

# İLAÇ İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN JORDAN ELMAN AĞLARI KULLANILARAK SINIFLANDIRILMASI

**Fırat HARDALAC, Uğurhan KUTBAY**

Gazi Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik Elektronik Müh. Bölümü, 06570, Maltepe, Ankara  
[fiat@gazi.edu.tr](mailto:fiat@gazi.edu.tr), [ukutbay@gazi.edu.tr](mailto:ukutbay@gazi.edu.tr)

(Geliş/Received: 11.07.2012; Kabul/Accepted: 14.11.2013)

## ÖZET

İlaç kullanımı birçok risk içermektedir. Bu riskler hastanede yatış için kabul alanların aldıkları ilaçla ilgili problemler, hastanede yatış sırasında alınan ilaca bağlı sorunlar, taburcu edilmeden alınan ilaç problemleri, medikal hatalar ve ilaç ilaç etkileşimleri(İİE)dir [1]. İİE'lerin ölümcül etkilerinden dolayı, FDA (U.S. Food and Drug Administration) ve EMEA (European Medicines Agency) bu alanda çalışmalar yapmaktadır [2]. Lazarou ve arkadaşlarına göre hastanede yatan hastaların %6,7'sinde, %0,32'lik bir oranda ölümcül İİE tespit edilmiştir [3]. İİE'den dolayı ölümlerin ABD'ye maliyeti yıllık 136milyar\$ olmaktadır [4]. İİE'lerin ölümcül etkilerinin önüne geçilmesi için bu çalışmada İİE'lerin yapay sinir ağlarıyla sınıflandırılması amaçlanmaktadır. Bu çalışmada Jordan Elman Ağları bazı İİE'lere uygulanmış ve sınıflandırma işlemi 1000 adımda eğitilmiştir. Eğitimin 149 adım sonunda Levenberg Marquardt öğrenme algoritmasıyla 0,0305'lik bir MSE ile Jordan ağı oluşturulmuş ve ağın test sonucu 0,8177'lik korelasyon katsayısı elde edilmiştir. Bu çalışma ayrıca Türkiye Cumhuriyeti Bilim Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı tarafından 00912.STZ.2011-1 kod numaralı "İlaç Etkileşimleri" projesi olarak desteklenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Sınıflandırma, yapay sinir ağları, jordan elman ağları, ilaç ilaç etkileşimleri, levenberg marquardt

## CLASSIFICATION OF DRUG DRUG INTERACTIONS USING JORDAN ELMAN NETWORKS

### ABSTRACT

Usage of drug has many risks. These risks are drug related problems in hospital admission, drug related problems during hospitalization, drug related problems at hospital discharge, medication errors and drug-drug interactions (DDIs) [1]. Because of the DDIs fatal effects, U.S. Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA) are researching at this area [2]. Lazarou et al. investigated 6.7% of hospitalized patients, having a fatal DDIs with the rate of 0.32% [3]. The cost of DDIs related mortality is \$136 billion annually in the USA [4]. Preventing the deadly effects of DDIs, classifying of DDIs using Neural Networks is aimed at this study. In this study, Jordan Elman Networks were applied for some DDIs and classification process trained for 1000 steps. At the end of 149 training step, using Levenberg Marquardt learning algorithm, Jordan network has been constituted with 0.0305 MSE and as a result of testing network, correlation coefficient was obtained as 0.8177. This study is also supported by Republic of Turkey Ministry of Science, Industry and Technology as "Drug Interaction (code number is 00912.STZ.2011-1)"

**Keywords:** Classification, neural networks, jordan elman networks, drug drug interactions, levenberg marquardt

### 1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Eğer bir ilacın yapısı diğer bir ilacın yapısını değiştirirse, İİE oluşur. İlacın toksisitesi arttığı zaman, İİE'lerin sonuçları ölümcül olabilir. Pirmohamed ve

arkadaşları, bütün hastanelerde yatan hastaların %1'inde ilaç etkileşimlerinin olduğunu belirtmişlerdir [5]. Jankel ve arkadaşlarına göre, hastanede yatan hastaların İİE'lerinin oranının %2,8'e kadar çıkmıştır. Lepori ve arkadaşları, İsveç'te hastanede yatan

hastaların %1,3'ünde İİE olduğunu göstermişlerdir [6]. Bu sonuçlara göre İİE, ilaç kullanımında ciddi bir problemdir.

