

Y90 Radyoembolizasyon Tedavisinde Makine Öğrenmesi ile Aktivite Tahmini

Handan TANYILDIZI KÖKKÜLÜNK^{1*}, Emre ALATAŞ^{2,3}, Hilal TANYILDIZI^{4,5}

¹ Radyoterapi Programı, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Altınbaş Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

² Yönetim Bilişim Sistemleri, İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi, Beykent Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

³ Yönetim Bilişim Sistemleri, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kadir Has Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

⁴ Uluslararası Ticaret ve Finansman, İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi, Beykent Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

⁵ İşletme, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

*¹ handan.kokkulunk@altinbas.edu.tr, ^{2,3} emrealatas@beykent.edu.tr, ^{4,5} hilaltanyildizi@beykent.edu.tr

(Geliş/Received: 15/08/2022;

Kabul/Accepted: 11/12/2022)

Öz: İtiryum-90 (Y90) radyoembolizasyonu primer ve metastatik karaciğer kanseri tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Tedavide, Y90 aktivite miktarının (MBq) hastaya spesifik dozimetri ile hesaplanması gerekmektedir. Her bir hasta için dozimetrimin yapılması oldukça uzun sürmektedir. Klinikteki işleyişi hızlandırmak, kanser hastalarına daha hızlı tedavi sağlamak ve ilgili personelin iş yükünü azaltarak efektif çalışma düzeni oluşturmak adına dozimetrimin yerini alabilecek bir alternatifte ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle çalışmada, Y90 radyoembolizasyonu için hesaplanmış dozimetri sonuçları kullanılarak üç farklı makine öğrenmesi regresyon metodu modellenmesi sonucu Y90 terapötik aktivite miktarının tahmin edilmesi amaçlanmıştır. Tümör kütlesi (g), karaciğer kütlesi (g), tümör/karaciğer sayım oranı (%), şant oranı (%), tümör tutulumu ve karaciğer tutulumu gibi nümerik parametreler girdi olarak, Y90 aktivite miktarı (MBq) çıktı olarak belirlenmiştir. Çoklu doğrusal regresyon (MLR), rassal orman regresyonu (RF) ve destek vektör regresyonu (SVM) kullanılarak tahminler gerçekleştirilmiştir. Tahmin yöntemlerinin performanslarını değerlendirmede ortalama mutlak yüzde hatası (MAPE), ortalama mutlak hata (MAE), ortalama karekök sapması (RMSE), ortalama karesel hata (MSE) ve doğruluk (%) ölçütleri kullanılarak optimal tahmin modeli belirlenmeye çalışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Makine öğrenmesi, itiryum-90, çoklu lineer regresyon, rassal orman regresyonu, destek vektör regresyonu.

Activity Prediction with Machine Learning in Y90 Radioembolization Therapy

Abstract: Yttrium-90 (Y90) radioembolization is a method used in the treatment of primary and metastatic liver cancer. In treatment, the amount of Y90 activity (MBq) should be calculated by patient-specific dosimetry. Dosimetry takes a long time to perform for each patient. There is a need for an alternative that can replace dosimetry to speed up the functioning of the clinic, provide faster treatment to cancer patients, and create an effective working order by reducing the workload of the relevant personnel. Therefore, the aim of this study was to estimate amount of Y90 therapeutic activity by modeling three different machine learning regression methods using calculated dosimetry results for Y90 radioembolization. Numerical parameters such as tumor mass (g), liver mass (g), tumor/liver count ratio (%), shunt rate (%), tumor involvement, and liver involvement were determined as input, and Y90 activity amount (MBq) was determined as output. Estimates were made using multiple linear regression (MLR), random forest regression (RF), and support vector regression (SVM). In evaluating the performance of estimation methods, the optimal estimation model was tried to be determined by using the mean absolute percent error (MAPE), mean absolute error (MAE), root mean square deviation (RMSE), mean square error (MSE) and accuracy (%).

Key words: Machine learning, yttrium 90, multiple linear regression, random forest regression, support vector regression.

