

**TEKNOFEST**  
**HAVACILIK, UZAY VE TEKNOLOJİ FESTİVALİ**  
**BİYOTEKNOLOJİ İNOVASYON YARIŞMASI**  
**PROJE DETAY RAPORU**

**TAKIM ADI**

**BRUGADAI**

**PROJE ADI**

**Brugada Sendromu Riskinin Belirlenmesi için**  
**Elektrokardiyografi Cihazına Entegre Edilebilen Yapay Zeka**  
**Modeli: "BrugadAI"**

**BAŞVURU ID**

**78870**

**KATEGORİ**

**FİKİR**

## İçindekiler

1. Proje Özeti (Proje Tanımı).....	2
2. Problem/Sorun.....	3
3. Çözüm.....	4
4. Yöntem.....	5
4.1. EKG görüntülerinin analizi için CNN modeli.....	5
4.1.1. Veri Seti.....	5
4.1.2. Ön İşleme.....	7
4.2. Risk Faktörleri Analizi İçin İkinci Bir Topluluk Öğrenme Modeli.....	7
4.2.1. Veri Seti.....	7
4.2.2. Ön İşleme.....	9
4.2.3. IoMT Kaynaklarının Kullanımı ve Modele Entegrasyonu...10	
4.3. Modellerin Entegrasyonu.....	10
5. Yenilikçi (İnovatif) Yönü.....	11
6. Uygulanabilirlik.....	11
7. Tahmini Maliyet ve Proje Zaman Planlaması.....	12
8. Proje Fikrinin Hedef Kitle (Kullanıcılar).....	12
9. Riskler.....	13
10. Proje Ekibi.....	14
11. Kaynaklar.....	15

### 1. Proje Özeti (Proje Tanımı)

Brugada sendromu (BS), ventriküler fibrilasyon nedeniyle ani kardiyak ölüme yol açabilen, otozomal dominant aktarılan kalıtsal bir kalp hastalığıdır. Kalp kası hücrelerinde voltaj kapılı sodyum iyon kanalının  $\alpha$  subunitini kodlayan SCN5A genindeki mutasyon hastalığın en yaygın nedenidir (1). BS, genel popülasyonda ani kardiyak ölümün %4 ila %12'sinden sorumludur (2). Çoğu zaman, senkop (bayılma) veya ani kardiyak ölüm, BS'de ilk belirtidir (3). Bu nedenle, BS hastalarına erken tanı konulması **hayati önem arz etmektedir.**

Elektrokardiyografi (EKG) bulguları hem tanıda hem de hastalığın seyrini belirlemede en sık başvurulan yöntemdir. Tipik EKG bulgularının tanınması, BS hastalarında risk sınıflandırması yapılmasını sağlar (4). Bunun yanında, hem teşhis hem de tedavinin seyrinin belirlenmesinde: senkop öyküsü, ailede ani ölüm hikayesi, polimorfik ventriküler taşikardi öyküsü, ventriküler fibrilasyon öyküsü, erkek cinsiyet ve yaş gibi risk faktörleri de göz önüne alınmaktadır.

BrugadAI ile EKG görüntülerinin yapay zeka sayesinde etkili bir şekilde yorumlanması hedeflenmektedir. Yapay zeka yöntemleri, EKG'nin hızlı ve yüksek doğrulukla değerlendirilmesini sağlar. Ek olarak, her zaman ortaya çıkmayan ve hekimler tarafından gözden kaçabilen EKG sinyalleri yapay zeka tarafından hassas bir şekilde tespit edilebilir. BS için hastanede hekimlere yardımcı olabilecek yapay zeka ve makine öğrenmesi tabanlı karma bir öncü teşhis modeli geliştirilecektir. Tip 1, Tip 2 ve Tip 3 BS EKG görüntülerini analiz eden Evrişimli Sinir Ağı (CNN; Convolutional Neural Network;) modeli ve diğer BS risk faktörleri ile tahminleme yapabilen bir veya birkaç karma makine öğrenmesi modeli birlikte kullanılacaktır.

Oluşturulan karma modelin EKG cihazlarına entegre edilmesi ile hastanelerde, **EKG çektiren tüm hastalar için otomatik BS risk analizini yapabilen** bir sistem oluşturulması öngörülmektedir. Günümüzde hastanelerin veri tabanlarından otomatik olarak alınan BS risk faktörlerinin modele entegrasyonu sağlanabilir. Hastaların verilerinin alınmasında Medikal Nesnelerin İnterneti (IOMT; Internet of Medical Things) teknolojisi sayesinde gelecekte e-nabız gibi platformlardan da faydalanılabilir.

Tüm bu veriler ışığında, BS tanı yöntemlerinin geliştirilmesinin erken tanı konulan hasta sayısını artırarak hastalık seyrinin iyileştirilmesine ve sağ kalım oranlarının artmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Projemiz sayesinde BS tanısında **ilk defa** EKG cihazına entegre edilebilen bir yapay zeka modeli, hastaların EKG verileri ile birlikte hastalık gelişimi sürecinde etkili olan risk faktörlerini değerlendirecektir. Böylece, hastanelerdeki rutin taramalarda hekimlere yardımcı olacaktır. Projemiz ile BS riski taşıyan daha fazla bireye daha erken ulaşılması hedeflenmektedir. BrugadAI; **ulaşılabilir, güvenilir ve ucuz** olmanın yanı sıra hem tanı yöntemlerinin iyileştirilmesi hem de ani kardiyak ölümlerin önlenmesi adına öncü bir teknolojik yöntem sunmaktadır.

## 2. Problem/Sorun:

BS, yapısal olarak normal kalpleri olan hastalarda tüm ani kardiyak ölümlerin yaklaşık %20'sinden ve tüm ani kardiyak ölümlerinin %4 ila %12'sinden sorumludur (5). Senkop ile başvuran BS'li her 10 hastadan 8'inin tanısı ancak kalp durması sonrasında konulmaktadır (6). Nadir rastlanan bir hastalık olması nedeniyle asemptomatik hastalarda şüphe oluşturmayabilir. Bununla birlikte, kimi zaman hastalığın ilk belirtisi ani kardiyak ölüm olduğundan, daha fazla hastaya erken tanı konulmasına ihtiyaç vardır (7,8,9).

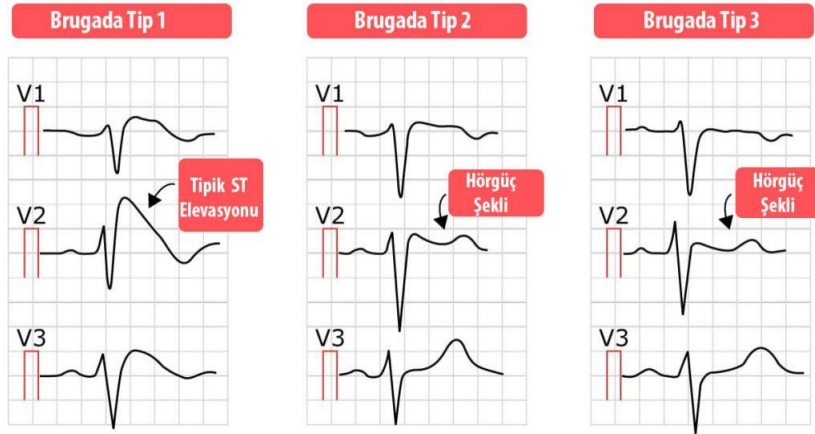
Aynı BS hastasında, farklı zamanlarda üç tip EKG bulgusu da görülebilmesine rağmen sadece Tip 1 EKG değişikliği hastalık için tanı koydurucudur (10). Tip 2 ve Tip 3 bulguları gibi anomaliler de BS şüphesi oluşturan ancak "tanısal olmayan" bulgular olarak belirtilmektedir (11).

