



# Antimikrobiyal Yönetim Programları

## Matematik Modelleme ve Yapay Zekanın Kullanımı

**Ahmet Görkem Er, MD, PhD Candidate**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
Orta Doğu Teknik Üniversitesi Enformatik Enstitüsü Sağlık Bilişimi Anabilim Dalı

# Matematik Modelleme & Yapay Zeka

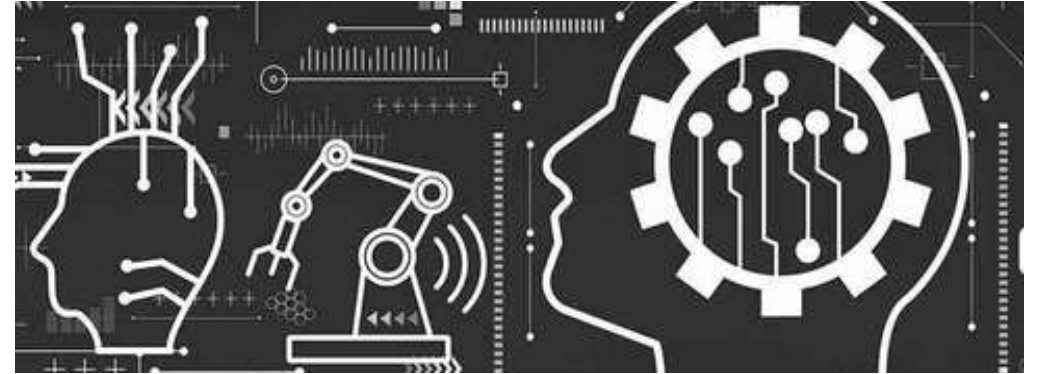
## • Matematik Modelleme

- Gerçeğe yakınsayan fonksiyonlar
- Varsayıma dayalı
- Analitik ya da istatistikî modeller
- Değişkenler arasındaki ilişkiyi anlamak için faydalı



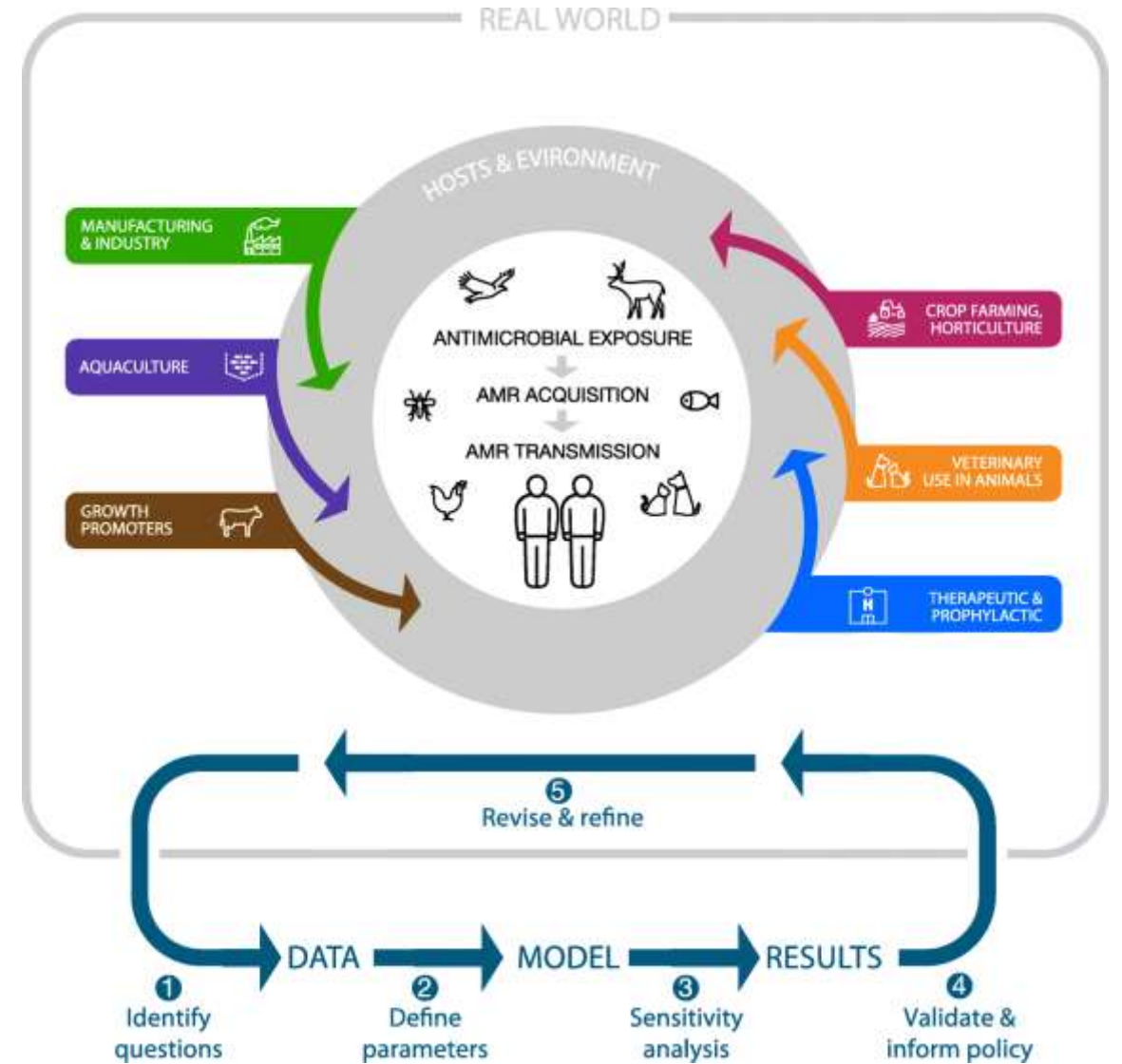
## • Yapay Zeka (Makine Öğrenmesi)

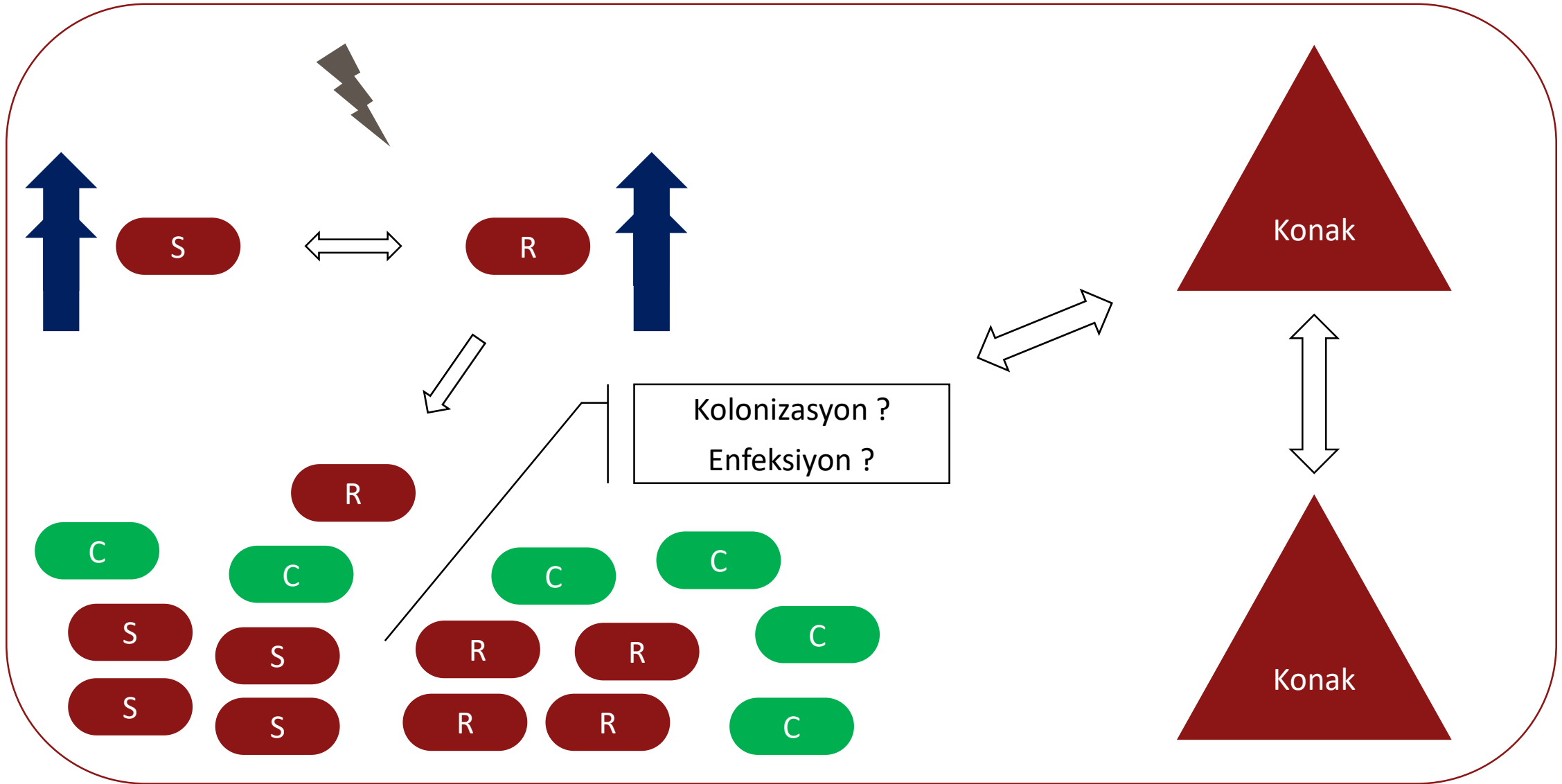
- Optimizasyon & Bilgisayar bilimleri
- Açık programlama olmadan örüntü tespiti ve tahmin yapma
- Daha karmaşık ve az tanımlanmış problemler için uygun



# Matematik Modelleme

- Gerçek yaşam verisinin modellenmesi
  - Gözlenen örüntüleri yeniden üretme ve tanımlama
  - Değişen koşulların olası etkilerini tahmin etme
- Antibiyotik direncinin evrimi
  - Bölgesel ya da ulusal seviyede dirençli izolatların oranı
    - Horizontal gen transferi & De-novo mutasyonlar
    - Proliferasyon özellikleri: Hücre-içi ya da hücre-dışı
    - Direncin seçilimindeki faktörler: Antibiyotik maruziyeti vs.
    - Bedel ödeme hipotezi
    - Klinik enfeksiyon oluşumu, taşıyıcılık oranları
    - Tanı ve tedavi araçlarının direnç oranlarına etkisi





Çevresel faktörler

# Matematik Modelleme

- **Zorluklar**

- Yüksek çözünürlüklü veriye erişim → Yoğun bakım ünitelerinde görece kolay
- Antibiyotik altında seçilimin ne kadar olduğunun tespiti kolay değil
- Literatürdeki modeller kalibre değil → Büyük veri tabanlarından katsayıların tespiti
  - $R_0$ , inkübasyon süresi epidemilerde tanımlanmıştır
- *S. pneumoniae* → Hem kolonizan hem patojenik
- Çevrenin modele yansıtılması komplike → Hastane, özel popülasyon, vektörler vs.
- Gerçekten bedel ödeme hipotezi yayılımı nasıl etkiliyor?
- Maliyet etkinlik analizleriyle entegrasyon, bundle çözümleri
- Henüz antimikrobiyal yönetim programları için valide modeller yetersiz
  - Aşılama politikaları ile ilgili valide modeller mevcut

# Matematik Modelleme

“ALL MODELS ARE WRONG,  
BUT SOME ARE USEFUL.”