1. Giriş

İtiryum-90 (Y90) radyoembolizasyonu 20 yıldan uzun süredir klinik uygulaması olan, primer ve metastatik karaciğer kanseri tedavisinde kullanılan bir tedavi yöntemidir [1]. Y90 radyoembolizasyonunda, radyoaktif mikro küreler hepatik arterden kateter ile giriş yapılarak karaciğerde bulunan tümör içine verilmektedir [2]. Saf β -radyasyonu yayıcısı olan Y90, 2.67 günlük (64,1 saat) fiziksel yarılanma ömrüne sahip olup, yarılanma sonucu stabil zirkonyum-90'a dönüşmektedir. Maksimum ve ortalama β - enerjileri sırasıyla 2.28 MeV ve 0.93 MeV olan Y90, yüksek enerjiye sahip olması nedeniyle doku eş değeri kabul edilen su içerisinde 11.0 mm kadar ilerleyebilmektedir [3, 4]. Y90 tedavisinde amaç, tümöre maksimum Y90 aktivitesinin verilmesi ile maksimum absorbe dozu oluşturmak, tümörlü hücrelerin imhasını sağlamak ve normal karaciğer parankimini mümkün olduğunca korumaktır. Bu sebeple uygulanacak Y90 aktivite miktarının hastaya spesifik hesaplanması, dozimetri yapılması önem kazanmaktadır [5, 6].

Farklı internal dozimetri çeşitleri olmasıyla birlikte, aralarında bulunan Medical Internal Radiation Dose (MIRD) yönteminin, hastaya ait tümör ve karaciğer kütlesi, şant oranı, tümör / karaciğer tutulum oranı, vb.

*Sorumlu yazar: handan.kokkulunk@altinbas.edu.tr. Yazarların ORCID Numarası: ¹ 0000-0001-5231-2768, ^{2,3} 0000-0003-4579-5057, ^{4,5} 0000-0003-1522-0498

verilerin hesaplamaya dahil edilmesi, bilimsel bir temele oturması ve gerçeğe en yakın sonuçları vermesi nedenleriyle yaygın bir kullanımı bulunmaktadır [7].

MIRD yöntemiyle hesaplama yapabilmek için, medikal fizik uzmanı tarafından tedavi öncesi hasta görüntüleri incelenerek; bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinden tümör ve karaciğer hacimleri hesaplanmaktadır. Belirlenen hacimler yumuşak doku eşdeğeri kabul edilen su yoğunluğu ile çarpılarak kütle çevrilmiştir. Benzer şekilde hastanın tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) görüntülerinden akciğer, tümör ve karaciğere ait sayımlar elde edilerek tümör ve karaciğer tutulumu, şant oranı, tümör / karaciğer sayım oranları hesaplanmaktadır. Tüm hesaplanan parametreler Denklem 1 ve 2 aracılığıyla hastaya verilecek optimal Y90 aktivite miktarının belirlenmesinde kullanılmaktadır [5], [7].

$$\text{Doz}_{\text{karaciğer}} (\text{rad}) = \frac{\text{Aktivite}_{\text{toplam}} (\text{mCi}) \times 184.000 \times \text{Tutulum}_{\text{karaciğer}}}{\text{kütle}_{\text{karaciğer}} (\text{g})} \quad (1)$$

$$\text{Doz}_{\text{tümör}} (\text{rad}) = \frac{\text{Aktivite}_{\text{toplam}} (\text{mCi}) \times 184.000 \times \frac{\text{tümör}}{\text{karaciğer}} \text{sayım oranı}}{\text{kütle}_{\text{tümör}} (\text{g})} \quad (2)$$

Formüllerde kullanılacak her parametrenin hastalar için ayrı ayrı hesaplanması göz önüne alındığında, dozimetri işleminin yapılması oldukça uzun sürmektedir. Klinikteki işleyişi hızlandırmak, kanser hastalarına daha hızlı tedavi sağlamak ve ilgili personelin iş yükünü azaltarak efektif çalışma düzeni oluşturmak adına dozimetrisinin yerini alabilecek bir alternatifte ihtiyaç duyulmuştur. Bu noktada makine öğrenmesi, mevcut verilerden öğrenme yoluyla insan zekasını taklit edip yeni tahminlerde bulunan bir hesaplama algoritması dalıdır [8]. Makine öğrenmesi yöntemlerinin medikal alanda kullanılmasıyla birlikte birçok hastalık teşhisi yani sınıflandırma yapılmıştır [9-12]. Bunun yanı sıra kan biyokimya sonuçlarının analizi, kalp rahatsızlıkları tespiti, diyabet hastalarda glikoz seviyelerinin takibi, tümör lokalizasyon tespiti, görüntü üzerinden kanserli hücrelerin tespiti ve kanseri teşhis etmek gibi işlemlerde de kullanılmaktadır [13]. Bu çalışmada, Y90 radyoembolizasyonu için hesaplanmış dozimetri sonuçları kullanılarak üç farklı makine öğrenmesi regresyon metodu modellenmesi sonucu Y90 terapötik aktivite miktarlarının tahmin edilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma dört bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde, veri seti oluşturulmuş ve eğitim – test olarak bölünmektedir. İkinci bölümde farklı makine öğrenmesi algoritmaları ile tahminler elde edilmektedir. Üçüncü bölümde her bir algoritma için performans değerlendirme metrikleri hesaplanmaktadır. Dördüncü bölümde ise performans değerlendirme metriklerine göre karşılaştırma yapılarak Y90 terapötik aktivite miktarını en iyi tahmin eden makine öğrenmesi algoritması belirlenmektedir.