BS'de tanımlanan (Şekil 1'de gösterildiği gibi) 3 tip EKG bulgusu vardır:

**Tip 1:** Sağ prekordiyal derivasyonlarda (V1-V3)  $\geq 2$  mm ST elevasyonu ve takip eden T negatifliği olması (coved tip)

**Tip 2:** Sağ prekordiyal derivasyonlarda  $\geq 2$  mm ST segment elevasyonu ve takip eden pozitif veya bifazik T dalgası izlenmesi (saddleback tip)

**Tip 3:** Tip 1 ve Tip 2'deki EKG ST elevasyonunun  $\leq 1$  mm olması.



(Şekil 1: Brugada Sendromunda Görülen EKG bulguları Sadece Tip 1 tanı koydurucu olup, Tip 2 ve Tip 3 tanısız olmayan bulgu olarak kabul edilmektedir.)

Öte yandan, Tip 1 EKG hastalarda her zaman ortaya çıkmayabilir. Ancak ajmalin gibi sodyum kanalı bloke edici ajan testleri tarafından Tip 1 EKG deseni oluşturulabilmektedir (12). Ayrıca, tek bir BS hastasında belirli bir günde klasik EKG bulgusu olmaması ya da EKG bulgusunda sık değişiklikler görülmesi gibi durumlar oluşabilmektedir (13). Bu durum hastalık belirtilerinin hekimlerin gözünden kaçabilmesine neden olmaktadır.

Koruyucu tıbbi tedavinin olmaması nedeniyle, BS'de yüksek riskli hastaların belirlenmesi çok önemlidir (14). Şimdiye kadar geliştirilmiş yapay zeka modelleri, sadece EKG analizi yapmakta olup risk faktörlerini değerlendirmemektedir (15). Bu nedenle geliştirilecek yapay zeka modelinin hastaların EKG bulgularıyla birlikte risk faktörlerini de değerlendirmesi son derece önemlidir.

Özetle, BS nadir rastlanan bir hastalık olması, EKG'de her zaman tanı koydurucu Tip 1 EKG görüntüsünü oluşturmaması sebepleriyle hekimlerin gözünden kaçabilmektedir. Erken tanı konulmadığı takdirde ani kardiyak ölüme neden olabilen bir hastalıktır. Tüm bu problemler göz önüne alındığında tanıya daha erken gitmede hekimlere yardımcı olabilecek bir yapay zeka modeline ihtiyaç vardır.

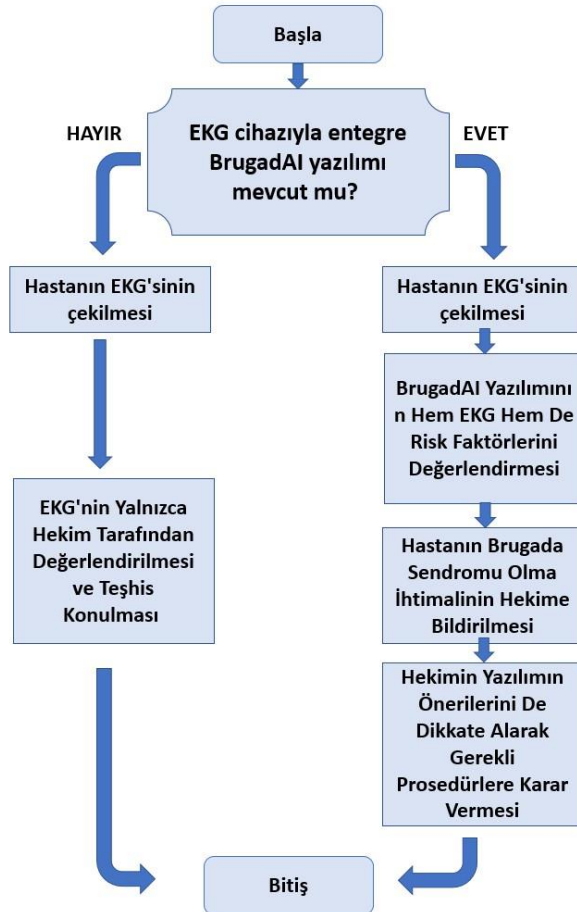
### 3. Çözüm

Avrupa Kardiyoloji Topluluğu dergisi tarafından 2014 yılında yayınlanan “Brugada sendromunun teşhisini tahmin edebilir miyiz?” isimli bir makalede tanısız olmayan EKG bulgularının BS teşhisine götüren önemli bir etken olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca, tanısız olmayan EKG bulguları sayesinde: gereksiz invaziv çalışma ve tedavilerin, bulguların yanlış yorumlanması olan Brugada fenokopisinin ve teşhis yönteminden kaynaklanan “J dalgası sendromu” gibi ölümcül durumların azaltılabileceği belirtilmiştir (16). BrugadAI ile EKG bulgularının yapay zeka ile analiz edilerek teşhis yöntemlerinin iyileştirilmesini amaçlamaktayız.

Bununla birlikte, BrugadAI modeli EKG cihazına entegre edildiği takdirde rutin kontrollerde kullanılabilir. Böylece BS'de erken tanı şansı artacak, daha fazla sayıda hastanın yaşam kalitesi artacaktır.

Son olarak, BS hastalarında tanıyı desteklemek için ek olarak risk faktörlerinin de göz önüne alınması önerilmiştir (17). Daha önce geliştirilen yapay zeka modellerinden **farklı**

**olarak** modelimize BS'deki risk faktörlerini de **öğretmeyi** hedeflemekteyiz. Gelecekte *e-nabız* gibi entegre IOMT veri tabanlarından çekilebilecek veriler ve bu şekilde EKG cihazı içerisinden otomatik BS riski çıktısı veren bir sistem oluşturulacaktır. BrugadAI, EKG ve klinik semptomları değerlendirerek BS için yüksek risk grubunda olan bireyleri belirleyecektir. Böylece, hekimleri esas tanı koydurucu sodyum kanal blokörü olan ajmalin gibi testlere yönlendirebilecektir.



(Şekil 2: Akış Diyagramı)

#### 4. Yöntem

BrugadAI projesinde BS için hastanede hekimlere yardımcı olabilecek; Tip 1, Tip 2 ve Tip 3 BS EKG görüntülerini analiz eden CNN modeli ve diğer BS risk faktörleri ile tahminleme yapabilen karma bir öncü teşhis modeli geliştirilmesi hedeflenmektedir.

