

İlaç - İlaç Etkileşimi Tahmini için Konvolüsyonel Sinir Ağı Tabanlı Yeni Bir Yaklaşım

Ramazan Özgür DOĞAN¹, Hülya DOĞAN², Feride Sena SEZEN³

¹Gümüşhane Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Yazılım Mühendisliği Bölümü, 29200, Gümüşhane, Türkiye

²Karadeniz Teknik Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Yazılım Mühendisliği Bölümü, 61080, Trabzon, Türkiye

³Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, 61080, Trabzon, Türkiye

(Alınış / Received: 04.10.2022, Kabul / Accepted: 19.01.2023, Online Yayınlanma / Published Online: 25.04.2023)

Anahtar Kelimeler

İlaç - ilaç etkileşimi,
Konvolüsyonel sinir ağları,
Derin öğrenme

Öz: Aynı anda birden fazla ilaç kullanımında özellikle son yıllarda büyük artış görülmektedir. Bu durum ilaçlar arası reaksiyon olarak tanımlanan ilaç - ilaç etkileşimlerine yol açabilmektedir. Hastalarda oluşabilecek olumsuz durumların engellenmesi için ilaçlar arasındaki etkileşimlerin tahmin edilmesi gerekmektedir. İlaç - ilaç etkileşimlerinin tahmini genelde deneyler ile gerçekleştirmekte ve yoğun iş yükü gerektirmektedir. Klinisyenlerin daha doğru kararlar alması ve uygun tedavi programları oluşturması için literatürde otomatik ilaç - ilaç etkileşimi tahmini gerçekleştiren yaklaşımlar sıklıkla gerçekleştirilmiştir. Literatürde ilaç - ilaç etkileşimi tahmini için birçok çalışma geliştirilmesine rağmen, bu alanda hala belirgin kısıtlamalar mevcuttur. İlaç - ilaç etkileşimi tahmini alanında karşılaşılan kısıtlamaları minimize etmek amacıyla bu çalışmada ilaçların yapısal özellikleri kullanılarak literatürdeki çalışmalardan daha gelişmiş konvolüsyon sinir ağı modeli önerilmektedir. Önerilen yaklaşım, özellik çıkarma ve konvolüsyon sinir ağı modelinin tasarımı olmak üzere iki ana aşamada gerçekleştirilmektedir. Çalışmada kullanılan performans değerlendirme prosedürleri açısından, önerilen yaklaşımın başarısının ilaç - ilaç etkileşimi tahmini için tatmin edici olduğu açıkça görülmektedir.

A Novel Convolutional Neural Network-based Approach for Prediction of Drug - Drug Interaction

Keywords

Drug - drug interaction,
Convolutional neural
network,
Deep learning

Abstract: There has been a significant increase in the use of more than one drug, especially in recent years. Concomitant use of medications by a patient can lead to drug-drug interactions, which are defined as drug-to-drug reactions. In order to prevent adverse situations, it is necessary to predict the interactions that may occur between drugs. The prediction of drug-drug interactions is usually carried out with experiments and requires an intense workload. In order for clinicians to make more accurate decisions and create appropriate treatment programs, approaches that perform automatic prediction of drug-drug interaction have been frequently used in the literature. Although many studies have been developed in the literature for prediction of drug-drug interaction, there are still significant limitations in this area. In order to minimize the limitations encountered in prediction of drug-drug interaction, this study proposes a more advanced convolution neural network model than the studies in the literature, using the properties of drugs. The proposed approach is carried out in two main stages, feature extraction and design of the convolutional neural network model. In terms of results obtained with performance evaluation procedures, it is clear that the success of the proposed approach is superior to other approaches for prediction of drug-drug interaction.

1. Giriş

Eş zamanlı birden fazla ilaç kullanılması özellikle yaşlı kişilerde oldukça yaygındır. İlaçlar birlikte

kullanıldıklarında birbirleriyle etkileşime girebilmektedirler. Bu durum, ilaçlar arası reaksiyonlar olarak tanımlanan ilaç - ilaç etkileşimine yol açmaktadır [1]. İlaç - ilaç

etkileşimleri sinerjistik reaksiyon, antagonistik reaksiyon ve reaksiyonun olmaması olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır [2]. Etkileşimleri bilinmeyen ilaçların birlikte kullanılması durumunda beklenmedik olumsuz durumlar oluşabilmektedir. Bu tür durumların önlenip daha etkili çözümlerin alınabilmesinde ilaç - ilaç etkileşimlerinin tahmini oldukça önemlidir. İlaç - ilaç etkileşimlerinin gerçek deneyler yoluyla belirlenmesi yoğun emek gerektirmekte ve oldukça zaman almaktadır.