2. Yöntem

Makine öğrenmesinde kullanılmak üzere toplam 31 hastaya ait dozimetri kayıtları kullanılmıştır [14]. Çalışma retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

2.1. Veri Seti ve Makine Öğrenmesi Hazırlığı

Tümör kütlesi (g), karaciğer kütlesi (g), tümör / karaciğer sayım oranı (%), şant oranı (%), tümör tutulumu ve karaciğer tutulumu nümerik parametreler girdi olarak, Y90 aktivite miktarı (MBq) çıktı parametresi olarak belirlenmiştir.

Çalışmada .xlsx uzantılı girdi sayfası Python programı aracılığıyla makine öğrenmesi algoritmalarını kodlamak için kullanılmıştır. Python için Numpy, Matplotlib, Pandas, Scikit-learn, statsmodels gibi kütüphaneler çalıştırılmıştır. Sklearn python kitaplığının model_selection sınıfından aktarılan train_test_split() işlevi ile veri setinin %80'i algoritmaların eğitilmesi, %20'si ise oluşturulan tahminlerin doğruluğunu denetlemek, performans değerlendirmesi yapabilmek için test setinde kullanılmıştır.

2.2. Tahminleme Modelleri

Makine öğrenmesine ait çok sayıda sınıflandırma ve regresyon tahmin yöntemi bulunmaktadır. Bununla birlikte bu çalışmada kullanılan veri setinde tahmin edilecek bağımlı değişken sayısal veri tipinde olduğundan makine öğrenmesi regresyon yöntemleri tercih edilmiş ve bu yöntemlerden çoklu doğrusal regresyon, rassal orman regresyonu ve destek vektör regresyonu kullanılarak tahminler gerçekleştirilmiştir.

2.2.1. Çoklu Doğrusal Regresyon (MLR)

Çoklu doğrusal regresyon (MLR), birden fazla bağımsız değişken (x_1-x_n) ile bir bağımlı değişken olan y arasındaki ilişkinin ortaya çıkarılması için kullanılan yöntemlerden biridir. MLR 'un iki ya da daha fazla değişkenin bilinen değerlerinden bir değişkenin bilinmeyen değerini tahminlemek için kullanılan yaygın bir

yöntem olduğu ifade edilmektedir [15]. Bir çok durumda bu ilişki, doğrusal ya da doğrusallaştırılabilecek şekilde n tane bağımsız değişken için oluşturulan aşağıdaki Denklem 3 ile ifade edilmektedir [16]. Bu çalışmada çoklu doğrusal regresyon “sklearn” kütüphanesinden linear_model sınıfı kullanılmıştır.

$$\boxed{y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n} \quad (3)$$

2.2.2.Rassal Orman Regresyonu (RF)

Rassal Orman Regresyonu (RF), karar ağaçlarının birleşiminden oluşmaktadır ve bu regresyon türünde kullanılan karar ağaçları arasında doğruluk ve bağımsızlığı en fazla olanlar tercih edilmektedir [17]. Sınıflandırma ve regresyon problemlerinde kullanılması ve hızlı bir şekilde eğitilmesi gibi sahip olduğu özelliklerden ötürü yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [18]. Bu çalışmada sklearn kütüphanesi ensemble sınıfından rassal orman analizi gerçekleştirilip, model parametrelerinden ağaç sayısı 10 (n_estimators=10) olarak belirlenmiştir.