Bu çalışma ilaç ilaç etkileşimlerini Jordan Elman Ağları (JEA) ile sınıflandırmayı amaçlamıştır. Jordan ve Elman Ağları incelenmiş ve sonuçlar kısmında değerlendirilmiştir.

JEA, Çok Katmanlı Algılayıcı ağ yapısının geliştirilmiş halidir ve JEA iki katmanlı geri beslemeden oluşur [7]. JEA zamansal değişkenler ve durum bağılıkları içermektedir [8]. Yapay sinir ağlarının başarısından dolayı, sel tahminlerinde [9], sayısal noktalı resimlerin gri tonunun oluşturulmasında [10], döviz kuru tahmininde [11], elektrik gücü yük tahmininde [12], tren hız sınırlamalarının süre serisinin tahmininde [13], sonlu impuls cevaplı filtre tasarımı [14], anestezi ilaçlarının belirlenmesi [15], gibi konularda kullanılmaktadır.

Bu çalışmada materyel ve metod kısmı JEA'nın yapısını açıklayacaktır. Deneysel sonuçlar kısmında JEA'nın parametreleri ve sonuçları inceleyecektir. Sonuçlar kısmında ise deneysel sonuçlar karşılaştırılacak ve sınıflandırma işlemi incelenecektir.

## 2. MATERYAL VE METOTLAR (MATERIAL AND METHODS)

Bu çalışmada İİE yedi kategoride sınıflandırılmış ve Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu kategoriler; klinik bir etkileşim gözlenmemektedir (1), etkileşimlerin klinik sonuçları birbirinden farklı veya kesin değildir (2), klinik olarak etkileşim vardır ancak doz ayarlaması yapılabilir (3), klinik olarak etkileşim vardır ve bu ilaç kombinasyonlarından kaçınılmalıdır (4), (1) veya (2) gözlemlenebilmektedir grup (5), (2) veya (3) gözlemlenebilmektedir grup (6), (3) veya (4) gözlemlenebilmektedir grup (7)'yi temsil etmektedir. Bu sınıflandırma 57 farklı ilaç etken maddesi için ve 244 İİE için incelenmiştir. JEA işlemleri 145 eğitim ve 99 test verisi için gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada İİE'nin JEA yapısıyla sınıflandırılmasını ve ağın başarısını ölçmeyi amaçlamıştır.



Şekil 1. (a)Elman Ağ Yapısı (b) Jordan Ağ yapısı ((a) Elman Network Structure (b) Jordan Network Structure)

Tablo 1. İİE'yi sınıflandırma kategorileri (Classification categories of DDI's)

Sınıflar	Açıklama
1	Klinik bir etkileşim gözlenmemektedir.
2	Etkileşimlerin klinik sonuçları birbirinden farklı veya kesin değildir.
3	Klinik olarak etkileşim vardır ancak doz ayarlaması yapılabilir.
4	Klinik olarak etkileşim vardır ve bu ilaç kombinasyonlarından kaçınılmalıdır.
5	(1) veya (2) gözlemlenebilmektedir.
6	(2) veya (3) gözlemlenebilmektedir.
7	(3) veya (4) gözlemlenebilmektedir.

### 2.1. Jordan Elman Ağları-JEA (Jordan Elman Networks-JENs)

Yinelenen mimariler birçok problemin çözümünde mühendisler tarafından kullanılmaktadır. Yinelenen ağlar istenilen çıkış elde edilinceye kadar ağ yapısını değiştirebilecek yeteneğe sahiptir [16]. Yinelenen yapay sinir ağları, ağ yapısını eğitim aşamasında değiştirirler [17].

Yapay Sinir Ağları yapısından dolayı paralel çalışabilmektedirler ve algoritmik değildirler [18]. Paralel hesaplama teknikleri yapay sinir ağlarında kullanılmaktadır. Paralel hesaplama teknikleri karmaşık verileri çok kısa sürede inceleyebilmektedir.

JEA ağın eski değerleri ile şimdiki giriş değerlerini birleştirerek NET çıkışlarını elde eder. JEA'da giriş ağın katmanından kopyalanır ancak NET çıkışlar katmanların adaptif ağırlığına göre düzenlenir. Katmanlar girişin geçmiş değerlerini saklarlar, fakat bu saklama işlemi ekponansiyel olarak silinerek bellek yapısı doldurulmaz.

