



T.C.

**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

BİLGİSAYAR MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

**KUANTUM MAKİNE ÖĞRENME İLE MİKROBakteri
TUBERCULOSİS PATOJENİNİN ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN
TAHMİN EDİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FURKAN KAYA

Tez Danışmanı

PROF. DR. İHSAN YILMAZ

ÇANAKKALE – 2023



T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

BİLGİSAYAR MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

**KUANTUM MAKİNE ÖĞRENME İLE MİKOBAKTERİ TUBERCULOSİS
PATOJENİNİN ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN TAHMİN EDİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FURKAN KAYA

Tez Danışmanı
PROF. DR. İHSAN YILMAZ

ÇANAKKALE – 2023

ETİK BEYAN

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kuralları'na uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada; tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi taahhüt ve beyan ederim.

Furkan KAYA
28/07/2023

TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleştirilmesinde, çalışmam boyunca benden bir an olsun yardımlarını esirgemeyen saygı değer danışman hocam Prof. Dr. İhsan YILMAZ, alışma sũresince tũm zorlukları benimle gũęũsleyen, hayatımın her evresinde bana destek olan değerli aileme sonsuz teőekkũrlerimi sunarım.

Furkan KAYA
anakkale, Temmuz 2023



ÖZET

KUANTUM MAKİNE ÖĞRENME SİYLE MİKOBAKTERİ TUBERCULOSİS PATOJENİNİN ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN TAHMİN EDİLMESİ

Furkan KAYA

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. İhsan YILMAZ

28/07/2023, 51

Antibiyotiklerin gereksiz kullanımı, bakterilerin zamanla antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesine yol açmaktadır. Mevcut antibiyotiklerin etkinliği tedavi süreçlerinde azalabilmekte ve hatta tamamen etkisiz hale gelebilmektedir. Hastalığın hangi antibiyotiğe direnç gösterdiği, geleneksel olarak kültürleme tekniğiyle tespit edilmekte, ancak bu yöntemle tedavi sürecinde hastaya katkı sağlamayan antibiyotiklerin verilme olasılığı bulunmaktadır. Bu durumda, makine öğrenmesi tabanlı antibiyotik direnci tahmin yöntemleri, daha hızlı ve doğru bir şekilde direnç profili belirleyerek, hastaların tedavi süresince etkili ve uygun antibiyotikler almasına yardımcı olabilir. Gelişen teknoloji sayesinde, hızlı bir şekilde bakterilerin nükleotid dizilimleri belirlenebilmekte ve ardından protein dizilimi algoritmalarıyla genler ayrıştırılabilmektedir. Bu genetik yapı elde edildikten sonra, makine öğrenmesi teknikleri kullanılarak bakterinin antibiyotik direnci tahmin edilebilmektedir. Yapılan bu çalışmada verem hastalığına sebep olan Mikobakteri Tuberculosis patojeninin antibiyotik direncini tahmin etmek için kuantum vektör destek makine öğrenme ve varyasyonel kuantum devreleri makine öğrenme yöntemleri kullanılmıştır. Bu iki makine öğrenme yöntemi mevcut kuantum simülatörlerinde simüle edilip karşılaştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Makine Öğrenmesi, Kuantum Makine Öğrenmesi, Antibiyotik Direnci

ABSTRACT

PREDICTING ANTIBIOTIC RESISTANCE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS PATHOGEN USING QUANTUM MACHINE LEARNING

Furkan KAYA

Çanakkale Onsekiz Mart University

School of Graduate Studies

Master of Science Thesis in Computer Engineering

Advisor Prof. Dr. İhsan YILMAZ

07/28/2023, 51

Unnecessary use of antibiotics causes bacteria to develop resistance to antibiotics over time. The effectiveness of current antibiotics can decrease and even become completely ineffective in treatment processes. The determination of which antibiotic the disease is resistant to is traditionally detected through culturing techniques, but there is a possibility of prescribing antibiotics that do not contribute to the patient's treatment process with this method. In such cases, machine learning-based antibiotic resistance prediction methods can assist in identifying resistance profiles more quickly and accurately, helping patients receive effective and appropriate antibiotics throughout their treatment period. Thanks to advancing technology, the nucleotide sequences of bacteria can be rapidly determined, followed by the separation of genes using protein sequence algorithms. Once this genetic structure is obtained, machine learning techniques can be used to predict the antibiotic resistance of the bacterium. In this study, quantum vector support machine learning and variational quantum circuits machine learning methods were used to predict the antibiotic resistance of Mycobacterium tuberculosis, the pathogen causing tuberculosis. These two machine learning methods were simulated in quantum simulators and compared.

