



Paroksizmal Atriyal Fibrilasyonun 30 Dakikalık Kalp Hızı Değişkenliği Analizi Kullanılarak Teşhisinde Kalp Hızı ve Öznitelik Normalizasyon Yöntemlerinin Etkisi

The Effect of Heart Rate and Feature Normalization Methods to Diagnose Paroxysmal Atrial Fibrillation Using 30-Minute Heart Rate Variability Analysis

Murat Sürücü¹, Yalçın İşler^{2,*}, Resul Kara³

¹Düzce Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elektrik - Elektronik - Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, İzmir, Türkiye

³Düzce Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Düzce, Türkiye

Öz

Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon (PAF), en yaygın ritim bozukluğu türlerinden olan Atriyal Fibrilasyon'un başlangıç aşamasıdır. Doğrudan hayatı tehdit etmiyor olmasına rağmen, ölümcül rahatsızlıkları tetiklemekte ve inme riskini artırmaktadır. Bu nedenle, PAF'ın mümkün olduğunca erken teşhisi önemlidir. Bu amaçla geliştirilmiş birçok rutin test ve örüntü tanıma tabanlı çalışma mevcuttur. Bu çalışmada, PAF hastalarının kalp hızı değişkenliği (KHD) analizi ile otomatik teşhisinde kalp hızı normalizasyonu ile öznitelik normalizasyonu yöntemlerinin birlikte etkisi incelenmiştir. Öncelikle, 30 dakikalık EKG kayıtlarını içeren açık erişimli Atrial Fibrillation Prediction veritabanı kullanılarak KHD verileri elde edilmiştir. Daha sonra, zaman alanı, frekans alanı, dalgacık dönüşümü ve doğrusal olmayan öznitelikler hem KHD verileri hem de kalp hızı normalize edilmiş KHD (NKHD) verileri kullanılarak hesaplanmıştır. Bu çıkarılan öznitelikler MinMax ve z-skor yöntemleri kullanılarak normalize edilmiştir. Böylece KHD ve NKHD ile elde edilen öznitelikler ile bunların normalize halleri olan bu altı öznitelik kombinasyonu, k yakın komşu (kNN) ve çok katmanlı algılayıcı (MLP) sınıflandırıcı girişlerine uygulanmıştır. Bu sınıflandırıcılarla birlikte genetik algoritma kullanılarak öznitelik seçimi yapılmıştır. KHD verilerinin kullanılması halinde, kNN algoritması kullanılarak MinMax normalizasyonu ile %81,00 sınıflandırıcı başarımına ve MLP algoritması kullanılarak z-skor normalizasyonu ile %91,92 başarıma ulaşılmıştır. Kalp hızı normalizasyonu uygulandıktan sonra, NKHD verilerinin kullanılması halinde, kNN algoritması kullanılarak z-skor normalizasyonu ile %86,00 sınıflandırıcı başarımına ve MLP algoritması kullanılarak z-skor normalizasyonu ile %95,96 başarıma ulaşılmıştır. Bu sonuçlar önceki benzer çalışmalardan daha başarılı sonuçlardır. Kalp hızı normalizasyonu, z-skor öznitelik normalizasyonu ve MLP sınıflandırıcı kombinasyonu literatürdeki otomatik PAF teşhisi çalışmalarının başarımlarını geçmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, PAF teşhisinde kalp hızı normalizasyonu yönteminin potansiyel kullanımını ispatlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Paroksizmal atriyal fibrilasyon, Kalp hızı değişkenliği, Normalizasyon, Genetik algoritma, Örüntü tanıma

Abstract

Paroxysmal Atrial Fibrillation (PAF) is the initial stage of the Atrial Fibrillation that is one of the most common arrhythmia types. Although it does not threaten the life directly, it triggers the fatal disorders and it increases the risk of stroke. Therefore, it is essential to diagnose PAF as earlier as possible. For this purpose, there are many routine tests and pattern recognition based studies. In this study, we investigated the heart rate normalization method with its combination to feature normalization methods in the automatic diagnosis of PAF patients. First, Atrial Fibrillation Prediction Database, consisting of 30-minute ECG recordings and having open-access, was used to determine heart rate variability (HRV) data. Next, time-domain, frequency-domain, wavelet transform, and nonlinear features were extracted from both HRV and heart rate normalized HRV (HRN) data. These extracted features were normalized by MinMax

*Sorumlu yazarın e-posta adresi: islerya@yahoo.com

Murat Sürücü orcid.org/0000-0002-9889-9952

Yalçın İşler orcid.org/0000-0002-2150-4756

Resul Kara orcid.org/0000-0001-8902-6837



Bu eser "Creative Commons Atıf-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

and z-score methods. Hence, these six feature combinations of features directly and normalized versions from both HRV and HRN data were applied to the inputs of k-nearest neighbors (kNN) and multi-layer perceptron (MLP) classifier algorithms. Throughout the classifiers, features were selected using genetic algorithms. This study resulted in 81.00% accuracy with MinMax normalization using kNN algorithm and 91.92% accuracy with z-score normalization using MLP algorithm in HRV data. After applying the heart rate normalization, this study achieved 86.00% accuracy with z-score normalization using kNN algorithm and 95.96% accuracy with z-score normalization using MLP algorithm in HRN data. These results are higher than the other previous studies. The combination of heart rate normalization, Z-Score feature normalization, and multi-layer perceptron classifier outperforms the other studies related to automatic diagnosis of PAF in the literature. As a result of this study, we proved a new potential use of the heart rate normalization method in the diagnosis of PAF.

Keywords: Paroxysmal atrial fibrillation, Heart rate variability, Normalization, Genetic algorithm, Pattern recognition

1. Giriş

Kalp, vücudun hayatta kalması için gerekli olan kanın pompalandığı organdır (Pappano ve Wier 2019). Sağ ve sol yarısında, karıncık ve kulakçık olarak adlandırılan toplam dört kısımdan oluşur. Vücutta kirlenen kanı akciğerlere iletmek, akciğerde oksijen doygunluğuna ulaşmış kanı ise tekrar vücuda pompalama işlevini üstlenmektedir. Bu işlemleri kendi ürettiği elektriksel uyarımlarla gerçekleştirmektedir (Webster 2010).

Kalp rahatsızlıkları, ölüme sebep olan hastalıklar arasında başta gelmektedir. Avrupa kıtasındaki tüm ölümlerin yaklaşık %45'i kalp rahatsızlıkları temellidir (Wilkins vd. 2017). Atriyal fibrilasyon (AF) ise yaşamı doğrudan tehdit etmeyen en yaygın kalp ritmi bozukluğudur. Ancak bazı diğer önemli rahatsızlıkları tetiklemektedir. Örneğin inme riskini 5 kat artırmaktadır (Ryder ve Benjamin 1999). Ayrıca AF temelli inmeler daha fazla kalıcı hasara ve ölüme sebebiyet vermektedir (Steger vd. 2004). Sigara tüketimi, yüksek tansiyon, diyabet ve ileri yaşın AF gelişiminde etkisi olmaktadır. Üstelik koroner kalp hastalığı (CHD) ve kalp kapak hastalığı gibi hastalıklarla eşliğinde de AF gözlenebilmektedir (Benjamin vd. 1994).

Hayatı tehdit eden pek çok hastalık genellikle klinik olarak kolay tespit edilemeyen bir evrede başlar. Hastalıklar tedavi edilemez noktaya evrilmeden önce erken teşhiste bulunarak tedaviye başlamak, hastalığa bağlı rahatsızlık ve ölüm risklerini azaltmaktadır (Parsa vd. 2018). Benzer şekilde AF hastalarında da yaşam kalitesi ve ölüm riskinin azaltılması için erken teşhis önemlidir (Moran vd. 2016). Yakın tarihli bir çalışmada, binlerce hasta üzerinde yapılan taramalar sonucunda, klinik olarak tespit edilememiş erken teşhis AF vakalarında başlanılan erken tedavi sayesinde, 1,5 yıllık süreçte inme riskinin %4'ten %1'e, ölüm oranının ise %7'den %4'e indiği gözlenmiştir (Pothineni ve Deo 2020). Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon (Paroxysmal Atrial Fibrillation - PAF), AF vakalarının %25 ila %62'sini içerir (Ebrahimzadeh vd.

2018). PAF, AF rahatsızlığının ilk evresi olduğundan tespiti bu sebeple oldukça önemlidir. PAF vakaları klinik olarak tespit edilebilir evreye geldiklerinde aniden rahatsızlık geliştirmekte ve bu rahatsızlık bir haftaya kadar devam edebilmektedir (Narin vd. 2018).

