ear. Due to the variable character of autonomic nervous system activity, the application of personalized current parameters appears to be more important in VSU compared to other neuromodulation methods. In order to increase the effectiveness of the treatment and reduce the possible side effects, the stimulation parameters (frequency, duration, pulse width, etc.) can be shaped by online closed-loop stimulation according to the data collected from the person. Measurements such as electroencephalography, functional magnetic resonance imaging, heart rate variability, pulse, blood pressure, evoked potential can be continuously collected from the individual to create personalized stimulation parameters. Thanks to the monitoring of the effects on the individual as a result of stimulation, the stimulation parameters can be determined more clearly. It can be stated that a closed-loop VSU method, in which optimal stimulation parameters are determined with artificial intelligence, will be more effective and safe. By Vagustim® company, which develops IoT and machine learning-based medical technological devices in the field of auricular VSU; A device that can stimulate both ears at the same time and perform optimal and personalized stimulation as stated above has been produced. The device, which can be controlled with the mobile application interface, will also allow the user to be followed remotely, as in telemedicine applications.

Keywords: Vagus nerve stimulation, artificial intelligence, autonomic nervous system, machine learning, personalized medicine

Received / Geliş	28.09.2021
Accepted / Kabul	01.09.2021
Publication Date	27.12.2021

Ali Veysel Özden

Bahçeşehir Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

<https://orcid.org/0000-0003-2349-996X>

Onur Yusuf Çınar

Boğaziçi Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi

<https://orcid.org/0000-0003-0801-0716>

Tolga Çorbacı

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi
<https://orcid.org/0000-0002-5511-9485>

Duru Berfin Su

Bahçeşehir Üniversitesi
Biyomedikal Mühendisliği

<https://orcid.org/0000-0002-4750-5466>

Kıvanç Uzer

Bahçeşehir Üniversitesi
Yazılım Mühendisliği

<https://orcid.org/0000-0002-2069-1385>

Sorumlu Yazar Corresponding Author

Hasan Kerem Alptekin

Bahçeşehir Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

<http://orcid.org/0000-0003-2429-5651>

✉ kalptekin79@hotmail.com

Telif Hakkı (c) 2021 Sağlık Bilimlerinde Yapay Zeka Dergisi
(Journal of Artificial Intelligence in Health Sciences)

Bu Çalışma Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives 4.0 International Licence ile Lisanslanmıştır.

Giriş

Vagus sinir uyarımı (VSU);,FDA (Food and Drug Administration) onaylı 1997 yılından beri tedaviye dirençli epilepsi ve 2005 yılından beri tedaviye dirençli depresyon hastalıklarında kullanılan bir tedavi yöntemidir. Vagus siniri parasempatik sinir sisteminin en önemli ve en büyük kısmını oluşturmaktadır. Beyin sapında çekirdekleri bulunan bu sinir, boyundan inerek neredeyse tüm iç organlarla bağlantılar yapar (1). Servikal vagus sinirinin uyarımı ile başlayan bu yöntem sıklıkla invazif şekilde, göğüs duvarına programlanmış elektriksel bir jeneratörün yerleştirilmesi ile yapılır ve tek taraflıdır (2). Vagus siniri epilepsi ve depresyon hastalıklarındaki rolü dışında, beyin-bağırsak bağlantısını sağlar ve aynı zamanda homeostazın oluşturulmasında görevlidir. VSU ayrıca kolinerjik anti-enflamatuar yol üzerinden başışıklık sistemini de etkileyebilmektedir. Yöntem, sindirim sisteminin enflamatuar hastalıkları, sepsis, akciğer hasarı, romatoid artrit ve diyabet gibi kronik enflamatuar bozuklukların tedavisinde umut verici sonuçlar göstermiştir. Ayrıca fibromiyalji ve migrende ağrıyı kontrol etmek için kullanılmaktadır (3,4,5). Vagal afferent liflerin uyarılması, mizaç ve anksiyete bozuklukları gibi başlıca psikiyatrik durumlarda önemli roller oynayan beyin sapındaki monoaminerjik sistemi etkilemektedir. Vagus siniri beslenme, tokluk ve enerji homeostazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Stres, sempatik sistemi aktive ederek vagal tonusu azaltabilir ve bahsedilen fonksiyonlarda bozulma ile sonuçlanabilir. Vagus sinirinin stres durumunda aktive olan beyin bölgeleri (loqus coeruleus, orbitofrontal korteks, insula, hippokampus ve amigdala) ile bağlantıları vardır. VSU, vagus sinirinin aktivitesini modüle ederek stresin vücutta yarattığı etkileri azaltabilir (6). Vagus sinirinin kardiyovasküler sistem ile bağlantıları, VSU'nun kalp yetmezliği, aritmiler, iskemi, enfarkt gibi rahatsızlık-larda kullanımının temelini oluşturur. Kalp hızı değişkenliğinin yüksek frekans bileşeni vagal tonusun bir göstergesi olarak kabul edilir (7). VSU, çalışmaların da işaret ettiği gibi, pek çok farklı hastalıkta ve rahatsızlıkta kullanım endikasyonu ve potansiyeli olan bir yöntemdir.