– GEORGE BOX

# Stokastik VRE Bulaş Modeli

- 8 yoğun bakım ünitesinde uzanımsal VRE kolonizasyon verisi
- 17 aylık izlem, 8000 hasta
- Yatış ve çıkış, tarama, izolasyon tarihleri
- Bayesian – MCMC
- Kolonize olma ihtimali → Poisson dağılımı

$$\lambda(t) = \beta_0 + \beta_1 C(t) + \beta_2 Q(t)$$

~ S.I.R

Bazal mikroorganizma  
yükü

izole değil

izole

# Stokastik VRE Bulaş Modeli

- **Varsayımlar**

- Herhangi bir durumda bir hasta ya izoledir ya da değildir, tek bir izolasyon yöntemi vardır
- Kullanılan test %100 spesifiktir
- Pozitif bir hasta 6 ay kolonize kalacaktır

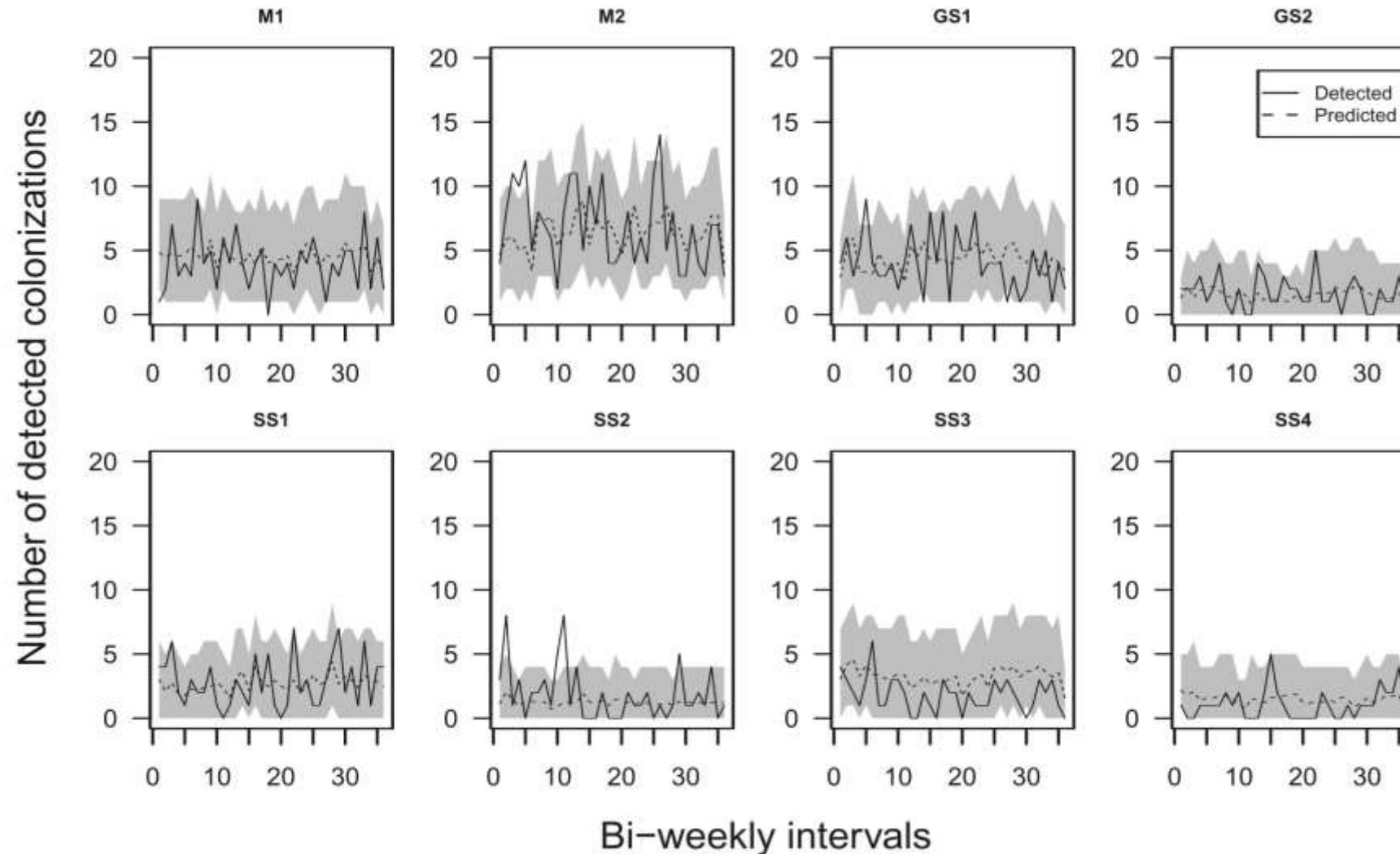
- **3 farklı model**

- Tam model  $\lambda(t) = \beta_0 + \beta_1 C(t) + \beta_2 Q(t)$
- Çevresel bulaş olmayan model  $\beta_0 = 0$
- Doğrusal olmayan model  $\lambda(t) = \beta_0 + \beta_1 \chi_{\{C(t) > 0\}} + \beta_2 \chi_{\{Q(t) > 0\}}$

- Hangi model başarılı?  $DIC_6 = -4E_{\theta,c}[\log \pi(y, c|\theta)] + 2E_c[\log \pi(y, c|\hat{\theta}(y))| y, \hat{\theta}(y)]$



# Stokastik VRE Bulaş Modeli



# Stokastik VRE Bulaş Modeli

- VRE kolonize hastaların yarısı tanı almamış

$$\lambda(t) = \beta_0 + \beta_1 C(t) + \beta_2 Q(t)$$

- $\beta_0$ ,  $\beta_1$  ve  $\beta_2$ 'den 2-3 kat daha yüksek
  - Bazal mikroorganizma yükü
- İzolasyon yöntemleri etkisiz
  - İzolasyon önlemleri yayılımı değiştirmiyor

**Table 3.** Observed and predicted monthly VRE prevalence.

Ward	Observed mean (SD)	Predicted median (SD)
M1	14.8 % (2.9%)	23.3% (3.7 %)
M2	28.6 % (5.2%)	41.3% (5.0 %)
GS1	18.2 % (2.8%)	22.8% (4.1 %)
GS2	9.9 % (2.9%)	15.6% (4.0 %)
SS1	18.9 % (7.6%)	26.4% (8.6 %)
SS2	11.4 % (6.5%)	16.9% (5.5 %)
SS3	9.0 % (3.1%)	16.7% (2.8 %)
SS4	4.5 % (3.0%)	6.9% (4.7 %)

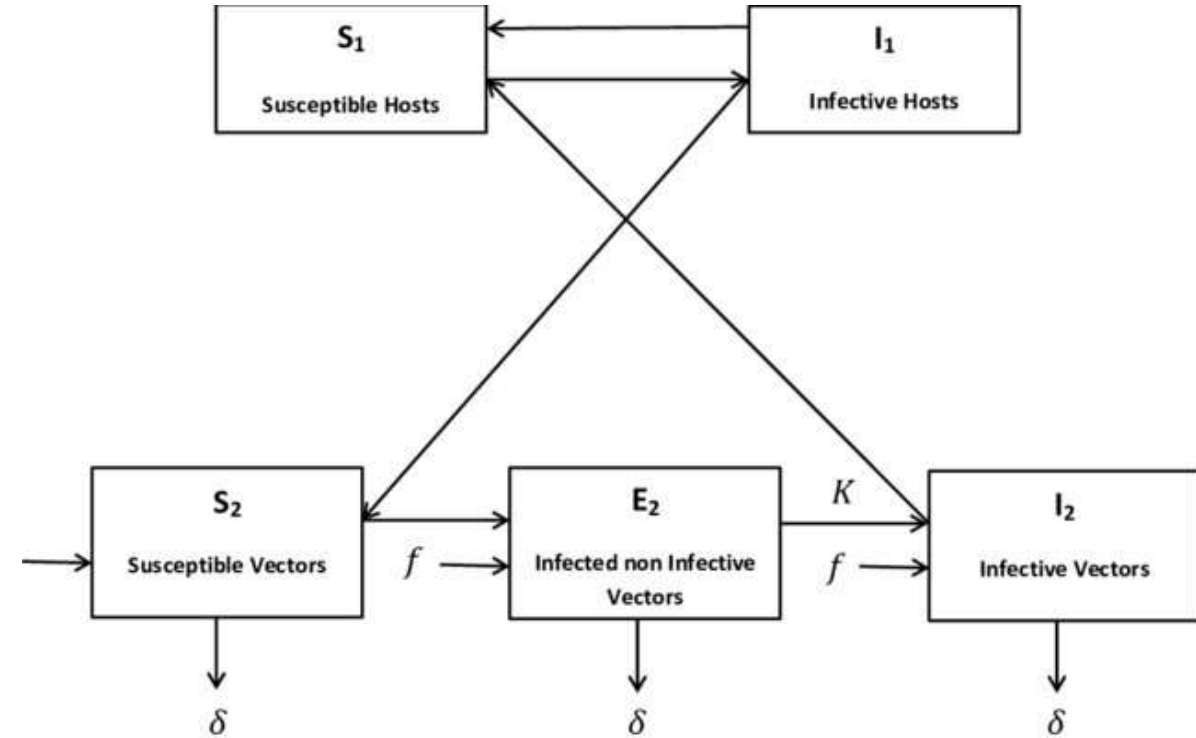
**Table 4.** DIC values.