Keywords: Machine Learning, Quantum Machine Learning, Antibiotic Resistance

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

JÜRİ ONAY SAYFASI.....	i
ETİK BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

1

İKİNCİ BÖLÜM

KURAMSAL ÇERÇEVE/ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

3

2.1. Verem Hastalığı.....	3
2.1.1. Antibiyotik Direnci.....	4
2.1.2. Verem Hastalığı Tedavi Süreci.....	5
2.2. Bakteriler.....	6
2.2.1. Gen.....	7

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

ARAŞTIRMA YÖNTEMİ/MATERYAL YÖNTEM

11

3.1. Makine Öğrenmesi.....	11
3.1.1. Denetimli Öğrenme.....	12
3.1.2. Denetimsiz Öğrenme.....	13
3.1.3. Pekiştirmeli Öğrenme.....	13

3.1.4	Destek Vektör Makineleri.....	14
3.2	Kuantum Hesaplama.....	14
3.2.1	Kuantum Simülatörler.....	16
	Pennylane.....	16
	Qiskit.....	16
	Cirq.....	17
	Amazon Braket.....	17
	Project Q.....	17
3.2.2	Kuantum Makine Öğrenmesi.....	17
	Kuantum Destek Vektör Makineleri.....	18
	Varyasyonel Kuantum Devreleri.....	19
3.2.3	Kullanılan Veri Seti.....	20
3.2.4	Veri Setine Uygulanan Ön İşlemler.....	24
3.2.5	Özellik Seçimi.....	24
	Lasso Regresyon Analizi.....	24
	Elastic Net.....	25
	Ortaklı Bilgi.....	25
	Ki-kare Testi.....	25
	F-test.....	25
	Rastgele Orman.....	25
3.2.6	Özellik Çıkarma.....	26
	Temel Bileşen Analizi.....	26
	Doğrusal Diskriminant Analizi.....	26

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1.	Performans Metrikleri Tanımları.....	27
4.1.1	Karmaşıklık Matrisi	27
4.1.2	TP	27
4.1.3	FP	27
4.1.4	TN	27
4.1.5	FN	28

4.1.6 Doğruluk	28
4.1.7 Kesinlik	28
4.1.8 Duyarlılık	28
4.1.9 F1 Skoru	28
4.2. Özellik Seçimi ve Çıkarma Kıyaslaması.....	29
4.3 Kuantum Makine Öğrenmesi Simülasyonların Kıyaslanması.....	35
BEŞİNCİ BÖLÜM	
SONUÇ ve ÖNERİLER	
51	
KAYNAKÇA	51
EKLER.....	I
EK.1 KONGRE KATILIM BELGESİ.....	II
EK.2 TAM METİN MAKALE.....	III
ÖZGEÇMİŞ	X

SİMGELER VE KISALTMALAR

DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
TNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
DVM	Destek Vektör Makineleri
KDVM	Kuantum Destek Vektör Makineleri
VKD	Varyasyonel Kuantum Devresi
TBA	Temel Bileşen Analizi
DAA	Doğrusal Ayırma Analizi



TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Tablo Adı	Sayfa No
Tablo 1	Her antibiyotik için dirençli ve duyarlı bakteri sayıları	22
Tablo 2	Bir fold'daki veri sayıları	23
Tablo 3	Her ilacın sahip olduğu özellik sayısı	29
Tablo 4	Isoniazid ilacı için elde edilen skorlar	35
Tablo 5	Rifampicin ilacı için elde edilen skorlar	36
Tablo 6	Pyrazinamide ilacı için elde edilen skorlar	37
Tablo 7	Streptomycin ilacı için elde edilen skorlar	38
Tablo 8	Amikacin ilacı için elde edilen skorlar	39
Tablo 9	Ciprofloxacın ilacı için elde edilen skorlar	40
Tablo 10	Cycloserine ilacı için elde edilen skorlar	41
Tablo 11	Ethionamide ilacı için elde edilen skorlar	42
Tablo 12	Kanamycin ilacı için elde edilen skorlar	43
Tablo 13	Rifabutin ilacı için elde edilen skorlar	44
Tablo 14	Moxifloxacin ilacı için elde edilen skorlar	45
Tablo 15	Nicotinamide ilacı için elde edilen skorlar	47
Tablo 16	Ofloxacin ilacı için elde edilen skorlar	48
Tablo 17	Capreomycin ilacı için elde edilen skorlar	49
Tablo 18	4-aminosalicylic acid ilacı için elde edilen skorlar	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Şekil Adı	Sayfa No
Şekil 1	Denetimli öğrenme örneği (“Javatpoint”, 2023).	12
Şekil 2	Denetimsiz öğrenme örneği (Alan, 2018).	13
Şekil 3	Pekiştirmeli Öğrenme (“Wikipedia”, 2017).	13
Şekil 4	2 Boyutlu Destek Vektör Makinesi Örneği (Burkov, 2019).	14
Şekil 5	Stern-Gerlach deneyi (Bernhardt, 2019).	15
Şekil 6	Kuantum destek vektör makinesi devresi (Gentinetta vd., 2022)	19
Şekil 7	Varyasyonel kuantum devreleri şeması (Mengoni ve Di Pierro, 2019)	20
Şekil 8	pangen_allele_df verisi	21
Şekil 9	resistance_data verisi	21
Şekil 10	Verilerin alındığı ülkeler	21
Şekil 11	Isoniazid ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarımı	30
Şekil 12	Rifampicin ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarımı	30
Şekil 13	Pyrazinamide ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarımı	30
Şekil 14	Streptomycin ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarımı	31
Şekil 15	Amikacin ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarımı	31
Şekil 16	Ciprofloxacin ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarımı	31
Şekil 17	Cycloserine ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarımı	32
Şekil 18	Ethionamide ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarımı	32
Şekil 19	Kanamycin ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarımı	32
Şekil 20	Rifabutin ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarımı	33
Şekil 21	Moxifloxacin ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarımı	33
Şekil 22	Nicotinamide ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarımı	33
Şekil 23	Ofloxacin ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarımı	34