Tüm kalp rahatsızlıklarında olduğu gibi PAF vakalarının tespitinde de elektrokardiyografi (EKG) başta olmak üzere çeşitli fonksiyonel testler kullanılmaktadır (Soudani ve Almusallam 2018, Salinet vd. 2013). EKG çoğu klinikte bulunan hastalık teşhisinde kullanılan bir kayıt türüdür. Son zamanlarda EKG işaretlerindeki kalp atımını gösteren QRS kompleksi adı verilen tepe noktaları arasındaki değişim olarak ortaya çıkan kalp hızı değişkenliği (KHD) analizi yaygın kullanıma ulaşmıştır (Electrophysiology T. F. 1996). KHD analizi AF tespiti dışında, diyabetik otonom nöropati tanısı, enfeksiyon prognozu, ani kardiyak ölümü, damar sertliği, miyokard iskemisi, Parkinson hastalarında otonomik disfonksiyon, Konjestif kalp yetmezliği tespiti gibi klinik çalışmalarda da yaygın olarak kullanılan bir veri analizi türüdür (Chessa vd. 2002, Ahmad vd. 2009, Sessa vd. 2018, Verde ve De Pietro 2019, Goldenberg vd. 2019, Ke vd. 2017, İşler vd. 2019). KHD analizinde, ortalama, standart sapma ve benzeri zaman alanı istatistiksel hesaplamaları kullanılmaktadır (Asl vd. 2008, Tsipouras ve Fotiadis 2004, Gunduz ve Talu 2023). Zaman alanındaki istatistiksel verilerin değişimi üzerine seyrek vektörlerle çalışmalar da yapılmaktadır (Maghawry vd. 2021). Ayrıca frekans bölgesi özellikleri için FFT (Fast Fourier Transform), LS (Lomb-Scargle) ve diğer periodogramlar kullanılmaktadır (Rouhani ve Soleymani 2009). Bu ölçümlerde, belirli bir frekans bölgesindeki KHD sinyalinin güç spektral yoğunluğu (PSD) öznitelik olarak kullanılmaktadır (Lip 2001). Çalışmalarda, 0 - 0,4 Hz aralığı genellikle ULF, VLF, LF ve HF şeklinde 4 bölgeye ayrılmaktadır. Ayrıca KHD verisi Gauss dağılımlı ve doğrusal olmayan bir işaret olduğundan bispektral analizle de başarılı sonuçlar elde edilmektedir (Mohebbi ve Ghassemian 2012). Bu yöntemlere ek olarak, zaman-frekans bölgesi analizi için

dalgacık dönüşümü ve dalgacık entropisi de kullanılmaktadır (Lee ve Yu 2012, Duverney vd. 2002). KHD verisine göre çizilen kalp atış hızı aralıklarının dağılım grafiği olan Poincare grafiği gibi doğrusal olmayan yöntemler de literatürde kullanılmaktadır (Park vd. 2009, Sepulveda-Suescun vd. 2017, Parsi vd. 2021, Xiong vd. 2022).

Physionet.org internet sitesindeki “The Computer in Cardiology Challenge 2001” kapsamında kullanılan “Atrial Fibrillation Prediction Database (AFPDB)” veri seti PAF tespiti başarımını ölçmede sıklıkla kullanılmaktadır (Moody vd. 2001). Literatürde AFPDB veri seti ile PAF tespitinde KHD analizi kullanılarak yapılan çalışmalarda, veri uzunluğu 5 dakikadan 30 dakikaya kadar farklı uzunluklarda ve farklı sınıflandırıcılarla pek çok çalışma yapılmıştır. Narin vd. (2016) tarafından yapılan %50 örtüşme ile 5dk uzunlukta pencerele ve k en yakın komşuluk (k Nearest Neighbor - kNN) sınıflandırıcısı ile yapılan çalışmada PAF atağı öncesi tespitinde %88 başarımlar sağlanmıştır. Boon vd. (2018) tarafından yapılan 5dk uzunlukta verilerde ise Destek Vektör Makinesi (DVM, Support Vector Machine - SVM) sınıflandırıcı ve Genetik Algoritma (Genetic Algorithm - GA) öznitelik seçici ile %87 başarımlar sağlanmıştır. Hickey ve Heneghan (2002), Bayes yaklaşımı Doğrusal Ayırma Analizi ile %75, Boon vd. (2016, 2019) Genetik Algoritma ile öznitelik seçimi kullanılarak DVM sınıflandırıcı için sırasıyla %80 ve %86,8 başarımlar elde etmişlerdir. Chesnokov (2008)’un yapmış olduğu yapay sinir ağı sınıflandırmada %82,05, Gündüz ve Talu (2023)’nun yapmış olduğu P dalgası analizi ve derin öğrenme sınıflandırıcı ile %87,65, Huang vd. (2022)’nin EKG sinyalinin SPAR analizi ile %89, Costin vd. (2013)’nin yapmış olduğu çalışmada ise karar destek sistemi ile %89,4 başarımlar elde edilmiştir. 30 dakikalık veri uzunluğunda yapılan çalışmalarda ise Ozcan ve Kuntalp (2017), kNN sınıflandırıcı ile %92,2 başarımlar elde etmiştir. Bunlara ilave olarak Wang vd. (2021), EKG segmentasyonu üzerine destek vektör makinesi sınıflandırmada %92,5 başarımlar elde etmişlerdir.

KHD çalışmalarındaki çeşitliliğin artması sonucunda oluşturulan bir çalışma grubu tarafından KHD çalışmalarına bir standart getirilmeye çalışılmıştır. Genel kullanım için kısa süreli (5 dakika) ve uzun süreli (24 saat) KHD verileri üzerinden çalışılması tavsiye edilmiştir (Electrophysiology T.F. 1996). Bununla birlikte, yukarıdaki çalışmalarda da görüleceği üzere PAF teşhisi çalışmalarında farklı veri uzunlukları kullanılmaktadır. Şeker vd. (2000) tarafından yapılan bir çalışmada Poincare grafiği dışındaki doğrusal olmayan yöntemlerle elde edilen özniteliklerin geçerliliği test edilmiş

ve 10000 örnekten az olan KHD verilerinden elde edilen ölçümlerin sağlıklı sonuç vermediği ortaya konulmuştur. Bu nedenle, bu çalışmada 30 dakikalık KHD verileri kullanılmıştır.

Dahası, 2004 yılında yapılan bir çalışmada, Hallstorm vd. (2004) tarafından kalp hızının ortalamasının özellikle zaman alanı KHD ölçümleri üzerindeki etkisini azaltmak için kalp hızını dakikada 75 vuru gibi sabit bir değere getirilmesini önermişlerdir. Bu işlem neticesinde elde edilen KHD verisine kalp hızı normalize edilmiş KHD (NKHD) verisi denilmektedir. 2009 yılında İşler ve Kuntalp (2009) tarafından NKHD analizini konjestif kalp yetmezliği teşhisi için sınıflandırıcı başarımını artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, bu çalışmada kalp hızı normalizasyonu ve sınıflandırıcı başarımında etkili olduğu ispat edilmiş olan öznitelik normalizasyonu yöntemleri birlikte araştırılmıştır.

Bu çalışmada, AFPDB veri setindeki 30 dakikalık uzunluğa sahip veriler üzerinden elde edilen, hem KHD hem de NKHD verilerinden elde edilen özniteliklerin üç farklı yöntemle normalizasyonu sonrasında k yakın komşuluk ve çok katmanlı ağ yapılı yapay sinir ağı ile sınıflandırılması ve sınıflandırıcı başarımlarının kıyaslanması hedeflenmiştir. Çalışmada elde edilen KHD ve NKHD verileri üzerinden sağlıklı ve PAF hastalarının ayrımı için sınıflandırma yapılmıştır.