Elman ağı gizli katmandan hafıza hücresine bir bağlantı oluşturur ve hafıza değerleri verilen bir zaman değerine göre(t) Şekil 1(a)'daki gibi değiştirilir. Elman ağı, yapay sinir ağının bir sonraki iterasyonuna kadar, eski değerleri tutar. Bu değerlerin

değiştirilmesi, uygun ağırlık değerlerine ulaşıncaya kadar devam eder [19].

Bunun aksine Jordan ağı eski değerleri çıkış katmanından alarak hafıza değerlerini Şekil 2'deki gibi oluşturur. Hafıza hücresi çıkış değerlerini çıkış katmanından alır. Hafıza katmanı bir sonraki iterasyon değerine kadar bu bilgiyi saklar.

Hafıza hücresi, eski değerleri girişte kullanıncaya kadar uygular. Bu işleme yenileme gradyeni denilir [9]. Eski değerleri değiştirme işlemi eksponansiyel olarak gerçekleştirilir. Bu değişimin sonucu olarak, ağırlıklar eski bağlantılara göre daha güçlenirler. Hafıza hücresinin zaman sabitesi [0,1] aralığında değiştirilebilmektedir. Zaman sabitesi "1" değerine yaklaştığında hücre hafızası daha uzun bir hafızaya sahip olmaktadır. Zaman sabitesi "0" değerine yaklaştığında ise tam tersi durum söz konusu olmaktadır.

### 3. DENEYSEL SONUÇLAR (EXPERIMENTAL RESULTS)

JEA 57 farklı ilaç etken maddesine göre çiftler oluşturulmuş (giriş katmanı), gizli katman yedi işlem elemanından oluşturulmuş, transfer fonksiyonu olarak tanjant-hiperbolik eksen seçilmiş ve hem momentum hem de Levenberg Marquardt [20] öğrenme kuralı kullanılmıştır. Momentum öğrenme kuralı uygulandığında adım aralığı ve momentum sabitleri sırasıyla 0,1 ve 0,7 olarak seçilmiştir. Verilen değerlere göre JEA 1000 adım aralığında gerçekleştirilmiş ve Tablo 2 ve Tablo 3'te gösterilmiştir.

Bu verilere göre Jordan ve Elman ağları oluşturulmuş ve sonuçlar aşağıda değerlendirilmiştir.

#### 3.1. Test Parametreleri (Testing Parameters)

Yapay sinir ağları, hataların karelerinin ortalaması (MSE-Mean Square Error) gibi bazı değerlendirme ölçülerine ihtiyaç duyarlar. MSE istenilen çıkış ile ağ çıkışı arasındaki farkın toplamını aşağıdaki formüldeki gibi ifade eder.

$$MSE = \frac{\sum_{j=0}^P \sum_{i=0}^N (n_{ij} - d_{ij})^2}{PN} \quad (1)$$

Burada  $P$  çıkış eleman sayısını,  $N$  veri sayısını,  $n_{ij}$  çıkış nöronunun  $i$  ve  $j$ 'nci elemanlarını,  $d_{ij}$  ise  $i$  ve  $j$ 'nci elemanların istenilen çıkışlarını göstermektedir.

Momentum Öğrenme Kuralı, Jordan ağına 1000 adım aralığında uygulanmış (Momentum adım aralığı 0,1 ve momentum katsayısı 0,7), MSE Tablo 3 ve Şekil

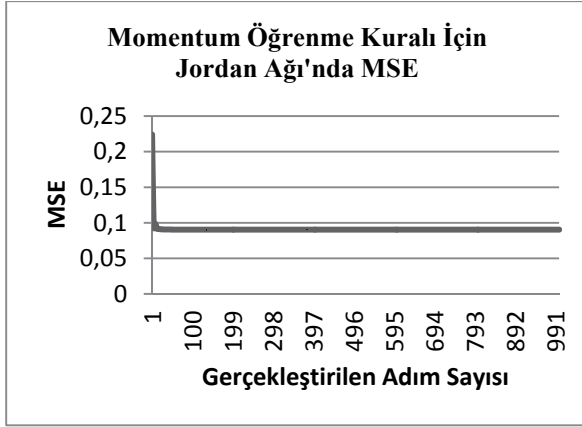
2'de görülebileceği üzere 0,090301934 olarak çıkmıştır.