2.2.3.Destek Vektör Regresyonu (SVM)

Destek vektör makineleri (SVM) ilk olarak Cortes ve Vapnik tarafından geliştirilmiştir [19, 21]. Doğrusal ve doğrusal olmayan regresyon türleri için tahminleme yapmak adına sıklıkla kullanılmaktadır [22]. Bu regresyonun işleyiş prensibi tahmin hatasını en aza indirmeye çalışmaktır ve böylelikle eğitim veri setine en yaklaşan fonksiyonu bulmayı hedeflemektedir [23]. Bu çalışmada SVM, sklearn python kitaplığının svm sınıfından aktarılmıştır.

2.3.Performans Değerlendirme Ölçütleri

Tahmin yöntemlerinin performanslarını değerlendirmede ortalama mutlak yüzde hatası (MAPE), ortalama mutlak hata (MAE), ortalama karekök sapması (RMSE), ortalama karesel hata (MSE) ve doğruluk ölçütleri kullanılmıştır. Düşük hata oranı ve aynı zamanda yüksek doğruluk veren yöntem, optimal tahmin tekniği olarak belirlenmiştir. MAPE, MAE, RMSE ve MSE hatalarının hesaplandığı formüller Denklem 4-7 'de gösterilmiştir [24, 27].

$$\boxed{MAPE = \frac{100}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{y_i - y'_i}{y_i} \right|} \quad (4)$$

y_i : Gerçek değer y'_i : Tahmin edilen değer n : gözlem sayısı

$$\boxed{MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |y_i - y'_i|} \quad (5)$$

y_i : Gerçek değer y'_i : Tahmin edilen değer n : gözlem sayısı

$$\boxed{RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - y'_i)^2}} \quad (6)$$

y_i : Gerçek değer y'_i : Tahmin edilen değer n : gözlem sayısı

$$\boxed{MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - y'_i)^2} \quad (7)$$

y_i : Gerçek değer y'_i : Tahmin edilen değer n : gözlem sayısı

3.Bulgular ve Tartışma

Bu çalışmada karaciğer kanseri radyoembolizasyon tedavisinde uygulanacak hastaya özgü Y90 aktivite miktarının makine öğrenmesi aracılığıyla belirlenmesine yönelik hesaplamalar yapılmıştır. Tümör kütlesi (g), karaciğer kütlesi (g), tümör / karaciğer sayım oranı (%), şant oranı (%), tümör tutulumu ve karaciğer tutulumu girdi, aktivite miktarı (MBq) çıktı olmak üzere tahmin yöntemlerinden MLR, RF ve SVM algoritmaları ile eğitim ve test işlem basamakları tamamlanmıştır. 24 kişiye ait girdi verileri eğitim verisi olarak kullanılmış, model kurulup öğrenme yapıldıktan sonra, 7 kişiye ait veriler performans değerlendirmesi için kullanılmıştır. Dozimetriye ait girdiler aracılığıyla MLR, RF ve SVM algoritmaları ile tahmin edilen aktiviteler Tablo 1 'de gösterilmiştir.

Tablo 1. MLR, RF ve SVM algoritmaları ile tahmin edilen aktivite miktarları (MBq).

Gerçek aktivite (MBq)	Tahminler		
	MLR	RF	SVM
1805.6	1817.2	1601.1	1844.4
1295	1233.4	1598.1	1380.1
2738	2428.1	1602.1	2053.5
1498.5	1437.5	1598.2	1435.6
2072	1632.6	1599.1	1722.3
1239.5	1380.4	1597.8	1363.4
1554	1633.4	1600.8	1922.5