	Full model	No-background	Non-linear
M1	1696.88	<b>1688.15</b>	1716.30
M2	1990.56	<b>1927.34</b>	2104.64
GS1	1817.78	<b>1815.50</b>	1831.92
GS2	1260.86	<b>1196.64</b>	1343.36
SS1	948.46	955.94	<b>939.00</b>
SS2	1186.40	1193.44	<b>1171.1</b>
SS3	1498.58	1499.42	<b>1460.34</b>
SS4	417.64	567.82	<b>356.66</b>

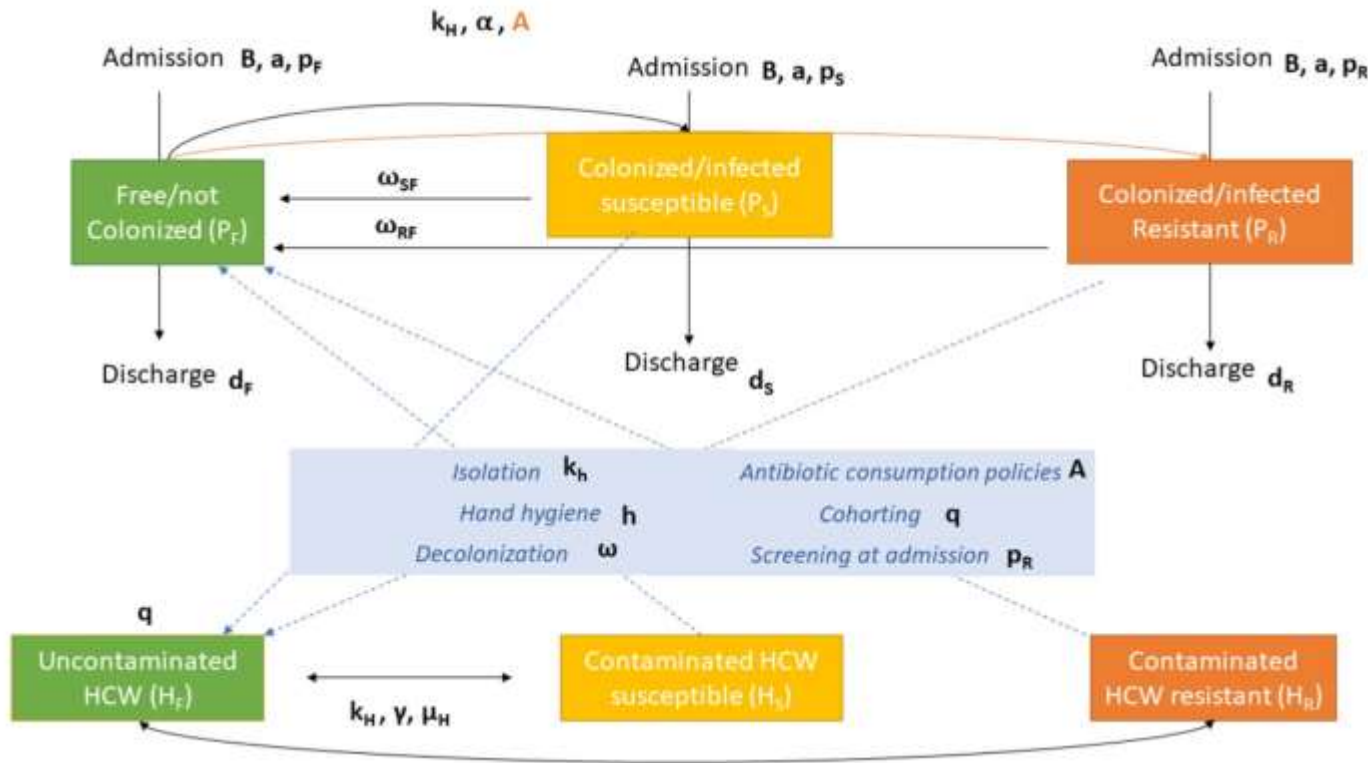
Note: Bold values indicate the preferred model.

- Çok ilaca dirençli bakterilerin prevalansını azaltmada kullanılan AMS stratejilerinin potansiyel etkilerinin tahmini

- Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*
- Model parametreleri → Literatür derlemesi
- Vektör-kaynaklı hastalık modeli --> Ross-MacDonald
- 1500 hastalık bir hastanede validasyon
  - Model parametrelerine ince ayar
- Farklı senaryolar



# Matematik Modelleme



$$\begin{aligned} \delta P_F &= -K_H \alpha A H_R P_F - K_H \alpha H_S P_F - d_{mean} P_F + a P_F + \omega_{RF} P_R + \omega_{SF} P_S \\ \delta P_S &= K_H \alpha H_S P_F - d_{mean} P_S + a P_S - \omega_{SF} P_S \\ \delta P_R &= K_H \alpha A H_R P_F - d_{mean} P_R + a P_R - \omega_{RF} P_R \\ \delta H_F &= -K_H \gamma (1 - h) H_F (P_S + P_R) + K_H h (H_S + H_R) (P_F + P_S + P_R) + \mu_H (H_S + H_R) \\ \delta H_S &= K_H \gamma (1 - h) H_F P_S - K_H h H_S (P_F + P_S + P_R) - \mu_H H_S \\ \delta H_R &= K_H \gamma (1 - h) H_F P_R - K_H h H_R (P_F + P_S + P_R) - \mu_H H_R \end{aligned}$$

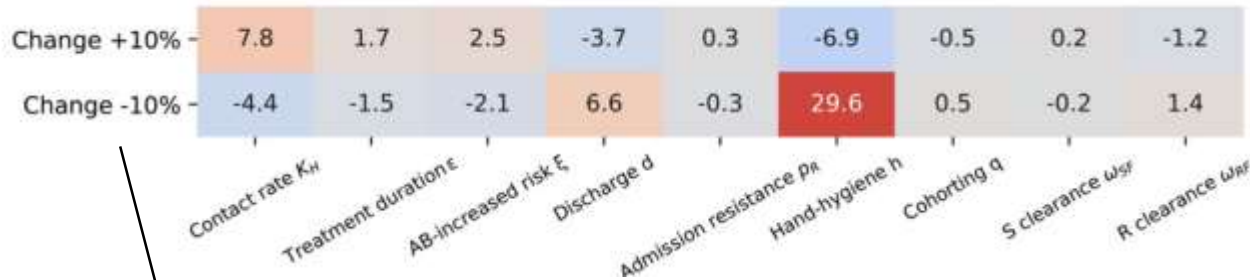
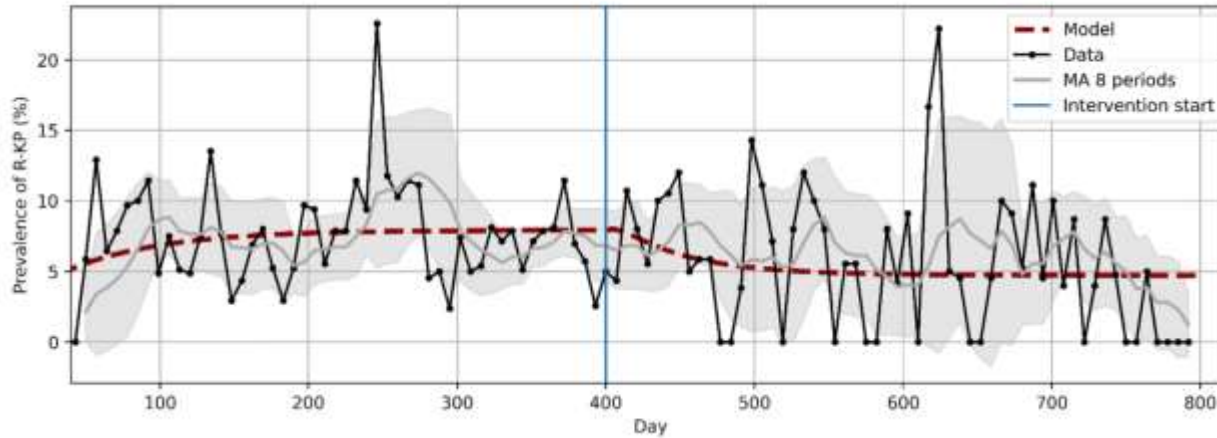
Symbol	Description	Source	Pre-intervention value	Post-intervention value
H	Number of HCWs during a time-shift	Clinical data	17	17
$K_H$	Per-capita contact rate (daily contacts per HCW per patient)	Calculated as a function of $h^{17,37}$ (see Supplementary Table S3)	$0.776 \pm 0.008$	$0.964 \pm 0.009$
h	Hand hygiene compliance	Fitted on point prevalence time series	$0.855 \pm 0.008$	$0.868 \pm 0.008$
$A(\epsilon, \xi)$	Increase in transmission probability by antibiotic consumption	Clinical data Literature <sup>16,29</sup>	1.50	1.28
$\epsilon$	Treatment duration (LOS fraction)	Clinical data	0.23	0.15
$\xi$	Increased risk of acquiring resistance due to antibiotic pressure	Literature <sup>29</sup>	3.15	2.94
d	Average discharge rate (inverse of LOS)	Clinical data	$1/10.6 \text{ days}^{-1}$	$1/9.2 \text{ days}^{-1}$
a	Admission rate (new patients per day)	Clinical data	3.4 per day	3.6 per day
$p_F$	PF fraction at admission	Clinical data	0.969	–
$p_S$	PS fraction at admission	Clinical data	0.025	–
$p_R$	PR fraction at admission	Clinical data	0.006	–
$\mu_H$	Clearance rate for HCWs (inverse of contamination)	Assuming contamination to last 1 h	$24 \text{ days}^{-1}$	–
$\gamma$	Probability of KP contamination $P \rightarrow$ HCW per single contact	Literature <sup>17</sup>	0.21	–
$\alpha$	Probability of KP transmission $HCW \rightarrow P$ per single contact	Literature <sup>21</sup>	0.45	–
q	Fraction of HCWs allocated to cohorting	Fitted on point prevalence time series	$0.10 \pm 0.07$	$0.10 \pm 0.07$
$\omega_{RF}$	Decolonization rate of PR (inverse of colonization duration)	Literature <sup>18</sup>	$1 \text{ month}^{-1}$	–
$\omega_{SF}$	Decolonization rate of PS (inverse of colonization duration)	Literature <sup>18</sup>	$1 \text{ month}^{-1}$	–