Çalışmamızda bir nöromodülasyon yöntemi olarak, otonom sinir sistemi regülasyonunda yeri olan vagus sinir uyarımının yapay zeka ve makine öğrenmesi yoluyla iyileştirilmesi ve kişiselleştirilmesini incelemeyi amaçladık. Pubmed ve Medline indekslerinde VSU ile beraber 'Kapalı döngü, Yapay zeka, Makine öğrenmesi, Algoritma, Kişiselleştirilmiş uyarım parametreleri' anahtar kelimeleri kullanılarak ilgili makaleler tarandı. Vagus sinir uyarımı hakkında 10000'in üzerinde makale olmasına rağmen diğer anahtar kelimelerle birlikte 100 civarında makaleye ulaşıldı. En çok ilgili olan 34 makale detaylı incelenerek çalışmaya dahil edildi.

VSU Yöntemleri

VSU, servikal invazif uyarım yöntemlerine ek olarak gene servikal noninvazif ve kulaktan transkütanöz ya da perkütan yollarla yapılabilmektedir. Elektriksel yol ile uyarım ana uyarım şeklidir. Vücutta geniş dağılımının yanında, beyin sapındaki çekirdeklerin bağlantıları sayesinde VSU pek çok farklı endikasyonda kullanılabilir (8). Invazif VSU cihazlarının bir kısmı kapalı döngüsel bir sisteme sahiptir ve kardiyak tabanlı bir nöbet algılama algoritması içermektedirler. Nöbete bağlı kalp hızı artışının tetiklemesi ile otomatik uyarım sağlanmaktadır. Buna rağmen optimal stimülasyon parametreleri hala net değildir. İnvazif VSU'nun cerrahi gerektirmesi, cerrahi komplikasyonların yanında eferent lifleri uyarması sonucu oluşan yan etkiler ve