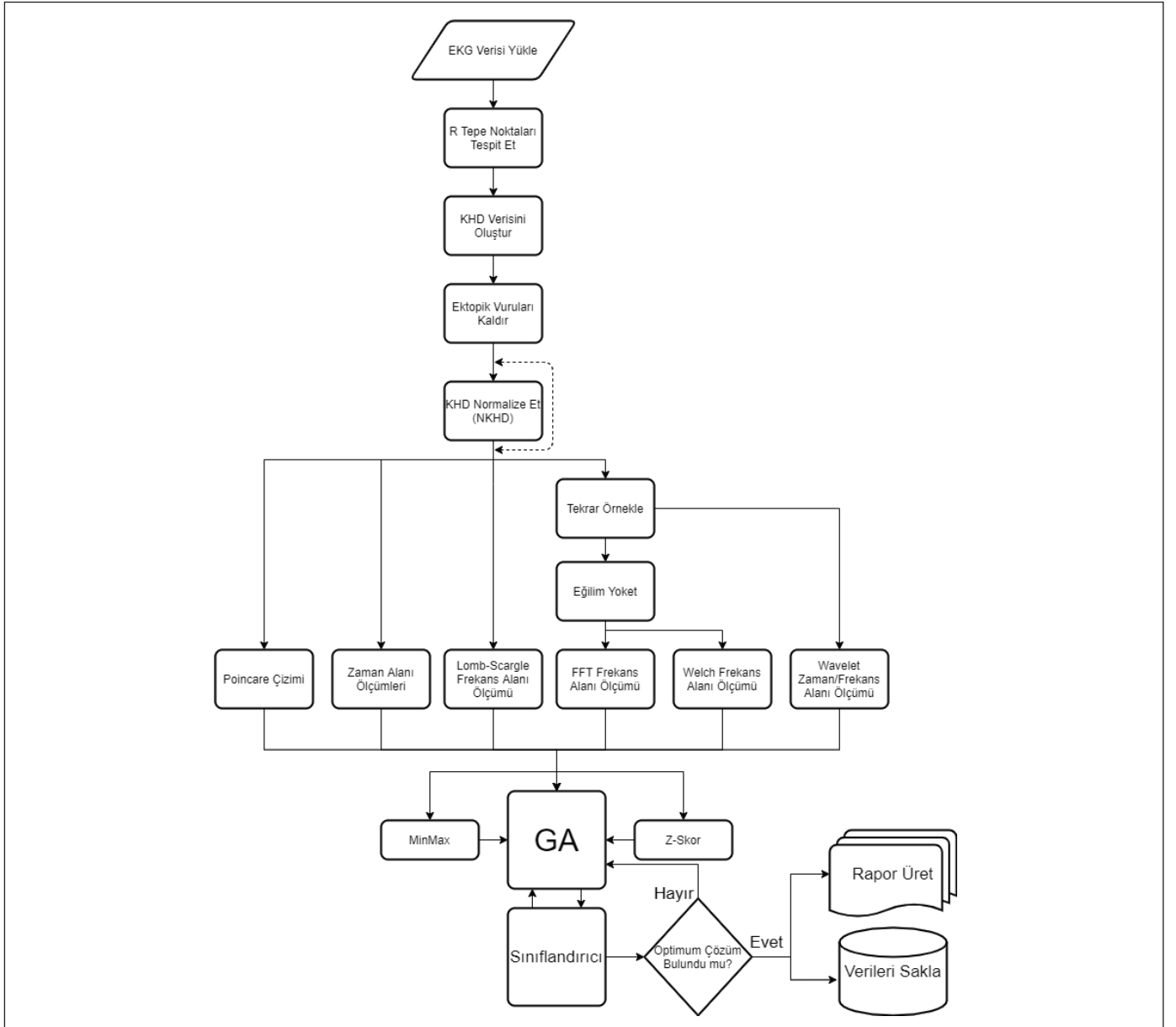
2. Gereç ve Yöntem

2.1. Tasarım

Bu çalışmada Kalp Hızı Değişkenliği verilerinin ön işlemlerden geçirilmesi ve normalize edilmesi, özniteliklerin çıkarılması, özniteliklerin normalize edilmesi, öznitelik seçimi ve son olarak da k en yakın komşuluk yöntemi ve yapay sinir ağı temelli sınıflandırıcı ile sağlıklı ve hasta ayrımının yapılması üzerine çalışılmıştır. Şekil 1’de ise kullanılan algoritma kabaca gösterilmiştir.

2.2. Verinin Elde Edilmesi

Çalışmada Physionet.org internet sitesindeki “The Computer in Cardiology Challenge 2001” kapsamında kullanılan “Atrial Fibrillation Prediction Database (AFPDB)” veri seti kullanılmıştır (Moody vd. 2001). Bu veri seti 128 Hz örnekleme frekansında 16 bit çözünürlüğe sahip iki kanal EKG verilerinden oluşmuştur. Veri seti, her biri 30 dakikalık olmak üzere, n ile başlayan 49 adet sağlıklı kişilerden alınmış EKG verisi, p ile başlayıp tek sayı ile biten 25 adet kısa süre öncesi veya sonrasında atak geçirmemiş PAF hastalarından alınmış EKG verisi ve p ile başlayıp çift sayı ile biten 25 adet



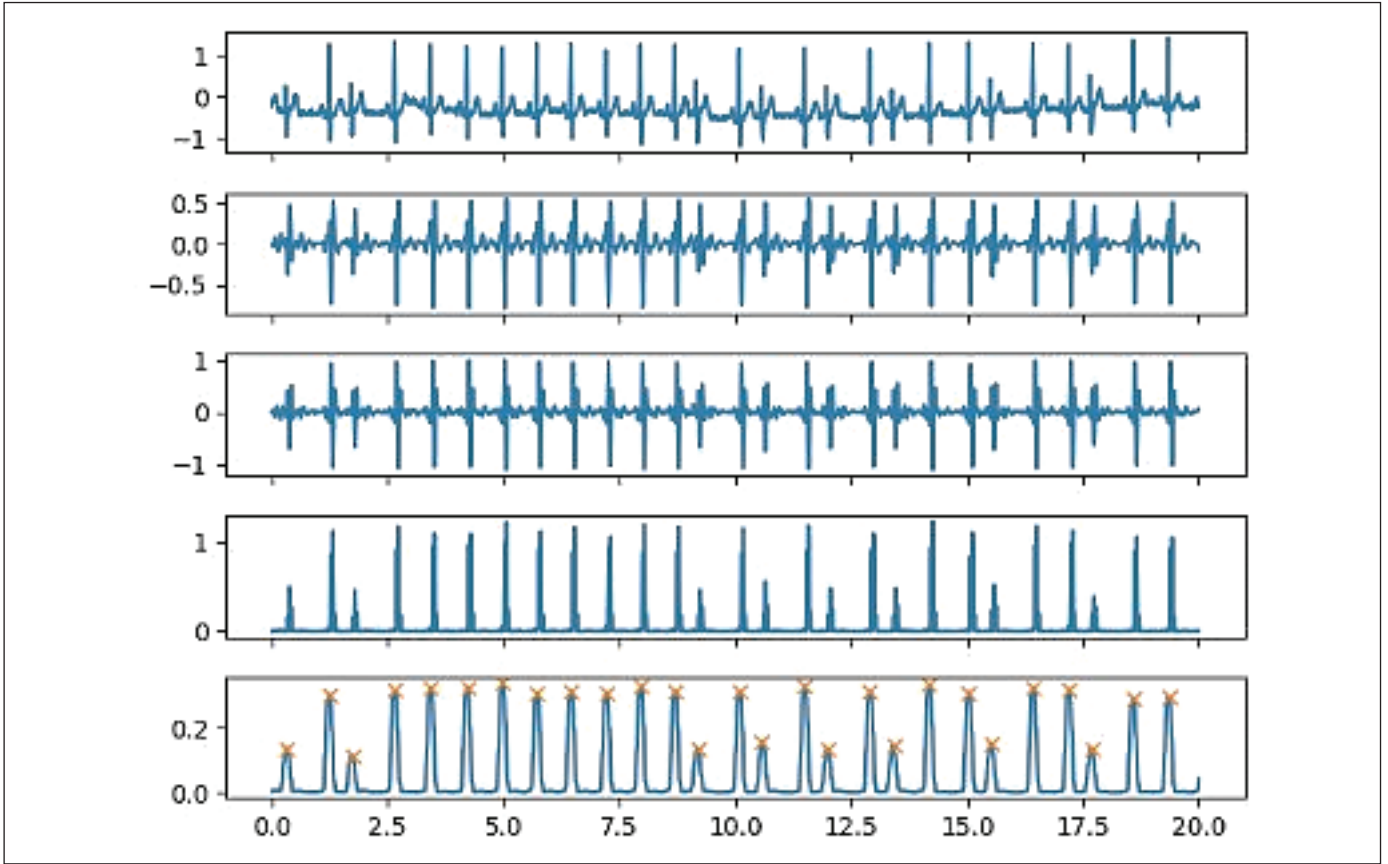
Şekil 1. Çalışmanın akış şeması.

atak geçirmek üzere olan PAF hastalarından alınmış EKG verilerinden oluşmaktadır. Bu veri setinden KHD verileri elde etmek için EKG sinyalindeki en yüksek genliğe sahip olan QRS dalgasının R tepe noktalarının tespiti yapılmıştır (Şekil 2). Tespit edilen tepe noktaları arasında geçen süre, $RR_i = R_i - R_{i-1}$, KHD verisini oluşturmaktadır.

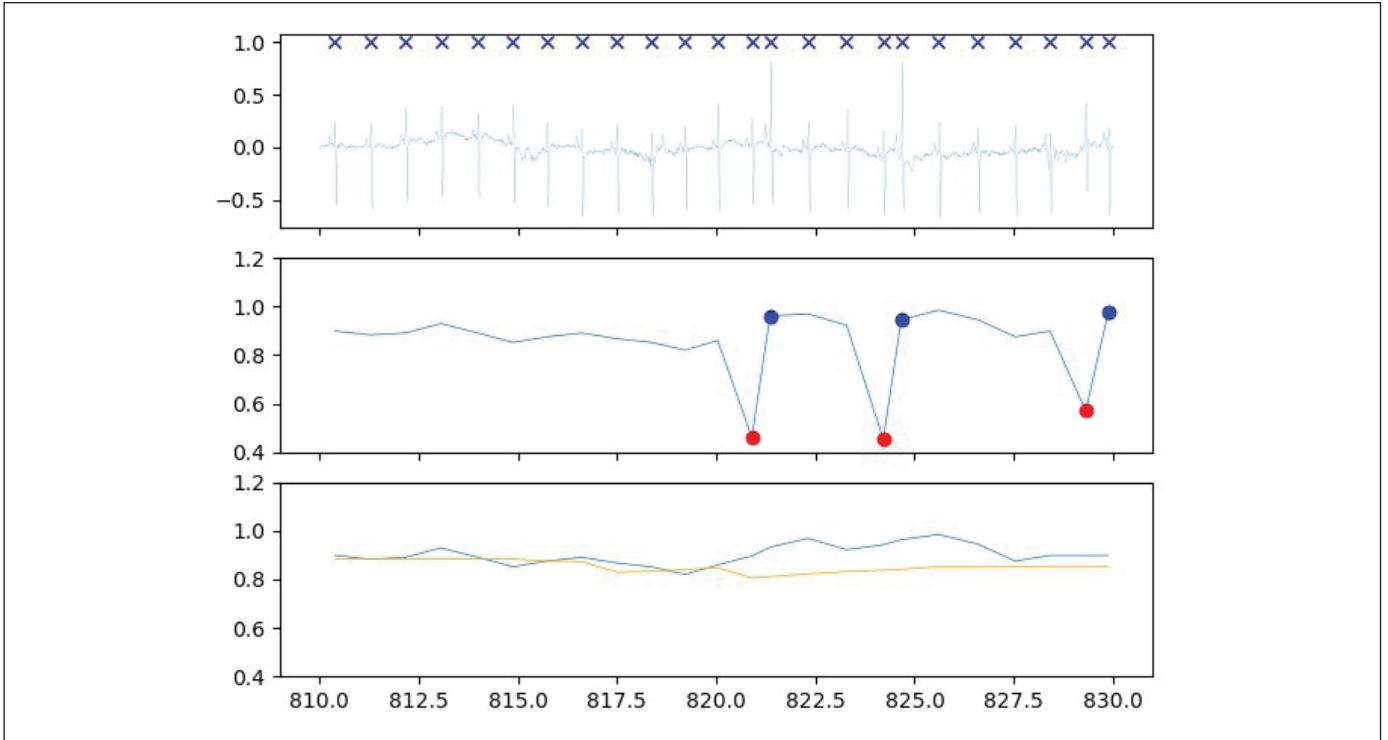
2.3. Önışlem

Ektopik vurular kalpteki SA düğümü kaynaklı olmayan vurulardır. Süreklilik arz etmeyen bu vurular sağlıklı bireylerde de oluşabildiği için önışlem olarak KHD verisinden çıkar-