Şekil 24	Capreomycin ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarımı	34
Şekil 25	4-aminosalicylic_acid ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarımı	34
Şekil 26	Isoniazid ilacı için elde edilen skorlar	35
Şekil 27	Rifampicin ilacı için elde edilen skorlar	36
Şekil 28	Pyrazinamide ilacı için elde edilen skorlar	37
Şekil 29	Streptomycin ilacı için elde edilen skorlar	38
Şekil 30	Amikacin ilacı için elde edilen skorlar	39
Şekil 31	Ciprofloxacin ilacı için elde edilen skorlar	40
Şekil 32	Cycloserine ilacı için elde edilen skorlar	41
Şekil 33	Ethionamide ilacı için elde edilen skorlar	42
Şekil 34	Kanamycin ilacı için elde edilen skorlar	43
Şekil 35	Rifabutin ilacı için elde edilen skorlar	44
Şekil 36	Moxifloxacin ilacı için elde edilen skorlar	45
Şekil 37	Nicotinamide ilacı için elde edilen skorlar	46
Şekil 38	Ofloxacin ilacı için elde edilen skorlar	47
Şekil 39	Capreomycin ilacı için elde edilen skorlar	48
Şekil 40	4 aminosalicylic acid ilacı için elde edilen skorlar	49

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

Antibiyotik direnci, günümüzde büyük bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (Davies ve Davies, 2010). 2050 yılına kadar antibiyotik direncine bağlı enfeksiyonların dünya çapında yılda 10 milyon ölüme neden olabileceği tahmin edilmektedir (Stokes vd., 2020: 689). İnsanlar ve hayvanlardaki gereksiz antibiyotik kullanımı antibiyotiklerin mikroorganizmalara etki edememesine neden olmaktadır. Antibiyotiklerin mikroorganizmaların hücre duvarını zayıflatmaları mikroorganizmaların çoğalmalarını engellemeleri ve mikroorganizmaların büyümelerini engellemeleri beklenmektedir. Fakat antibiyotik direnci gösteren mikroorganizmaların bu etkilerden etkilenmemektedir. Bu durumda mikroorganizmaya etki edecek antibiyotiklerin belirlenmesi büyük önem arz etmektedir. Böylece mikroorganizmanın neden olduğu hastalık uygun antibiyotik sayesinde tedavi edilebilmektedir.

Mikobakteri Tuberculosis patojeni verem hastalığına neden olmaktadır. Verem hastalığının direnç gösterdiği antibiyotikler geleneksel olarak kültürleme yöntemiyle tespit edilebilmektedir. Kültürleme yöntemiyle yapılan antibiyotik direnci testleri uzun zaman almaktadır. Bu durumda hastalar gereksiz antibiyotik tüketmiş olmaktadır. Bu bağlamda makine öğrenmesi antibiyotik direnci tahmininde hızlı ve doğru sonuçlar elde etme potansiyeline sahiptir. Makine öğrenmesi sayesinde antibiyotik direnci kontrol altına alınabilir ve direnç profilleri kültürleme yöntemine göre çok daha kısa sürede belirlenebilir.

Kuantum bilgisayarları, kuantum mekaniği prensiplerine dayanan ve geleneksel bilgisayarlardan farklı bir şekilde çalışan bilgisayar sistemleridir. Kuantum bit adı verilen qubit'leri kullanır. Bu bilgisayarlar, kuantum fiziğinin süperpozisyon ve dolanıklık ilkelerini temel alarak çalışır. Bu özelliği sayesinde kuantum bilgisayarlar, bazı problemlerin çözümünde klasik bilgisayarlardan çok daha hızlı sonuçlar elde edebilirler. Birçok türde kuantum simülatörleri mevcuttur. Aralarında; performans, ölçeklenebilirlik, maliyet gibi farklılıklar vardır. Kuantum simülatörleri sürekli olarak geliştirilmekte ve yeni optimizasyon teknikleri eklenerek performansları artırılmaktadır. Seçilecek simülatör, belirli bir görev veya algoritma için en uygun olanı olmalıdır. Bu çalışmada Pennylane, Qiskit, Cirq, Amazon Braket ve Project Q kuantum simülatörleri kullanılmıştır ve performansları kıyaslanmıştır.

Makine öğrenmesiyle çeşitli bakterilerin tüm gen analizinden antibiyotik direncini tahmin eden çalışmalar daha önceden klasik bilgisayarlarda yapılmıştır (Stoesser vd., 2013; Davis vd., 2016; Li vd., 2020; Bradley vd., 2015; Sunuwar ve Azad, 2021; Her ve Wu, 2018). (Sunuwar ve Azad, 2021) çalışmalarında bakterilerden strain olarak bahsetmişler fakat strain, isolate ve variant tanımları arasında fark olmayıp birçok virolog bu kelimeleri birbiri yerine kullanılmaktadır (Kuhn vd., 2013: 305). Makine öğrenmesi haricinde istatistiksel yöntemler yardımıyla antibiyotik direnci tahmin eden bir çalışma mevcuttur (Hunt vd., 2019). Bu çalışmayı yapan ekip sonrasında yaptıkları çalışmayı Afrika kıtasında antibiyotik direnci tespiti için kullanılmaktadır (Mykrobe, 2020). Makine öğrenmesiyle antibiyotik direnci tahmin etmenin yanı sıra direnç gösteren genler de bulunabilmektedir (Kavvas vd., 2018). Literatürde kuantum makine öğrenmesi algoritmalarının kullanılmadığı görülmüştür.