maliyeti kullanımını sınırlandırmaktadır (9). Invazif VSU ilaca dirençli epilepsi hastalarının %60'ında klinik olarak faydalı bulunsu da ses kısıklığı, boğaz ağrısı, nefes darlığı ve öksürük gibi yan etkiler sık görülmektedir. Auriküler VSU, vagusun kulaktaki dalını hedef alan bir yöntem olarak invazif uyarıma benzer şekilde beyindeki benzer nöronal sistemleri aktive edebilir. Vagus siniri kulak afferentlerinin nukleus traktus solitariusa projeksiyonu, histokimyasal ve elektrofizyolojik deneylerden bilinmektedir (10). Mevcut literatürler incelendiğinde kulakta vagus sinirinin en yoğun olduğu bölgeler konusunda net bir fikir birliğinin olmadığı görülmektedir. Fakat konka ve tragusun iç kısmının vagal modülasyon için uygun yerler olduğunu belirtmek mantıklıdır. Terapötik etkinlik açısından değerlendirildiğinde ise, auriküler VSU'nun, invazif uyarıma benzer şekilde optimum parametreleri konusunda bir konsensüs henüz literatürde bulunmamaktadır (11). Farklı durumlarda; uyarımın dalga boyu, yoğunluğu ve frekansının nasıl olması gerektiği belirsizliğini korumaktadır. En büyük klinik yararı sağlayan optimal stimülasyon yoğunluğunu, atım genişliğini, dalga biçimini ve frekansını belirlemek için sistematik yaklaşım gereklidir. Bu, stimülasyon parametrelerinin çevrimiçi olarak ayarlandığı kapalı döngü (closed loop) kurulumunda katılımcıya özgü parametrelerin ayarlanmasını gerektirebilir. Noninvazif VSU cihazları için mevcut tüm stimülasyon stratejileri, seviyelerin stimülasyon protokolünün başlangıcında ayarlandığı ve nöronal aktivasyon seviyesinin herhangi bir sürekli ölçümüne yanıt olarak değişmediği, stimülasyon parametrelerinin açık döngü kontrolüne dayanır. Stimülasyon sırasında devam eden farklı beyin aktiviteleri nedeniyle katılımcılar ve denemeler arasında açık döngü elektrik stimülasyonuna yanıt olarak farklı sonuçlar beklemek mantıklıdır. Kişiselleştirilmiş, uyarım parametrelerinin toplanan verilere göre şekillendirildiği bir sistemde tedavi etkinliğinin artması ve olası yan etkilerin azalması beklenebilir. VSU ile organizmada oluşan değişikliklerin sürekli ölçüldüğü bir sistem hedeflenmelidir. Elektroensefalografi, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, kalp hızı değişkenliği, nabız, kan basıncı, uyarılmış potansiyel gibi ölçümler; hem uyarım sırasında hem de uyarımın yapılmadığı zamanlarda (en uygun tedavi zamanını belirleyebilmek için) toplanabilir. Uyarım zamanı dışında veri toplamak, uyarım bittikten sonra uyarımın etkinliğinin ne kadar sürdüğünü anlamaya da yardımcı olabilir. Pek çok çalışma, tedavilerini çalışma boyunca tamamlayan katılımcıların VSU'ya bırakanlara göre daha iyi yanıt verdiğini ve daha uzun tedavi sürelerinin daha iyi terapötik sonuçlara karşılık geldiğini göstermiştir. VSU'nun mekanizması hala tam olarak netleştirilememiştir. Kapalı devre bir stimülasyon yöntemi otonom sinir sisteminin çalışmasını daha iyi anlamamızı sağlayabilir. Etkili ve güvenli bir yöntem olan auriküler VSU'da yaygın yan etkiler arasında stimülasyon bölgesi çevresinde karıncalanma veya ağrı bulunur, bazı katılımcılarda da kaşıntı veya kızarıklık bildirmiştir. Yan etkileri az ve kolay uygulanabilir bir tedavi şekli olmasına rağmen auriküler VSU'da, her bir hastalık ve hasta için doğru uyarım parametrelerini bulmak önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Klinisyenler farklı fonksiyonel durumlar için tedaviyi kişiselleştirmelidir (12,13).

Tek veya Çift Taraflı Uygulama

Auriküler VSU'da bir diğer konu ise uyarımın hangi kulaktan yapılması gerektiği ile ilgilidir. İnvazif servikal VSU eferent lifleri de uyarılmasından dolayı kardiyak yan etkileri azaltmak için sol taraftan yapılır. Bu nedenle auriküler VSU'da benzer şekilde

sıklıkla sol taraftan yapılmaktadır. Fakat sağ ya da sol kulaktan yapılan uyarımlar sonuç olarak aynı yere, nukleus traktus solitariusa gitmektedir. Sol ve sağ auriküler vagus sinirin eş zamanlı aktivasyonu, beyin sapında artan duyuşal girdiden dolayı potansiyel olarak stimülasyon etkilerini arttırabilir (14). Literatürde bilateral auriküler VSU'nun yapıldığı çok az çalışma vardır (15). Sensörler aracılığıyla yapay zekayı kullanarak, uyarımın sağ ya da sol kulaktan mı veya çift kulaktan mı yapılması gerektiğine karar verilmesi yakın gelecekte mümkün olabilir.