ılmıştır. Bir vurunun ektopik vuru olup olmadığına karar verirken KHD değerinin ilk koşul olarak ortalama KHD değerinin %20 altına inmesi gerekmektedir. Ortalama KHD değerinin %20 altına inen şüpheli atımdan bir sonraki atım ortalama KHD değerinin $\pm\%10$ içinde kalırsa şüpheli atım, kulakçık (atrial) kaynaklı ektopik vuru olarak değerlendirilir. Eğer takip eden atım süresi ortalama KHD değerinden %30 fazlaysa şüpheli atım, karıncık (ventricular) kaynaklı ektopik vuru olmaktadır (Langley vd. 2001). Şekil 3'te ektopik vuruların tespit edilip kaldırılması sonucu KHD verisi görülmektedir.



Şekil 2. Sisteme yüklenen EKG verisinin, R tepe noktalarının tespiti.



Şekil 3. Tespit edilen ektopik vuruların kaldırılması.

2.4. Özniteliklerin Çıkarılması

Sayısal verilerle çalışılırken tüm veri seti üzerinden sistemi tasarlayıp işletmek büyük ölçüde performans kaybına sebep olabileceği gibi sistemin uygun çözümü bulmasını da imkânsız hale getirebilmektedir. Bu sebeple veri üzerinden çıkışta değişime sebep olan anahtar bilgilerin seçilmesi faydalı olmaktadır. Bu çalışmada KHD ve NKHD (Normalize edilmiş KHD) veri setlerinden zaman bölgesi istatistikleri, frekans bölgesi güç dağılımları ve buna benzer, veri hakkında genel bilgiler içeren öznitelikler çıkarılmıştır.

2.4.1. Zaman alanı ölçümleri

Zaman alanı ölçümlerinde amaç KHD verisinin zaman bölgesindeki değişimlerinin istatistiksel özelliklerini yeterince tanımlayabilmektir. Denklem (1) - (16) arasında KHD analizinde sıklıkla kullanılan zaman bölgesi ölçümleri gösterilmiştir. Burada RR veya NN, R tepe noktaları arası geçen süre veya atımlar arası geçen süre anlamında olup aynı bilgiyi işaret etmektedir. HR ise dakikadaki kalp vuruş sayısıdır. Bu çalışmada Çizelge 1'de belirtilen KHD verileri ve kalp atım sayısı verilerinden öznitelikler tanımlanmıştır.

$$MNN = RR = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N RR_i \quad (1)$$

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (RR_i - \overline{RR})^2} \quad (2)$$

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (RR_{i+1} - RR_i)^2} \quad (3)$$

$$SDSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (|RR_{i+1} - RR_i| - \overline{RR})^2} \quad (4)$$

$$NN50 = \sum_{i=1}^{N-1} \{ |RR_{i+1} - RR_i| > 50ms \} \quad (5)$$

$$pNN50 = \frac{NN50}{N} \times 100 \quad (6)$$

$$NN20 = \sum_{i=1}^{N-1} \{ |RR_{i+1} - RR_i| > 20ms \} \quad (7)$$

$$pNN20 = \frac{NN20}{N} \times 100 \quad (8)$$

$$MEDNN = NN_{N/2}, NN \text{ sıralı} \quad (9)$$

$$RANGENN = \max NN - \min NN \quad (10)$$

$$CVSD = \frac{RMSSD}{MNN} \quad (11)$$

$$CVNN = \frac{SDNN}{MNN} \quad (12)$$

$$MHR = \overline{HR} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N HR_i \quad (13)$$

$$MAXHR = \max HR_i \quad (14)$$

$$MINHR = \min HR_i \quad (15)$$

$$SDHR = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (HR_i - \overline{HR})^2} \quad (16)$$

2.4.2. Frekans alanı ölçümleri

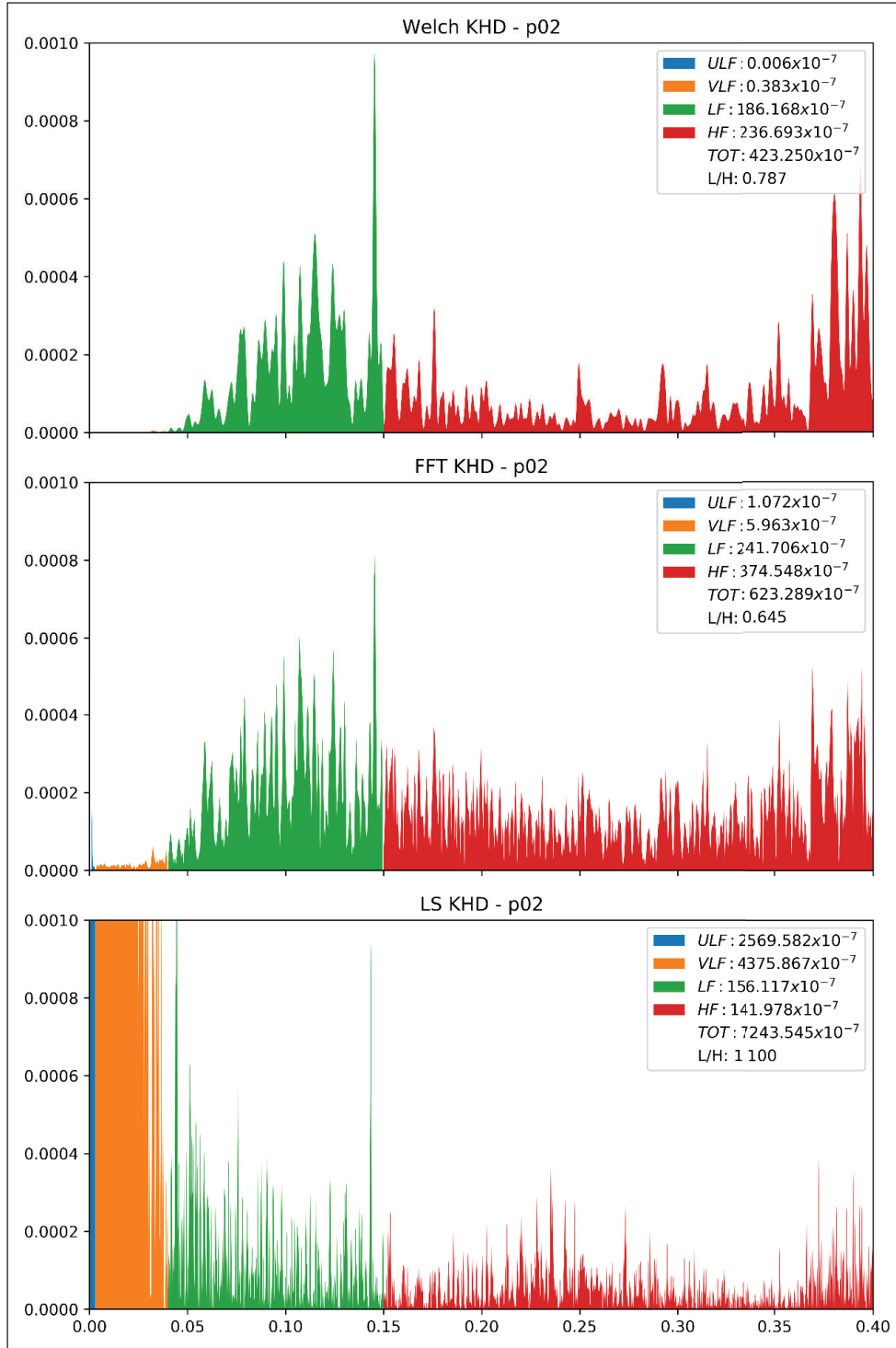
Zaman alanındaki ölçümlerin KHD verisini tek başına tem-

Çizelge 1: Zaman alanında çıkarılan öznitelikler.