1.1. Literatür Çalışmaları

İlaç - ilaç etkileşimlerinin doğru tahmini klinisyenlerin daha etkili kararlar almasına ve uygun tedavi programları oluşturmasına yardımcı olmaktadır. Bu kapsamda ilaç - ilaç etkileşimlerinin tahmininde kişiye bağlılığı, zamanı ve maliyeti azaltmak için literatürde çeşitli yöntemler geliştirilmeye başlanmıştır [3]. İlaç - ilaç etkileşiminin tahmini için önerilen literatür çalışmaları genel olarak benzerlik tabanlı, matris çarpanlarına ayırma tabanlı ve öğrenme tabanlı olmak üzere üç gruba ayrılabilirler. İlaç-ilaç etkileşimi tahmini için geliştirilen yaklaşımların detayları şu şekildedir:

A. Benzerlik tabanlı yaklaşımlar:

Bu yaklaşımlar benzer ilaçların aynı ilaçlar ile etkileşime girebileceği (A ilacı ve B ilacı, belirli bir etki oluşturmak üzere etkileşime girer ve A ilacına (veya B ilacına) benzer A ilacının, aynı etkiyi oluşturmak için B ilacı (veya A ilacı) ile etkileşime girmesi olasıdır [4]) varsayılarak geliştirilmektedirler. Bu çalışmalara örnek verecek olursak; Sridhar vd. çalışmalarında ilaçların özellikleri olarak ilişkili hedefler arasındaki ortalama maksimum benzerlikleri ve hedef genler arasındaki olası tüm ikili benzerliklerin ortalamasını kullanmış, çok sayıda ilaca dayalı benzerlikler ve bilinen etkileşimlerden oluşan bir ağdan bilinmeyen ilaç - ilaç etkileşimlerini ortaklaşa çıkarmak için olasılıksal bir yaklaşım önermişlerdir [5]. Bu çalışmada yüksek düzeyde ölçeklenebilir ve kolayca genişletilebilir olasılıksal programlama çerçevesi olan Probabilistic Soft Logic kullanılmıştır. Fokoue vd. çalışmalarında enzimler, kimyasal yapılar ve yollar gibi çeşitli ilaç özelliklerini giriş olarak alan ve çıktı olarak ilaç - ilaç etkileşimi tahminleri sağlayan bir çerçeve olan Tiresias'ı sunmuşlardır [6]. Ferdousi vd. ilaç - ilaç etkileşimi tahmini için taşıyıcı, enzim ve hedefler gibi özellikleri kullanan, ilaçların işlevsel benzerliğine dayalı hesaplama yöntemi geliştirmişlerdir [7]. Zheng vd. büyük ölçekli ilaç - ilaç etkileşimi tahminleri için ilaç özellikleri olarak kimyasal alt yapıları, hedefleri ve endikasyonları kullanan DDI - PULearn adlı yeni bir öğrenme yöntemi sunmuşlardır [8]. Bu öğrenme yöntemi benzerliğe dayalı olup özellik vektörü olarak etkileşim tüm pozitif ve negatifleri kullanmaktadır. Song vd. literatürde kullanılan benzerlik ölçütlerine ve kapsamlı eğitim veri kümelerine dayalı olarak

destek vektör makinelerini kullanarak bir makine öğrenmesi modeli geliştirmişlerdir. Kullanılan benzerlik ölçütleri, 2B moleküler yapı benzerliği, 3B farmakoforik benzerlik, etkileşim profili parmak izi benzerliği, hedef benzerliğini içermektedir [9]. İbrahim vd. ilaç - ilaç etkileşimlerini yüksek hassasiyetle tahmin etmek için ilaçların hedef, enzim ve taşıyıcı özelliklerini kullanan "SMDIP" adlı benzerlik tabanlı makine öğrenmesi modeli önermişlerdir [10]. Yan çalışmasında, ilaç - ilaç etkileşimi tahmini için entegre benzerlik ve yarı denetimli öğrenmeye (DDI-IS-SL) dayalı yeni bir yöntem önermiştir. DDI-IS-SL, ilaçların özellik benzerliğini kosinüs benzerliği yöntemiyle hesaplamak için kimyasal, biyolojik ve fenotip verilerini kullanmaktadır [11].