Bu çalışmada, kuantum makine öğrenmesi yöntemleri kullanılarak Mikobakteri Tuberculosis patojeninin antibiyotik direnci tahmin edilmektedir. Kuantum bilgisayarlarının üstün işlem gücü, büyük veri analizi ve makine öğrenmesi alanında avantaj sağlayabilir. Bu çalışma, antibiyotik direnci tahmininde kuantum makine öğrenmesi yöntemlerinin etkinliğini ve uygulanabilirliğini araştırmayı amaçlamaktadır.

İKİNCİ BÖLÜM

KURAMSAL ÇERÇEVE/ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Verem Hastalığı

Verem, “mycobacterium tuberculosis” adlı bakterinin neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. Bu hastalık öksürme veya hapsirme sırasında havaya saçılan virüs veya bakteri içeren damlacıklar yoluyla bulaşmaktadır. Eğer bu damlacıkları solursak, verem hastalığı bulaşabilir. Ayrıca, ağız veya burun yoluyla temas etmek de bulaşma riskini artırabilir. Bu yüzden hasta yakınları farkında olmadan hastalığa neden olan bakterileri taşıyabilirler. Verem hastalığı fırsatçı enfeksiyonlar türündendir. Bu sebeple hasta yakınlarının bağışıklık sistemleri zayıfladığı zaman verem hastalığına yakalanma riskleri vardır. Verem genellikle akciğerleri etkiler. Öksürük, kilo kaybı, gece terlemesi ve ateş gibi belirtileri vardır. Verem yılda 1 milyondan fazla ölüme yol açan küresel bir sağlık sorunudur. Bu zorluğun üstesinden gelmek için etkili tedavi stratejileri gerekmektedir (Dartois ve Rubin, 2022: 698).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre verem hastalığının en sık görüldüğü ülkeler çoğunlukla Asya ve Afrika'da bulunmaktadır. Hindistan, Çin, Endonezya, Filipinler, Pakistan, Nijerya, Bangladeş ve Güney Afrika veremin en yoğun görüldüğü ülkeler arasındadır (Dartois ve Rubin, 2022: 686). DSÖ'nün raporlarına göre, dünya genelindeki ölümlerin en yaygın on nedeninden biri olan verem hastalığı, 2019 yılında yaklaşık 1.4 milyon kişinin hayatını kaybetmesine yol açmıştır. Neyse ki uygun tedavi yöntemleri ile verem hastalığı tedavi edilebilir ve bulaşma riski önemli ölçüde azaltılabilir.

Veremle mücadelede küresel çapta yoğun çabalar sürdürülmektedir. Çeşitli ülkeler ve sağlık kuruluşları, veremle mücadelede farkındalığı artırmak, erken teşhis ve tedaviye erişimi kolaylaştırmak için bir araya gelmektedir (Hunt vd., 2019). Ayrıca verem araştırmalarına yatırım yapılarak daha etkili tedavi yöntemleri ve aşular geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Verem hastalığının yayılmasını önlemek için toplumlar arasında hijyen konusunda farkındalığın artırılması, hastalık şüphesi olan kişilerin erken teşhis için sağlık merkezlerine başvurularının teşvik edilmesi ve veremle mücadelede uzmanlaşmış sağlık çalışanlarının eğitilmesi büyük önem taşımaktadır.

2.1.1. Antibiyotik Direnci

Penisilin keşfedilen ilk antibiyotik olup tıp alanında bir devrim niteliği taşıyan en önemli ilaçlardan biridir. Antibiyotikler bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde büyük başarı sağlamış ve birçok yaşamı kurtarmıştır. Antibiyotikler, bakterilerin hücre duvarını parçalayarak öldürmek veya çoğalmalarını engellemek gibi etkiler gösterirler. Antibiyotiklerin başarılı bir şekilde etki etmesi için doğru kullanımı çok önemlidir. Ne yazık ki antibiyotiklerin gereksiz ve bilinçsiz kullanımı antibiyotik direnci adı verilen bir sorunu ortaya çıkarmıştır. Antibiyotik direnci bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi anlamına gelir. Hayatta kalan bakteriler popülasyonda çoğalarak insanların hastalanmasına ve antibiyotiklerin etkisiz hale gelmesine yol açabilirler. Bu direnç, genellikle genetik mutasyonlarla değil, hücrenin büyüme hızının azalmasına neden olan fizyolojik veya metabolik adaptasyonlar gibi belirli çevresel koşulların etkisiyle ilişkilendirilir. (Dartois ve Rubin, 2022: 689).