##### 4.1. EKG görüntülerinin analizi için CNN modeli

Yapay zekâ uygulamaları, veriden anlamlı sonuçlar çıkarma, tıbbi uygulamalarda tanı, tedavi ve sonucu öngörmeye sıklıkla kullanılan yöntemlerdir (18). Günümüzde ani ölümlere neden olan kalp ile ilgili bozuklukların erken teşhisi ile çok sayıda hasta kaybının önüne geçilebilmektedir. Kalp ile ilgili bozuklukların teşhis yöntemlerinden biri de kalbin elektriksel aktivitesinin kayıt altına alınması sonucunda elde edilen EKG sinyal verilerinin yorumlanmasıdır. Bu sinyal verileri üzerindeki olağanüstü değişimler kalpte bir rahatsızlık

olduğunu göstermekte ve bu durum hasta için oldukça tehlikeli sonuçlar doğurabilmektedir (19). Bu tehlikelerin önceden kestirilebilmesi EKG verilerinin doğru bir biçimde tanımlanarak sınıflandırılması ile mümkün olmaktadır (20). EKG yorumlayıcı bilgisayar destekli sistemler halihazırda mevcuttur ve geliştirilmesi üzerine çalışmalar devam etmektedir (21).

Yapay zeka, makine öğrenmesi ve onun bir alt dalı olan derin öğrenme yöntemlerinden oluşmaktadır (22). Derin öğrenme; ses, metin, video gibi ögelere ait bilgileri makine öğrenmesinden farklı olarak kodlar ile öğrenmek yerine bu ögelere ait simgelerden öğrenebilmektedir (23). EKG sinyalleri içinde analiz ve özellik tespiti söz konusu olduğunda uygun adaydır (24). Derin öğrenme temelde birden fazla katmana sahip olan yapay sinir ağıdır ve örnekler üzerinden öğrenmektedir (22,25). Katman başına katman ve düğüm sayısı, ağıın öğrenme kapasitesini belirler (26). Bu modeller bazen insan seviyesindeki performansı aşarak, en gelişmiş doğruluğu (accuracy) ve en düşük kayıp (loss) değeri elde edebilir (27). Örneğin EKG görüntüleri ile yapılan bir çalışmada miyokard enfarktüsü tespiti yapan bir derin öğrenme modelinin, kardiyologlara göre daha başarılı sonuç verdiği görülmüştür (28).

Derin öğrenmenin özelleşmiş bir mimarisi olan CNN özellikle görüntü ve sinyal işlemede oldukça başarılı bir yöntemdir (29). CNN biyolojik süreçlerden ilham alınmış, özellik çıkarma ve sınıflandırmayı birleştirerek, görüntü piksellerinden veya diğer sinyallerden kalıpları tanımak üzere tasarlanmış ileri beslemeli Yapay Sinir Ağı yapılarından oluşmaktadır. CNN'lar görüntü sınıflandırmasındaki gelişmiş performansları nedeniyle oldukça popülerdir. Bir CNN modeli genel olarak üç yapı taşından oluşur. İlk olarak özelliklerin öğrenilmesi için evrişim katmanı yer alır. Evrişim katmanı, seyrek yerel bağlantı ve ağırlık paylaşımı ile tanımlanır. Farklı nöronlar, görüntünün daha iyi temsilini elde etmek için birbirleriyle üst üste gelen girdinin farklı yerel alanlarına tepki verirler. Ayrıca, evrişim katmanının nöronları, aynı ağırlıkları paylaşan özellik haritalarında gruplanır. Ağırlık paylaşımı ağ parametrelerinin sayısını önemli ölçüde azaltarak verimliliği artırmakta ve aşırı öğrenmeyi (overfitting) engellemesine yardımcı olmaktadır. İkinci olarak; görüntüyü yeniden örneklemek, boyutu azaltmak ve hesaplama maliyetini düşürmek için havuzlama katmanı bulunur. Havuzlama katmanları, çıktının hassasiyetini küçük giriş değişikliklerine düşürür. Son olarak ise sınıflandırma özelliğine sahip tam bağlı katmanlar bulunur. Tam bağlı katmanda bulunan nöronlar bir önceki katmandaki nöronlara tam bağlı şekildedir (30, 31).

EKG sınıflandırılması amacıyla CNN, RNN (Recurrent Neural Network; Tekrarlayıcı Sinir Ağları) ve Spectrogram Learning olmak üzere üç yaklaşımın karşılaştırıldığı bir çalışmada; F puanlaması (F1-score) karşılaştırmasına göre CNN yaklaşımı diğer yaklaşımları büyük bir farkla geride bırakmıştır (32). Bu nedenle, BrugadAI için oluşturulacak veri seti üzerinde EKG verilerinin iki farklı kategoride sınıflandırılması için ön-eğitilmiş ağlar üzerinde çalışan iki CNN modeli tasarlanması planlanmaktadır. Birinci CNN, görüntünün Tip 1 EKG olma durumunu; ikinci CNN ise görüntünün Tip 2 veya Tip 3 EKG olma durumunu gösterecektir. (Şekil 5)

CNN 1sı haritaları kullanılarak modelin EKG'de odaklandığı alanlar kontrol edilebilir. Modelin yeni bir BS paterni keşfetmesi de ihtimal dahilindedir.

#### 4.1.1 Veri Seti:

Sağlık Bilimleri Üniversitesinin birlikte kullanım protokolü imzaladığı eğitim ve araştırma hastaneleri, aynı zamanda üniversitenin uygulama ve araştırma merkezleridir. Sağlık

Bilimleri Üniversitesi'nden gerekli etik kurul izni alındıktan sonra 60 hastaneden veri alınabilecektir. Veriler BS hastası olduğu kanıtlanmış kişilere ait olmalıdır. Girdi olarak verilecek her veri üç sınıftan birine etiketlenilecektir: 7.000 Tip 2 veya Tip 3 EKG (ajmalin testi öncesi çekilen EKG), 7.000 Tip 1 EKG (ajmalin testi öncesi veya sonrası) ve 7.000 BS negatif olmak üzere toplam 21.000 veri ile çalışılması ve bu verilerin 16.000'inin eğitim, 4.000'inin test, 1.000'inin doğrulama verisi olarak kullanılması planlanmaktadır. Buna ek olarak The Joint Chinese University of Hong Kong, Tıp Fakültesine ait Brugada EKG veri setine erişim izni alarak buradaki BS pozitif olguların da veri setine eklenmesi hedeflenmektedir (33). Brugada ailesinin önderliğinde kurulan Brugada Vakfı bünyesindeki 5000'i aşkın hastaya ait veriler de gerekli izinler alındıktan sonra eklenerek veri seti güçlendirilebilir.

#### 4.1.2 Ön İşleme:

Giriş verileri olarak, görüntülerin kaydedilmesi için yaygın bir format olan PNG formatındaki EKG'lerin kullanılması hedeflenmiştir. EKG'ler genellikle 2 boyutlu görüntü formatında gösterildiği ve korunduğu için PNG formatı klinik kullanımda pratik olacaktır (28).