**Tablo 2.** JEA'nın Momentum Öğrenme Kuralı İçin Katman Verileri (JEN's Layer Parameters for Momentum Learning)

Gizli Katman	Nöron Sayısı	4
	Hafıza Nöronunun Zaman Sabitesi	0,8
	Aktivasyon Fonksiyonu	Tanjant-Hiperbolik Eksen
	Öğrenme Kuralı	Momentum Adım aralığı:0,1 Momentum:0,7
Çıkış Katmanı	Çıkış Nöron Sayısı	7
	Hafıza Nöronunun Zaman Sabitesi	0,8
	Aktivasyon Fonksiyonu	Tanjant-Hiperbolik Eksen
	Öğrenme Kuralı	Momentum Adım aralığı:0,1 Momentum:0,7
Gerçekleştirme Sayısı :1000		

**Tablo 3.** JEA'nın Levenberg Marquardt Öğrenme Kuralı İçin Katman Verileri (JENs' Layer Parameters For Levenberg Marquardt Learning Rule)

Gizli Katman	Nöron Sayısı	4
	Hafıza Nöronunun Zaman Sabitesi	0,8
	Aktivasyon Fonksiyonu	Tanjant-Hiperbolik Eksen
	Öğrenme Kuralı	Levenberg Marquardt
Çıkış Katmanı	Çıkış Nöron Sayısı	7
	Hafıza Nöronunun Zaman Sabitesi	0,8
	Aktivasyon Fonksiyonu	Tanjant-Hiperbolik Eksen
	Öğrenme Kuralı	Levenberg Marquardt
Gerçekleştirme Sayısı :1000		

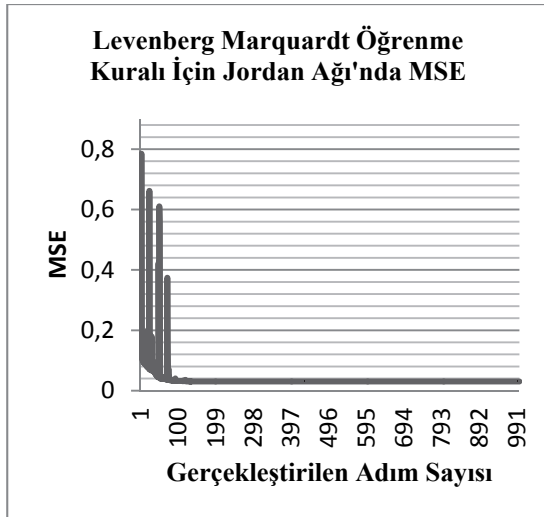


**Şekil 2.** Jordan Ağı'nda 1000 Gerçekleştirme İçin MSE -Momentum Öğrenme Kuralı İçin (Jordan Network's MSE for 1000 epoch for Momentum Learning Rules)

Levenberg Marquardt Öğrenme Kuralı, Jordan ağına 1000 adım aralığında uygulandığında, 149 adım sonunda MSE Şekil 3 ve Tablo 4'te görüldüğü gibi 0,030502372'e gelmektedir.

Jordan ve Elman ağlarını aynı Momentum parametreleri ile karşılaştırdığımızda (0,1 adım aralığı ve 0,7 momentum katsayısında), MSE 758 adım sonunda Şekil 4 ve Tablo 5'te görüldüğü gibi 0,091364177'e eşit olmaktadır.

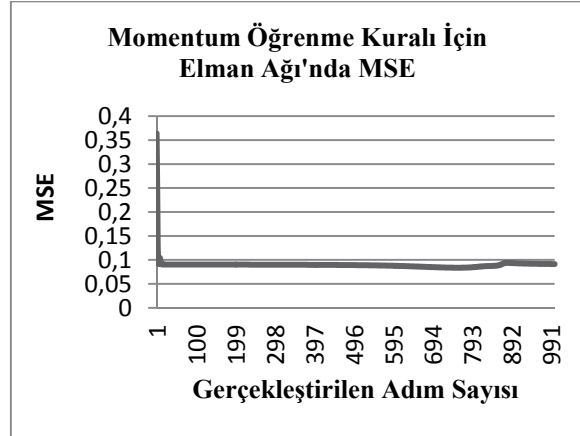
Levenberg Marquardt Öğrenme Kuralı, Elman Ağı'na 1000 adım aralığında uygulandığında, 84 adım sonunda MSE'nin Şekil 5 ve Tablo 5'teki gibi 0,039237464'e eşit olduğu görülmektedir.