B. Matris çarpanlarına ayırma tabanlı yaklaşımlar:

Bu yaklaşımlar bilinen ilaç - ilaç etkileşimi matrisini birkaç potansiyel matrise ayırmakta ve ardından yeni bir etkileşim matrisi elde etmek için potansiyel matrisi yeniden yapılandırmaktadırlar. Bu çalışmalara örnek verecek olursak; Shi vd. çalışmalarında hem iyileştirme hem de gerileme etkisi olan ilaç - ilaç etkileşimlerini ve ilaç - ilaç etkileşimlerinde yer alan ilaçların yan etkilerini içeren kapsamlı bir veri seti oluşturmuşlardır. Ek olarak bu çalışmada Üçlü Matris Çarpanlara ayırma (Triple Matrix Factorization) algoritması önerilmiş ve buna dayalı birleşik ilaç - ilaç etkileşimi tahmini çerçevesi tasarlanmıştır [12]. Zhang vd. ilaç özelliğine dayalı yeni bir düzenleme tanımlamışlar ve potansiyel ilaç - ilaç etkileşimlerini tahmin etmek için ilaç özellikleri olarak kimyasal yapıları, hedefleri, enzimleri ve protein yapılarını kullanan yeni bir matris çarpanlara ayırma yöntemi önermişlerdir [13]. Shi vd. ilaç - ilaç etkileşimi tespiti için yan etkilerin klinik oluşumuna göre özellik vektörleri oluşturmuş ve Üçlü Matris Çarpanlara Ayırma tabanlı birleşik çerçeve (Triple Matrix - based Unified Framework) tasarlanmışlardır [14]. Shtar vd. ilaç - ilaç etkileşimi tahmin probleminde bir bağlantı tahmin problemi olarak yaklaşmış, yapay sinir ağlarına ve grafik düğümleri üzerinde faktör yayılımına dayalı ilaç-ilaç etkileşimi tahmini için komşuluk matrisi çarpanlara ayırma ve yayımlı komşuluk matrisi çarpanlarına ayırma olmak üzere iki yeni yöntem sunmuşlardır [15]. Bu çalışmada özellik vektörü ilaçların arasındaki ilişki durumlarına göre oluşturulmuştur. Rohani vd. ise çalışmasında ilaç - ilaç etkileşimlerini tahmin etmek için özellik olarak ilaç alt yapısı, hedefleri, yan etkileri, yolları, taşıyıcıları ve enzimleri kullanan entegre benzerlik kısıtlı matris çarpanlarına ayırmayı önermişlerdir [16].

C. Öğrenme tabanlı yaklaşımlar:

Bu yaklaşımlarda araştırmacılar, ilaç - ilaç etkileşimlerini tahmin etmek için genelde makine öğrenmesi modeli geliştirmişlerdir. Özellikle son yıllarda diğer alanlarda olduğu gibi derin öğrenme tabanlı modeller [17 - 23] ilaç - ilaç etkileşimi tahmini alanında sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmalar genelde iki ana aşamadan oluşmaktadır. İlk aşama özellik çıkarması aşaması olup, çalışmalarda genelde özellik vektörleri ilaç alt yapısı, hedefler, yan etkiler, yollar, taşıyıcılar ve enzimler kullanılarak oluşturulmaktadır. İkinci aşamada ise ilaç - ilaç etkileşimlerinin tahmini için genelde derin öğrenme modelleri geliştirilmektedir.

1.2. Literatürdeki Kısıtlamalar ve Çalışmanın Katkıları

Literatürde sıklıkla ilaç - ilaç etkileşimi tahmini için yaklaşımlar geliştirilmesine rağmen, bu çalışmalarda hala belirli kısıtlamalar mevcuttur. Bu kısıtlamalar şu şekilde özetlenebilmektedir:

1. Literatürdeki çalışmalar genelde giriş olarak bilinen ilaç - ilaç etkileşimlerini gerektirirken, çoğu ilaç çiftinin etkileşimleri bilinmemektedir. Bu nedenle bilinmeyen bir ilaç çiftinin bir veya daha fazla farmakolojik etkisinin olup olmadığını belirlemek için yeni algoritmalar geliştirmek gerekmektedir.

2. Literatürdeki çalışmalarda özellikle son yıllarda diğer alanlarda da oldukça başarılı olan derin öğrenme yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır. Fakat ilaç - ilaç etkileşimi için kullanılan derin öğrenme modelleri oldukça basit yapıdadır ve başarıları da tatmin edici seviyede değildir.

Bu çalışmada yukarıda bahsedilen kısıtlamalardan ikincisi için çözüm üretilmektedir. Yaptığımız literatür araştırmalarında önceki çalışmaların özellik çıkarma aşamalarında genelde ilaç alt yapısı, hedefler, yan etkiler, yollar, taşıyıcılar ve enzimler kullanıldığı görülmektedir. Bu çalışmada ise literatürdeki çalışmalardan farklı olarak ilaçların molekül yapısından elde edilen AtomPairFingerprint, TopologicalTorsionFingerprint, RDKFingerprint ve MorganFingerprint özellik tanımlayıcıları kullanılmakta ve ilaç - ilaç etkileşimi tahmini için daha gelişmiş ve daha tatmin edici sonuçlar sağlayan konvolüsyonel sinir ağı modeli önerilmektedir. İlaç - ilaç etkileşimi tahmini için önerilen konvolüsyonel sinir ağı modeli ile ilgili sonuçlar, sonuç analizleri, literatür karşılaştırmaları, değerlendirme detayları çalışmada sunulmaktadır.