Öznitelik	Açıklama
MNN (ms)	Ortalama KHD değeri
SDNN (ms)	KHD verisinin standart sapması
RMSSD (ms)	KHD değişiminin RMS değeri
SDSD (ms)	KHD değişiminin standart sapması
NN50 (adet)	KHD değişimi 50 ms den fazla olanların sayısı
PNN50 (%)	KHD değişimi 50 ms den fazla olanların oranı
NN20 (adet)	KHD değişimi 20 ms den fazla olanların sayısı
PNN20 (%)	KHD değişimi 20 ms den fazla olanların oranı
MEDNN (ms)	KHD ortanca değeri
RANGENN (ms)	KHD değişim aralığı
CVSD (ms ²)	KHD değişiminin varyasyonu
CVNN (ms ²)	KHD verisinin varyasyonu
MHR (bpm)	Kalp atış hızı ortalaması
MAXHR (bpm)	En büyük kalp atış hızı
MINHR (bpm)	En küçük kalp atış hızı
SDHR (bpm)	Kalp atış hızının standart sapması

sil etmesi mümkün değildir. Hangi değişimlerin ne sıklıkla olduğunu frekans alanı ölçümleri sayesinde tanımlayabiliriz. Literatürde KHD ile yapılan çalışmalarda frekans bölgesi, kısa süreli (5-10dk) veri uzunluklarında 3 kısma, uzun süreli (>20dk) veri uzunluklarında ise 4 kısma ayrılmıştır. Ultra çok düşük frekans (ULF) 0 - 0.003Hz aralığında, çok düşük

frekans (VLF) 0.003 - 0.04Hz aralığında, düşük frekans (LF) 0.04-0.15Hz aralığında ve son olarak yüksek frekans (HF) ise 0.15-0.4 Hz aralığında tanımlanmıştır. Bu bölge güçleri ile birlikte tüm bandın gücü ve düşük frekans bölgesinin yüksek frekans bölgesi gücüne oranı KHD frekans ölçümlerinde sıklıkla kullanılmaktadır (Brennan vd. 2001).



Şekil 4. Örnek bir EKG verisine ait periyodogramlar.

Söz konusu 4 frekans bandının barındırdığı güçlerle ilgili büyüklükleri öznitelik seçmek adına farklı frekans dönüşümleri/gösterimleri kullanılabilir. Bu çalışmada FFT, Welch ve Lomb-Scargle dönüşümleri, KHD işaretinin frekans alanı büyüklüklerini temsil etmesi adına kullanılmıştır. Ayrıca zaman/frekans alanı dönüşümü olan dalgacık (Wavelet) dönüşümü ile frekans bölgesi güç dağılımları hesaplanarak benzer öznitelikler dalgacık dönüşümü için de hesaplanmıştır. Ayrıca dalgacık dönüşümünde her bandın entropisi de hesaplanarak öznitelik olarak seçilmiştir. Şekil 4'te dönüşümlerle ilgili örnek periyodogramlar görülmektedir. Frekans bantlarının güç gösterimini temsil etmesi adına güç bilgileri ve entropi bilgisi 4 farklı dönüşüm metodu ile Çizelge 2'deki büyüklükler cinsinden çıkarılmıştır.

2.4.3. Poincare çizimi

Kalp atışındaki düzensizlikler gibi büyüklükler KHD verisinde doğrusal olmayan bileşenler oluşturacağı için, Poincare çiziminin bu düzensizlikleri temsil edebileceği düşünülmüştür. Şekil 5'te KHD verisi için örnek bir Poincare çizimi görülmektedir. Şekildeki noktalar o anki kalp atım aralığı ile bir önceki kalp atım aralığının ilişkisini göstermektedir. Burada SD1 ve SD2, noktalar arası mesafenin standart sapmalarından elde edilmektedir. SD1 ve SD2 oranları ve temsil ettikleri elipsin alanı sempatik ve parasempatik aktivitelerle ilişkilendirilmiştir (Brennan vd. 2001).

Çizelge 2. Frekans alanında çıkarılan öznitelikler.

Öznitelik	Açıklama
P_ULF (ms ² /Hz)	ULF bölgesindeki (0-0.003Hz) güç miktarı
P_VLF (ms ² /Hz)	VLF bölgesindeki (0.003-0.04Hz) güç miktarı
P_LF (ms ² /Hz)	LF bölgesindeki (0.04-0.15Hz) güç miktarı
P_HF (ms ² /Hz)	HF bölgesindeki (0.15-0.4Hz) güç miktarı
P_TOT (ms ² /Hz)	Tüm frekans bandındaki (0-0.4Hz) güç miktarı
P_LF/P_HF	LF bölgesindeki güç miktarının HF bölgesindeki güç miktarına oranı
E_ULF (bit)	ULF bölgesi için entropi
E_VLF (bit)	VLF bölgesi için entropi
E_LF (bit)	LF bölgesi için entropi
E_HF (bit)	HF bölgesi için entropi

2.5. Öznitelik Normalizasyonu

Çıkarılan özniteliklerin büyüklükleri farklı ölçeklerde olduğu için sınıflandırıcı performansına etkileri de farklı olabilmektedir. Bu sebeple sınıflandırıcı performansına etkisini de görmek adına normalize edilmemiş özniteliklerin yanı sıra Min-Max normalizasyona ve z-skor normalizasyonuna sokulmuş özniteliklerle de ayrıca çalışılmıştır.

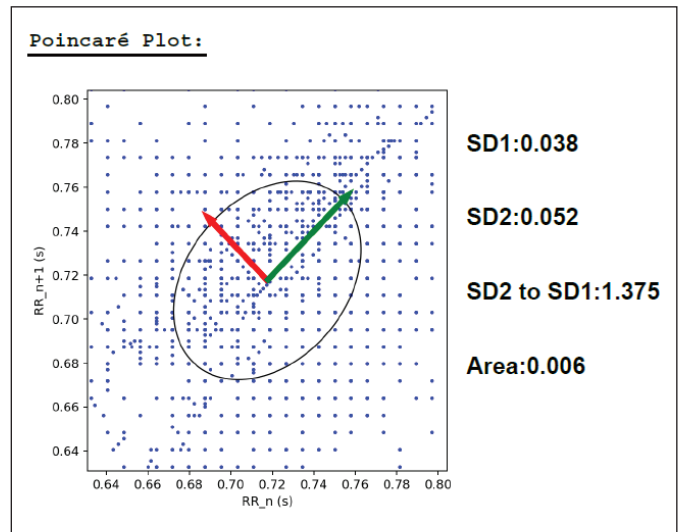
Min-Max normalizasyonunda öznitelik gruplarının her biri 0-1 aralığına indirgenmiştir. Z-skoru normalizasyonu ise öznitelik gruplarının ortalamasını 0, standart sapmasını 1 yapacak şekilde dönüştürülmesi işlemidir. Kullanılan işlemlerin formülü aşağıdaki gibidir. Burada μ ortalama değeri ve σ standart sapmayı göstermektedir (Duda vd. 2001).

$$X_{MinMax} = \frac{X - Min(X)}{Max(X) - Min(X)} \quad (17)$$

$$X_{Z-score} = \frac{X - \mu}{\sigma} \quad (18)$$

2.6. Öznitelik Seçimi

Örüntü tanımda tüm veri ile çalışmak yerine veriyi temsil edebilecek öznitelikleri çıkararak çalışmanın amacına benzer şekilde, tüm özniteliklerle çalışmak da hem performans hem de başarımlardan olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir. Ayrıca çıkarılan özniteliklerin sonuca olumlu bir katkısı da olmayabilmektedir. Bu sebeple çoğu çalışmada yapıldığı gibi bu çalışmada da öznitelikler arasından seçim işlemi yapılmıştır. Öznitelik seçimi için sıklıkla tercih edilen Genetik Algoritma kullanılmıştır.



Şekil 5. Örnek bir Poincare çizimi.

Genetik algoritma, doğadaki güçlü bireylerin hayatta kalması, güçlü bireylerden güçlü nesillerin oluşması, mutasyon ile bireylerin özelliklerinin değişmesi ve belirli bir oranda güçsüz bireylere de şans tanınması özelliklerini barındıran bir eniyileme yöntemidir. Rastlantısal özelliklerinin olması da diğer yöntemlerden ayrılmasını sağlamıştır. Genetik algorithmada özniteliklerin kullanılıp kullanılmayacağı bilgisi ikili sayı sistemi ile temsil edilmektedir. Uygunluk fonksiyonu aracılığıyla test edilen olası öznitelik grupları ile performans ölçülür ve başarılı olan bireyler kendi aralarında çaprazlanarak yeni nesiller ve bireyler oluşur. Mutasyonlar ile de başarımları iyileştirmelerinde yerel minimumlardan kurtulmak hedeflenmektedir (Duda vd. 2001).

Öznitelik seçimi için genetik algoritma kullanıldığında her birey (yani burada öznitelik) algoritma tarafından belirlenmektedir. Sınıflandırıcı girişine uygulanmak için seçilmiş olan öznitelige karşılık gelen ikili sayı basamağı "1" ve sınıflandırıcı girişine uygulanmayacak olan öznitelige karşılık gelen basamağı ise "0" ile belirlenir. Bu şekilde başlangıçta rasgele seçilen n adet olası çözümden oluşan bir popülasyon üretilmiş olur. Bu popülasyondaki her bireyin içerdiği ve olası çözüm olarak belirlenmiş olan öznitelikler, kullanılan sınıflandırıcı algoritmasının girişine uygulanır. Elde edilen sınıflandırıcı başarımları o bireylerin uygunluk değerini belirler. Genetik algoritma bu uygunluk değerlerine göre en iyi bireylerin korunması, çaprazlama yolu ile en yüksek sınıflandırıcı başarımlarına sahip bireylerin daha çok şans olacak şekilde yeni bireylerin oluşturulması, mutasyon yolu ile rasgele küçük değişiklikler yapılması sağlanır. Popülasyondaki ortalama sınıflandırıcı başarımlarının iyileştirme artışı durana kadar algoritma defalarca çalıştırılır. Sonuç olarak verilen sınıflandırıcı algoritması için seçilen öznitelikler ve karşılık gelen sınıflandırıcı performansları rapor edilir.