**Şekil 3.** Jordan Ağı'nda 1000 Gerçekleştirme İçin MSE -Levenberg Marquardt Öğrenme Kuralı İçin (Jordan Network's MSE for 1000 epoch for Levenberg Marquardt Learning Rule)

**Tablo 4.** Jordan Ağı'nın 1000 gerçekleştirilmede, en küçük MSE, son durum MSE değerleri-Momentum ve Levenberg Marquardt Öğrenme Kuralları için (Jordan Network's Minimum MSE and Final MSE for 1000 epoch for both Momentum and Levenberg Marquardt Learning Rule)

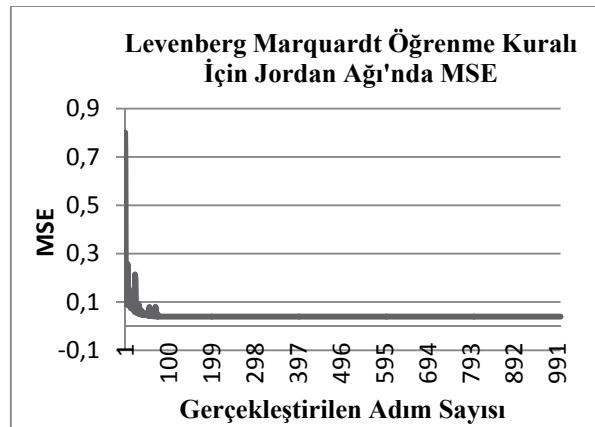
	Momentum	Levenberg Marquardt
Gerçekleştirme Sayısı	1000	149
En küçük MSE	0,090301934	0,030502372
Son MSE	0,090301934	0,030502372



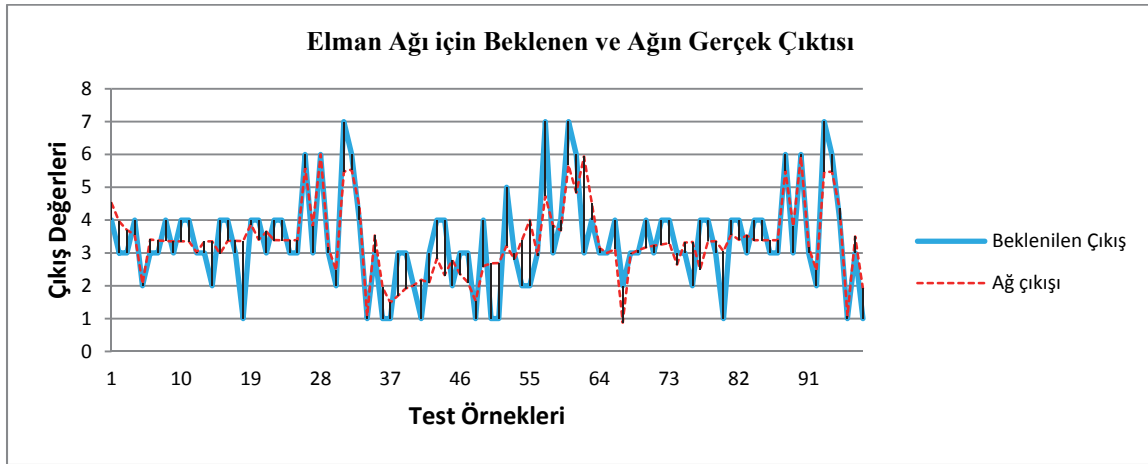
**Şekil 4.** Elman Ağı'nda 1000 Gerçekleştirme İçin MSE- Momentum Öğrenme Kuralı İçin (Elman's Network's MSE for 1000 epoch for Momentum Learning Rule)

**Tablo 5.** Elman Ağı'nın 1000 gerçekleştirilmede, en küçük MSE, son durum MSE değerleri-Momentum ve Levenberg Marquardt Öğrenme Kuralları için (Elman Network's Minimum MSE and Final MSE for 1000 epoch for both Momentum and Levenberg Marquardt Learning Rule)