Bu çalışmanın genel yapısı şu şekilde tasarlanmıştır. Bölüm 2'de çalışmada kullanılan veri seti ve konvolüsyonel sinir ağı tabanlı yaklaşım detaylı şekilde anlatılmaktadır. Bölüm 3'te çalışmada elde edilen bulgulardan bahsedilmektedir. Çalışmamızın

son kısmı olan Bölüm 4'te ise elde edilen bulgular hakkında genel tartışma gerçekleştirilmektedir.

2. Materyal ve Metot

Bu çalışmada ilaç - ilaç etkileşimlerinin tahmini için yeni bir veri seti kullanılarak konvolüsyon sinir ağı tabanlı yeni bir yaklaşım önerilmektedir. Çalışmamızın bu bölümünde ilk olarak oluşturulan veri setinden bahsedilecek, daha sonra ise önerilen konvolüsyon sinir ağı tabanlı yaklaşım detaylı olarak anlatılacaktır.

2.1. Veri Seti

Bu çalışmada ilaçların belirli özelliklerini kullanarak ilaç - ilaç etkileşimi tahmini yapabilen yeni bir derin öğrenme modelinin tasarlanması amaçlanmaktadır. Bu kapsamda DrugBank'ta [24] (28.07.2022) bulunan ilaç - ilaç etkileşimleri kullanılarak veri seti oluşturulmaktadır. DrugBank 3844 FDA (Food and Drug Administration - Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi) onaylı, 5867 deneysel ilaç dahil olmak üzere toplamda 12151 ilaç hakkında kapsamlı bilgi sağlayan bir kaynaktır. DrugBank'ta ilaç - ilaç etkileşimleri birkaç cümle tipiyle tanımlanmaktadır. Örnek ilaç - ilaç etkileşim cümlesi şu şekildedir;

- The serum concentration of Abemaciclib can be decreased when it is combined with Apalutamide - Abemaciclib'in serum konsantrasyonu, Apalutamide ile kombine edildiğinde azalabilir.

Bu cümle Abemaciclib ve Apalutamide arasındaki ilaç - ilaç etkileşimini tanımlamaktadır. Drugbank'ta ilaç - ilaç etkileşimlerini tanımlamak için ise olaylar kullanılmaktadır. Olaylar birçok ilaç - ilaç etkileşimini kapsamaktadır. Drugbank'ta bulunan örnek olay cümleleri şu şekildedir:

Olay #1: the metabolism of drug A can be decreased when combined with drug B (19 620 ilaç - ilaç etkileşimi)

Olay #2: the risk or severity of adverse effects can be increased when drug A is combined with drug B (18 992 ilaç - ilaç etkileşimi)