Antibiyotik direnci küresel bir sağlık sorunudur ve hastalıkların tedavisini ciddi şekilde zorlaştırır. Antibiyotiklerin etkisiz hale gelmesi, tedavi seçeneklerini sınırlar ve enfeksiyonların daha zor tedavi edilebilir hale gelmesine neden olur. Bu durum, hayati öneme sahip enfeksiyonların tedavisini zorlaştırır ve bazı durumlarda ölümcül sonuçlara yol açabilir. Antibiyotik direnciyle mücadele etmek için bilinçli antibiyotik kullanımı ve enfeksiyon kontrolü önlemleri son derece kritiktir. Antibiyotikler sadece bakteriyel enfeksiyonlar için reçete edilmeli, doğru dozda ve sürede kullanılmalıdır. Enfeksiyonların yayılmasını engellemek için önlemler alınmalı ve yeni antibiyotiklerin keşfi için araştırmalar desteklenmelidir. Antibiyotik direnci verem gibi bulaşıcı hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir. Antibiyotik direncinin farklı türleri vardır. Çoklu ilaca dirençli ve ilaca aşırı derecede dirençli gibi türleri mevcuttur. Yeni antibiyotiklerin keşfi ve bunların hızlı ve kontrollü bir şekilde tedaviye entegre edilmesi gerekmektedir (Davies ve Davies, 2010: 430).

Bakteri ilaca karşı direnç gösteriyorsa “dirençli”, göstermiyorsa ilaca karşı “duyarlı” denir. Duyarlı bakteriler ilaç varken büyüyemezler. Bu durum ilacın bakteri üzerinde işe yaradığını anlamına gelir. Dirençli bakteriler ise ilaca rağmen büyümeye devam eder. İlacın etkisiz olduğu anlamına gelir.

2.1.2. Verem Hastalığı Tedavi Süreci

Verem hastalığının tedavi süreci başlangıçta hastalığa neden olan bakterinin hangi antibiyotiğe direnç gösterdiği bilinmemesi nedeniyle karmaşık bir süreçtir. Bu nedenle tedaviye başındaki ilk birkaç ay boyunca birden fazla antibiyotik kullanımı gerekmektedir. İlk basamak ilaçlar tedavinin başlangıcında kullanılıp hastanın direnç profiline bağlı olarak ikinci basamak ilaçlar tedaviye dahil edilebilir veya ilk basamak ilaçlar tedavi sürecinde devam ettirilebilir. Bu seçim hastanın tedaviye yanıtına ve tedavinin etkinliğine bağlı olarak değişebilir.

Verem hastalığının tedavi süreci oldukça uzun ve zahmetlidir. Hastalar 4 - 6 ay boyunca birden fazla antibiyotik almak zorunda kalırken tedavi doğrudan gözetim altında gerçekleştirilmelidir. Gözetim altında tedavi hastanın ilaçları düzenli olarak almasını ve tedavi sürecinin takibini kolaylaştırır. Bu da tedavi başarısını artırmak için önemli bir adımdır.

Bakteriler arasında ilaç direncinin artması tedavi başarısızlık oranlarının artmasına ve daha toksik ve maliyetli tedavilere olan ihtiyacın artmasına yol açmaktadır. Bu nedenle verem hastalığı tedavisinde etkin ve güvenli yöntemlerin geliştirilmesi için ilaç keşfi ve geliştirme süreci önem arz etmektedir. İlaç keşfi ve geliştirme süreci antibiyotiklerin dirençli bakterilere karşı etkili olabilecek yeni formüllerin bulunmasına ve daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır.

Verem hastalığına yönelik araştırma ve müdahalelerin uygulanması çeşitli zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu çalışmaların yapıldığı ülkelerin altyapılarının sınırlı olması ve kaynakların kısıtlı olması araştırma ve müdahalelerin yapılmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle uluslararası işbirliği ve fonlama desteği veremle mücadelede ilerleme katetmek için önemlidir. Makine öğrenmesinin tıbbi alanlardaki uygulamaları reçete yazma sürecini maliyet açısından daha verimli hale getirirken tedavi kalitesini de artırabileceği görülmüştür (Sunuwar ve Azad, 2021: 2). Bu gibi teknolojik ilerlemeler tıp alanında daha etkin ve başarılı

tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Ayrıca hastalıkların yönetimini iyileştirebilir.

2.2. Bakteriler

Mikroorganizmalar, çıplak gözle görülemeyecek kadar küçük olan canlılardır. Bu canlılar genellikle mikroskop altında incelenirler. Mikroorganizmaların çeşitli türleri bulunur ve farklı gruplara ayrılırlar. Bunlar arasında bakteriler de yer alır. Bakteriler, çeşitli şekillerde ve boyutlarda olan tek hücreli organizmalardır. Hücre duvarları bulunur ve çeşitli metabolik özelliklere sahiptirler. Bu özellikler bakterilerin farklı ortamlarda yaşamlarını sürdürebilmelerini sağlar.

Bakteriler genellikle tek bir kromozoma sahiptir ancak bazı türler ek olarak plazmid adı verilen küçük DNA halkalarına da sahip olabilirler. Bu plazmidler, ek genetik bilgileri taşıyabilir ve bazı durumlarda özelliklerin aktarılmasına katkıda bulunabilir. Bakteriler çevrede yaygın olarak bulunurlar ve farklı yaşam alanlarında bulunan çeşitli mikroorganizmalar arasında önemli bir grup oluştururlar.

Bazı bakteri türleri insan sağlığı için faydalıdır ve çeşitli biyolojik süreçlere katkıda bulunurlar. Örneğin, bazı bakteriler sindirim sistemindeki faydalı bakteri flora olarak görev yapar ve sindirime yardımcı olurlar. Sindirim sisteminde faydalı bir bakteri florası oluşturur ve sindirim süreçlerine katkıda bulunurlar. Ancak, bazı bakteriler zararlı olabilir ve hastalıklara neden olabilir. Bu bakteriler patojen olarak isimlendirilir. İnsanlarda ve diğer organizmalarda enfeksiyonlara sebep olabilirler ve hastalık semptomlarına yol açabilirler.