Alınan verilerin ön işleme için çeşitli araştırmalarda da kullanılan görüntü işleme yöntemlerini kullanarak arka plan ızgaralarının silinmesi, kirlilik giderilmesi, interpolasyon ile boş alanların doldurulması, histogram analizi yardımıyla görüntünün gri skalada renklendirilmesi, piksel koordinatlarına göre sadece V1, V2, V3 derivasyonlarının kırılması ve yine piksel koordinatlarına göre tüm çıktıkların standart boyutta boyutlandırılması planlanmaktadır (34,35). Böylece tüm çıktıkların aynı formatta olması ve sinir ağı için gerekli olmayan niteliklerin silinmesiyle modelin doğruluğunun en yüksek değere çıkarılması hedeflenmektedir (Şekil 3).



(Şekil 3: EKG Görüntülerinin Ön İşleme Aşamaları)

#### 4.2. Risk Faktörleri Analizi İçin İkinci Bir Topluluk Öğrenme Modeli

Makine öğrenimi algoritmaları, uygun veriler üzerinde eğitildiğinde hastalıkların tespitinde etkili olabilmektedir. Tahmin modellerinde risk faktörü olarak kullanılacak önemli özelliklerin seçilmesi esastır. Doğru tahmin modelleri geliştirmek için özelliklerin doğru kombinasyonunu ve uygun makine öğrenme algoritmalarını seçmeye özen gösterilmelidir. Farklı algoritmalar, kullanılan veriye göre özgüllük (specificity) ve duyarlılık (sensitivity) değerleri üretebilmektedir. Kullanılan veriye göre bu değerler göz önünde

bulundurulacak farklı algoritmalar arasından en iyi uyum sağlayan seçilmektedir. Bu şekilde en iyi algoritma tercih edilerek sonuç iyileştirilmekte olup, zaman maliyeti azaltılmaktadır (36).

2019 yılında yapılan bir çalışmada en çok kullanılan on veri madenciliği sınıflandırma algoritması kullanarak kalp hastalığı tanısının karşılaştırılmalı çalışması yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda her bir algoritmanın çok sınıflı bir çıktıyı işlemede nasıl performans gösterdiğine dair bir açıklama vermiştir. En iyi performansı random forest algoritmasının verdiği görülmüştür fakat bu algoritma hız konusunda diğer algoritmalarından geride kalmıştır. K-En yakın komşuluk (kNN) algoritması ise hız sıralamasında en iyi ve performansta ikinci sırada görülmüştür (37).

2021 yılında yapılan bir çalışmada, Relief ve LASSO özellik seçimi teknikleri ile makine öğrenmesi algoritmaları kullanılarak kardiyovasküler hastalıkların etkin tahmini üzerine çalışılmıştır. AdaBoost (AB), Karar Ağacı (DT), Gradient Boosting (GB), K-Nearest Neighbors (KNN) ve Random Forest (RF) gibi çeşitli denetimli modeller hibrit sınıflandırıcılarla birlikte uygulanmış ve sonuçlar mevcut çalışmalarla karşılaştırılmıştır. Bu araştırma, Relief öznitelik seçim algoritmasının, daha sonra birkaç makine öğrenimi algoritması ile kullanılabilir sıkı bir şekilde ilişkili bir özellik seti sağlayabildiğini göstermektedir. Çalışma ayrıca, random forest torbalama (bagging) yönteminin özellikle yüksek etkili özelliklerle (özellik seçim algoritmaları veya tıbbi literatürle elde edilen) iyi çalıştığını ve bir doğruluk ürettiğini belirlemiştir. Random forest yönteminin, 10 öznitelik ile %99,05 doğruluk elde ettiği görülmüştür (38).

Bu çalışmalardan yola çıkarak BS risk faktörlerinin analizi için literatürdeki en uygun metodların denenip en yüksek doğruluk ve düşük riski veren topluluk öğrenme yönteminin kullanılması hedeflenmektedir. Random forest algoritmasının çalışmalarda yüksek verim sağladığı görülmüştür (38) Test verilerindeki kayıp veri (missing data) problemini çözebilmesi nedeniyle de random forest modelinin, amaçlarımız için iyi bir seçim olduğu düşünülmektedir (39). Karma modellerin daha iyi sonuç vermesi durumunda birkaç topluluk öğrenme algoritması karma bir şekilde kullanılabilir (38). Eğitim sonucunda sistemin hata oranının %2 değerinde olacağı öngörülmektedir.

BS risk faktörleri arasında; Tip 1, Tip 2 ve Tip 3 EKG bulguları, yaş, cinsiyet, ventriküler taşikardi öyküsü gibi faktörlerin olduğu literatürde gösterilmiştir (40). BrugadaI'a entegre edilecek topluluk öğrenme modelinin sonucunu doğru ve güvenilir kılmak için literatürde benimsenmiş **sekiz temel** öznitelik belirlendi: Tip 1 EKG bulgusu, Tip 2 ve Tip 3 EKG bulguları, senkop öyküsü, ailede ani ölüm hikayesi, polimorfik ventriküler taşikardi öyküsü, ventriküler fibrilasyon öyküsü, erkek cinsiyet ve yaş. EKG görüntülerinin analiz edildiği CNN modellerinin çıktısı, topluluk öğrenme modeline girecek ve burada tüm BS risk skorları ile birlikte analiz edilerek BS risk skoru hesaplanacaktır. **Kullanacağımız öznitelik sayısının az olmasının random forest algoritması kullanımı durumunda model için olumlu bir özelliktir (38).**

#### **4.2.1. Veri Seti:**

Sağlık Bilimleri Üniversitesinin birlikte kullanım protokolü imzaladığı eğitim ve araştırma hastaneleri, aynı zamanda üniversitenin uygulama ve araştırma merkezleridir. Sağlık Bilimleri Üniversitesinden gerekli etik kurul izni alındıktan sonra 60 hastaneden veri alınacaktır. Veriler BS hastası olduğu kanıtlanmış hastaların bulgularıdır. **Yaş, cinsiyet, ailede**



**ani kardiyak ölüm hikayesi, ventriküler taşikardi öyküsü, ventriküler fibrilasyon öyküsü ve senkop hikayesi** bulguları, topluluk öğrenme modelinin eğitilmesi için talep edilecektir. CNN modelinin eğitilmesi için talep edilen Tip 1, Tip 2 ve Tip 3 EKG görüntülerinin sonuçları da topluluk öğrenmesi modeline eklenecektir, EKG analizi için talep edilen veriler madde 4.1.1.'de açıklanmıştır. Model, bu verilerle eğitim aşamasında bir skorlama ve karar sistemi oluşturarak risk hesaplaması yapabilecektir.

Beklenenden veri seti boyutuna ulaşamaması nedeniyle modelin düşük doğruluk vermesi ve bu sorunun çeşitli metotlarla iyileştirilememesi durumunda, literatürde daha önce çalışılmış ve etkinliği kanıtlanmış risk skorlamaları ve veri setleri kullanılabilir.