Uyarım Optimizasyonu

Vücutun karmaşık fizyolojisi nedeniyle sürekli ve aralıklı stimülasyonun yanı sıra güçlü ya da orta şiddette uyarım, zit fizyolojik etkilere bile neden olabilir. Belirli uyarım paternleri, parasempatik aktivite artışı ile beraber kompensatuar olarak sempatik aktivite artışına da neden olabilir. Kapalı döngü uyarımı sağlamanın en kolay yönü uygulanan kişiden subjektif verileri almaktır. Bununla birlikte objektif fizyolojik verilerin olmaması, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinin hatalı ya da eksik kalmasına neden olabilir. Sensör ya da sensörler tarafından kaydedildiği şekliyle fizyolojik sinyallerin doğru seçimi ve işlenmesi, kapalı döngü auriküler VSU için çok önemlidir çünkü geri besleme, tedaviye yanıt olarak oluşan fizyolojik reaksiyonların özellikleri hakkında bilgi içermelidir. Kapalı döngü ya da biyofeedback içeren auriküler VSU sistemleri teletıp uygulamaları ile entegre edilebilir (16). Vagus siniri; farenks, larinks, kalp, akciğerler, özefagus, mide, karaciğer, pankreas, ince bağırsak ve proksimal kolonun afferent ve efferent innervasyonunu sağlayan karmaşık bir sinirdir. Bu yaygın dağılım vagus sinir uyarımın geniş bir pencerede etki oluşturmaya imkan verir. Servikal vagus sinir uyarımı eferent lifleri de içerdiğinden, bu liflere yönelik selektif bir uyarım hedef dışı etkilerden kaçınmaya olanak sağlayabilir (17,18). Auriküler uyarımda ise farklı uyarım noktaları farklı etkilere neden olabilir (11). Vagus sinir uyarımında hastalığa ve kişiye özel bir tedavi programı, tıbbın diğer alanlarında olduğu gibi çok önemlidir. Hayvan ve insanlarda yapılan klinik çalışma sonuçlarına göre ideal stimülasyon hakkında deneysel olarak bir fikir edinilebilir. Bu sonuçların ışığında tedavi rehberleri oluşturulabilir (19). Bununla birlikte, kişisel olarak vagus sinirinin aktivitesinin kayıtladığı, sensörler aracılığı ile subjektif ve objektif verilerin toplandığı, verilerin işlendiği, yapay zeka ile optimal stimülasyon parametrelerinin belirlendiği kapalı döngüsel bir uyarımın daha efektif olması beklenebilir (20). Bu özelliklerin hepsini yapabiren bir tıbbi cihaz şu an için bulunmasa da, sensör-stimülasyon algoritmasının öncül olarak kullanıldığı cihazlar ve klinik çalışmalar bulunmaktadır (21,22,23). Aynı sinir üzerinden eş zamanlı kayıt ve stimülasyonun yapıldığı, harici bir bilgisayarda sinyal işleme ve sistem kontrolünün sağlandığı, çift yönlü nöromodülasyon ile ilgili yeni yöntem önerileri de literatürde karşımıza çıkmaktadır (24). Vagus sinir uyarımı, yapısı gereği otonom sinir sisteminde regülasyonu önceliklendiren bir yöntem olmasına rağmen kalp hızı ve kalp hızı değişkenliği baz alınarak yapılan değerlendirmelerde, tedavinin hastalarda farklı sonuçlara yol açtığı saptanmıştır (25). Buradan, VSU uygulanan kişilerden toplanacak verilerin çeşitlendirilmesi sonucu çıkarılabilir. Somatosensoriyel uyarılmış potansiyel, pupil çapı ve tükürük alfa amilaz seviyeleri VSU aktivitesini değerlendirmek için kullanılabilir (26). Noninvazif yöntemlerde, ayrıca vagus sinir stimülasyonunun niceliğinin belirlenmesi gerekebilir (27).