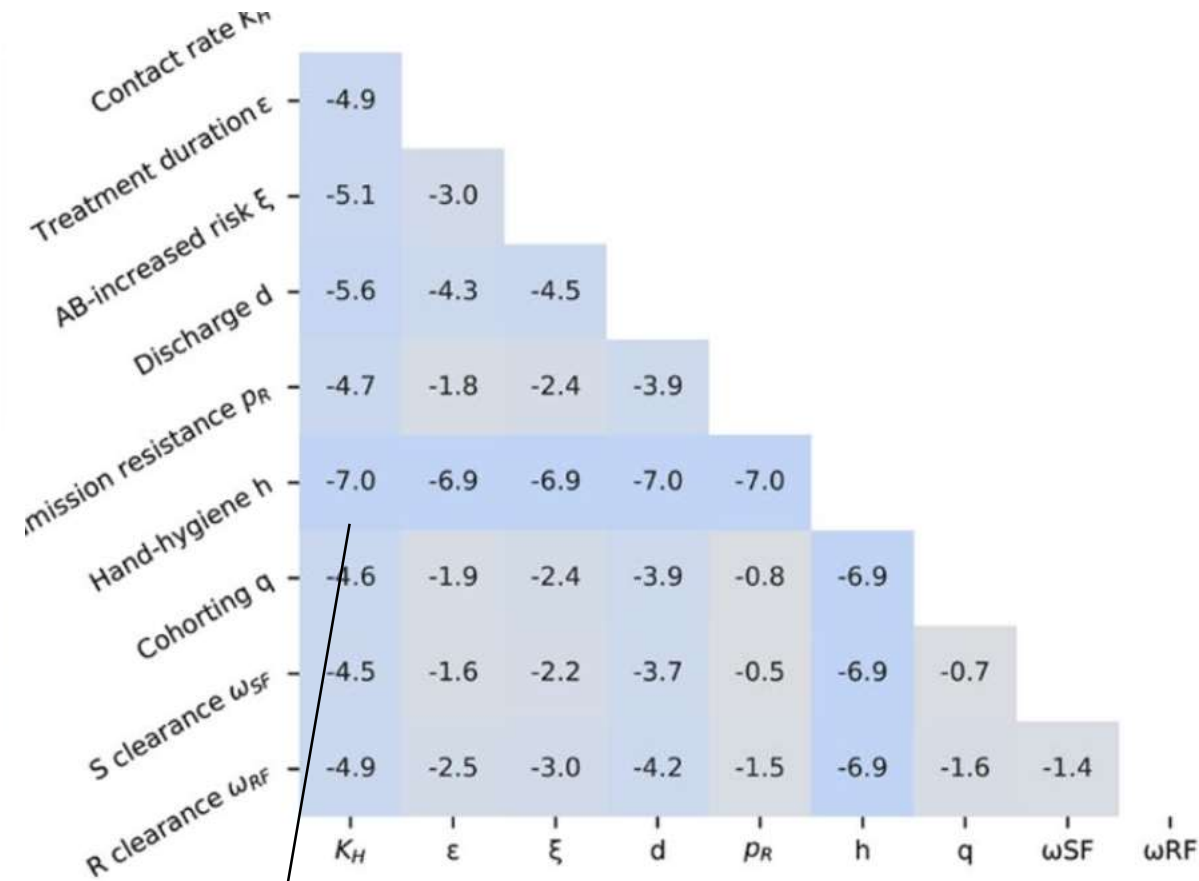
# Matematik Modelleme



European Clinical Research Alliance on Infectious Diseases



El yıkama %10 azalırrsa KRKP %30 artıyor

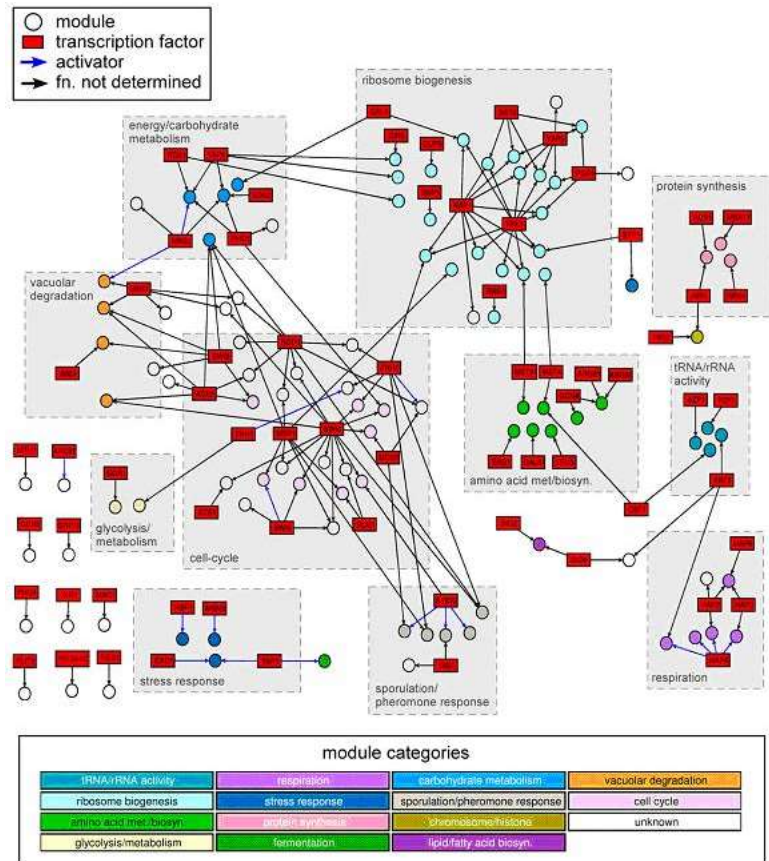


El yıkama %10 artarsa KRKP %7 azalıyor

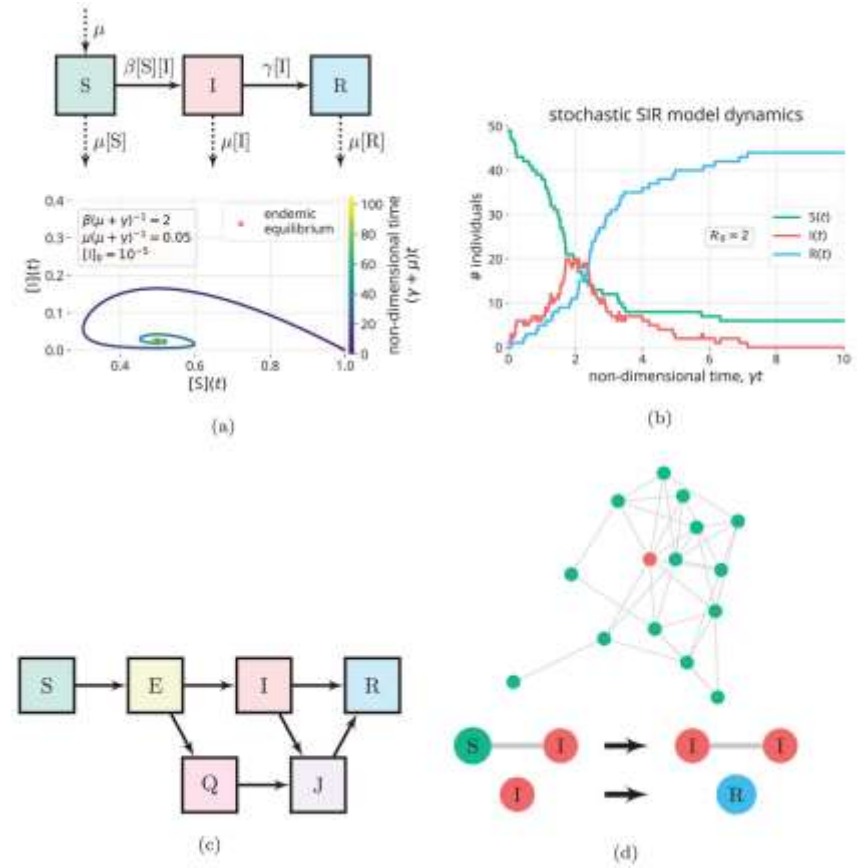
- **Kısıtlılıklar**

- Çevresel kontaminasyon ve kişiden kişiye geçiş modellenmedi
- Validasyon tek merkezde yapıldı → Epidemide model nasıl çalışacak?
- Tüm hastalar tarandı → Gerçek hayattaki yaklaşımlar farklı
  
- Farklı servislerde denenmeli
- Kolonize / Enfekte hastalar ayrılmalı
- Servisler arası geçiş ve maliyet analizleri modele entegre edilmeli

# Sistem Biyolojisi Modelleri

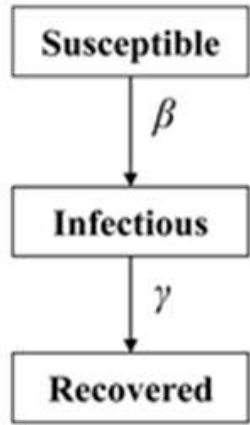


# Epidemiyolojik Modeller





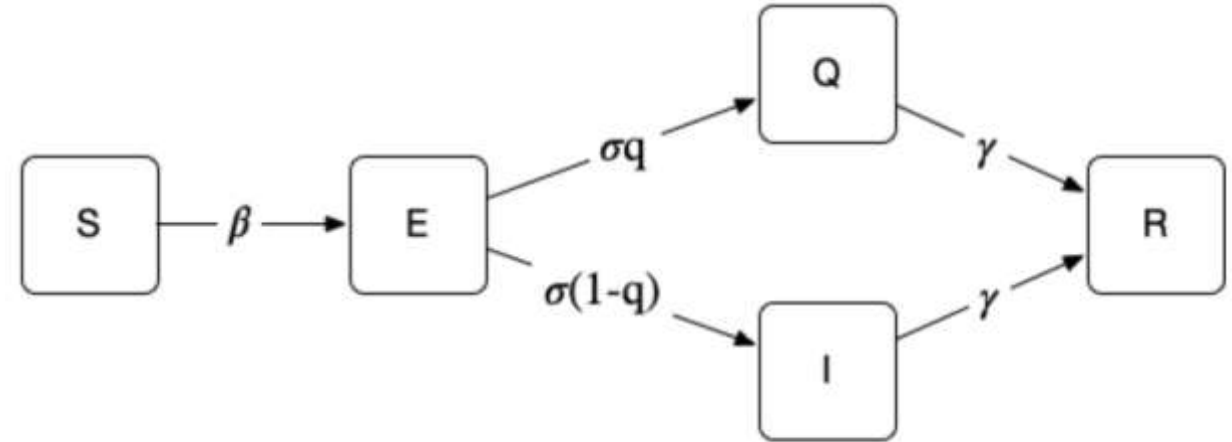
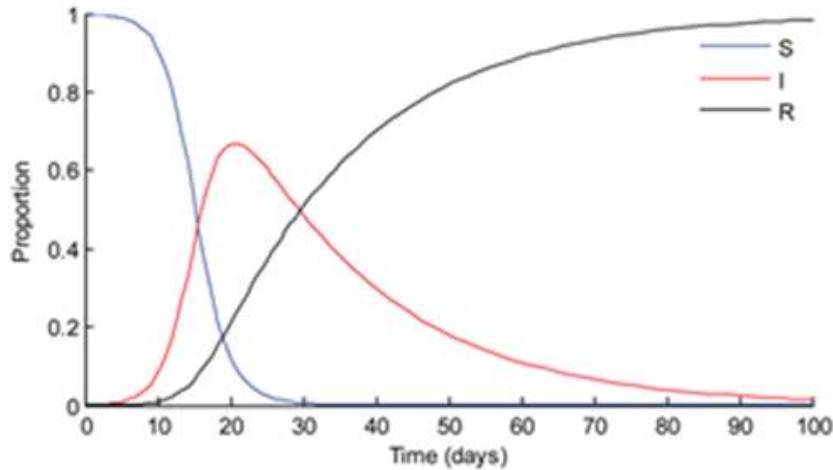
# Matematik Modelleme