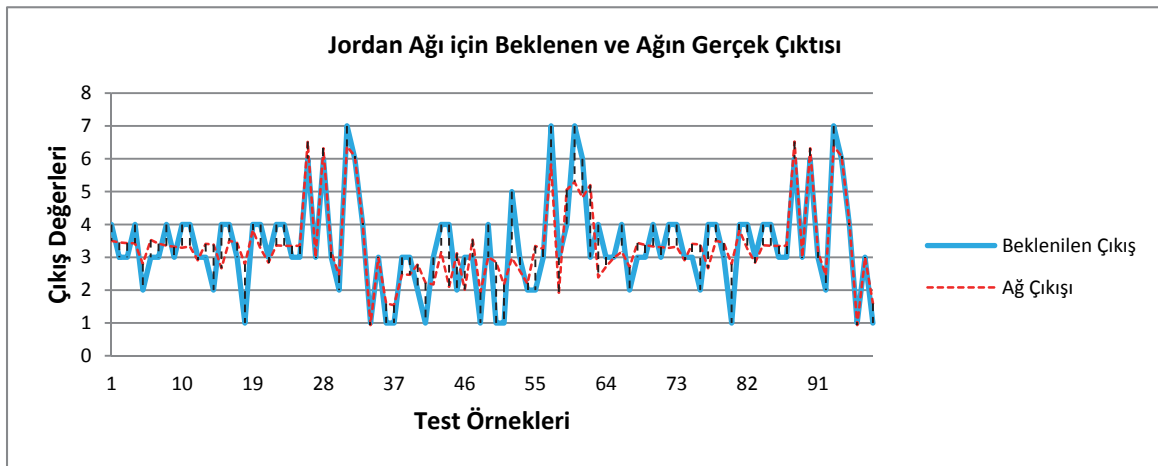
	Momentum	Levenberg Marquardt
Gerçekleştirme Sayısı	758	83
En küçük MSE	0,083686655	0,039233867
Son MSE	0,091364177	0,039237464



**Şekil 5.** Elman Ağı'nda 1000 Gerçekleştirme İçin MSE- Levenberg Marquardt Öğrenme Kuralı İçin (Elman's Network's MSE for 1000 epoch for Levenberg Marquardt Learning Rule)



Şekil 6. Elman's Ağı İçin Beklenen ve Gerçek Ağ Çıktıları (Elman Network's Desired and Network Output)



Şekil 7. Jordan Ağı İçin Beklenen ve Gerçek Ağ Çıktıları (Jordan Network's Desired and Network Output)

JEA için en iyi ağ yapıları incelendiğinde (Levenberg Marquardt Öğrenme Kuralı) istenilen çıkış ve ağ çıkışı Şekil 6 ve Şekil 7'de görülebilmektedir. Ağa verilen 99 test verisi için, istenilen çıkış için Jordan ve Elman Ağları sırasıyla 0,817738708896 ve 0,7569777221553 doğrusal korelasyon katsayılarına sahip olduğu görülmüştür.

#### 4. SONUÇLAR (CONCLUSIONS)

Bu çalışmada JEA, İİE çiftleri için incelenmiştir. Hem Jordan hem de Elman Ağları MSE çıktısı gözlenerek eğitilmiş ve Levenberg Marquardt Öğrenme Kuralı'na göre Jordan Ağı en iyi sonucu vermiştir (MSE=0,0305). Test sonuçları incelendiğinde ise Şekil 6 ve Şekil 7'deki gibi iyi bir korelasyon olduğu görülmektedir. Jordan Ağı en iyi çizgisel korelasyon katsayısına sahiptir (0,8177). Jordan Ağı'nın eğitiminde 149 adımın sonunda en iyi MSE değerine yakınsadığı görülmüş, fakat Levenberg Marquardt Öğrenme Kuralı'nın ilk 100 adım içerisinde sapmalar yaptığı hem Jordan hem de Elman Ağları için tespit edilmiştir. Bu sapmaların oluş sebebi ise ilk verilen ağırlık değerlerine göre, nöronlar arasında zayıf bir

bağlantı olduğudur. Ek olarak Levenberg Marquardt Öğrenme Kuralının işlem süresini kısaltarak daha az iterasyonda en küçük MSE'ye ulaştığı grafiklerden de görülmektedir.

Bu çalışmanın sonucu olarak, ilaç etkileşimlerinin klinik sonuçlarının sınıflandırılmasında yapay sinir ağlarının özellikle JEA kullanılarak yapılabileceği söylenilebilir.

#### 5. TEŞEKKÜR (ACKNOWLEDGMENT)

İİE Maryland Medikal Merkezini'nin İlaç Etkileşimleri Aracı ile kontrol edilmiş ve Gazi Üniversitesinde etkileşim çiftleri oluşturulmuştur. Ayrıca bu çalışma Türkiye Cumhuriyeti Bilim Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı SANTEZ programı kapsamında desteklenmiştir.