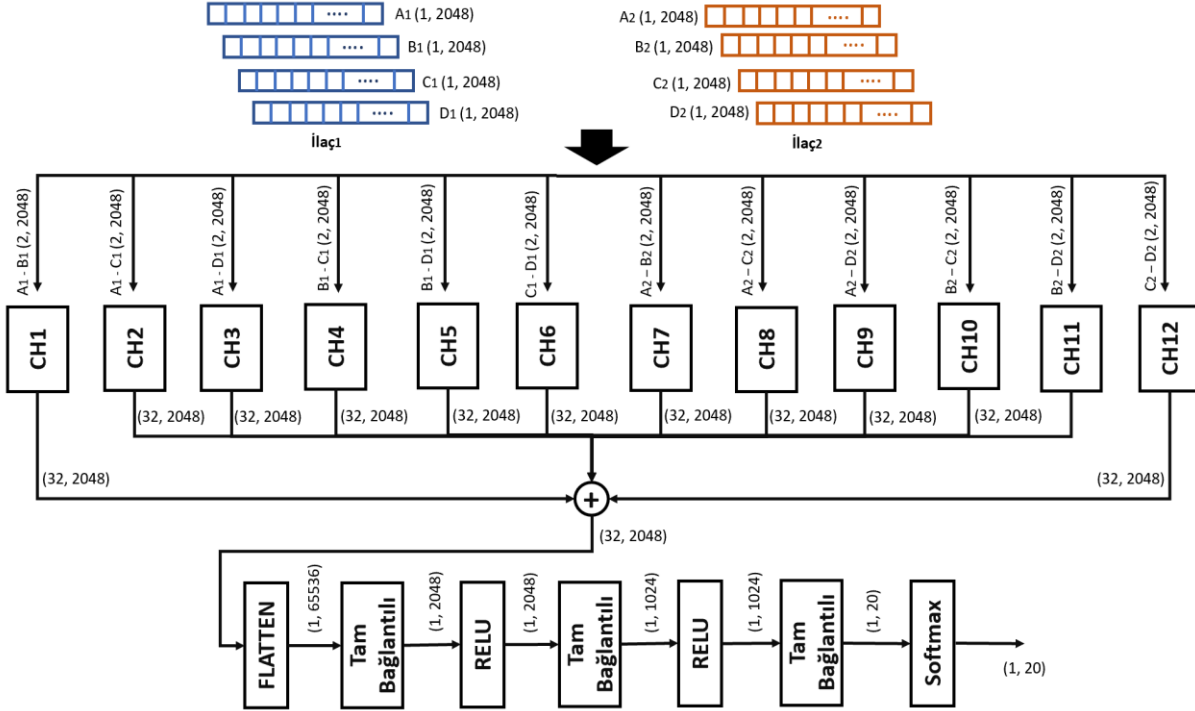
Bu çalışmada veri seti oluşturmak için DrugBank'ta [24] (28.07.2022) bulunan, Avrupa'da onay almış ve küçük molekül ilaçlar kapsamına giren toplam 504 ilaç çeşidi kullanılmaktadır. Çalışmada ilaçlar hakkında çeşitli bilgiler elde edilmesi için ilaçların moleküler yapısından elde edilen AtomPairFingerprint, MorganFingerprint tanımlayıcıları kullanılmaktadır. 504 ilaç çeşidinden 499 tanesinin moleküler yapısı mevcuttur. Ek olarak, bu ilaçlardan sadece 458 tanesinin bir diğer ilaç ile etkileşimi bulunmaktadır. Çalışmada kullanılan 458 ilaç toplamda 84422 adet etkileşime sahiptir. Bu etkileşimlerden tekrarlı olanlar kaldırıldığında toplam 42211 adet etkileşim kalmaktadır. 42211

etkileşim toplamda 125 farklı olaydan oluşmaktadır. Bu çalışmada 42211 etkileşimden 40000'ine sahip toplam 20 olay seçilmektedir. Böylece 458 ilaç etkileşiminin büyük bir kısmı korunarak, 125 olay sayısı 20'ye düşürülmektedir.

2.2. Konvolüsyonel Sinir Ağı Tabanlı Yaklaşım

Bu çalışmada ilaç - ilaç etkileşimleri ile ilişkili olayları

tahmin etmek için ilaçların çeşitli özelliklerini kullanan konvolüsyonel sinir ağı tabanlı yeni bir yaklaşım önerilmektedir. İlaç - ilaç etkileşimi tahmini için geliştirilen konvolüsyon sinir ağı tabanlı yaklaşımın tasarımı Şekil 1'de verilmektedir. Önerilen yaklaşım özellik çıkarma ve konvolüsyonel sinir ağı modelinin tasarımı olmak üzere iki ana aşamadan oluşmaktadır. Önerilen yaklaşımın aşamaları hakkındaki detaylar şu şekildedir:



Şekil 1. İlaç - ilaç etkileşim tahmini için geliştirilen konvolüsyon sinir ağı tabanlı yaklaşımın tasarımı

1. Özellik Çıkarma

Çalışmamızın konvolüsyonel sinir ağı tabanlı modeli ilaçların çeşitli özelliklerini almakta ve bunları kullanarak ilaç - ilaç etkileşimi tahmini gerçekleştirmektedir. Bu çalışmada ilaçlar hakkında çeşitli bilgiler elde edilmesi için ilaçların moleküler yapısından elde edilen AtomPairFingerprint, TopologicalTorsionFingerprint, RDKFingerprint ve MorganFingerprint tanımlayıcıları kullanılmaktadır. Şekil 1'de her iki ilaç için A1 ve A2 AtomPairFingerprint, B1 ve B2 TopologicalTorsionFingerprint, C1 ve C2 RDKFingerprint, D1 ve D2 MorganFingerprint özellik tanımlayıcılarını temsil etmektedir. İlaçların AtomPairFingerprint, TopologicalTorsionFingerprint, RDKFingerprint ve MorganFingerprint tanımlayıcılarının değerleri Drugbank'tan elde edilmektedir. Her bir özellik tanımlayıcısı 2048 uzunluğa sahiptir.