### **4.2.3. Ön İşleme:**

Mevcut klinik veri kümeleri tutarsız ve gereksiz olduğundan, uygun ön işleme çok önemli bir adımdır. Algoritmalar, eğitim ve test verilerinin tutarlılığına dayandığından, veri madenciliği, Rölyef (relief) seçimi ve LASSO gibi özellik seçme tekniklerinin kullanılması, daha doğru bir tahmin sağlamak için verilerin hazırlanmasına yardımcı olmaktadır. İlgili öznelikler seçildikten sonra, hastalık oluşma şansını tahmin etmek için sınıflandırıcılar ve hibrit modeller uygulanabilir (38). BrugadAI projesi için de topluluk öğrenme modelinde kullanılacak verilere öncesinde bir özellik seçme tekniği uygulanacak, bu şekilde modelin daha verimli çalışması sağlanacaktır.

2021 yılında yapılan bir araştırmada tıbbi referanslardaki sıralama değerlerine dayalı olarak en alakalı özellikleri çıkarmak için iki seçim tekniği, Rölyef ve LASSO, kullanılmıştır. Özellik seçme teknikleri aynı zamanda makine öğreniminin aşırı ve yetersiz uyum sorunlarıyla başa çıkmaya yardımcı olur. Bu çalışmada kullanılan Rölyef ve LASSO tekniklerinin topluluk öğrenme modelleriyle verimli çalıştığı görülmektedir (38). BrugadAI projesinde Relief ve LASSO tekniklerinin öncelikle denenmesi hedeflenmektedir. Bu iki değer istenilen verimde çalışmaması durumunda diğer özellik seçme teknikleri denenerek en yüksek doğruluk veren teknik kullanılacaktır.

ÖNCE								
	CNN-1 Çıktısı	CNN-2 Çıktısı	Yaş	Cinsiyet	Ailede ani ölüm öyküsü	Polimorfik ventriküler taşikardi öyküsü	Ventriküler fibrilasyon öyküsü	Senkop öyküsü
0	0.2	0.5	45	Erkek	Var	Yok	Yok	Yok
1	0.5	0.7	32	Erkek	Yok	Yok	Var	Yok
2	0.9	0.3	94	Kadın	Var	Var	Var	Var



FEATURE ENGINEERING  
(ÖZNELİK MÜHENDİSLİĞİ)

SONRA								
	CNN-1 Çıktısı	CNN-2 Çıktısı	Yaş	Cinsiyet	Ailede ani ölüm öyküsü	Polimorfik ventriküler taşikardi öyküsü	Ventriküler fibrilasyon öyküsü	Senkop öyküsü
0	0.2	0.5	0.45	1	1	0	0	0
1	0.5	0.7	0.32	0	0	0	1	0
2	0.9	0.3	0.94	0	1	1	1	1

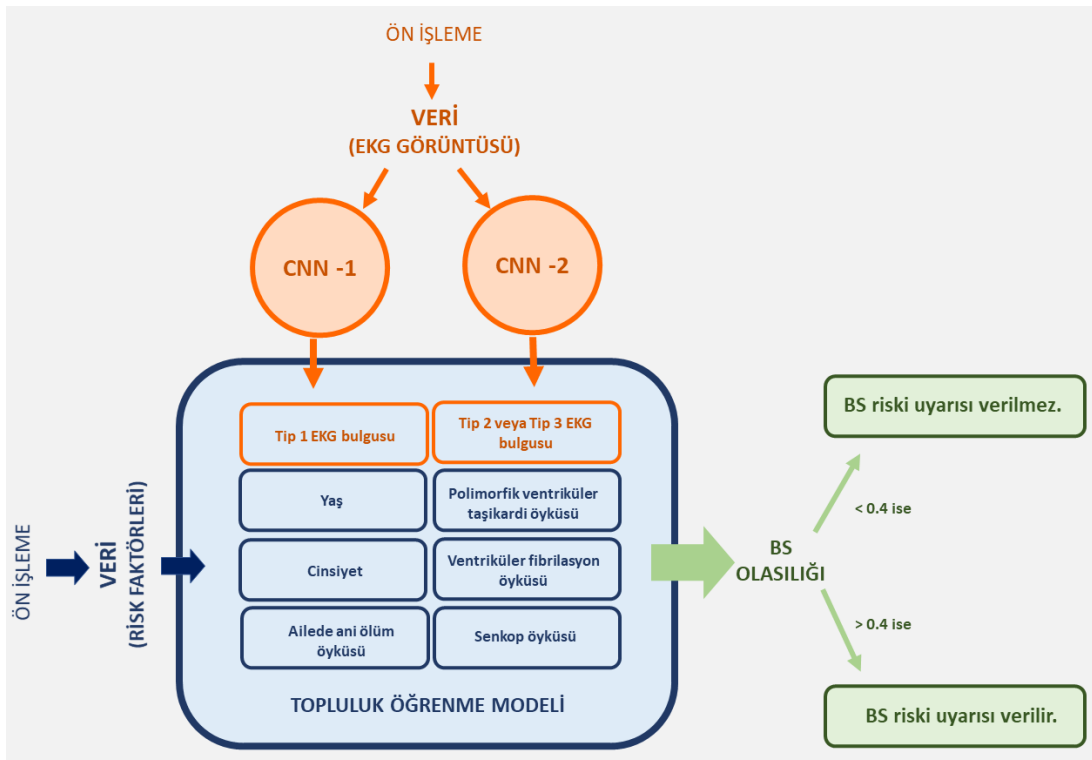
(Şekil 4: Topluluk Öğrenme Modeli İçin Öznitelik Mühendisliği Örneği Verilere topluluk öğrenme modeline girmeden uygulanan öznitelik mühendisliği uygulaması)

#### 4.2.2. IOMT kaynaklarının kullanımı ve modele entegrasyonu (veriler e- nabızdan nasıl çekilecek?)

Hastanın tüm öyküsünün hastane veri tabanlarından alınması günümüzde mümkün görünmektedir. Gelecekte IoMT kullanımının yaygınlaşması ile e-nabız gibi uygulamalar üzerinden verilerin otomatik olarak alınabileceğini öngörüyoruz. Topluluk öğrenme modelinde random forest algoritması kullanılması ile elektronik kayıtlara bilgisi girilmemiş fakat modelimize tanımlı risk faktörleri olması durumunda oluşabilecek veri kaybı (missing data) problemini çözülebilir (39). Bu şekilde hastada girilmemiş veriler ile doğruluğun düşmesinin önlenmesi öngörülmektedir.