$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I$$



$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta SI - \sigma E$$

$$\frac{dQ}{dt} = q\sigma E - \gamma Q$$

$$\frac{dI}{dt} = (1 - q)\sigma E - \gamma I$$

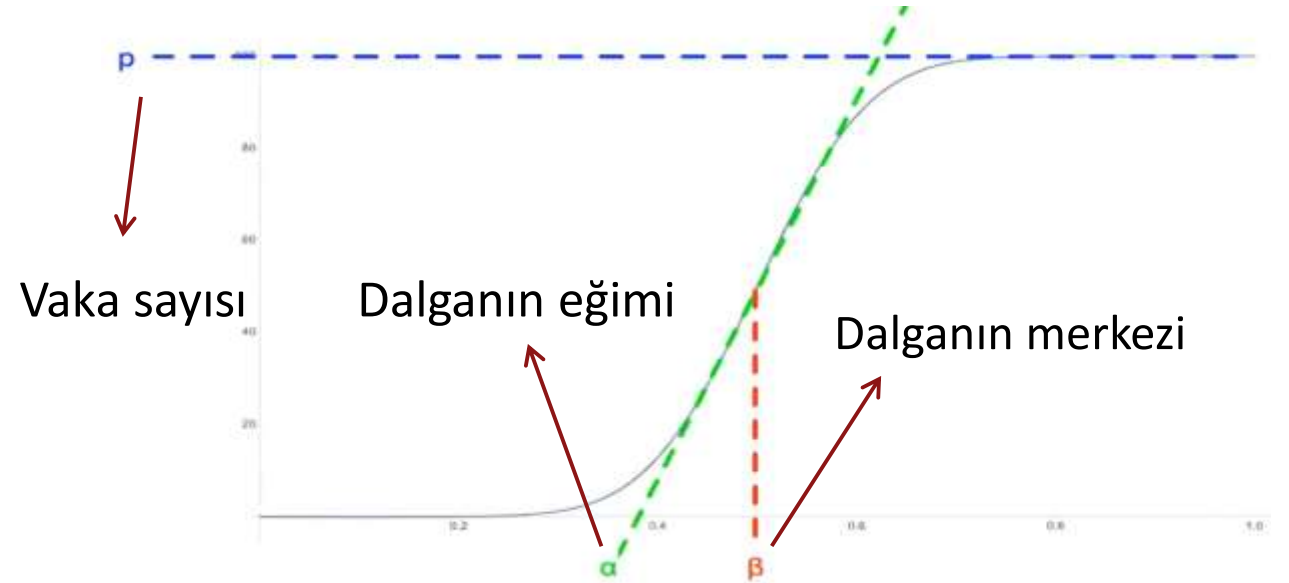
$$\frac{dR}{dt} = \gamma I + \gamma Q$$

# Matematik Modelleme

- Zorluklar

- Gerçekten ne kadar insan enfekte?
- Bulaş ve iyileşme oranları net olarak bilinmiyor
- Ne kadar kişi izolasyon kurallarına uyuyor?
- İmmünite kalıcı mı?

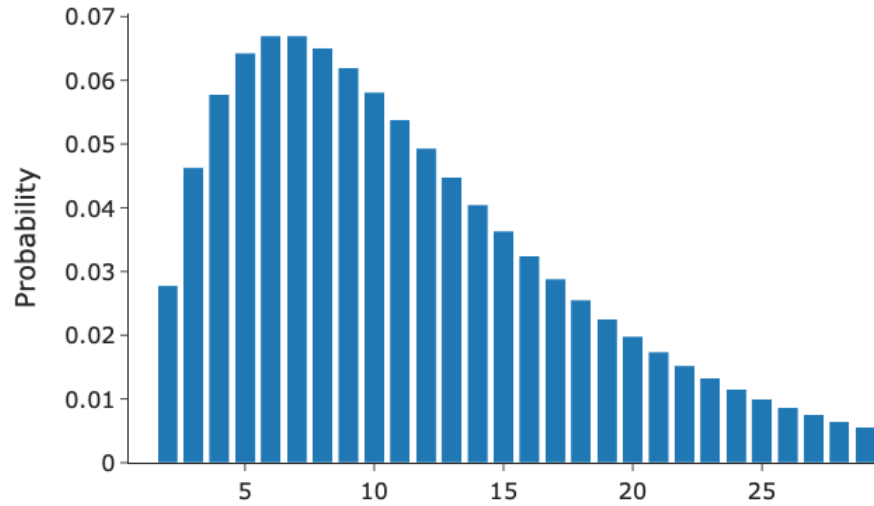
- IHME modeli



$$\frac{p}{2} \left( 1 + \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^{\alpha(t-\beta)} e^{-t^2} dt \right)$$

# Matematik Modelleme

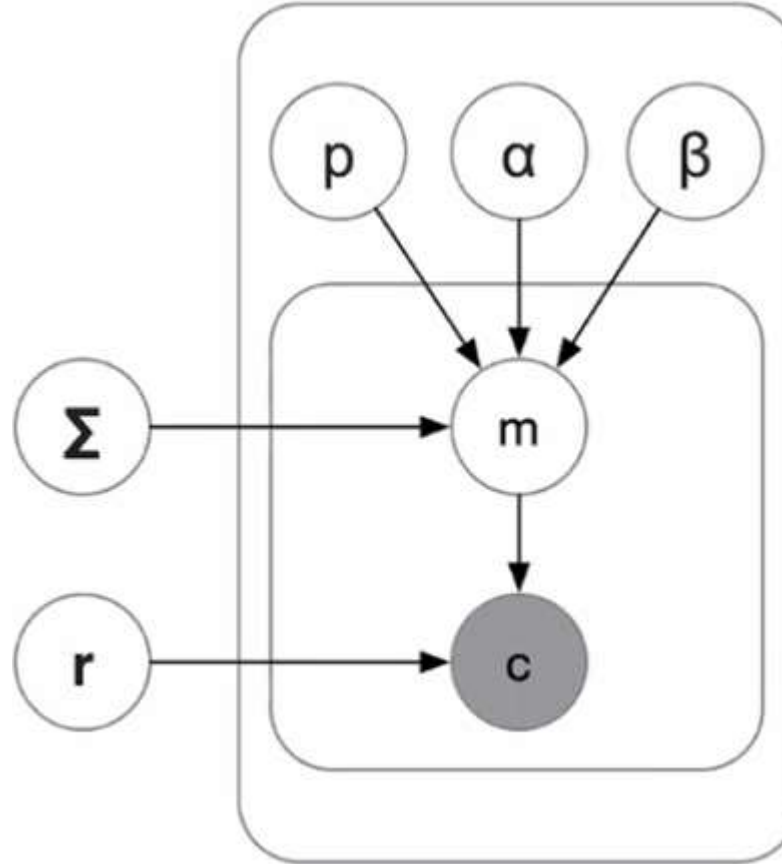
Negative Binomial Distribution



$$c_{l,t} \sim NB(m_{l,t}, r)$$

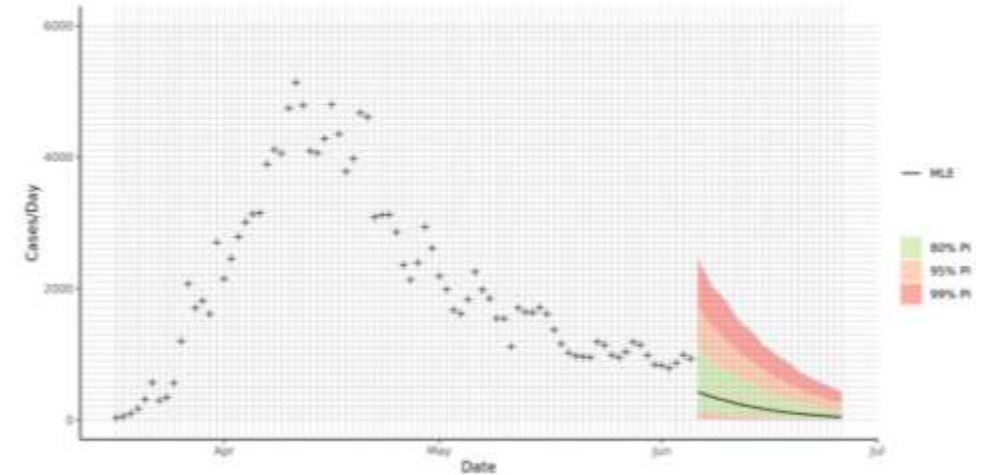
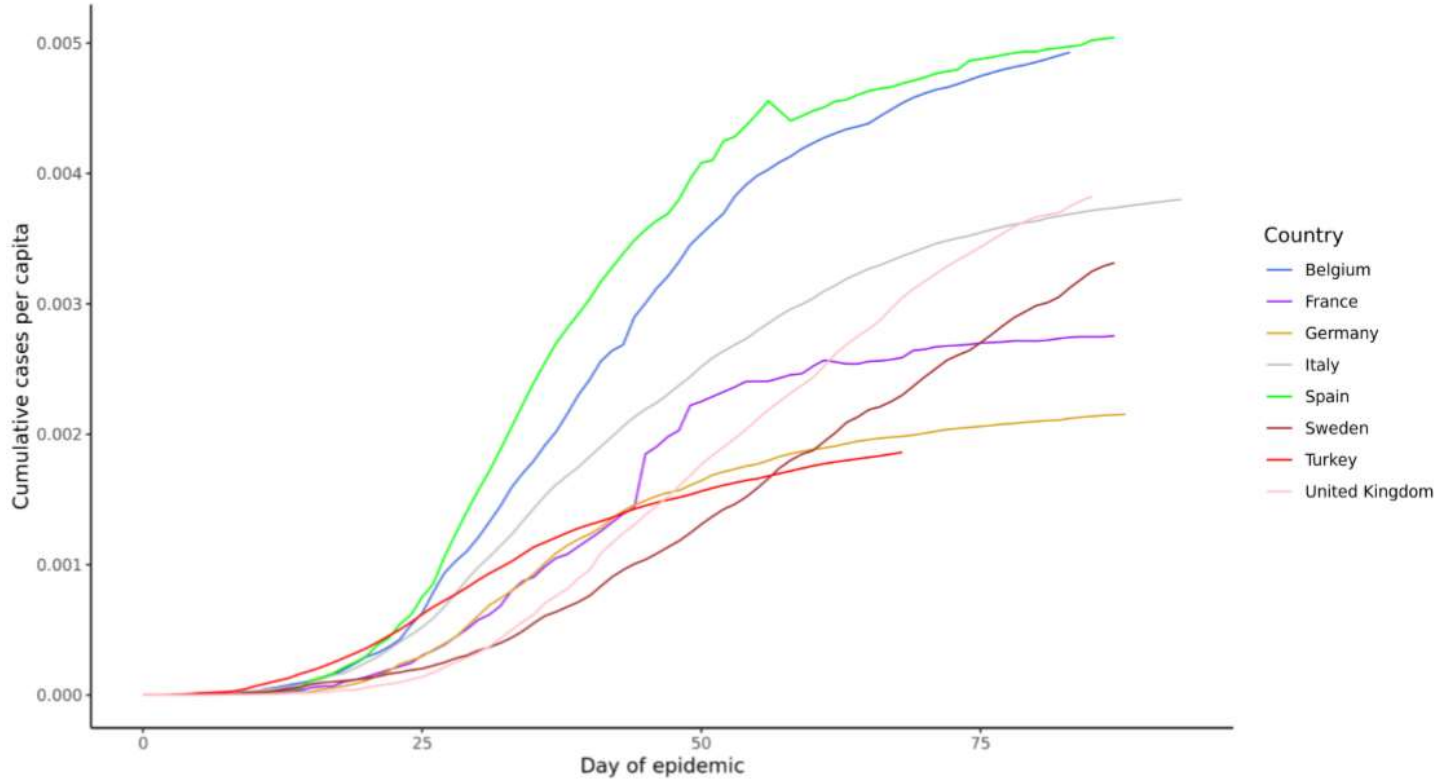
$$m_{l,t} = \frac{\alpha_l p_l}{N_l \sqrt{\pi}} e^{-\alpha_l^2 (t - \beta_l)^2} + \epsilon$$