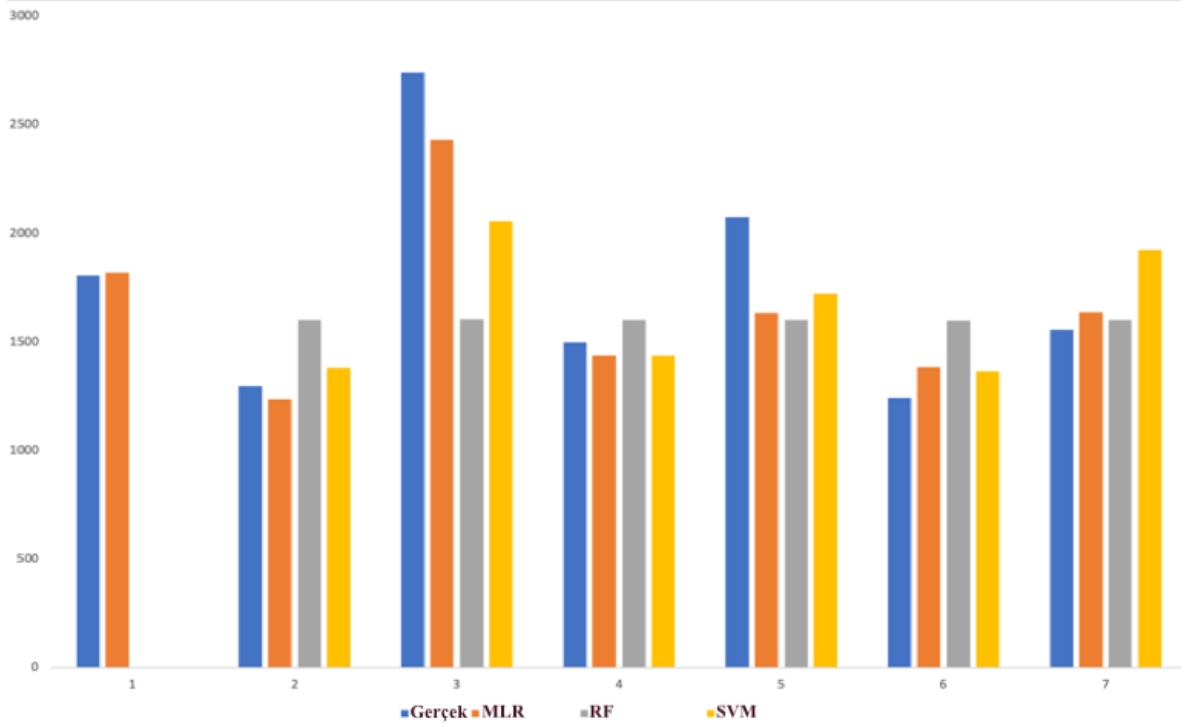
Nümerik sonuçlar incelendiğinde, gerçek aktivite değerlerine en yakın tahmin sonuçları MLR ile elde edilmiştir. RF tahmin yönteminin gerçek değerlere kısmen yaklaştığı, SVM yönteminin ise Y90 aktivite tahmini için ideal bir algoritma olmadığı ön değerlendirme ile görülmektedir. Tablo 2’ de çalışmada kullanılan algoritmaların hata değerleri (MAPE, MAE, RMSE, MSE) ve doğruluk (%) sonucu verilmiştir.

Tablo 2. MLR, RF ve SVM algoritmaları için hesaplanan hata ve doğruluk (%) sonuçları.

	MLR	RF	SVM
MAPE	8.3	12.6	19.6
MAE	157.6	244.7	374.4
RMSE	214.7	328.3	505.4
MSE	46115.5	107811	255442
Doğruluk (%)	91.6	87.3	80.3

Bir modelin başarısı incelendiğinde tek başına doğruluk (%), ya da tek başına hata oranı yeterli olmamaktadır. Bu sebeple her bir model için eş zamanlı olarak yüksek doğruluk (%) ve düşük hata oranı elde edilmesi gerekmektedir. MLR algoritmasında, test verisi ve tahmin değerleri karşılaştırıldığında elde edilen tüm hata oranları, diğer algoritmalar olan RF ve SVM ‘den oldukça düşük bulundu. Ayrıca doğruluk (%) araştırmasında yine 91.6 değeri ile MLR algoritmasının yüksek performans gösterdiği belirlendi. Bu yüzden, düşük hata değerleri ve yüksek doğruluk sonucu ile MLR algoritmasının, Y90 aktivite miktarı tahmininde kullanılacak ideal yöntem olarak öne çıkmaktadır. MLR algoritmasını takiben, alternatif olarak %87.3 doğruluk, %12.6 MAPE hata değeri ile RF yöntemi gelmektedir. Çalışmada kullanılan yöntemler arasında olan SVM, en yüksek hata değerlerini ve en düşük doğruluk oranını vermiştir. Bu sebeple aktivite miktarı tahmininde kullanımı uygun görülmemektedir.