2. Konvolüsyon Sinir Ağı Modeli Tasarımı

Bu çalışmada ilaç - ilaç etkileşimi tahmini gerçekleştirebilen konvolüsyon sinir ağı modeli önerilmektedir. Literatürdeki çalışmalarda özelliklerin kombinasyonlarının (ilaç özelliklerin

benzerlik matrislerinin oluşturulması) ilaç - ilaç etkileşimi tahmininde başarıyı pozitif yönde etkiledikleri görülmektedir. Bu kapsamda, çalışmada iki ilaç arasında etkileşimi tahmin ederken konvolüsyonel sinir ağı modelinin tasarımında giriş olarak ilaçların özellik kombinasyonları oluşturularak 2 x 2048 uzunluklu özellik vektörleri alınmaktadır. 2 farklı ilacın özelliklerinden 12 farklı özellik kombinasyonu oluşturulmaktadır. Her özellik kombinasyonu ayrı ayrı kanallar halinde, (CH1, CH2, ..., CH12) adı verilen konvolüsyon sinir ağı bloklarına giriş olarak verilmektedir. Tasarlanan konvolüsyon sinir ağındaki bulunan kanalların genel yapısı Şekil 2'de verilmektedir. Her kanal giriş olarak (2, 2048) uzunluklu vektör almakta ve çıkış olarak (32, 2048) boyutlarında özellik haritaları elde etmektedir. Kanallar art arda 3 adet konvolüsyon, batch normalizasyon ve relu katmanlarından oluşmaktadır. Ek olarak 2 adet residual bloğa sahiptir. Geliştirilen konvolüsyon sinir ağı modelinde her ilaç kombinasyonu kanala girdikten sonra, kanal sonucunda elde edilen bütün özellik haritaları toplanmakta ve (32, 2048) boyutlarında yeni özellik haritası elde edilmektedir. Daha sonra elde edilen özellik haritası düzleştirme (flatten) katmanı ile düzleştirilmekte ve 65536 uzunluklu vektör elde edilmektedir. İlaç - ilaç etkileşiminin tahmini için

karşılaştırılmıştır. Bu yöntemlerden ilki Rastgele Ağaçlar yaklaşımıdır. Bu yaklaşımda karar ağaç sayısı 100 olarak alınmıştır. İkinci yöntem K En Yakın Komşuluk yaklaşımı olup, bu yaklaşımda k 4 olarak seçilmiştir. Üçüncü yöntem ise Lojistik Regresyondur. Dördüncü yöntem olarak (Tek Kanallı CNN) Şekil 1'de verilen yapının tek kanal içeren hali gerçekleştirilmiştir. Beşinci yöntem (Çok Kanallı CNN) Şekil 1'de verilen yapının residual blok içermeyen halidir. Altıncı yöntem ise (Çok Kanallı Residual CNN) Şekil 1'de verilen yapıdır. Çalışmada gerçekleştirilen tüm yaklaşımlar (Rastgele Ağaçlar, K En Yakın Komşuluk, Lojistik Regresyon, Tek Kanallı CNN, Çok Kanallı CNN, Çok Kanallı Residual CNN) için performans değerlendirme prosedürlerinden elde edilen nicel sonuçlar Tablo 1'de sunulmaktadır. Optimal yaklaşımla tahmin edilmiş ilaç - ilaç etkileşimi olaylarının daha yüksek ACC, PRE, REC ve F - Score değerlerini vermesi beklenmektedir. Tablo 1'de görüldüğü gibi performans değerlendirme prosedürleri açısından önerilen yaklaşımın etkinliğinin ilaç - ilaç etkileşimi tahmini için diğer modellerden daha üstün olduğu açıkça görülmektedir. Önerilen yaklaşım ACC, PRE, REC ve F - Score ortalama değerlerini %85.64, %85.50, %81.24 ve %83.08 olarak üretmektedir. Bu değerler diğer yaklaşımlardan daha yüksek sonuçlar üretmektedir.

Tablo 1. İlaç - ilaç etkileşim tahmini yaklaşımları için performans değerlendirme prosedürlerinden elde edilen nicel sonuçlar

Yaklaşım	ACC (%)	PRE (%)	REC (%)	F - Score (%)
Rastgele Ağaçlar	75,63	74,60	68,01	71,23
K En Yakın Komşuluk	70,65	65,98	62,01	68,24
Lojistik Regresyon	74,79	69,02	67,12	70,08
Tek Kanallı CNN	80,46	79,74	74,72	76,83
Çok Kanallı CNN	84,46	83,28	80,03	81,33
Çok Kanallı Residual CNN	85.64	85.50	81.24	83.08

4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, ilaç-ilaç etkileşimlerini tahmin etmek için ilaçların çeşitli özelliklerini kullanan konvolüsyonel sinir ağı tabanlı yeni bir yaklaşım önerilmektedir. Önerilen yaklaşım özellik çıkarma ve konvolüsyonel sinir ağı modeli tasarımı olmak üzere iki ana aşamadan oluşmaktadır.