$$\epsilon \sim N(0, \Sigma)$$

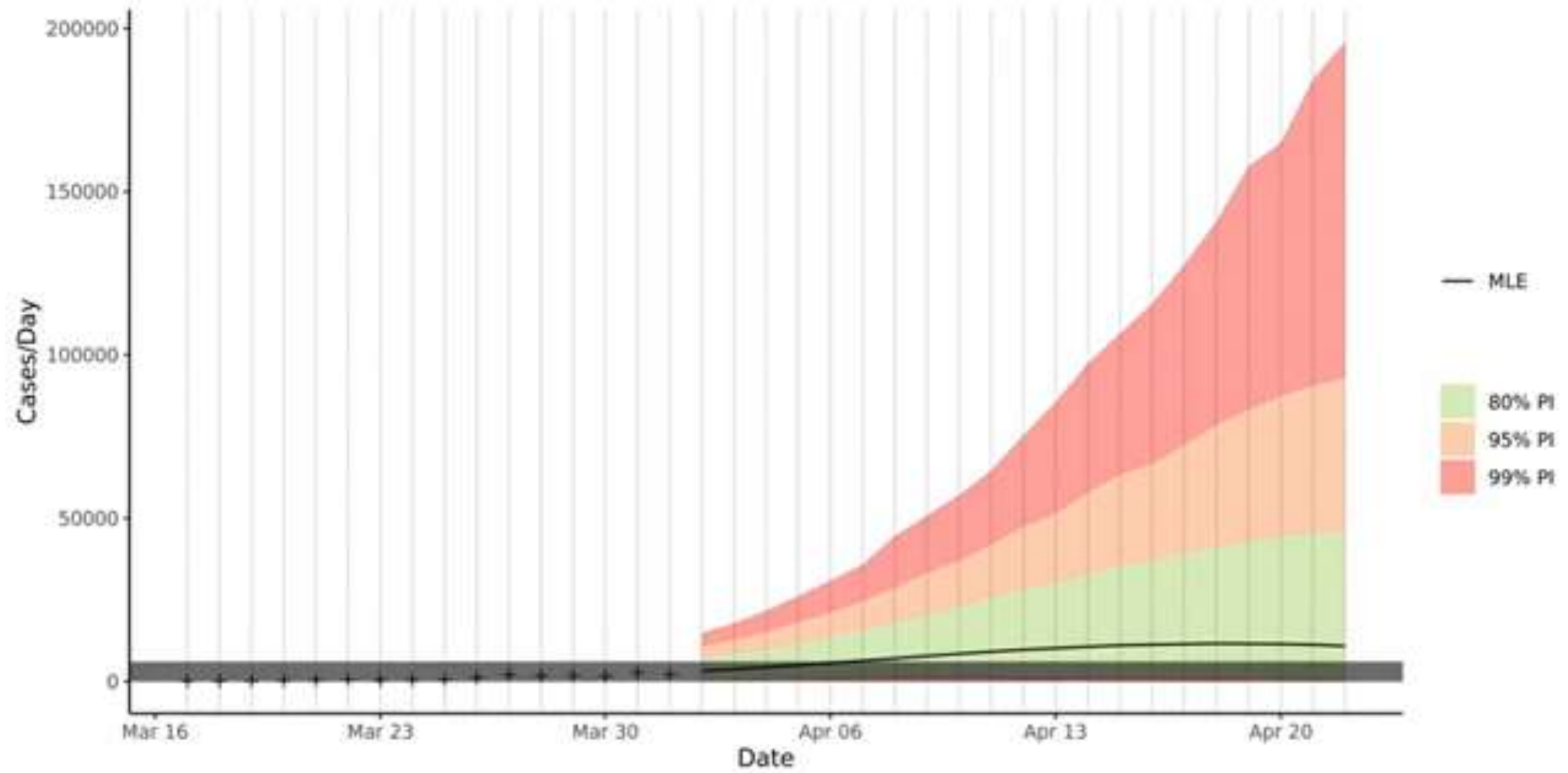


- MCMC
  - Stan package
- 12 MCMC chains (for each day)
  - 2000 burn-in iterations
  - 5000 sampling iterations in each chain.