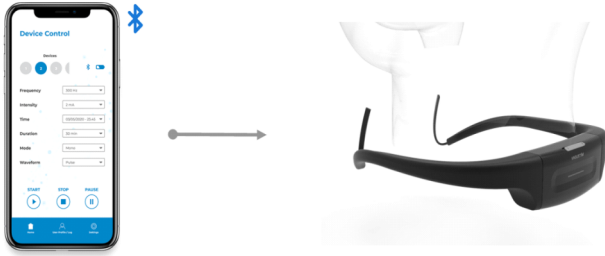
VSU Modelleri

Kapalı döngü içeren uyarım sistemleri epilepsi dışında parkinson hastalığı ya da ağrı gibi durumlar için kullanılıyor olsa da; mevcut cihaz sayılarının, kullanılan sensör ve veri çeşidinin az olduğu belirtilebilir (28). Epilepsi hastalarında VSU'yu kapalı döngü şeklinde iletmek için iktal kalp atış hızının en az %20 oranında artışıyla tetiklenen otomatik stimülasyon özelliği kullanılmaktadır (21). Kalp yetmezliği indüklenmiş bir koyunda kalp hızına göre cihazın açık-kapalı konumda kaldığı bir kapalı döngü VSU yöntemi Ugalde ve ark. tarafından tanımlanmıştır (29). Anestezi altındaki domuzların servikal vagus sinirine, kalp hızına göre kapalı döngüsel bir uyarım invazif bir şekilde başarıyla yapılmıştır ve VSU altında kalp hızının stabilizasyonu sağlanabilmiştir (30). Kalp hızının gerçek zamanlı düzenlenmesine yönelik farklı VSU kapalı döngü kontrol sistemleri de önerilmektedir. Önerilen modelde birden fazla VSU parametresi, uygulanan objeye göre modüle edilebilmekte ve model implante cihazlara entegre edilebilmektedir (31,32). Cork ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, anestezi altındaki sıçanların subdiyafragmatik vagus sinirindeki ekstrasellüler pH ölçülmüştür ve bu yöntemin kapalı döngüsel VSU'da kullanılabilirliği belirtilmiştir (33). Kapalı döngü dışında, VSU tedavisinden fayda görmesi daha olası epilepsi hastaların seçiminde difüzyon tensör görüntüleme ile makine öğrenmesi algoritmaları kullanılabilir (34). Vagus sinir uyarımı farklı rahatsızlıkların tedavisinde kullanılabilen, invazif ya da noninvazif olarak uygulanabilen, son yıllarda önem kazanan bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Yakın zamanda tıpta kapalı döngü içeren, algoritmaların ve yapay zekanın yer aldığı tedavi yaklaşımları da ön plana çıkmaya başlamıştır. Noninvazif, kolay uygulanabilir, uyarım parametrelerinin kişiselleştirilmiş ve kişilerden toplanan verilerle detaylı takibin yapılabildiği şartlarda VSU tedavisinin başarı oranının yükseleceği ve kullanımının yaygınlaşacağı beklenebilir. Bu amaç ile Türkiye'de girişimciler tarafından kurulmuş olan Vagustim, güvenli ve etkili bir nöromodülasyon metodu olan non-invazif auriküler vagus sinir uyarımı alanında IoT ve makine öğrenmesi tabanlı medikal teknolojik cihazlar geliştirmektedir.



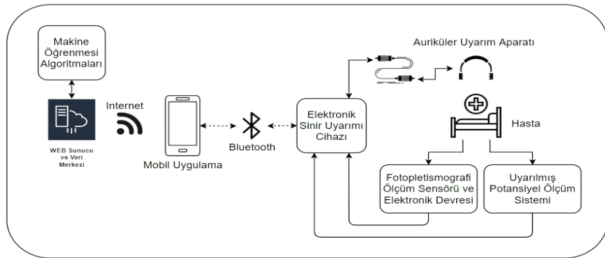
Şekil 1 Auriküler VSU Elektrodu (Sağ taraf)

Geliştirilen modelde cihaz, her iki kulakta da tragus ve concha kısımlarına temas ederek bilateral auriküler uyarıma olanak sağlamaktadır. Tragus ve concha kısımlarındaki iletken metallere (+) ve (-) kutupları oluşturmaktadır. Vagustim® cihazı ile ilgili detaylı bilgilere www.vagustim.io internet sitesinden ulaşılabilir (Ayrıca bkz. kullanım kılavuzu <https://vagustim.io/resources/>)



Şekil 2 Mobil uygulama arayüzü vagus sinir uyarım cihazı

Makine öğrenmesi algoritmalarının geliştirme süreçlerinde öncelikle algoritmanın üzerinde çalıştığı veri seti belirlenir; sonrasında ise hastalardan toplanan fotoplektizmografi (nabız değişkenliği) değerleri, uyarılmış potansiyel verileri ve varsa başka sensörlerden toplanan diğer veriler ile işaretlenir. Bu sayede gerçekleştirilen sinir uyarımına ait biyolojik parametrelerdeki değişiklikler, hastanın kişisel bilgileri ve subjektif veriler (semptom değişikliklerini sorgulayan anket vb.) ile örtüştürülerek bir veri havuzu oluşturulur. Toplanan verinin belli bir oranı ile eğitim süreci yürütülürken, verinin kalanı ile de doğrulama süreçleri tamamlanır. Mobil uygulama arayüzü, akıllı telefonlar üzerinden dataların veri havuzuna iletilmesine olanak sağlar.



Şekil 3 VSU makine öğrenmesi algoritmaları, yapay zeka kullanım örneği.