#### 4.3. Modellerin Entegrasyonu

EKG verileri CNN modelleri ile Tip 1 EKG ya da Tip 2/Tip 3 EKG olarak sınıflandırılacaktır. CNN çıktıları belirtilen diğer risk faktörleriyle birlikte topluluk öğrenme algoritması ile değerlendirilecek ve kişinin BS olma ihtimali hesaplanacaktır. Belirlenen olasılık 0.4'ün üzerindeyse hekimlere uyarı verilecektir (Şekil 5). BS ani kalp ölümüne neden olabilmektedir, ajmalin testinin yol açtığı risklerin yok denebilecek kadar az olmasından dolayı duyarlılık (recall) değeri büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle eşik değer 0.4 olarak belirlenmiştir ancak yapılacak denemeler sonucunda bu değerde değişikliğe gidilerek ve optimum değerın hesaplanması planlanmaktadır.



## (Şekil 5: Modellerin Entegrasyonu)

### 5. Yenilikçi (İnovatif) Yönü

Modelimiz, BS riskini belirlerken hekimler hastayı akmalin testine yönlendirebilecektir. Bunu yaparken daha önce yapılmış çalışmalardan farklı olarak çeşitli risk faktörlerini göz önüne alacaktır. Hastanelerdeki EKG cihazlarına entegre olabilecek bir uygulama olması nedeniyle ucuz ve güvenilirdir. Bu şekilde geniş bir uygulama alanı elde edecek olan modelimiz çok daha fazla hastaya erken tanı imkanı sağlayacaktır. Ayrıca, BS hastalığının yanlış tanısı olan BS fenokopilerini ve gereksiz invaziv prosedürleri önleyecektir.

Aynı zamanda BS tanısında derin öğrenme yöntemi kullanılacağı için geliştirilecek modelin EKG'de daha önce tanımlanmamış yeni bir BS paterni keşfetmesi ihtimal dahilindedir. CNN ısı haritalarını (heatmap) kullanarak modelin bulacağı paternler görselleştirilebilir. Literatüre bu anlamda katkı sağlanabilir.

Son olarak BS risk faktörleri sınıflandırılmasında shangai skorlama sistemi kullanılmaktadır. Yapay zeka modelimizin geliştireceği skorlama ile de literatüre katkıda bulunmak hedeflenmektedir.

### 6. Uygulanabilirlik

Öncelikle model kurulacak ve database oluşturulacaktır. İlk etapta tek merkezde, küçük bir örneklem grubunda pilot çalışma test edilecektir. Pilot merkez için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi uygun görülmüştür. Sonrasında Sağlık Bilimleri Üniversitesinin birlikte kullanım protokolü imzaladığı, aynı zamanda Üniversitenin uygulama ve araştırma merkezleri olan 60 eğitim araştırma hastanesini kapsayacak şekilde 2. etap çalışması yapılacaktır.

Ülkemizde genetik üzerine çalışmaların yaygınlaşması ve gen üzerindeki mutasyonların saptanabileceği merkezler oluşturulması halinde sonraki etaplarda hastalıkta etkili olabilen SCN5A sodyum kanalı geninin genetik heterojenitesi gibi risk faktörleri de modele entegre edilebilir (41).

Yapılacak etap çalışmaları ile modelin uygulanabilirliğin artırılması hedeflenmektedir.

Miyokard Enfarktüsü tespiti amacıyla EKG görüntüleri ile yapılan bir çalışmada EKG görüntü kalitesinin, CNN'in tanıma yeteneğinde önemli bir fark oluşturmadığı gözlenmiştir. Bu sayede EKG görüntülerini tıbbi bir teşhis için CNN ile donatılmış bir acil servis merkezine veya akıllı telefonlar gibi mobil cihazlarda CNN'in olası kullanımları önerilmiştir (28). Bizim modelimiz de EKG görüntüleri girdisiyle çalışan bir CNN yöntemine dayandığından mobil cihazlara entegrasyonu da mümkün görünmektedir. Erken tanıda önemli bir yer edinecek olan modelimiz, T.C. Sağlık Bakanlığı kapsamında ilgili tüm devlet, özel ve üniversite hastanelerindeki EKG cihazlarına entegre edilebilecek olmasıyla uygulanma derecesi yüksek bir projedir.

Şu anda 2. teknolojik hazırlık aşamasında bulunan projemizin, takvimde belirtilen süre sonucunda (30 Haziran 2022) 7. teknolojik hazırlık aşamasına ulaşacağı öngörülmektedir. Projemiz ticari ürüne dönüşme potansiyeline sahiptir.

### 7. Tahmini Maliyet ve Proje Zaman Planlaması

Projenin tahmini miktarı ve projede kullanılacak olan sarf malzemeler aşağıdaki tabloda verilmiştir. Aynı zamanda proje takvimi de tabloda özetlenmiştir. Piyasada benzer projeler bulunmadığından maliyet karşılaştırma tablosu eklenmemiştir.

Ürün Adı	Fiyat	Tarih
Gerekli Geliştirme Araçları ve Lisanslama Yazılımları	20.000 TL	Ocak-Haziran 2022
Toplam	<b>20.000 TL</b>	

## PROJE ZAMAN ÇİZELGESİ

2022		OCAK	ŞUBAT	MART	NISAN	MAYIS	HAZİRAN
AŞAMA							
1	Araştırma ve Ön Hazırlık	■	■				
2	Hasta Verilerinin Temini		■	■			
3	Modeli Eğitmek İçin Kullanılacak Veri Setinin Hazırlanması		■	■			
4	CNN Modelinin Oluşturulması			■	■		
5	Sınıflandırma Algoritmalarının Değerlendirilmesi			■	■		
6	Modelin EKG Cihazına Entegrasyonu				■		
7	1. ETAP Örneklem Grubunda Pilot Çalışma Uygulanması				■	■	
8	2. ETAP Sistemin Test Edilmesi ve İyileştirmelerin Uygulanması						■

### 8. Proje Fikrinin Hedef Kitlesi (Kullanıcılar):

BS hastalığı teşhis edildiği takdirde hem **hastalar** olası hayati tehlikeden kurtulabilecektir. Ayrıca BS, genetik bir hastalık olması sebebiyle hastanın tüm ailesi teşhis edilebilecektir. Bu nedenle BrugadaAI yalnızca kontrole gelen hastanın erken teşhisini sağlamakla kalmayacak aynı zamanda tüm aileyi uyacaktır. Rutin kontroller ile kısa vadede binlerce BS hastasına ulaşmak hedeflenmektedir.

Geliştirilen proje, bireylerin tedavilerinin gerçekleştiği tüm sağlık merkezlerinde, tıp fakültelerinde, devlet hastanelerinde ve özel kliniklerde kullanılabilir. Bu sayede erken tanıya gitmede **hekimler** için önemli bir yeri olacaktır.

Geliştirilen model aynı zamanda, tıp fakültesinde okuyan **öğrencilere** de bir rehber niteliğinde olabilir. Modelimizin BS için verdiği uyarıları uygulamalı derslerde hekim adayının da gözlemlemesi sayesinde gelecekteki teşhislerini daha doğru bir şekilde yapabilecektir.