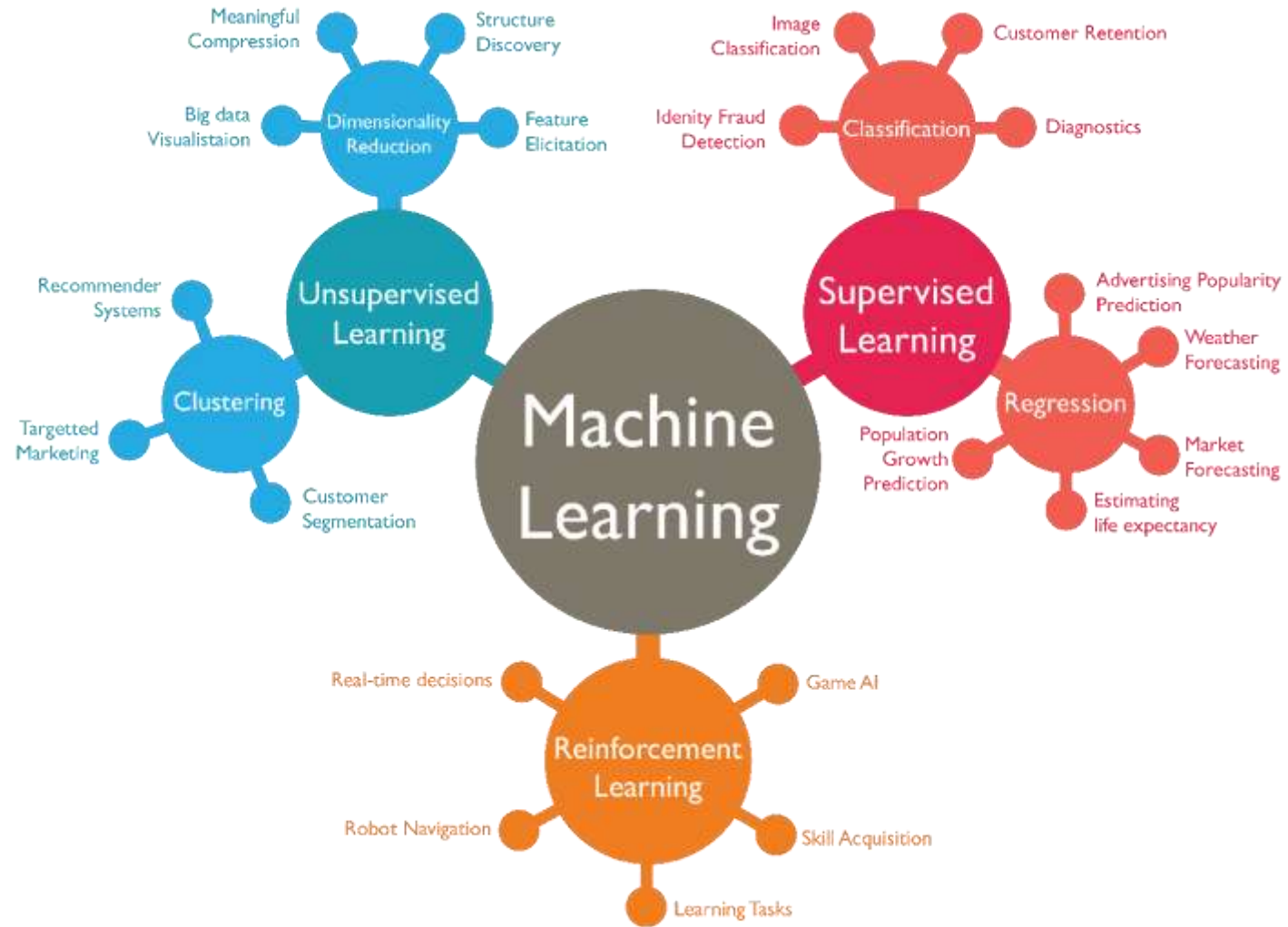
# Matematik Modelleme



# Matematik Modelleme

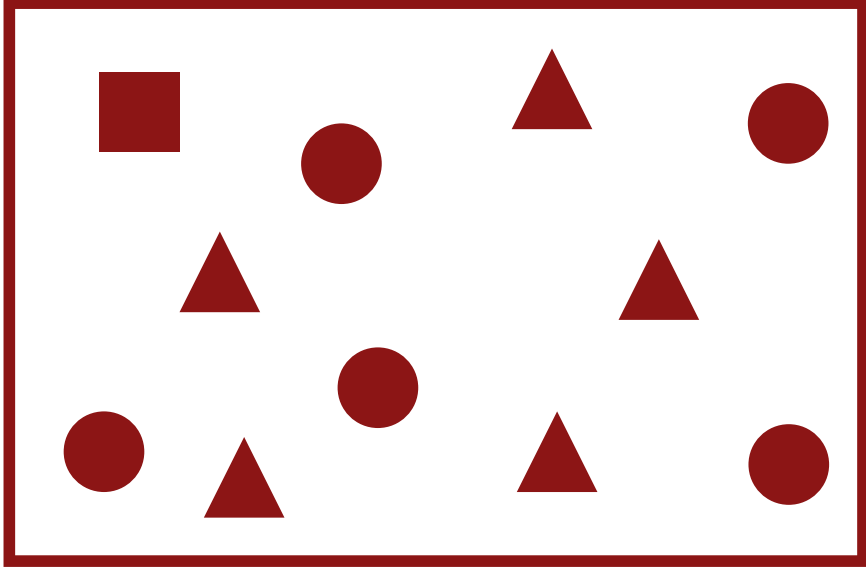


# Yapay Zeka

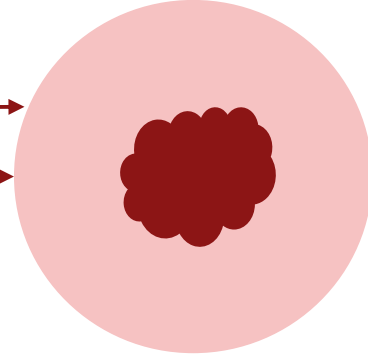


# Yapay Zeka

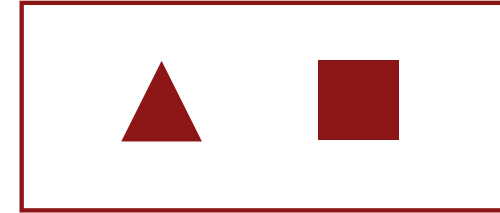
Eđitim Seti



● Daire    ▲ Üçgen    ■ Kare



Tahmin

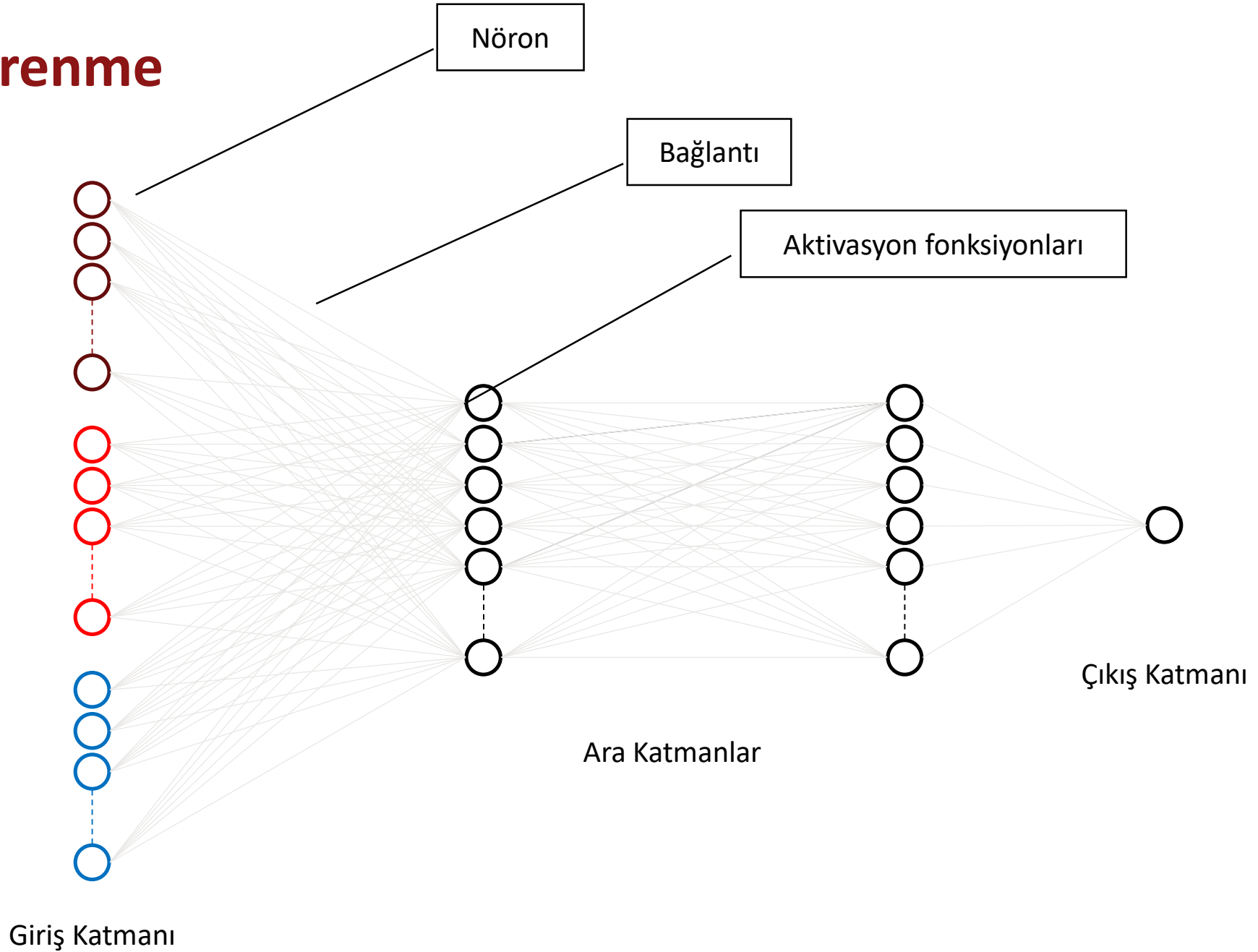


Test Seti

Üçgen

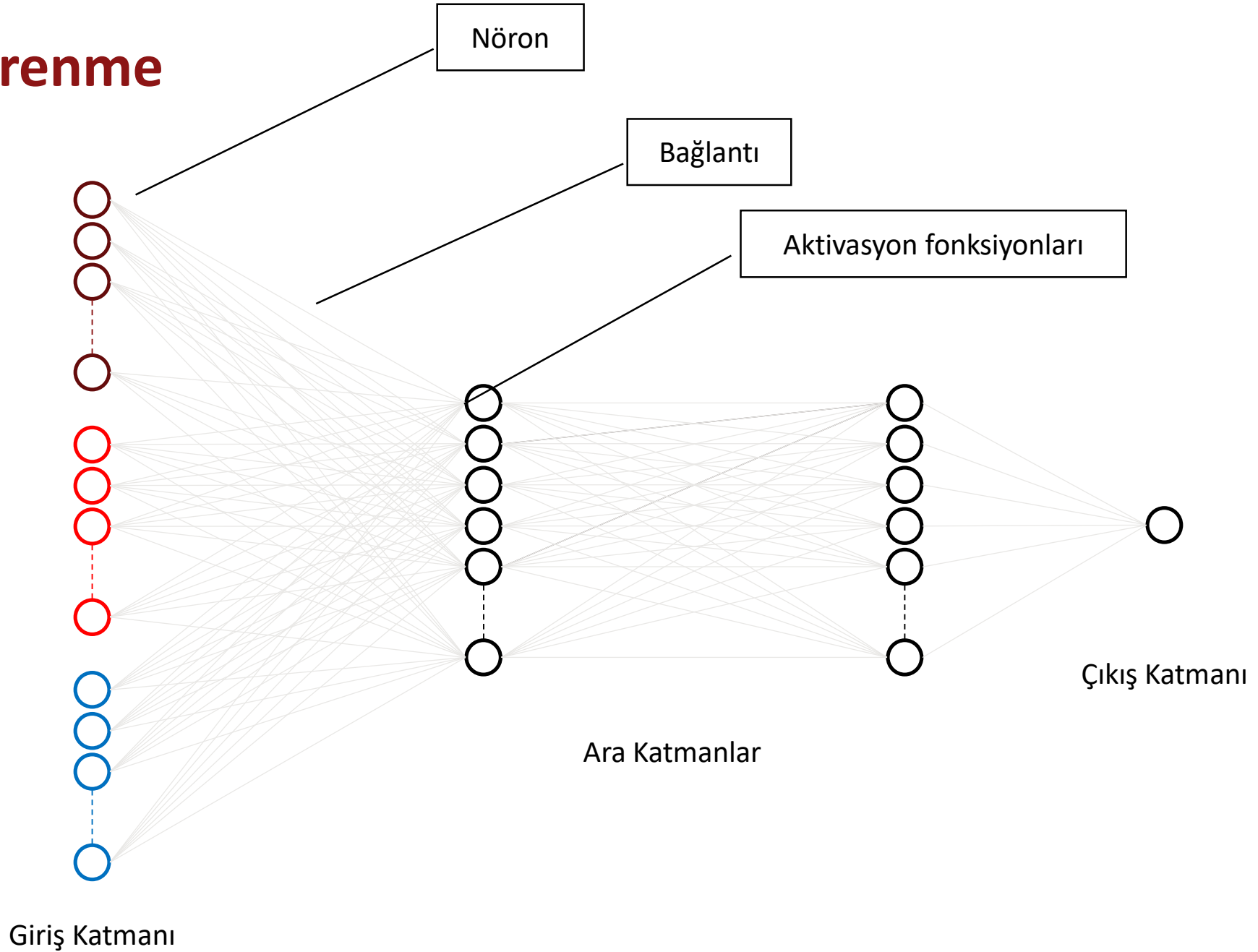
Kare

# Derin Öğrenme





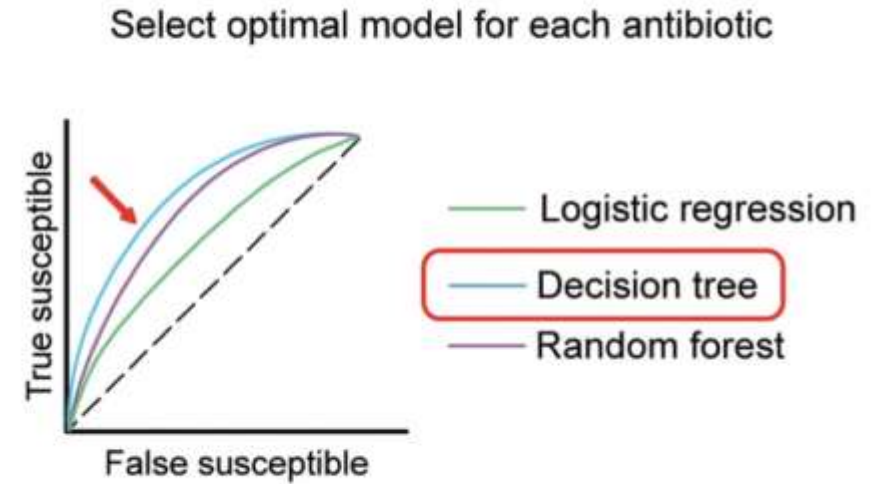
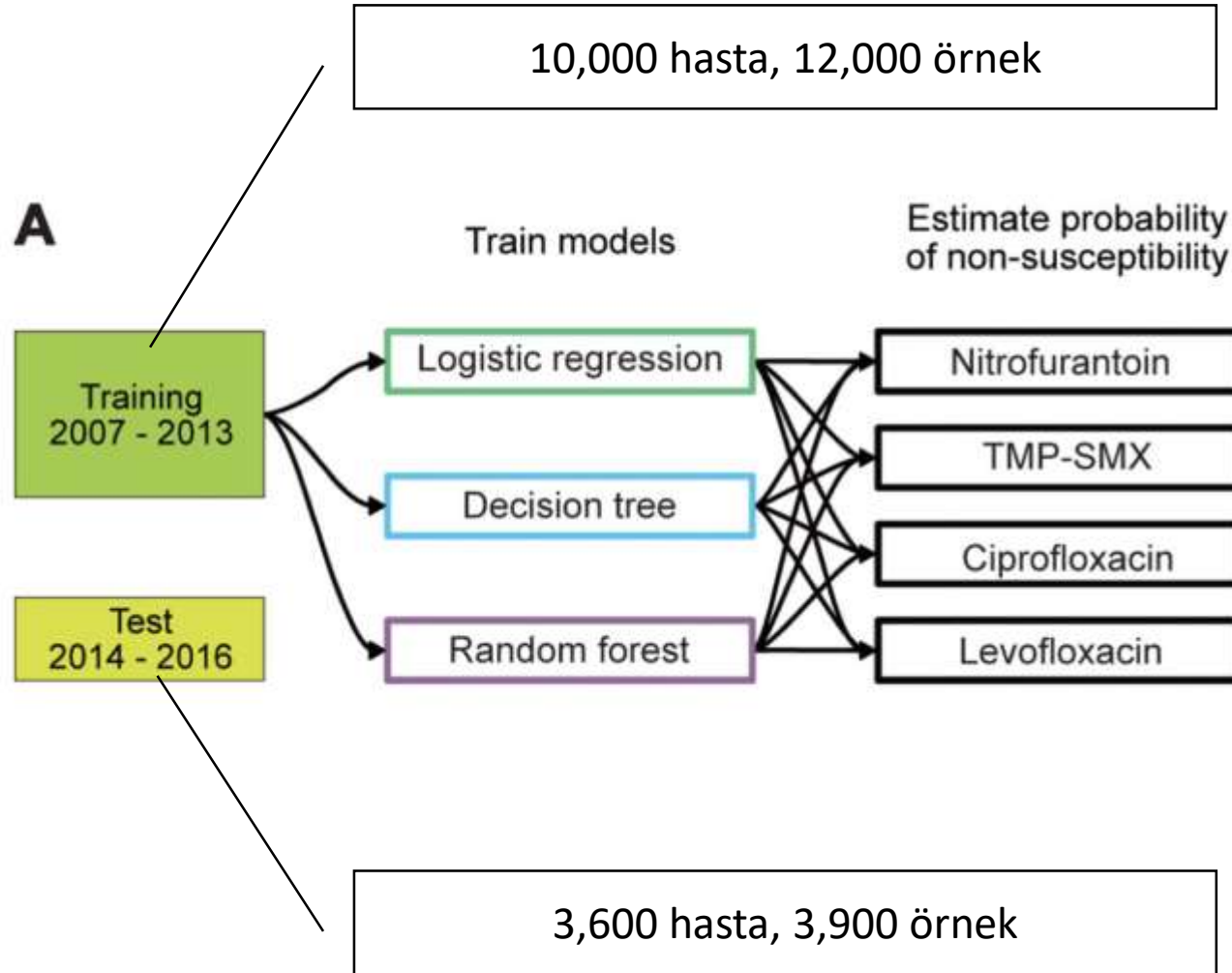
# Derin Öğrenme