Çalışmanın önceki kısımlarında da değinildiği gibi ilaç - ilaç etkileşimi tahmini için önerilen literatür çalışmaları genel olarak benzerlik tabanlı, matris

çarpanlarına ayırma tabanlı ve öğrenme tabanlı olmak üzere üç gruba ayrılabilir. Benzerlik tabanlı yaklaşımlar genelde iki aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada ilaçların belirli özellikleri kullanılarak benzerlikleri hesaplanmaktadır. İkinci aşamada ise hesaplanan benzerliğe göre ilaçlar arası etkileşim tahmin edilmektedir. Matris çarpanlarına ayırma tabanlı yaklaşımlar da benzer şekilde iki aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada ilaç - ilaç etkileşimi matrisi birkaç potansiyel matrise ayrıştırılmaktadır. İkinci aşamada ise ayrıştırılan matrislere göre ilaçlar arası etkileşim tahmin edilmektedir. Öğrenme tabanlı yaklaşımlarda ise ilaçların belirli özelliklerini kullanan makine öğrenmesi modelleri geliştirilmektedir. Gerçekleştirilen çalışma öğrenme tabanlı yaklaşımlara dahil olmaktadır. Literatürdeki öğrenme tabanlı yaklaşımlara bakıldığında, yaklaşımların özellik çıkarma sürecinde genelde ilaç alt yapısının, hedeflerin, yan etkilerin, yolların, taşıyıcıların ve enzimlerin kullanıldığı görülmektedir. Bu çalışmada ise literatürdeki çalışmalardan farklı olarak ilaçların molekül yapısından elde edilen AtomPairFingerprint, TopologicalTorsionFingerprint, RDKFingerprint ve MorganFingerprint özellik tanımlayıcıları kullanılmaktadır. Bu kapsamda, kullanılan özellikler açısından bu çalışma diğer çalışmalardan ayrılmaktadır.

Çalışmanın ikinci aşamasında ilaç - ilaç etkileşimi tahmini gerçekleştirebilen bir konvolüsyon sinir ağı önerilmiştir. İlaç - ilaç etkileşimi tahminini öğrenme tabanlı yaklaşımlar ile gerçekleştiren literatür çalışmalarına bakacak olursak; Liu ve Asada [17, 18] çalışmalarında konvolüsyon, maksimum havuzlama ve softmax katmanlarından oluşan CNN modelleri, Wu vd. [20] çalışmasında hibrit bir CNN modeli, Deng vd. çalışmasında klasik derin yapay ağları [21] önermişlerdir. Zhang [22] ve Feng [23] ise Deng'in çalışmasını geliştirmişlerdir. Literatür çalışmalarına bakıldığında önerilen yaklaşımların basit yapılarda olduğu görülmektedir. Bu kapsamda, geliştirilen derin öğrenme modeli açısından bu çalışma diğer çalışmalardan ayrılmaktadır.

Çalışmada iki ilaç arasındaki etkileşimi tahmin ederken konvolüsyonel sinir ağı modelinin tasarımında giriş olarak ilaçların özellik kombinasyonları oluşturularak 2 x 2048 uzunluklu özellik vektörleri alınmıştır. Çalışmada 20 farklı olay kullanıldığından geliştirilen ağı çıkış sayısı 20 olarak belirlenmiştir. Önerilen yaklaşımın performans analizi için çalışmada performans değerlendirme prosedürü olarak Accuracy, Precision, Recall ve F - Score kullanılmıştır. İlaç - ilaç etkileşimi tahmini için önerilen konvolüsyon sinir ağı tabanlı yaklaşımın performans analizinde çalışmada oluşturulan veri seti kullanılarak 6 farklı yöntem karşılaştırılmıştır. Performans değerlendirme prosedürleri ile elde sonuçlardan önerilen yaklaşımın başarısının ilaç - ilaç etkileşimi tahmini için diğer yaklaşımlardan daha üstün olduğu açıkça görülmüştür. Gelecek

çalışmalarda ilaçların farklı özellikleri kullanılarak önerilen konvolüsyon sinir ağı tabanlı yaklaşımın verimliliği arttırılacaktır.

Etik Beyanı

Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.