Test verileri aracılığıyla gerçek ve 3 farklı tahmin yöntemiyle elde edilen sonuçlar Şekil 1 ‘de gösterilmiştir. Grafikte yine gerçek verilerle en iyi örtüşen tahminlerin MLR algoritması ile olduğu görülmektedir.



Şekil 1. Gerçek ve test verilerinden MLR, RF, SVM ile tahmin edilen çıktılar karşılaştırılması (Gerçek veriler mavi, MLR ile tahmin edilen veriler turuncu, RF ile tahmin edilen veriler gri, SVM ile tahmin edilen veriler sarı renk ile gösterilmiştir).

Akter ve d. (2021), karaciğer hastalıklarının sınıflandırma ile tahmininde biyokimyasal testler aracılığıyla rassal orman ve regresyon ağacı (CART) tekniklerini uygulamış ve doğruluğu sırasıyla %94 and %95 olarak bulmuştur [28]. Benzer bir şekilde Teke (2022) çalışmasında, karaciğere ait protein, albümin ve bilirubin gibi değerleri kullanarak lojistik regresyon ile karaciğer hastalığı var / yok tahmini yapmış ve eğitim doğruluğunu %87, test doğruluğu %84 bulmuştur [12]. Bu çalışmada, MLR tekniğiyle %91.6 doğruluk elde edilmesi sebebiyle sonuçlarımızın literatürle uyumlu olduğu bulunmuştur. Literatür karşılaştırması detaylı olarak Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Literatür karşılaştırması.

Literatür	Hedef	Yöntem	Doğruluk (%)
Akter ve d. (2021)	karaciğer hastalıklarının sınıflandırma	CART	95
Teke (2022)	karaciğer hastalıklarının sınıflandırma	LR	84
Bu çalışma	karaciğer radyoembolizasyon aktivite tahmini	MLR	91.6

Ayrıca, RF ve SVM algoritmalarının geniş sayıda gözlem içeren verilerde yüksek başarı oranıyla tahminler yaptığı bilinmektedir. Bu çalışmada kullanılan veri setindeki gözlem sayısının azlığından ötürü bu iki metodun nispeten düşük bir başarı oranıyla sonuç verdiği, MLR yönteminin başarı oranının daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, sağlık alanında I. tip hatanın maksimum %5 'de [29] tutulduğu göz önüne alındığında, çalışmamızda MLR algoritması ile hesaplanan %8.3 (MAPE) değerinin yüksek olduğu görülmektedir.

4.Sonuçlar

Primer karaciğer kanseri veya kolorektal kanser, pankreas kanseri, melanom, akciğer kanseri ve meme kanseri dahil olmak üzere bir dizi malignitede yaygın olarak oluşan metastatik karaciğer kanseri hızlı teşhis ile tedavisi yapılması gereken kanser türlerindedir. Tedavide hastaya verilmesi planlanan Y90 aktivitesinin belirlenmesi için kliniklerde MIRD yöntemi temelli dozimetri yapılmaktadır. Fakat bu yöntem uzun bir hesaplama zamanı gerektirdiğinden, hastalara hızlı bir şekilde tedavi planlaması yapılması, daha kısa sürede terapötik aktivitenin tahmin edilmesi gerekmektedir. Literatürde terapötik aktivite gibi medikal alanda nümerik çıktılarının tahminlenmesine dair veriler sınırlı olmakla birlikte [30], kullanılan algoritma farklılıkları ve veri setleri gibi değişkenler hata ve doğruluk sonuçlarını etkilemektedir.

Çalışmamızda, farklı makine öğrenmesi yöntemleriyle Y90 terapötik aktivite tahminleri yaparak kullanılan yöntemler karşılaştırılmış, sonuçlar performans değerlendirmesi açısından değerlendirilmiştir. Dozimetri girdi veri setine uygulanan makine öğrenmesi algoritmaları içinde gerçek aktivite değerleri ve tahmin edilen aktivite değerlerinin en çok uyum gösterdiği yöntem %8.3 MAPE hata oranı ve %91.6 doğruluk oranıyla MLR olmuştur ve bunu sırasıyla RF ve SVM yöntemleri takip etmiştir.

Özellikle %8.3 MAPE hata oranının azaltılması, daha iyi bir tahmin mekanizmasının elde edilmesi için, Y90 aktivite tahmininde veri setindeki örneklem sayısının artırılması ek olarak nöral network, derin öğrenme gibi teknikler kullanılarak iyileştirmeye gidilecektir.