## 9. Riskler

Yapay zekânın sağlık alanında kullanımına ilişkin; klinik verilerin doğruluğu, verilerin yönetilmesi, verilerin korunmasıyla ilgili yasal ve etik süreçler, sağlık alanında yapay zekâ kullanımını sınırlandırmaktadır (Char, Shah ve Magnus, 2018). Projemizde de hasta verileri kullanılacağı için söz konusu olabilecek risklerden birisi etik kurul onayının alınamamasıdır. Bu durumda veri setleri başlığında belirtilen açık kaynaklı veri setleri, Brugada ailesinin önderliğinde kurulan Brugada Vakfı bünyesindeki 5000’i aşkın hastaya ait veri seti kullanılabilir gibi farklı üniversitelerden etik kurul izni de talep edilebilir.

Nu	Risk Açıklaması	Risk Yönetimi	Etki (5)	Olasılık (5)	Risk Skoru
1	Projemizde de hasta verileri kullanılacağı için etik kurul onayı alınamayabilir.	Veri setleri başlığında belirtilen açık kaynaklı veri setleri ve Brugada ailesinin önderliğinde kurulan Brugada Vakfı bünyesindeki, 5000’i aşkın hastaya ait veri seti kullanılabilir gibi farklı üniversitelerden etik kurul izni talep edilebilir.	2	3	6 <u>Düşük</u>
2	CNN modellerinin doğruluk değerini düşüren zorluklar oluşabilir: verilerde sınıf dengesizliği (weighted loss), BS’nun nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle veri seti boyutunun az olması.	Sınıf dengesizliği sorunu olması durumunda yeniden örnekleme (resampling), veri seti boyutunun az olması durumunda veri çoğaltımı (data augmentation) ve transfer learning çözümleri uygulanacaktır.	2	4	8 <u>Orta</u>

<b>3</b>	Risk skoru hesaplayan topluluk öğrenme modelinde, verilerin çeşitliliğinin veya sayısının yetersiz kalması topluluk öğrenme modelinin hatalı sonuç vermesine yol açabilir.	Bu riskle karşılaşılması durumunda öncelikle verilerin artırılması ve çeşitlendirilmesi çözümü denenebilir. Bu işlemin de yetersiz sonuç vermesi durumunda literatürde kabul görmüş çeşitli BS risk skoru hesaplama çalışmalarındaki risk skorlamaları kullanılabilir ve bu skorlamalardan basit bir hesaplama algoritması tasarlanabilir (42).	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>6</b> <u>Düşük</u>
----------	--	---	----------	----------	--------------------------

## 10. Proje Ekibi

### Takım Lideri: Sena Ertuğrul

Adı Soyadı	Projedeki Görevi	Okul	Bölüm	Projeye veya problemle ilgili tecrübesi
<b>Sena ERTUĞRUL</b>	Takım Lideri	Sağlık Bilimleri Üniversitesi 2.sınıf	Gülhane Tıp Fakültesi	SBÜ TeknoTıp Yönetim Kurulu Üyesi, Teknofest Sağlıkta Yapay Zeka KONSENSUS takımı üyesi
<b>Nur Pinar ZENCİRCİ</b>	Takım Üyesi	Sağlık Bilimleri Üniversitesi 3.sınıf	Hamidiye Tıp Fakültesi	SBÜ TeknoTıp Başkan Yardımcısı, Teknofest Sağlıkta Yapay Zeka KONSENSUS takımı üyesi
<b>Cemre KARABACAK</b>	Takım Üyesi	Sağlık Bilimleri Üniversitesi 2.sınıf	Hamidiye Tıp Fakültesi	SBÜ TeknoTıp Başkanı, Teknofest Sağlıkta Yapay Zeka KONSENSUS takımı üyesi
<b>Fatma Gül BULUT</b>	Takım Üyesi	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi 3.sınıf	Tıp Fakültesi	AYBÜ Bilimsel Araştırma Topluluğu Üyesi
<b>Doç. Dr. İlker TEKKEŞİN</b>	Proje Danışmanı	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi	Kardiyoloji Dr. Ana Bilim Dalı	Türk Kardiyoloji Derneği Dijital Sağlık Grubu Başkanı, Dijital Sağlık ve Biyoinformatik Derneği

	Eğitim	Ve	Başkanı
	Araştırma		
	Hastanesi		

## 11. Kaynaklar

1. Sarquella-Brugada, G., Campuzano, O., Arbelo, E., Brugada, J., & Brugada, R. (2016). Brugada syndrome: clinical and genetic findings. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 18(1), 3–12.
2. Watanabe, H., & Minamino, T. (2016). Genetics of Brugada syndrome. *Journal of human genetics*, 61(1), 57–60.
3. Wilde, A. A., Antzelevitch, C., Borggrefe, M., Brugada, J., Brugada, R., Brugada, P., Corrado, D., Hauer, R. N., Kass, R. S., Nademanee, K., Priori, S. G., Towbin, J. A., & Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology (2002). Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation*, 106(19), 2514–2519.
4. Sieira, J., Dendramis, G., & Brugada, P. (2016). Pathogenesis and management of Brugada syndrome. *Nature reviews. Cardiology*, 13(12), 744–756.
5. Kabra, N., Gupta, R., Aronow, W. S., & Frishman, W. H. (2020). Sudden Cardiac Death in Brugada Syndrome. *Cardiology in review*, 28(4), 203–207.
6. Hong, K., Brugada, J., Oliva, A., Berruezo-Sanchez, A., Potenza, D., Pollevick, G. D., Guerchicoff, A., Matsuo, K., Burashnikov, E., Dumaine, R., Towbin, J. A., Nesterenko, V., Brugada, P., Antzelevitch, C., & Brugada, R. (2004). Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by SCN5A mutations. *Circulation*, 110(19), 3023–3027.
7. Raju, H., Papadakis, M., Govindan, M., Bastiaenen, R., Chandra, N., O'Sullivan, A., Baines, G., Sharma, S., & Behr, E. R. (2011). Low prevalence of risk markers in cases of sudden death due to Brugada syndrome relevance to risk stratification in Brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(23), 2340–2345.
8. Antzelevitch, C., Yan, G. X., Ackerman, M. J., Borggrefe, M., Corrado, D., Guo, J., Gussak, I., Hasdemir, C., Horie, M., Huikuri, H., Ma, C., Morita, H., Nam, G. B., Sacher, F., Shimizu, W., Viskin, S., & Wilde, A. (2017). J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 19(4), 665–694.
9. Steinfurt, J., Biermann, J., Bode, C., & Odening, K. E. (2015). The Diagnosis, Risk Stratification, and Treatment of Brugada Syndrome. *Deutsches Arzteblatt international*, 112(23), 394–401.
10. Brugada, P., & Brugada, J. (1992). Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *Journal of the American College of Cardiology*, 20(6), 1391–1396.