Kaynakça

- [1] Patton, K., Borshoff, D. C. 2018. Adverse drug reactions. *Anaesthesia*, 73, 76-84.
- [2] Niu, J., Straubinger, R. M., Mager, D. E. 2019. Pharmacodynamic drug-drug interactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 105(6), 1395-1406.
- [3] Zhang, T., Leng, J., Liu, Y. 2020. Deep learning for drug-drug interaction extraction from the literature: a review. *Briefings in bioinformatics*, 21(5), 1609-1627.
- [4] Han, K., Cao, P., Wang, Y., Xie, F., Ma, J., Yu, M., ... & Wan, J. 2021. A Review of Approaches for Predicting Drug-Drug Interactions Based on Machine Learning. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 814858-814858.
- [5] Sridhar, D., Fakhraei, S., Getoor, L. 2016. A probabilistic approach for collective similarity-based drug-drug interaction prediction. *Bioinformatics*, 32(20), 3175-3182.
- [6] Fokoue, A., Sadoghi, M., Hassanzadeh, O., Zhang, P. 2016, May. Predicting drug-drug interactions through large-scale similarity-based link prediction. In *European Semantic Web Conference*, pp. 774-789. Springer, Cham.
- [7] Ferdousi, R., Safdari, R., Omid, Y. 2017. Computational prediction of drug-drug interactions based on drugs functional similarities. *Journal of biomedical informatics*, 70, 54-64.
- [8] Zheng, Y., Peng, H., Zhang, X., Zhao, Z., Gao, X., Li, J. 2019. DDI-PULearn: a positive-unlabeled learning method for large-scale prediction of drug-drug interactions. *BMC bioinformatics*, 20(19), 1-12.
- [9] Song, D., Chen, Y., Min, Q., Sun, Q., Ye, K., Zhou, C., ... & Liao, J. 2019. Similarity-based machine learning support vector machine predictor of drug-drug interactions with improved accuracies. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 44(2), 268-275.
- [10] Ibrahim, H., El Kerdawy, A. M., Abdo, A., Eldin, A. S. 2021. Similarity-based machine learning framework for predicting safety signals of adverse drug-drug interactions. *Informatics in Medicine Unlocked*, 26, 100699.
- [11] Yan, C., Duan, G., Zhang, Y., Wu, F. X., Pan, Y., Wang, J. 2020. Predicting drug-drug interactions based on integrated similarity and semi-supervised learning. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*.
- [12] Shi, J. Y., Huang, H., Li, J. X., Lei, P., Zhang, Y. N., Yiu, S. M. 2017, April. Predicting comprehensive drug-drug interactions for new drugs via triple matrix factorization. In *International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering*, pp. 108-117. Springer, Cham.
- [13] Zhang, W., Chen, Y., Li, D., Yue, X. 2018. Manifold regularized matrix factorization for drug-drug interaction prediction. *Journal of biomedical informatics*, 88, 90-97.
- [14] Shi, J. Y., Huang, H., Li, J. X., Lei, P., Zhang, Y. N., Dong, K., Yiu, S. M. 2018. TMFUF: a triple matrix factorization-based unified framework for predicting comprehensive drug-drug interactions of new drugs. *BMC bioinformatics*, 19(14), 27-37.
- [15] Shtar, G., Rokach, L., Shapira, B. 2019. Detecting drug-drug interactions using artificial neural networks and classic graph similarity measures. *PloS one*, 14(8), e0219796.
- [16] Rohani, N., Eslahchi, C., Katanforoush, A. 2020. Iscmf: Integrated similarity-constrained matrix factorization for drug-drug interaction prediction. *Network Modeling Analysis in Health Informatics and Bioinformatics*, 9(1), 1-8.
- [17] Liu, S., Tang, B., Chen, Q., Wang, X. 2016. Drug-drug interaction extraction via convolutional neural networks. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2016.
- [18] Asada, M., Miwa, M., Sasaki, Y. 2017, August. Extracting drug-drug interactions with attention CNNs. In *BioNLP 2017*, pp. 9-18.
- [19] Suárez-Paniagua, V., Segura-Bedmar, I. 2018. Evaluation of pooling operations in convolutional architectures for drug-drug interaction extraction. *BMC bioinformatics*, 19(8), 39-47.
- [20] Wu, H., Xing, Y., Ge, W., Liu, X., Zou, J., Zhou, C., Liao, J. 2020. Drug-drug interaction extraction via hybrid neural networks on biomedical literature. *Journal of biomedical informatics*, 106, 103432.
- [21] Deng, Y., Xu, X., Qiu, Y., Xia, J., Zhang, W., Liu, S. 2020. A multimodal deep learning framework for predicting drug-drug interaction events. *Bioinformatics*, 36(15), 4316-4322.
- [22] Zhang, C., Lu, Y., Zang, T. 2022. CNN-DDI: a learning-based method for predicting drug-drug

interactions using convolution neural networks.
BMC bioinformatics, 23(1), 1-12.

- [23] Feng, Y. H., Zhang, S. W., Zhang, Q. Q., Zhang, C. H., Shi, J. Y. 2022. deepMDDI: A deep graph convolutional network framework for multi-label prediction of drug-drug interactions. *Analytical Biochemistry*, 646, 114631.
- [24] Wishart, D. S., Feunang, Y. D., Guo, A. C., Lo, E. J., Marcu, A., Grant, J. R., ... & Wilson, M. 2018. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic acids research*, 46(D1), D1074-D1082.