2.7. Sınıflandırma

Basitten karmaşığa, denetimliden denetimsiz, eğitim aşamasına sahip olandan olmayana literatürde kullanılan pek çok sınıflandırıcı bulunmaktadır (Bulut vd. 2022; Narin vd. 2019; Surucu vd. 2021). Bu çalışmanın amacı KHD verisinin normalizasyon işlemine sokulmasının başarımları artırıp artırmadığını görmek olduğu için öncelikle basit ama etkili bir sınıflandırıcı olan kNN (k yakın komşu) sınıflandırıcı ve evrensel sınıflandırıcı olarak adlandırılan MLP (çok katmanlı algılayıcı) sınıflandırıcısı ile çalışılmıştır.

2.7.1. K Yakın Komşu

K yakın komşu (kNN) sınıflandırıcı, bir örneğin ait olduğu sınıfı veri kümesindeki en yakın k adet örneğin ait olduğu

sınıfların çoğunluğuna bakılarak tespit eden sınıflandırıcı algoritmasıdır. Ayrıntılı bilgi için, bu alanda yazılmış kitaplara bakılabilir (Duda vd. 2001).

2.7.2. Çok Katmanlı Algılayıcı

Yapay sinir ağı modelleri, her biri hesaplama modülü olan sinir hücrelerinin çeşitli yapılarıdaki bağlantılarından oluşur (Duda vd. 2001). Bunlardan en yaygın olanı, evrensel sınıflandırıcı olarak da tanımlanan çok katmanlı algılayıcı yapısıdır. Bu yapıda girdi katmanına uygulanan verilerin ait oldukları sınıflar, ara katman ve çıktı katmanındaki doğrusal olmayan hesaplama birimleri aracılığıyla hesaplanması sonucu elde edilmeye çalışılır. Ayrıntılı bilgi için, bu alanda yazılmış kitaplara bakılabilir (Duda vd. 2001).

2.8. Performans Ölçümü

Sınıflandırıcı performansının ölçülmesinde literatürde sıklıkla kullanılan Doğruluk (Accuracy), Kesinlik (Precision), Duyarlılık (Recall veya Sensitivity) ve F1-Skor (F1 Score) kullanılmıştır (Duda vd. 2001):

$$\text{Doğruluk} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \times 100 \quad (19)$$

$$\text{Kesinlik} = \frac{TP}{TP + FP} \times 100 \quad (20)$$

$$\text{Duyarlılık} = \frac{TP}{TP + FN} \times 100 \quad (21)$$

$$F1 - \text{Skor} = 2 * \frac{\text{Kesinlik} * \text{Duyarlılık}}{\text{Kesinlik} + \text{Duyarlılık}} \times 100 \quad (22)$$

Bu formüllerde PAF hastalığına sahip olan ve algoritma tarafından PAF hastası olarak tanımlanan hasta sayısı TP, sağlıklı olan ve algoritma tarafından sağlıklı olarak tanımlanan birey sayısı TN, PAF hastalığına sahip olduğu halde algoritma tarafından sağlıklı olarak tanımlanan hasta sayısı FN ve sağlıklı olduğu halde algoritma tarafından hasta olarak tanımlanan birey sayısı ise FP ile gösterilmiştir.

3. Sonuçlar

KHD verileri insandan insana, hatta aynı kişi için farklı zamanlarda bile farklılık gösterdiği için PAF ataklarının veya rahatsızlığının tespitinde KHD Normalizasyonunun başarımları artırabileceği düşünülmüştür. KHD Normalizasyonunun başarımlarında bir artışa katkı sağlayıp sağlamadığını tespit etmek için AFPDB veri tabanındaki EKG kayıtları üzerinden KHD ve NKHD verileri elde edilerek sınıflandırma performansları kıyaslanmıştır. İşlemleri gerçekleştirebilmek

Çizelge 3. Kullanılan Python kütüphaneleri.

Kütüphane Adı	Versiyon	Açıklama
Flask	1.1.1	Python web server uygulaması
Flask_SQLAlchemy	2.4.1	Flask SQLAlchemy ilişkisel veritabanı eklentisi
h5py	2.10.0	Matlab dosyalarını import edebilmek için HDF5 binary dosya eklentisi
matplotlib	3.1.2	Python'da grafik, animasyon ve interaktif görsel eklentisi
numpy	1.18.1	Python bilimsel hesaplamalar kütüphanesi
plotly	4.5.0	Python'da grafik, animasyon ve interaktif görsel eklentisi
PyGAD	2.9.0	Python Genetik Algoritma uygulaması
PyWavelets	1.1.1	Python Wavelet dönüşümü kütüphanesi
scipy	1.4.1	Python mühendislik, bilim ve matematik kütüphanesi

adına Python dili tercih edilmiştir. Söz konusu sınıflandırma işlemlerinde Python 3.8 sürümü üzerinde Çizelge 3'deki kütüphaneler kullanılmıştır.

Genetik Algoritma ile öznitelik seçimi yapılırken popülasyon büyüklüğü 40, maksimum nesil sayısı 40, maksimum iyileştirme olmayan nesil sayısı 10 seçilmiştir. Genetik Algoritma ile öznitelik seçimi neticesinde zaman alanı özniteliklerinden MNN, SDNN, SDDSD, PNN20, MAXHR ve MINHR, FFT algoritması tabanlı frekans alanı özniteliklerinden FFT_ULF, FFT_HF ve FFT_TOTAL, Welch periyodogram tabanlı frekans alanı özniteliklerinden WELCH_ULF ve WELCH_TOTAL, Lomb-Scargle periyodogram tabanlı frekans alanı özniteliklerinin hiçbiri, Dalgacık enerjisi tabanlı frekans alanı özniteliklerinden WT_ULF ve WT_LF, Dalgacık entropisi tabanlı frekans alanı özniteliklerinden hiçbiri ile Poincare grafiği tabanlı doğrusal olmayan özniteliklerden PC-SD2, PC_SD2SD1 ve PC_AREA özniteliklerinin sınıflandırıcı başarımlarında etkili oldukları tespit edilmiştir.

En yakın komşuluk sınıflandırmada k değeri 1 ile 23 arasındaki tek sayılar seçilmiştir. Çok katmanlı ağ modelinde ise ara katmanda 30 nöron kullanılmıştır. Yazılan uygulama, öncelikle AFPDB veri tabanı dosyalarını okuyup MySQL veri tabanına yüklemesini sağlamaktadır. Yüklenen ham verilerden KHD ve NKHD verileri oluşturulup her veri seti için öznitelikler çıkartılmış, öznitelikler ve özniteliklerin MinMax ile z-skor normalize edilmiş halleri veri tabanına saklanmıştır. Sonrasında genetik algoritma aracılığıyla ve kNN sınıflandırma ile $k=1,3,5,\dots,23$ değerleri için optimum öznitelik seçimleri bulunmuş ve KHD ile NKHD veri setlerinin her biri için normalize edilmiş ve edilmemiş 6 farklı veri setinin performansı test edilmiştir. Çalışma hem kNN

sınıflandırıcısı hem de çok katmanlı ağ modeli yapay sinir ağı için tekrarlanmış ve elde edilen sınıflandırıcı performans ölçümleri tablo halinde sunulmuştur (Çizelge 4).

Buna göre, kNN algoritması girişlerine KHD öznitelikleri uygulanması halinde MinMax öznitelik normalizasyonu ile %81,0 ve NKHD öznitelikleri uygulanması halinde Z-Skor öznitelik normalizasyonu ile %86,0 sınıflandırıcı doğruluğuna ulaşılmaktadır. Benzer şekilde, çok katmanlı algılayıcı algoritması girişlerine KHD öznitelikleri uygulanması halinde Z-Skor öznitelik normalizasyonu ile %91,9 ve NKHD öznitelikleri uygulanması halinde Z-Skor öznitelik normalizasyonu ile %95,9 sınıflandırıcı doğruluğuna ulaşılmaktadır. Bu durumda, hem kalp hızı normalizasyonu kullanılması hem de bu yolla elde edilen özniteliklere normalizasyon uygulanması halinde PAF teşhisinde daha başarılı sonuçlara ulaşılabildiği anlaşılmaktadır.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar literatürdeki 30 dakikalık veri uzunluğuna sahip diğer çalışmalarda elde edilen sınıflandırıcı doğrulukları ile karşılaştırılmıştır (Çizelge 5). Buna göre, NKHD ve KHD ölçümlerinin Z-Skor yöntemiyle normalize edildiği özniteliklerin seçildiği çok katmanlı ağ modeli kullanıldığında literatürdeki benzer çalışmalardan daha yüksek bir sınıflandırıcı doğruluğuna ulaşıldığı görülmektedir.