Bakterilerin çeşitliliği ve etkileri, mikrobiyoloji alanında sürekli olarak araştırılan konular arasında yer almaktadır. Bilim insanları bakterilerin biyolojik özelliklerini, ekolojik rollerini ve potansiyel uygulamalarını daha iyi anlamak için çalışmalarını sürdürmektedirler.

2.2.1 Gen

Genler, canlıların genetik bilgilerini taşıyan moleküler yapı birimleridir. Her gen DNA üzerinde belirli bir dizilime sahiptir ve bu dizilim adenin (A), guanin (G), timin (T) ve sitozin (C) olmak üzere dört farklı nükleotidin bir araya gelmesiyle oluşur. Genler organizmaların belirli özelliklerini kodlar ve protein sentezi için talimatları içerir (Stram, 2014). Gelişmiş teknolojilerin sağladığı imkanlarla bakterilerin nükleotid dizilimleri belirlenebilir ve bu sayede bakterilerin genetik kodu ve evrimsel geçmişi anlaşılabilir. Elde edilen nükleotid dizilimleri bakterilerin protein yapıları, enzimleri ve diğer genetik bileşenleri hakkında bilgi sağlar. Bu bilgiler genetik mühendislik, biyoinformatik, tıp ve tarım gibi alanlarda kullanılabilir.

Genlerin en önemli işlevlerinden biri, protein yapısını belirlemektir. Proteinler canlı organizmaların yapı taşlarıdır ve birçok biyolojik işlevi yerine getirirler. Genler protein sentezi için gerekli talimatları içerir ve bu talimatlar RNA aracılığıyla hücrenin protein yapma mekanizmalarına iletilir.

Gen, canlıların kalıtım yoluyla özelliklerini aktardığı yapının temel birimidir. Canlıların büyümesi, gelişmesi ve diğer işlevler genler tarafından gerçekleştirilir. Genler canlıların DNA'sında bulunan kısa DNA parçalarıdır. Her gen belirli bir özelliği kodlar ve genellikle belirli bir proteini yapmak için talimatlar içerir. Proteini yapmak için gerekli olan amino asitlerin sırasını belirler.

Proteinler organizmaların büyümesi, onarımı, bağışıklık sistemi işlevleri, enzim katalizi, hücrel iletişim ve diğer birçok biyolojik süreçte önemli roller üstlenirler. Proteinlerin yapısı genlerin nükleotid dizilimi tarafından belirlenen amino asitlerin belirli bir sıralamaya göre bir araya gelmesiyle oluşur. Genetik bilginin tamamı organizmaların genlerinde, tüm gen dizilimlerinde ve bu dizilimlerin sonucunda oluşan protein yapılarında saklanır.

Mikroorganizmaların sahip olduğu tüm genetik bilgi genom olarak ifade edilir. Organizmanın taşıdığı bütün kalıtsal metaryellerin toplamıdır. Organizmanın nesilden nesile aktarılan tüm genetik bilgisini içerir. Biyoinformatik alanında yapılan araştırmalar genomlar üzerinden yapılır. Gelişmiş teknolojiler sayesinde günümüzde bir organizmanın genomu belirlenebilmekte ve bu sayede tüm genetik bilgi hakkında detaylı bilgi elde edilebilmektedir. İnsan genomunda yaklaşık 3 milyar baz çifti vardır. Toplam gen sayısı ise 29.000 - 36000 arasındadır. İnsanların nükleotit dizilimlerinin %99.9'u aynıdır.

Çekirdek genom, eşsiz genom, yardımcı genom ve pangenome, bazı önemli genomik kavramlardır ve genetik çeşitliliklerini tanımlarlar.

Çekirdek genom; bir bakteri türü içinde bulunan tüm bireylerde ortak olan genlerin toplamını ifade eder. Bir başka ifadeyle tüm bireylerde bulunan temel gen setini temsil eder ve bu genler türün hayatta kalması ve temel biyolojik işlevlerini yerine getirmesi için önemlidir. Çekirdek genlerde meydana gelebilecek bir mutasyon, bütün popülasyonu etkileme potansiyeline sahip olduğu için ciddi bir tehlike oluşturabilir (Unissa, 2017).

Eşsiz genom, bir bakteri türü içinde sadece belirli bireylerde bulunan ve diğer bireylerde eksik olan genleri ifade eder. Bir tür içinde sadece belirli bireylere özgü olan genlerdir. Bu genler belirli adaptasyonlara veya çevresel koşullara özgü özelliklerin ortaya çıkmasına yardımcı olabilir.

Yardımcı genome; bir bakteri türü içinde bulunan bazı bireylerde bulunabilen ancak tüm bireylerde ortak olmayan genlerin toplamını ifade eder. Tür içindeki bireyler arasında değişebilen genlerdir. Bu genler tür içindeki çeşitliliği ve adaptasyon kabiliyetini artırmak için önemli olabilir.