Şemada görüldüğü üzere Vagustim cihazı veri merkezinde makine öğrenmesi algoritmaları ile işlediği verilerin sonucuna göre kişiye özel stimülasyon parametrelerini belirleyecek şekilde tasarlanmıştır. Bu parametreler kullanılarak bir sağlık profesyoneli eşliğinde hastaya VSU uygulaması yapılır. Kişiselleştirilmiş uygulama ile uygulamanın etkinliği artırılmış ve olası yan etkiler azaltılmış olmaktadır. Mobil uygulama arayüzü ile kontrol edilebilen sinir uyarımı cihazının yanında, kullanılan sistemlerden elde edilen biyolojik geri bildirim verilerinin analizi ve uygun parametrelerin tahminlenmesi sürecinde makine öğrenmesi yöntemleri kullanılır. Bu sayede cihaz ile sinir uyarımının gerçekleştirildiğinin fiziksel kanıtları elde edilebildiği gibi, kişiselleştirilmiş uyarım senaryoları ile beraber etkili ve güvenli bir tedavi hastalara sunulabilir. Mevcut yazılımda makine öğrenmesi için kullanıcılardan toplanması planlanan veriler aşağıda listelenmiştir. Yazılıma harici verilerin girilebilmesi

(kullanıcıya ait kan biyokimyası, EEG gibi farklı fizyolojik ölçümler, vb.) için de çalışmalar sürdürülmektedir.

Uyarım parametrelerinin optimize edilmesi aşamasında makine öğrenmesi yönteminin kullanılma sebebi, kişiye özgü parametrelerin belirlenmesinde bilinen herhangi bir formülasyonun olmamasıdır. Bu sebeple öncelikle belli bir sayıda hastaya uyarım gerçekleştirilip veri seti oluşturulacak ve bunun üzerinde sınıflandırma algoritmaları yürütülecektir. Böylelikle yeni gelen hastaya özgü özellikler sisteme giriş olarak sunulup en yakın olduğu sınıf belirlenerek, hasta için optimum uyarım parametreleri ile uyarım yapma imkanı sağlanacaktır.

Makine öğrenmesi için incelenmesi planlanan öz nitelikler

- Yaş
- Cinsiyet
- Boy
- Ağırlık
- Mevcut semptomlar (her bir madde ayrı bir öz nitelik olabilir)
- Uyarılmış potansiyel ölçüm verisi
- Fotoplektizmografi ölçüm verisi

Veri setinin oluşturulmasındaki en temel husus yapılan uyarımın başarılı olup olmadığına karar verilip veri setine işlenmesidir. Belirlenen kriterler çerçevesinde istenen etkiyi göstermeyen uyarıma ait parametreler mevcut veri setine işlenmeyecek (ya da ileriki çalışmalarda kullanılmak üzere ayrı bir veri setinde tutulacak), sadece biyolojik geri bildirim verilerinden elde edilen testler neticesinde belirlenen sınırların üzerinde etkinliği kanıtlanan uyarım parametreleri veri setine kaydedilecektir. Sınıflandırma algoritmasının özellik seti hastanın kişisel bilgileri, medikal geçmişi gibi bilgileri içerecektir. Bu sayede her bir ekseni birer özellik içeren çok-eksensel öz nitelik uzayında, yeni gelen bir hastanın değerleri konumlandırılarak, belirlenen sınıflar çerçevesinde, "nearest mean classifier" (en yakın ortalama sınıflandırıcı) kullanılarak uygun parametreler, her bir uyarım parametresi için ayrı ayrı uzaylarda belirlenecektir. Böylelikle çok sayıda özellik ile başlanılan veri setinin oluşturulması aşamasında, sistemin çıkış parametreleri ile alakalı olmayan özellikler gözardı edilerek sadece öz niteliklerin çıkarımı sağlanacak ve her bir uyarım parametresi için çok-boyutlu öz nitelik uzayında sınıflar belirlenerek, yeni gelen hastaya en uygun uyarım parametrelerinin sunulması sağlanacaktır.

Geliştirilecek olan makine öğrenmesi algoritmasının başarısını ölçmek için biyolojik geri bildirim parametrelerindeki değişim gözlenecektir. Standart bir uyarıma göre kişiselleştirilmiş uyarımın oransal olarak daha yüksek bir etkiye sahip olduğu, her uyarım ile beraber ve her uyarımın ardından alınacak olan biyolojik geri bildirim verileri ile gösterilecektir. Uyarım ve geri bildirim alımı süreci sonunda elde edilen her başarılı uyarım, veri setini zenginleştirilecek ve gerçekleştirilen makine öğrenmesi algoritmanın doğruluğu, yapılan her uyarım ve toplanan her geri bildirim ile beraber artacaktır.