4. Tartışma

Çalışmada Physionet.org internet sitesindeki "The Computer in Cardiology Challenge 2001" kapsamında kullanılan "Atrial Fibrillation Prediction Database (AFPDB)" veri seti kullanılmıştır. Veri setinde bulunan EKG verilerinden KHD verileri elde edilmiş, bu verilerden ve bu verilerin normalize edilmesinden öznitelikler çıkartılmıştır. Oluşan öznitelik

Çizelge 4. PAF hastası tespitinde kalp hızı ve öznitelik normalizasyonlarının etkisi ve karışıklık matrisleri.

Sınıflandırıcı	Veri Türü	Normalizasyon	TP	FN	FP	TN	Doğruluk (%)	Kesinlik (%)	Duyarlılık (%)	F1-Skor (%)
k Yakın Komşuluk	KHD	Yok	41	9	16	34	75,00	82,00	71,93	76,64
		Min-Max	42	8	11	39	81,00	84,00	79,25	81,55
		Z-Skor	39	11	9	41	80,00	78,00	81,25	79,59
	NKHD	Yok	41	9	11	39	80,00	82,00	78,85	80,39
		Min-Max	43	7	8	42	85,00	86,00	84,31	85,15
		Z-Skor	44	6	8	42	86,00	88,00	84,62	86,27
Çok Katmanlı Algılayıcı	KHD	Yok	31	19	4	46	76,77	62,00	88,57	72,94
		Min-Max	44	6	7	43	86,87	88,00	86,27	87,13
		Z-Skor	45	5	3	47	91,92	90,00	93,75	91,84
	NKHD	Yok	39	11	13	37	75,76	78,00	75,00	76,47
		Min-Max	37	13	3	47	83,84	74,00	92,50	82,22
		Z-Skor	48	2	2	48	95,96	96,00	96,00	96,00

Çizelge 5. PAF hastalarının tespitine yönelik 30 dakikalık verilerle çalışan literatür taraması sonuçları ve bu çalışmanın sonuçlarıyla karşılaştırılması.

Çalışma	Öznitelikler	Sınıflandırıcı	Doğruluk (%)
Hickey ve Heneghan (2002)	Atriyal ektopik vuru sayısı ve KHD güç spektral yoğunluğu	Doğrusal ayırma analizi	75,00
Boon vd. (2016)	KHD ve Poincare çizimi	Destek vektör makinesi	80,00
Chesnokov (2008)	KHD spektral ve entropi analizi	Çok katmanlı algılayıcı	82,05
Boon vd. (2019)	KHD öznitelikleri	Destek vektör makinesi	86,80
Gündüz ve Talu (2023)	P dalgası analizi	Derin öğrenme	87,65
Huang vd. (2022)	EKG sinyali analizi	SPAR analizi	89,00
Costin vd. (2013)	KHD ve Morfolojik değişken (QRS uzunluğu) öznitelikleri	Karar destek sistemi	89,40
Özcan ve Kuntalp (2017)	KHD öznitelikleri	k yakın komşuluk	92,20
Wang vd. (2021)	EKG segmentasyon	Destek vektör makinesi	92,50
Bu çalışma	KHD öznitelikleri	k yakın komşuluk	81,00
Bu çalışma	NKHD öznitelikleri	k yakın komşuluk	86,00
Bu çalışma	KHD öznitelikleri	Çok katmanlı algılayıcı	91,92
Bu çalışma	NKHD öznitelikleri	Çok katmanlı algılayıcı	95,96

veri gruplarının da normalize edilmiş ve edilmemiş halleri ile toplam altı farklı öznitelik veri seti oluşturulmuştur. Oluşan öznitelikler üzerinden Genetik Algoritma ile öznitelik seçimi yapılarak hem kNN hem de çok katmanlı algılayıcı sınıflandırıcı algoritmaları ile sınıflandırma işlemi yapılmıştır. Yapılan sınıflandırma işlemi sonrası KHD verisinin nor-

malize edilmesinin belirli şartlar altında başarımı artırdığı görülmüştür. Öznitelik normalizasyonu ise hem KHD, hem de NKHD için başarımı artırmıştır.

NKHD verilerinin kullanılmasının, literatürdeki diğer sınıflandırıcı ve öznitelik seçimi kullanan çalışma metodlarında da başarımı artıracağı düşünülmektedir.

5. Kaynaklar

- Ahmad, S., Tejuja, A., Newman, K. D., Zarychanski, R., & Seely, A. J. 2009.** Clinical review: a review and analysis of heart rate variability and the diagnosis and prognosis of infection. *Critical care (London, England)*, 13: 232. <https://doi.org/10.1186/cc8132>
- Asl, B. M., Setarehdan, S. K., Mohebbi, M. 2008.** Support vector machine-based arrhythmia classification using reduced features of heart rate variability signal, *Artificial Intelligence in Medicine*, 44: 51-64. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2008.04.007>
- Benjamin, E. J., Levy, D., Vaziri, S. M., D'Agostino, R. B., Belanger, A. J., Wolf, P. A. 1994.** Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*, 271: 840-844.
- Boon, K. H., Khalil-Hani, M., Malarvili, M. B., Sia, C. W. 2016.** Paroxysmal Atrial Fibrillation Prediction Method with Shorter HRV Sequences. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Elsevier BV, 187-196. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2016.07.016>.
- Boon, K. H., Khalil-Hani, M., Malarvili, M. B. 2018.** Paroxysmal Atrial Fibrillation Prediction Based on HRV Analysis and Non-Dominated Sorting Genetic Algorithm III. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 153: 171-184. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2017.10.012>
- Boon, K.H., Khalil-Hani, M., Sia, C.W. 2019.** Paroxysmal Atrial Fibrillation Onset Prediction Using Heart Rate Variability Analysis and Genetic Algorithm for Optimization, In *Proceedings of the International Conference on Data Engineering*, 609-617. https://doi.org/10.1007/978-981-13-1799-6_62
- Brennan, M., Palaniswami, M., Kamen, P. 2001.** Do Existing Measures of Poincare Plot Geometry Reflect Nonlinear Features of Heart Rate Variability?. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), 48: 1342-1347. <https://doi.org/10.1109/10.959330>.
- Bulut, A., Ozturk, G., Kaya, I. 2022.** Classification of sleep stages via machine learning algorithms. *Journal of Intelligent Systems with Applications*, 5(1): 66-70. <https://doi.org/10.54856/jiswa.202205210>
- Chesnokov, Yuriy V. 2008.** Complexity and spectral analysis of the heart rate variability dynamics for distant prediction of paroxysmal atrial fibrillation with artificial intelligence methods. *Artificial Intelligence in Medicine*, 43/2: 151-165. <http://dx.doi.org/10.1016/j.artmed.2008.03.009>.
- Chessa, M., Butera, G., Lanza, G. A., Bossone, E., Delogu, A., De Rosa, G., Marietti, G., Rosti, L., Carminati, M. 2002.** Role of Heart Rate Variability in the Early Diagnosis of Diabetic Autonomic Neuropathy in Children. *Herz, Springer Science and Business Media LLC*, 27: 785-790. <https://doi.org/10.1007/s00059-002-2340-4>.
- Costin, H., Rotariu, C., Pasarica, A. 2013.** Atrial fibrillation onset prediction using variability of ECG signals. 2013 8th International Symposium on Advanced Topics in Electrical Engineering (ATEE), IEEE. 1-4 <https://doi.org/10.1109/ate.2013.6563419>.
- Duda, R.O., Hart, P.E., Stork, D.G. 2001.** *Pattern Classification*, 2. Basım, John Wiley & Sons, New York, 688s.
- Duverney, D., Gaspoz, J.-M., Pichot, V., Roche, F., Brion, R., Antoniadis, A., Barthelemy, J.-C. 2002.** High Accuracy of Automatic Detection of Atrial Fibrillation Using Wavelet Transform of Heart Rate Intervals. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, Wiley, 25: 457-462. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2002.00457.x>.
- Ebrahimzadeh, E., Kalantari, M., Joulani, M., Shahraki, R. S., Fayaz, F., Ahmadi, F. 2018.** Prediction of paroxysmal Atrial Fibrillation: A machine learning based approach using combined feature vector and mixture of expert classification on HRV signal. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 165: 53-67. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2018.07.014>
- Electrophysiology, T. F. of the E. S. of C. the N. A. 1996.** Heart Rate Variability. *Circulation*, 93: 1043-1065. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.5.1043>
- Goldenberg, I., Goldkorn, R., Shlomo, N., Einhorn, M., Levitan, J., Kuperstein, R., Klempfner, R., Johnson, B. 2019.** Heart Rate Variability for Risk Assessment of Myocardial Ischemia in Patients without Known Coronary Artery Disease: The HRV-DETECT Study. *Journal of the American Heart Association*. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.014540>.
- Gunduz, A. F., Talu, M. F. 2023.** Atrial fibrillation classification and detection from ECG recordings, *Biomedical Signal Processing and Control*, 82:104531. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2022.104531>
- Hallstrom, A. P., Stein, P. K., Schneider, R., Hodges, M., Schmidt, G., Ulm, K. 2004.** Structural Relationships Between Measures Based on Heart Beat Intervals: Potential for Improved Risk Assessment. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, IEEE, 51: 1414-1420. <https://doi.org/10.1109/tbme.2004.828049>
- Hickey, B., Heneghan, C. 2002.** Screening for paroxysmal atrial fibrillation using atrial premature contractions and spectral measures, *Computers in Cardiology*, 29:217-220, <https://doi.org/10.1109/cic.2002.1166746>