#### KAYNAKLAR (REFERENCES)

1. Vonbach, P., **Drug Drug Interactions in the Hospital**, Inauguraldissertation, University of Basel, 2007.

2. Polak, S., Brandys, J., "Neural System for in silico Drug-Drug Interaction Screening", **Proceedings of the 2005 International Conference on Computational Intelligence for Modelling, Control and Automation, and International Conference**, Ontario, Canada, 2005.
3. Lazarou, J., Pomeranz, B., Corey, P.N., "Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies", **The Journal Of The American Medical Association (JAMA)**, Cilt 279, 1200–1205, 1998.
4. Johnson, J.A., Bootman, J.L., "Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model", **Arch Intern Med**, Cilt 155, No 18, 1949–1956, 1995.
5. Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., et al., "Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients", **BMJ**, Cilt 329, No 7456, 15-23, 2004.
6. Lepori, V., Perren, A., Marone, C., "Adverse internal medicine drug effects at hospital admission", **Schweiz Med Wochenschr**, Cilt 129, No 24, 915-922, 1999.
7. Srinivasan, V., Eswaran, C., Sriraam, N., "Epileptic detection using artificial neural networks", **International Conference On Signal Processing And Communication (SPCOM)**, Bangalore, India, 2004
8. Jordan, M., "Serial order: A parallel distributed processing approach," **Advances in Psychology, Neural-Networks Models of Cognition**, Cilt 121, 471-495, 1997.
9. Deshmukh, R.P., Ghatol, A.A. "Comparative Study Of Jordan And Elman Model Of Neural Network For Short Term Flood Forecasting", **IEEE 3rd International Conference on Computer Science and Information Technology (ICCSIT)**, Chengdu, China, 400-404, 2010.
10. Chatterjee, A., Paul, K. C., Tudu B., "Application Of Recurrent Neural Network For Generating Grayscale Digital Half-Tone Images", **Second International Conference on Emerging Applications of Information Technology**, Science City, Kolkata, 41-44, 2011.
11. Versace, M., Bhatt, R., Hinds, O., Shiffer, M., "Predicting the exchange traded fund DIA with a combination of genetic algorithms and neural networks", **Expert Systems with Applications**, , Cilt 27, No 4, 417-425, 2004.
12. Kelo, S.M., Dudul, S.M., "Short-term Maharashtra state electrical power load prediction with special emphasis on seasonal changes using a novel focused time lagged recurrent neural network based on time delay neural network model", **Expert Systems with Applications**, Cilt 38, No 3, 1554-1564, 2011.
13. Fink, O., Zio, E., Weidmann, U., "Predicting time series of railway speed restrictions with time-dependent machine learning techniques", **Expert Systems with Applications**, , Cilt 40, No 15, 6033–6040, 2013.
14. Kaya, T., Ince, M. C., "Design Of FIR Filter Using Modeled Window Function With Helping Of Artificial Neural Networks", **Journal of the Faculty of Engineering and Architecture of Gazi University**, Cilt 27, No 3, 599-606, 2012.
15. Güntürkün, R., "Determining the Amount of Anesthetic Medicineto Be Applied by Using Elman's Recurrent Neural Networks via Resilient Back Propagation", **Journal of Medical Systems**, Cilt 34, 493–497, 2010.
16. Pearlmutter, B. A., "Gradient Calculations For Dynamic Recurrent Neural Networks: A Survey", **IEEE Transactions On Neural Networks**, Cilt 6, No 5, 1212-1228, 1995.
17. Lee, S. W., Song, H. H., "A New Recurrent Neural- Network Architecture for Visual Pattern Recognition", **IEEE Transactions On Neural Networks**, Cilt 8, No 2, 331-340, 1997.
18. Hardalac, F., "Classification of educational backgrounds of students using musical intelligence and perception with the help of genetic neural networks", **Expert Systems with Applications**, Cilt 36, 6708–6713, 2009
19. Elman, J. L., "Finding structure in time", **Cognitive Science**, Cilt 14, 179–211, 1990.
20. Levenberg, K., "A Method for the Solution of Certain Non-Linear Problems in Least Squares", **Quarterly of Applied Mathematics**, Cilt 2, No 2, 164–168 , 1944.