Pan-genome, bir bakteri türüne ait tüm bireylerde bulunan toplam gen setini ifade eder. Yani pan-genome, çekirdek genome, eşsiz genome ve yardımcı genome'un toplamını

temsil eder. Pan-genome bir bakteri türündeki genetik çeşitliliği ve genomik adaptasyonu anlamak için kullanılır.

Bu kavramlar bakteri türleri arasındaki genetik çeşitliliği anlamada ve farklı türlerin çevresel koşullara nasıl uyum sağladığını anlamada önemli bir rol oynar. Genomik veriler üzerinde çalışırken pan-genomdaki toplam çekirdek, eşsiz ve yardımcı genomların sayılarını bilmek gerekebilir.

Gen varyantı, bir genin değişikliklere uğradıktan sonraki haline verilen isimdir. Bu değişiklikler genetik materyaldeki baz çiftlerinin yer değiştirmesi, eklenmesi veya çıkarılması gibi farklı çeşitte olabilir.

- Tek Nükleotid Polimorfizmi (TNP); genlerde en yaygın olarak görülen varyant türüdür. Tek bir baz çiftinin değişimiyle oluşan bir genetik varyanttır. Bu değişim bir nükleotidin başka bir nükleotide değişmesi sonucu meydana gelmektedir. Örneğin, adenin (A) bazı yerine timin (T) bazının geçmesi gibi.
- Eklenme; genetik materyale eklenen yeni bir bazdan dolayı oluşur. Baz çiftlerinin eklenmesi genin diziliminde bir bozulmaya sebep olur. Bu da genin işlevini etkileyebilir.
- Çıkarma; genetik materyalden bir veya daha fazla bazın çıkarılmasıyla oluşan bir varyanttır. Nükleotidlerin eksilmesi gen diziliminde bir değişikliğe neden olabilir ve genin normal işlevini değiştirebilir.

Baz çiftlerinin yer değiştirmesi gibi durumları tespit edebilmek için referans genomuna ihtiyaç vardır. Bilgisayar programları aracılığıyla genomlar üst üste getirilip tek tek aralarındaki farklara bakılır. Bu sayede meydana gelen gen varyantları tespit edilebilir. Mycobacterium tuberculosis bakterisinin referans genomeu H37Rv kodlu genomdur.

Gen cluster, benzer işleve sahip sahip alabilen ve genomda yakın konumlarda bulunabilen genlerdir.

Alel gen, belirli bir özelliği belirleyen bir genin farklı varyasyonlarından her biridir. Bir gen bir karakteristiği belirleyen belirli bir özelliğe sahip olabilir. Ancak bazı özellikler farklı gen varyasyonlarına sahip olabilir. Aleller aynı karakteristik özelliği kodlayan fakat farklı DNA dizilimlerine sahip genlerdir. Örneğin bezelyenin tanelerinin yuvarlak veya kırışık olmasını belirleyen gen, yuvarlaklık aleli veya kırışıklık alelinden oluşur. Bu iki alel aynı özelliği yani bezelyenin tane şeklini belirlerken farklı genetik bilgiye sahiptirler. Organizmalarda genlerin taşıdığı bu farklı aleller kalıtım süreçlerinde önemli bir rol oynar. Çünkü çocuklar anne ve babadan farklı aleller alarak biyolojik çeşitliliğin sağlanmasına yardımcı olurlar.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

ARAŞTIRMA YÖNTEMİ/MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Makine Öğrenmesi

Makine öğrenimi, günümüzde çok büyük öneme sahip olan ve gelecekte de giderek daha fazla yaygınlaşması beklenen önemli bir çalışma alanıdır. Temel olarak bilgisayarlara açık bir şekilde kodlama yapılmadan verilerden öğrenme yeteneği kazandıran bir yöntemdir (Géron, A., 2022: 20). Matematik ve istatistik bilimlerinin temellerini kullanarak karmaşık veya imkansız görünen problemleri çözmeyi veya karmaşık veri kümelerinden anlamlı bilgiler çıkarmayı amaçlar. Özellikle internet ve diğer dijital platformlar aracılığıyla sürekli olarak büyük miktarda veri üretilmektedir ve makine öğrenimi bu verilerin işlenmesinde kritik bir rol oynar.

Makine öğrenmesi maliyeti ve zamanı çok yüksek olan problemlerin çözülmesine olanak sağlar. Örneğin ilaç keşfi gibi zorlu çalışmalar makine öğrenimi teknikleri sayesinde daha düşük maliyetlerle ve daha hızlı bir şekilde ilerleme kaydedebilir (Stokes vd., 2020: 689). Makine öğrenimi mevcut verilere dayalı olarak kişinin genetiğine uygun ilaçların üretilbileceği öngörüsü ile sağlık sektöründe de önemli bir potansiyele sahiptir.

Bu alanda yapılan projelerde öncelikle probleme uygun ve doğru veri setleri bulunmalıdır. Veriler daha sonra modele eğitime hazırlanırken, dikkatli bir şekilde analiz edilmeli, temizlenmeli ve özellik seçimi yapılmalıdır. Verilerin eğitim ve test kümelerine bölünmesi modelin doğruluğunun ve performansının değerlendirilmesi açısından önemlidir. Bu süreçte uygun öğrenme yönteminin seçilmesi de büyük önem taşır. Modelin eğitimi ve performans ölçümü sayesinde makine öğrenimi algoritmasının başarı oranı ölçülmüş olur ve model geliştirme sürecine katkı sağlanır.