# Yapay Zeka

Uygulamalar	Avantajlar
Antimikrobiyal peptidler	Direnç gelişme ihtimali düşük Çoklu etkinlik mekanizmaları Görece kolay sentez
Yeni antibiyotikler	Hedefe yönelik biyoaktivite Hızlı üretim Maliyet-etkin
Uygun antibiyotik reçetesi yazılması	Klinisyen dostu
Antibiyotik direnç tahmini	Genomik – Fenotipik ilişki Mortaliteye doğrudan etkili
Ağır enfeksiyon tahmini	

# Yapay Zeka



Feature vektör: Demografi, antibiyogram, antibiyotik maruziyeti, komorbiditeler, laboratuvar, invazif işlemler, **populasyondaki son 90 gündeki direnç oranı, hastane genelindeki antibiyotik kullanımı**

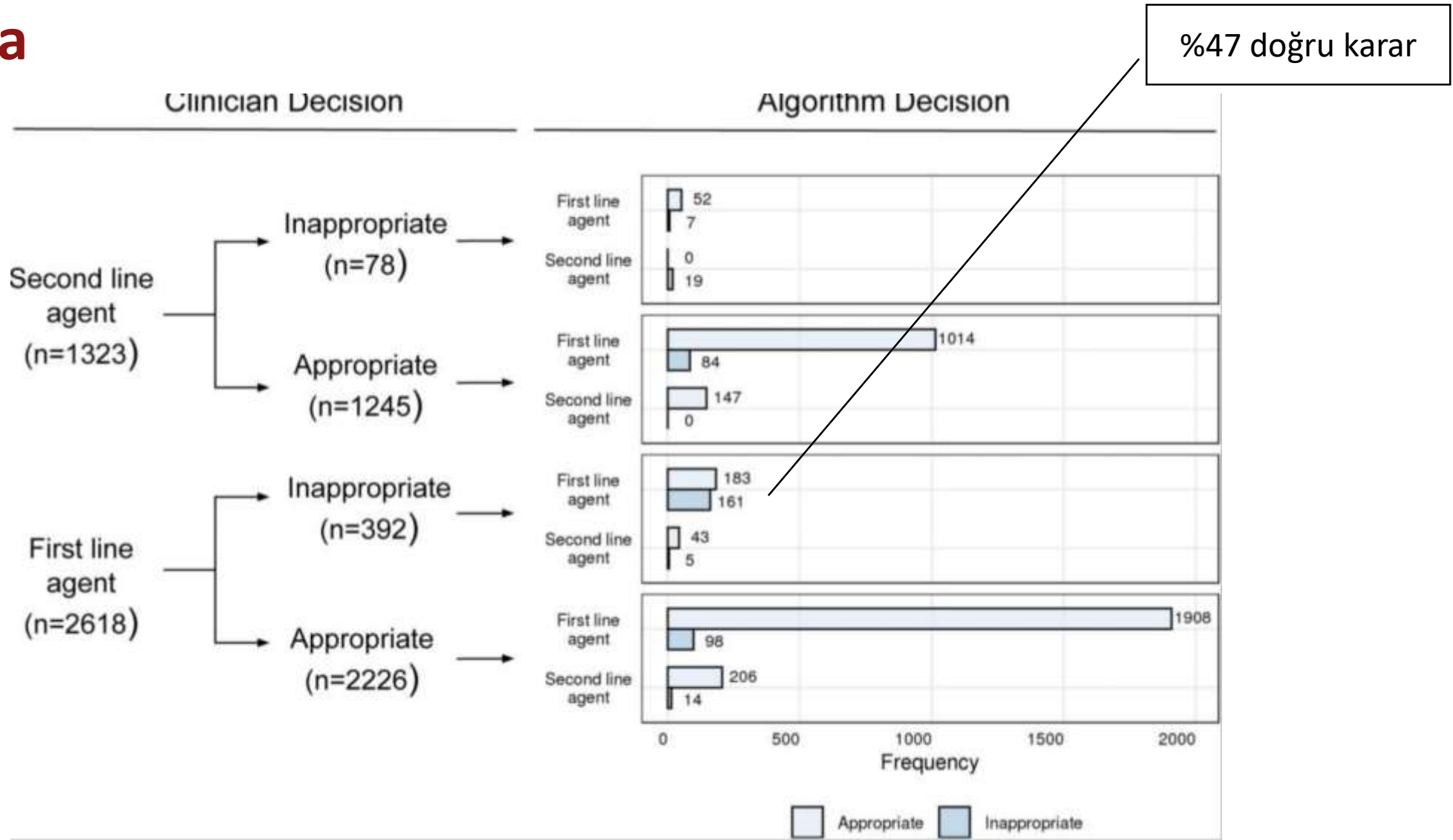
# Yapay Zeka

Drug <sup>b</sup>	AUROC (95% CI) <sup>a</sup>	
	Full test cohort	Prior antibiotic resistance or exposure
Nitrofurantoin	0.56 (0.53, 0.59)	0.61 (0.55, 0.66)
TMP-SMX	0.59 (0.57, 0.62)	0.67 (0.64, 0.71)
Ciprofloxacin	0.64 (0.60, 0.68)	0.76 (0.71, 0.80)
Levofloxacin	0.64 (0.60, 0.68)	0.77 (0.71, 0.82)

%67 azalma

	% (95% CI) <sup>a</sup>		
	Algorithm	Clinicians	Best-case guidelines
Use of second-line therapy <sup>b</sup>			
Recommendation cohort <sup>c</sup> (n=3911)	10.8 (9.8–11.8)	33.5 (32.1–35.0)	9.5 (8.6–10.4)
Full cohort <sup>d</sup> (n= 3941)	11.0 (10.0–12.0)	33.6 (32.1 – 35.0)	9.7 (8.8–10.7)
Use of inappropriate antibiotic treatment			
Recommendation cohort <sup>c</sup> (n= 3911)	9.7 (8.8–10.6)	11.8 (10.8–12.8)	10.6 (9.6–11.5)
Full cohort <sup>d</sup> (n= 3941)	9.8 (8.9–10.8)	11.9 (10.9 – 12.9)	10.7 (9.7–11.7)

# Yapay Zeka



**Table 1.** Performance of machine learning across different studies in predicting antibiotic susceptibility patterns.

Authors	Year of Publication	Medical Setting	Geographical Setting	Input Data	ML Algorithms	Performance Evaluation	Bacterial Species
Goodman et al. [27]	2016	Hospital admissions	USA	Blood cultures/AST	Recursive partitioning, DT	PPV 0.908-NPV 0.919	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>
Vazquez-Guillamet et al. [29]	2017	Hospital admissions	USA	EHR data/Blood cultures/AST	Recursive partitioning, DT	AUC 0.61–0.80	GNB
Sousa et al. [28]	2019	Hospital admissions	Spain	Clinical/demographic data/Blood cultures/AST	DT	AUC 0.76	BL-GNB
Moran et al. [20]	2020	Hospital admissions and primary care	UK	Blood/urine cultures	XGBoost	AUC 0.70	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Feretzakis et al. [33]	2020	Medical wards	Greece	Demographics/Cultures/AST/Bacterial Gram stain/Type of sample	MLR	AUC 0.758	All isolated bacterial species
Feretzakis et al. [34]	2020	Intensive Care Unit	Greece	Demographics/Cultures/AST/Bacterial Gram stain/Type of sample	LR, RF, k-NN, J48, MLP	AUC 0.726	All isolated bacterial species
Feretzakis et al. [35]	2021	Intensive Care Unit	Greece	Demographics/Cultures/AST/Bacterial Gram stain/Type of sample	JRip, RF, MLP, Class. Regr, REPTree	F-measure 0.884, AUC 0.933	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Martínez-Agüero et al. [36]	2019	Intensive Care Unit	Spain	Demographics/Clinical data/Type of sample/Cultures/AST	LR, k-NN, DT, RF, MLP	Accuracy for quinolone resistance 88.1 ± 1.6	<i>Pseudomonas</i> , <i>Stenotrophomonas</i> , <i>Enterococcus</i>
McGuire et al. [5]	2021	Hospital admissions	USA	Demographic, medication, vital sign, laboratory, billing code, procedure, culture, and sensitivity data (67 features)	XGBoost	AUC 0.846	Bacterial isolates with CR
Pascual-Sánchez et al. [32]	2021	Intensive Care Unit	Spain	EHR data	LR, DT, RF, XGBoost, MLP	AUC 0.76	MDR bacteria
García-Vidal et al. [31]	2021	FN Hematological Patients	Spain	EHR data	RF, GBM, XGBoost, GLM	AUC 0.79	MDR- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> / ESBL-E
Henderson et al. [30]	2022	HIV patients	USA	EHR data	PLR, naïve Bayes, gradient boosting, SVM, RF	AUC 0.70	MDR-E

# Yapay Zeka

- **Zorluklar**
  - Çok miktarda veri gerekli → Retrospektif vs. prospektif çalışmalar
  - Randomize kontrollü çalışmalar tıpta altın standart
  - Çoğu ML çalışmasında klinik veriler yetersiz
  - ML çalışmalarında kullanılan metriklerin klinik anlamı net değil
    - Duyarlılık, özgüllük, AUROC
    - F1 skoru, *cosine similarty*
  - Modeller nasıl çalışıyor? → *Non-interpretability*
  - Yeni popülasyonlara genellemede zorluklar
    - Validasyon kohortlarının olmaması
  - Farklı modalitelerdeki verilerin birleştirilmesinde teknik zorluklar



Hypothesis-driven research

THE LANCET



Data-driven research

IEEE *Xplore*<sup>®</sup>



THE LANCET  
Digital Health



NEJM  
AI



**Teşekkürler..**