Sonuç

Tıp alanında yapay zeka kullanım oranı gün geçtikçe artmaktadır ve VSU pek çok hastalıkta uygulama potansiyeli olan bir tedavi yöntemi olarak giderek yaygınlaşmaktadır. Noninvazif VSU; cerrahi gerektirmemesi, düşük maliyeti, etkinliği ve güvenilirliği gibi sebeplerle ön plana çıkmaktadır. Auriküler VSU'nun ise sadece afferent lifleri uyarması ve bilateral uygulanabilmesi gibi ek avantajları bulunmaktadır. Fakat tüm VSU uygulamaları için kişiselleştirilmiş akım parametrelerini bulmak ve eş zamanlı olarak optimizasyonu sürdürülebilmek bir

problem olarak devam etmektedir. Sensörler vasıtası ile veri toplanarak, makine öğrenmesi algoritmaları sayesinde uyarımın iyileştirilmesinin, yakın gelecekte VSU tedavilerini şekillendirebileceğini söyleyebiliriz.

Çıkar çatışması

Vagusstim cihazının patent başvurusu onaylanmış ve mevcut cihazın CE belgesi de alınmıştır.

Finansman

Bu çalışma, herhangi bir kurum tarafından desteklenmemiştir.

Teşekkürler

Bu çalışma herhangi bir kongrede sunulmamıştır.

Etik Onay

Derleme çalışması olduğu için etik onay alınmamıştır.

Yazar Katkıları

Motivasyon / Konsept: HKA

Çalışma Tasarımı: AVÖ,

Kontrol / Gözetim:-

Veri Toplanması ve/veya İşlemesi:-

Analiz ve/veya Yorum: DBS

Literatür inceleme: TÇ

Makalenin Yazılması: AVÖ, KU

Eleştirel İnceleme: HKA

KAYNAKLAR

1. Ohemeng KK, Parham K. Vagal Nerve Stimulation: Indications, Implantation, and Outcomes. *Otolaryngol Clin North Am.* 2020 Feb;53(1):127-143.
2. Ekmekçi H, Kaptan H. Vagus Nerve Stimulation. *Open Access Maced J MedSci.* 2017 May 7;5(3):391-394.
3. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Vagus Nerve Stimulation at the Interface of Brain-Gut Interactions. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019 Aug 1;9(8):a034199.
4. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. *J Physiol.* 2016 Oct 15;594(20):5781-5790.
5. Johnson RL, Wilson CG. A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention. *J Inflamm Res.* 2018 May 16;11:203-213.
6. Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G. Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Front Psychiatry.* 2018 Mar 13;9:44.
7. Capilupi MJ, Kerath SM, Becker LB. Vagus Nerve Stimulation and the Cardiovascular System. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020 Feb 3;10(2):a034173.
8. Farmer AD, Albu-Soda A, Aziz Q. Vagus nerve stimulation in clinical practice. *Br J Hosp Med (Lond).* 2016 Nov 2;77(11):645-651.
9. Mertens A, Raedt R, Gadeyne S, Carrette E, Boon P, Vonck K. Recent advances in devices for vagus nerve stimulation. *Expert Rev Med Devices.* 2018 Aug;15(8):527-539.
10. Ellrich J. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation. *J Clin Neurophysiol.* 2019 Nov;36(6):437-442.
11. Butt MF, Albusoda A, Farmer AD, Aziz Q. The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *J Anat.* 2020 Apr;236(4):588-611.
12. Yap JYY, Keatch C, Lambert E, Woods W, Stoddart PR, Kameneva T. Critical Review of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation: Challenges for Translation to Clinical Practice. *Front Neurosci.* 2020 Apr 28;14:284.
13. Wang Y, Li SY, Wang D, et al. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation: From Concept to Application. *Neurosci Bull.* 2020 Dec 23. doi: 10.1007/s12264-020-00619-y.
14. Kaniusas E, Kampusch S, Tittgemeyer M, et al. Current

Directions in the Auricular Vagus Nerve Stimulation I - A Physiological Perspective. *Front Neurosci.* 2019 Aug 9;13:854.

15. Kutlu N, Özden AV, Alptekin HK, Alptekin JÖ. The Impact of Auricular Vagus Nerve Stimulation on Pain and Life Quality in Patients with Fibromyalgia Syndrome. *Biomed Res Int.* 2020 Feb 28;2020:8656218.

16. Kaniusas E, Kampusch S, Tittgemeyer M, et al. Current Directions in the Auricular Vagus Nerve Stimulation II - An Engineering Perspective. *Front Neurosci.* 2019 Jul 24;13:772.