11. Bayés de Luna, A., Brugada, J., Baranchuk, A., Borggrefe, M., Breithardt, G., Goldwasser, D., Lambiase, P., Riera, A. P., Garcia-Niebla, J., Pastore, C., Oreto, G., McKenna, W., Zareba, W., Brugada, R., & Brugada, P. (2012). Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *Journal of electrocardiology*, 45(5), 433–442.
12. Antzelevitch C. (2006). Brugada syndrome. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, 29(10), 1130–1159.
13. Richter, S., Sarkozy, A., Veltmann, C., Chierchia, G. B., Boussy, T., Wolpert, C., Schimpf, R., Brugada, J., Brugada, R., Borggrefe, M., & Brugada, P. (2009). Variability of the diagnostic ECG pattern in an ICD patient population with Brugada syndrome. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 20(1), 69–75.
14. Cerrone M. (2018). Controversies in Brugada syndrome. *Trends in cardiovascular medicine*, 28(4), 284–292.
15. Jaxy, S. (2020). Teaching a Machine to Diagnose a Heart Disease; Beginning from digitizing scanned ECGs to detecting the Brugada Syndrome (BrS).
16. Postema P. G. (2014). Are we able to predict the diagnosis of Brugada syndrome?. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 16(11), 1543–1545.
17. Gourraud, J. B., Barc, J., Thollet, A., Le Scouarnec, S., Le Marec, H., Schott, J. J., Redon, R., & Probst, V. (2016). The Brugada Syndrome: A Rare Arrhythmia Disorder with Complex Inheritance. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 3, 9.
18. Demirhan, A., Kılıç, Y. & İnan, G., (2010). Tıpta Yapay Zeka Uygulamaları. *Yoğun Bakım Dergisi*, c. 9, s. 1, ss. 31-41.
19. Ozbay, Y., Ceylan, R. & Karlik, B., (2006). “ fuzzy clustering neural network architecture for classification of EKG arrhythmia’s. *Computers in Biology and Medicine*, c. 36, s. 4, ss. 376-388.
20. Ceylan, R., Ozbay Y. & Karlik, B., (2009). Classification of EKG arrhythmias using type-2 fuzzy clustering neural network. 14th National Biomedical Engineering Meeting, İzmir, Türkiye.
21. Yeap, T.H., Johnson, F. & Rachniowski, M., (1990). YSA ile EKG atım sınıflandırılması. In Pederson PC, Onaral B. (eds): *IEEE Medikal ve Biyoloji Mühendisliği Topluluğunun Yıllık Uluslar arası Konferansı*, 12, sf.1457.
22. Yücel, Y., Aytakin, A., Ayaz, A., & Tüminçin, F., (2018). Bilişim sistemlerinin sağlık sektörü açısından önemi. *Avrasya Sosyal ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi*, c. 5, s. 8, ss. 147-155.
23. Kaya, U. & Yılmaz, A., (2019). *Derin Öğrenme, Türkiye: Kodlab*.
24. Bizopoulos, P.A. & Koutsouris, D., (2019). Deep learning in cardiology. *CoRR*, vol. abs/1902.11122.
25. Buduma, N., (2015). *Fundamentals of Deep Learning, USA: O’Reilly Media*.
26. Eelbode, M., Sinonquel, P., Maes, F., & Bisschops, R., (2020). Pitfalls in training and validation of deep learning systems. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 101712.



27. <https://www.mathworks.com/discovery/deep-learning.html> Son erişim tarihi: 01.06.2021
28. Makimoto, H., Höckmann, M., & Lin, T. vd. (2020). Performance of a convolutional neural network derived from an ECG database in recognizing myocardial infarction. *Sci Rep* 10, 8445.
29. Rodin, C.D., de Limade, L.N., de Alcantara, F.A., Andrade, D.B Haddad, T.A. Johansen & Storvold, R., (2018). Object classification in thermal images using convolutional neural networks for search and rescue missions with unmanned aerial systems. International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN), Rio de Janeiro, Brazil.
30. Er, M. B., & Aydilek, I. B. (2019). Music Emotion Recognition by Using Chroma Spectrogram and Deep Visual Features. *International Journal of Computational Intelligence Systems*, 12(2), 1622–1634.
31. Özkan, İ., & Ülker, E., (2017). Derin öğrenme ve görüntü analizinde kullanılan derin öğrenme modelleri. *Gaziosmanpaşa Bilimsel Araştırma Dergisi*, c. 6, s. 3, ss. 85-104.
32. Xiong, Z., Stiles M.K., & Zhao, J., (2017). Robust ECG signal classification for detection of atrial fibrillation using a novel neural network. *Computing in Cardiology (CinC)*, 2017, pp. 1-4.
33. <https://libguides.lib.cuhk.edu.hk/rdm/home> Son erişim tarihi: 16.06.2021
34. Gurve, D., Srivastava A. K., Mukhopadhyay K., Harries, M., (2016). Electrocardiogram (ECG) Image processing and Extraction of Numerical Information. *International Journal of Engineering Technology Science and Research*, 2394, 3386-3.
35. Shen, T. & Laio, T., (2009). Image processing on ECG chart for ECG signal recovery. *36th Annual Computers in Cardiology Conference (CinC)*, pp. 725-728.
36. Chubak, J., Pocobelli, G., & Weiss, N. S. (2012). Tradeoffs between accuracy measures for electronic health care data algorithms. *Journal of clinical epidemiology*, 65(3), 343–349.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.09.002>
37. Enriko, I.K.A., (2019). Comparative study of heart disease diagnosis using top ten data mining classification algorithms. *Proc. 5th Int. Conf. Frontiers Educ. Technol.*
38. Ghosh, P., *et al.*, (2021). Efficient Prediction of Cardiovascular Disease Using Machine Learning Algorithms With Relief and LASSO Feature Selection Techniques. *IEEE Access*, vol. 9, pp. 19304-19326.
39. Tang, F., & Ishwaran, H. (2017). Random Forest Missing Data Algorithms. *Statistical analysis and data mining*, 10(6), 363–377.
40. Kawada, S., Morita, H., Antzelevitch, C., Morimoto, Y., Nakagawa, K., Watanabe, A., Nishii, N., Nakamura, K., & Ito, H. (2018). Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada Syndrome: Validation of the Score System and System and Reclassification of the Patients. *JACC. ClinicHong, K., Brugada, J., Oliva, A., Berrueto-Sanchez, A., Potenza, D., Pollevick, G. D., Guerchicoff, A., Matsuo, K., Burashnikov, E., Dumaine, R., Towbin, J. A., Nesterenko, V., Brugada, P., Antzelevitch, C., & Brugada, R. (2004). Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by SCN5A mutations. Circulation, 110(19), 3023–3027. al electrophysiology, 4(6), 724–730.*

41. Hong, K., Brugada, J., Oliva, A., Berruezo-Sanchez, A., Potenza, D., Pollevick, G. D., Guerchicoff, A., Matsuo, K., Burashnikov, E., Dumaine, R., Towbin, J. A., Nesterenko, V., Brugada, P., Antzelevitch, C., & Brugada, R. (2004). Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by SCN5A mutations. *Circulation*, 110(19), 3023–3027.
42. Kawada, S., Morita, H., Antzelevitch, C., Morimoto, Y., Nakagawa, K., Watanabe, A., Nishii, N., Nakamura, K., & Ito, H. (2018). Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada Syndrome: Validation of the Score System and System and Reclassification of the Patients. *JACC. Clinical electrophysiology*, 4(6), 724–730.