- Huang, Y. H., Lyle, J. V., Ab Razak, A. S., Nandi, M., Marr, C. M., Huang, C. L.-H., Aston, P. J., Jeevaratnam, K. 2022.** Detecting paroxysmal atrial fibrillation from normal sinus rhythm in equine athletes using Symmetric Projection Attractor Reconstruction and machine learning. *Cardiovascular Digital Health Journal*, 3:96–106. <https://doi.org/10.1016/j.cvdhj.2022.02.001>
- Isler, Y., Kuntalp, M. 2009.** Heart rate normalization in the analysis of heart rate variability in congestive heart failure. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, SAGE Publications, 224: 453–463. <https://doi.org/10.1243/09544119jeim642>.
- Isler, Y., Narin, A., Ozer, M., Perc, M. 2019.** Multi-stage classification of congestive heart failure based on short-term heart rate variability. *Chaos, Solitons & Fractals*, Elsevier BV, 118: 145–151. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2018.11.020>
- Ke, J.-Q., Shao, S.-M., Zheng, Y.-Y., Fu, F.-W., Zheng, G.-Q., Liu, C.-F. 2017.** Sympathetic skin response and heart rate variability in predicting autonomic disorders in patients with Parkinson disease. *Medicine*, 96: e6523. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000006523>
- Langley, P., di Bernardo, D., Allen, J., Bowers, E., Smith, F. E., Vecchietti, S., Murray, A. 2001.** Can paroxysmal atrial fibrillation be predicted? *Computers in Cardiology*. 28:121–124, <https://doi.org/10.1109/cic.2001.977606>.
- Lee, M.Y., Yu, S.N. 2012.** Multiscale sample entropy based on discrete wavelet transform for clinical heart rate variability recognition. *Engineering in Medicine and Biology Society*, 4299–4302, <https://doi.org/10.1109/embc.2012.6346917>, 2012.
- Lip, G. Y. H. 2001.** Paroxysmal atrial fibrillation. *QJM*, 94: 665–678. <https://doi.org/10.1093/qjmed/94.12.665>
- Maghawry, E., Ismail, R., Gharib, T. F. 2021.** An efficient approach for Paroxysmal Atrial Fibrillation events prediction using Extreme Learning Machine. *Journal of Intelligent & Fuzzy Systems*, 40:5087–5099. <https://doi.org/10.3233/jifs-201832>
- Mohebbi, M., Ghassemian, H. 2012.** Prediction of paroxysmal atrial fibrillation based on non-linear analysis and spectrum and bispectrum features of the heart rate variability signal. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Elsevier BV, 105: 40–49. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2010.07.011>.
- Moody, G., Goldberger, A., McClennen, S., Swiryn, S. 2001.** Predicting the onset of paroxysmal atrial fibrillation: The Computers in Cardiology Challenge 2001, 28: 113–116. <https://doi.org/10.1109/cic.2001.977604>
- Moran, P. S., Teljeur, C., Harrington, P., Smith, S. M., Smyth, B., Harbison, J., Normand, C., Ryan, M. 2016.** Cost-Effectiveness of a National Opportunistic Screening Program for Atrial Fibrillation in Ireland. *Value in Health*, Elsevier BV, 19: 985–995. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.07.007>
- Narin, A., Isler, Y., Ozer, M. 2016.** Early prediction of Paroxysmal Atrial Fibrillation using frequency domain measures of heart rate variability. *Medical Technologies National Congress (TIPTEKNO)*, IEEE, 1–4 <https://doi.org/10.1109/tiptekno.2016.7863110>
- Narin, A., Isler, Y., Ozer, M., Perc, M. 2018.** Early prediction of paroxysmal atrial fibrillation based on short-term heart rate variability. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 509:56–65. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2018.06.022>
- Narin, A., Isler, Y., Ozer, M. 2019.** Early prediction of paroxysmal atrial fibrillation using wavelet transform methods. *Journal of Intelligent Systems with Applications*, 2(2): 111–114. <https://doi.org/10.54856/jiswa.201912077>
- Ozcan, N., Kuntalp, M. 2017.** Determining best HRV indices for PAF screening using genetic algorithm, 10th International Conference on Electrical and Electronics Engineering Basim, Elsevier, 300s.
- Park, J., Lee, S., Jeon, M. 2009.** Atrial fibrillation detection by heart rate variability in Poincare plot. *BioMedical Engineering OnLine*, Springer Science and Business Media LLC., 8:38, <https://doi.org/10.1186/1475-925x-8-38>
- Parsa, S. F., Vafajoo, A., Rostami, A., Salarian, R., Rabiee, M., Rabiee, N., Rabiee, G., Tahriri, M., Yadegari, A., Vashae, D., Tayebi, L., Hamblin, M. R. 2018.** Early diagnosis of disease using microbead array technology: A review. *Analytica Chimica Acta*, 1032: 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.05.011>
- Parsi, A., Glavin, M., Jones, E., Byrne, D. 2021.** Prediction of paroxysmal atrial fibrillation using new heart rate variability features. *Computers in Biology and Medicine*, 133:104367. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104367>
- Pothineni, N. V. K., Deo, R. 2020.** Screening for Atrial Fibrillation. *Circulation*, 135: 1523–1526. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.046298>.
- Rouhani, M., Soleymani, R. 2009.** Neural Networks Based Diagnosis of Heart Arrhythmias Using Chaotic and Nonlinear Features of HRV Signals. 2009 International Association of Computer Science and Information Technology - Spring Conference, 545–549. <https://doi.org/10.1109/iacsit-sc.2009.23>
- Ryder, K. M., Benjamin, E. J. 1999.** Epidemiology and significance of atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*, 84: 131–138. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)00713-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)00713-4)

- Salinet, J. L., Madeiro, J. P. V., Cortez, P. C., Stafford, P. J., André Ng, G., Schlindwein, F. S. 2013.** Analysis of QRS-T subtraction in unipolar atrial fibrillation electrograms. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 51: 1381–1391. <https://doi.org/10.1007/s11517-013-1071-4>
- Seker, R., Saliu, S., Birand, A., Kudaiberdieva, G. 2000.** Validity test for a set of nonlinear measures for short data length with reference to short-term heart rate variability signal, *Journal of Systems Integration*, 10: 41–53. <https://doi.org/10.1023/A:1026507317626>
- Sepulveda-Suescun, J. P., Murillo-Escobar, J., Urda-Benitez, R. D., Orrego-Metaute, D. A., Orozco-Duque, A. 2017.** Atrial fibrillation detection through heart rate variability using a machine learning approach and Poincare plot features. VII Latin American Congress on Biomedical Engineering CLAIB, 60: 565–568. https://doi.org/10.1007/978-981-10-4086-3_142
- Sessa, F., Anna, V., Messina, G., Cibelli, G., Monda, V., Marsala, G., Ruberto, M., Biondi, A., Cascio, O., Bertozzi, G., Pisanelli, D., Maglietta, F., Messina, A., Mollica, M. P., Salerno, M. 2018.** Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. *Aging, Impact Journals*, 10: 166–177. <https://doi.org/10.18632/aging.101386>
- Soudani, A., Almusallam, M. 2018.** Atrial Fibrillation detection based on ECG-Features Extraction in WBSN. *Procedia Computer Science*, 130: 472–479. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2018.04.052>
- Steger, C., Pratter, A., Martinekbregel, M., Avanzini, M., Valentin, A., Slany, J., Stollberger, C. 2004.** Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *European Heart Journal*, 25: 1734–1740. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.06.030>
- Surucu, M., Isler, Y., Perc, M., Kara, R. 2021.** Convolutional neural networks predict the onset of paroxysmal atrial fibrillation: Theory and applications. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 31(11): 113119. <https://doi.org/10.1063/5.0069272>
- Tsipouras, M. G., Fotiadis, D. I. 2004.** Automatic arrhythmia detection based on time and time–frequency analysis of heart rate variability. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 74: 95–108. [https://doi.org/10.1016/s0169-2607\(03\)00079-8](https://doi.org/10.1016/s0169-2607(03)00079-8)
- Verde, L., De Pietro, G. 2019.** A neural network approach to classify carotid disorders from Heart Rate Variability analysis. *Computers in Biology and Medicine*, 109: 226–234. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2019.04.036>
- Wang, L.-H., Yan, Z.-H., Yang, Y.-T., Chen, J.-Y., Yang, T., Kuo, I.-C., Abu, P. A. R., Huang, P.-C., Chen, C.-A., Chen, S.-L. 2021.** A Classification and Prediction Hybrid Model Construction with the IQPSO-SVM Algorithm for Atrial Fibrillation Arrhythmia. *Sensors*, 21:5222. <https://doi.org/10.3390/s21155222>
- Webster, G. 2010.** *Medical Instrumentation: Application and Design*, 4. Edition, Wiley, 675s.
- Wilkins, E., Wilson, L., Wickramasinghe, K., Bhatnagar, P., Leal, J., Luengo-Fernandez, R., Burns, R., Rayner, M., Townsend, N. 2017.** *European Cardiovascular Disease Statistics*, European Heart Network
- Xiong, P., Li, J., Liu, M., Zhang, J., Yang, J., Zhang, H., Du, H., Liu, X. 2022.** Short-Term Paroxysmal Atrial Fibrillation Detection with Intra- and Inter-Patient Paradigm Based on R-R Intervals. *SSRN Electronic Journal*, <https://doi.org/10.2139/ssrn.4098697>