Etik Kurul Onayı ve Çıkar Çatışması Beyanı

Hazırlanan makalede etik kurul izni alınmasına gerek yoktur. Hazırlanan makalede herhangi bir kişi/kurum ile çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazar Katkıları

Gerçekleştirilen çalışmada Yazar 1 makine öğrenmesi işlemleri, verilerin analizi, taslağın oluşturulması başlıklarında; Yazar 2, çalışma konsepti ve tasarım, veri toplama, içerik oluşturma, verilerin analizi, revizyon başlıklarında; Yazar 3 makine öğrenmesi işlemleri, yazım denetimi ve içerik oluşturma başlıklarında katkı sunmuşlardır.

Kaynaklar

- [1] A. Saini et al., "History and Evolution of Yttrium-90 Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma," J Clin Med, vol. 8, no. 1, p. E55, Jan. 2019, doi: 10.3390/jcm8010055.
- [2] E. C. Henry et al., "Precision dosimetry in yttrium-90 radioembolization through CT imaging of radiopaque microspheres in a rabbit liver model," EJNMMI Physics, vol. 9, no. 1, p. 21, Mar. 2022, doi: 10.1186/s40658-022-00447-1.
- [3] H. L. Volchok and J. L. Kulp, "Half-Life of Yttrium-90," Phys. Rev., vol. 97, no. 1, pp. 102–102, Jan. 1955, doi: 10.1103/PhysRev.97.102.
- [4] E. Mainegra-Hing, D. W. O. Rogers, and I. Kawrakow, "Calculation of photon energy deposition kernels and electron dose point kernels in water," Med Phys, vol. 32, no. 3, pp. 685–699, Mar. 2005, doi: 10.1118/1.1861412.
- [5] H. Tanyildizi, M. Demir, and B. Akkuş, "Detecting the optimal patient-specific radiation dosimetry in Yttrium-90 microsphere therapy," İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi, vol. 4, no. 3, Art. no. 3, Oct. 2018.
- [6] H. T. Kökkülünk, M. Demir, A. K. Yıldırım, S. Özkorucuklu, B. Akkuş, and D. Yaşar, "Y-90 dosimetry with Monte Carlo method: GATE validation with STL formatted phantom," 2020, doi: 10.12693/APhysPolA.138.801.
- [7] S. A. Gulec, G. Mesoloras, and M. Stabin, "Dosimetric techniques in 90Y-microsphere therapy of liver cancer: The MIRD equations for dose calculations," J Nucl Med, vol. 47, no. 7, pp. 1209–1211, Jul. 2006.
- [8] I. El Naqa and M. J. Murphy, "What Is Machine Learning?," in Machine Learning in Radiation Oncology: Theory and Applications, I. El Naqa, R. Li, and M. J. Murphy, Eds. Cham: Springer International Publishing, 2015, pp. 3–11. doi: 10.1007/978-3-319-18305-3_1.
- [9] A. Mujumdar and V. Vaidehi, "Diabetes Prediction using Machine Learning Algorithms," Procedia Computer Science, vol. 165, pp. 292–299, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.procs.2020.01.047.
- [10] K. Karthick, S. K. Aruna, R. Samikannu, R. Kuppusamy, Y. Teekaraman, and A. R. Thelkar, "Implementation of a Heart Disease Risk Prediction Model Using Machine Learning," Computational and Mathematical Methods in Medicine, vol. 2022, p. e6517716, May 2022, doi: 10.1155/2022/6517716.