17. Thompson N, Mastitskaya S, Holder D. Avoiding off-target effects in electrical stimulation of the cervical vagus nerve: Neuroanatomical tracing techniques to study fascicular anatomy of the vagus nerve. *J Neurosci Methods.* 2019 Sep 1;325:108325.

18. Plachta DT, Gierthmuehlen M, Cota O, et al. Blood pressure control with selective vagal nerve stimulation and minimal side effects. *J Neural Eng.* 2014 Jun;11(3):036011.

19. Musselman ED, Pelot NA, Grill WM. Empirically Based Guidelines for Selecting Vagus Nerve Stimulation Parameters in Epilepsy and Heart Failure. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019 Jul 1;9(7):a034264.

20. Guiraud D, Andreu D, Bonnet S, et al. Vagus nerve stimulation: state of the art of stimulation and recording strategies to address autonomic function neuromodulation. *J Neural Eng.* 2016 Aug;13(4):041002.

21. Boon P, Vonck K, van Rijckevorsel K, et al. A prospective, multicenter study of cardiac-based seizure detection to activate vagus nerve stimulation. *Seizure.* 2015 Nov;32:52-61.

22. Cukiert A, Cukiert CM, Mariani PP, Burattini JA. Impact of Cardiac-Based Vagus Nerve Stimulation Closed-Loop Stimulation on the Seizure Outcome of Patients With Generalized Epilepsy: A Prospective, Individual-Control Study. *Neuromodulation.* 2020 Oct 12. doi: 10.1111/ner.13290.

23. Tzadok M, Harush A, Nissenkorn A, Zauberman Y, Feldman Z, Ben-Zeev B. Clinical outcomes of closed-loop vagal nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Seizure.* 2019 Oct;71:140-144.

24. Xu J, Guo H, Nguyen AT, Lim H, Yang Z. A Bidirectional Neuromodulation Technology for Nerve Recording and Stimulation. *Micromachines (Basel).* 2018 Oct 23;9(11):538.

25. Anand IS, Konstam MA, Klein HU, et al. Comparison of symptomatic and functional responses to vagus nerve stimulation in ANTHEM-HF, INOVATE-HF, and NECTAR-HF. *ESC Heart Fail.* 2020 Feb;7(1):75-83.

26. Burger AM, D'Agostini M, Verkuil B, Van Diest I. Moving beyond belief: A narrative review of potential biomarkers for transcutaneous vagus nerve stimulation. *Psychophysiology.* 2020 Jun;57(6):e13571.

27. Mourdoukoutas AP, Truong DQ, Adair DK, Simon BJ, Bikson M. High-resolution Multi-Scale Computational Model for Non-invasive Cervical Vagus Nerve Stimulation. *Neuromodulation.* 2018 Apr;21(3):261-268.

28. Sun FT, Morrell MJ. Closed-loop neurostimulation: the clinical experience. *Neurotherapeutics.* 2014 Jul;11(3):553-63.

29. Ugalde HR, Le Rolle V, Bel A, et al. On-off closed-loop control of vagus nerve stimulation for the adaptation of heart rate. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014;2014:6262-5.

30. Tosato M, Yoshida K, Toft E, Nekrasas V, Struijk JJ. Closed-loop control of the heart rate by electrical stimulation of the vagus nerve. *Med Biol Eng Comput.* 2006 Mar;44(3):161-9.

31. Romero-Ugalde HM, Le Rolle V, Bonnet JL, et al. A novel controller based on state-transition models for closed-loop vagus nerve stimulation: Application to heart rate regulation. *PLoS One.* 2017 Oct 27;12(10):e0186068.

32. Romero-Ugalde HM, Le Rolle V, Bonnet JL, Henry C, Mabo P, Carrault G, Hernandez AI. Closed-loop vagus nerve stimulation based on state transition models. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2018 Jul;65(7):1630-1638.

33. Cork SC, Eftekhar A, Mirza KB, et al. Extracellular pH monitoring for use in closed-loop vagus nerve stimulation. *J Neural Eng.* 2018 Feb;15(1):016001.

34. Mithani K, Mikhail M, Morgan BR, et al. Connectomic Profiling Identifies Responders to Vagus Nerve Stimulation. *Ann Neurol.* 2019 Nov;86(5):743-753.

SAĞLIK BİLİMLERİNDE YAPAY ZEKA



Journal of Artificial Intelligence in Health Sciences