- [11] A. Tyagi, R. Mehra, and A. Saxena, "Interactive Thyroid Disease Prediction System Using Machine Learning Technique," in 2018 Fifth International Conference on Parallel, Distributed and Grid Computing (PDGC), Dec. 2018, pp. 689–693. doi: 10.1109/PDGC.2018.8745910.
- [12] M. Teke, "Prediction of Liver Diseases with Machine Learning Method," SMUTGD, Jun. 2022, doi: 10.51764/smutgd.1106793.
- [13] Y. Li, Q. He, and J. Luo, "A Deep Learning Trial on Transient Elastography for Assessment of Liver Fibrosis," in 2018 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS), Oct. 2018, pp. 1–4. doi: 10.1109/ULTSYM.2018.8579992.
- [14] "Ulusal Tez Merkezi | Anasayfa." <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp> (accessed Aug. 12, 2022).
- [15] M. M. Yee, E. E. Aung, and Y. M. Khaing, "Forecasting Stock Market using Multiple Linear Regression," International Journal of Trend in Scientific Research and Development, vol. Volume-3, no. Issue-5, Aug. 2019, Accessed: Aug. 15, 2022. [Online]. Available: <https://www.ijtsrd.com/computer-science/data-miining/27819/forecasting-stock-market-using-multiple-linear-regression/yee-mon-khaing>
- [16] A. Giacomino, O. Abollino, M. Malandrino, and E. Mentasti, "The role of chemometrics in single and sequential extraction assays: A Review. Part II. Cluster analysis, multiple linear regression, mixture resolution, experimental design and other techniques," Analytica chimica acta, vol. 688, pp. 122–39, Mar. 2011, doi: 10.1016/j.aca.2010.12.028.
- [17] "Bagging predictors | SpringerLink." <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00058655> (accessed Aug. 15, 2022).
- [18] "The Elements of Statistical Learning | SpringerLink." <https://link.springer.com/book/10.1007/978-0-387-84858-7> (accessed Aug. 15, 2022).
- [19] B. E. Boser, I. M. Guyon, and V. N. Vapnik, "A Training Algorithm for Optimal Margin Classifiers," in Proceedings of the 5th Annual ACM Workshop on Computational Learning Theory, 1992, pp. 144–152.
- [20] The Nature of Statistical Learning Theory. Accessed: Aug. 15, 2022. [Online]. Available: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4757-3264-1>
- [21] "A tutorial on support vector regression | SpringerLink." <https://link.springer.com/article/10.1023/B:STCO.0000035301.49549.88> (accessed Aug. 15, 2022).
- [22] D. Parbat and M. Chakraborty, "A python based support vector regression model for prediction of COVID19 cases in India," Chaos Solitons Fractals, vol. 138, p. 109942, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.chaos.2020.109942.
- [23] L. Demir and S. Akkaş, "A comparison of sales forecasting methods for a feed company: A case study," Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi, vol. 24, no. 4, Art. no. 4, Aug. 2018.
- [24] T. Chai and R. R. Draxler, "Root mean square error (RMSE) or mean absolute error (MAE)? – Arguments against avoiding RMSE in the literature," Geoscientific Model Development, vol. 7, no. 3, pp. 1247–1250, Jun. 2014, doi: 10.5194/gmd-7-1247-2014.
- [25] Ö. O. Dursun and S. Toraman, "Uzun Kısa Vadeli Bellek Yöntemi ile Havayolu Yolcu Tahmini," Journal of Aviation, vol. 5, no. 2, Art. no. 2, Dec. 2021, doi: 10.30518/jav.1009331.
- [26] H. H. BiLgiÇ, H. Yağlı, A. Koç, And A. Yapıcı, "Deneysel Bir Organik Rankine Çevriminde Yapay Sinir Ağları (Ysa) Yardımıyla Güç Tahmini," Selçuk Üniversitesi Mühendislik, Bilim Ve Teknoloji Dergisi, Vol. 4, No. 1, Art. No. 1, Mar. 2016, Doi: 10.15317/Scitech.2016116091.
- [27] M. Gök, "Makine Öğrenmesi Yöntemleri İle Akademik Başarının Tahmin Edilmesi," p. 10, 2017.
- [28] S. Akter, H. U. Shekhar, and S. Akhteruzzaman, "Application of Biochemical Tests and Machine Learning Techniques to Diagnose and Evaluate Liver Disease," Advances in Bioscience and Biotechnology, vol. 12, no. 6, Art. no. 6, Jun. 2021, doi: 10.4236/abb.2021.126011.
- [29] S. Kul, "Interpretation Of Statistical Results: What Is P Value And Confidence Interval?," Plev Bult, Vol. 8, No. 1, Pp. 11–13, Mar. 2014, Doi: 10.5152/Pb.2014.003.
- [30] T. I. Götz, C. Schmidkonz, S. Chen, S. Al-Baddai, T. Kuwert, and E. W. Lang, "A deep learning approach to radiation dose estimation," Phys. Med. Biol., vol. 65, no. 3, p. 035007, 2020, doi: 10.1088/1361-6560/ab65dc.