Makine öğrenimi sürekli olarak gelişen bir alandır ve bilim insanları tarafından yeni yöntemlerin ve algoritmaların sürekli olarak keşfedilmektedir. Makine öğrenimi teknikleri, büyük veri setleri ve artan hesaplama gücü sayesinde daha önemli hale gelmiştir. Gelecekte, makine öğrenimi daha akıllı ve karmaşık sistemlerin geliştirilmesinde önemli bir rol

oynayacaktır. Özellikle yapay zeka uygulamalarının gelişmesi ve otomasyonun daha yaygın hale gelmesiyle birlikte, makine öğrenimi daha da yaygınlaşarak günlük yaşamımızı kolaylaştıracak çözümler sunmaya devam edecektir.

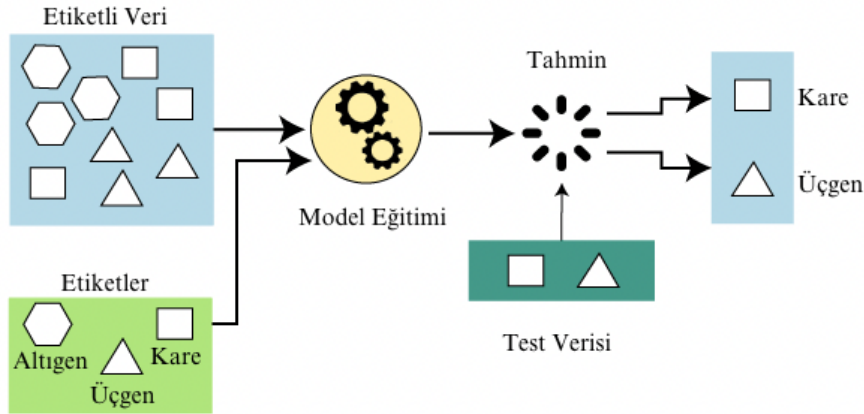
Veri setlerindeki satırlar örnekleri temsil ederken, sütunlar ise her örneğin özelliklerini ifade eder.

Makine öğrenmesi 3 ana kategoriye ayrılır;

- Denetimli Öğrenme
- Denetimsiz Öğrenme
- Pekiştirmeli Öğrenme

3.1.1. Denetimli Öğrenme

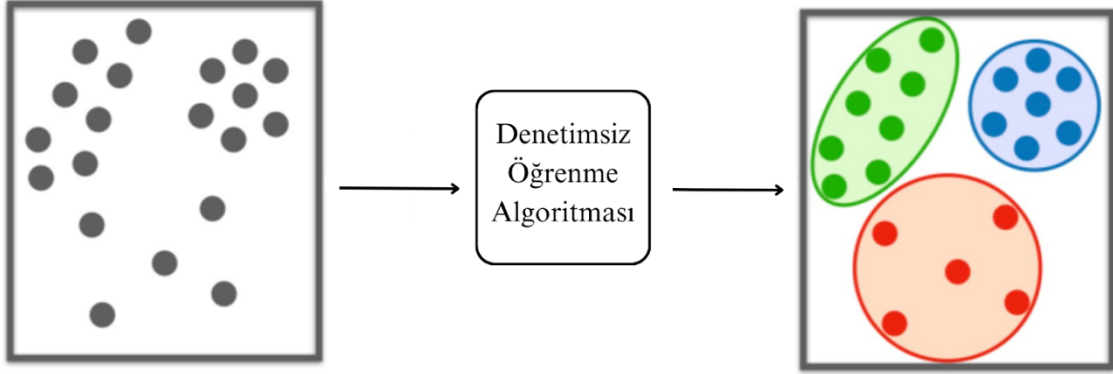
Veri seti etiketli örneklerden oluşur. Etiket örneğin ait olduğu sınıfı ifade eder. Denetimli öğrenmede model etiketli verilerden öğrenir. Girdi verilerinden görülmemiş verilere genelleme yapabilen bir model oluşturmak amaçlanmaktadır (Géron, 2022: 26). Sınıflandırma ve regresyon problemlerinde kullanılır.



Şekil 1. Denetimli öğrenme örneği (“Javatpoint”, 2023).

3.1.2. Denetimsiz Öğrenme

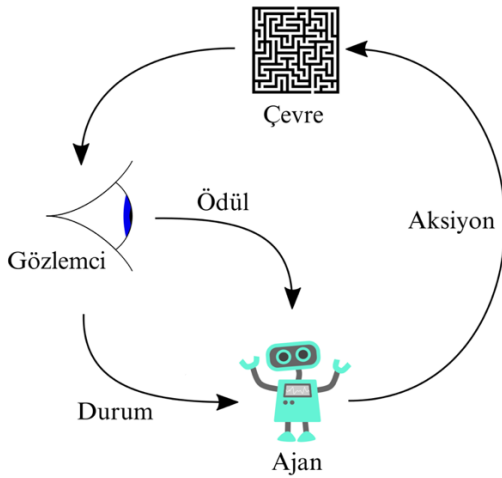
Veri setinin etiketleri yoktur. Makine öğrenmesi modeli etiketsiz verilerle eğitilir. Verilerden bir desen bulmaya çalışır. Öğretmensiz öğrenmeye çalışır. (Géron, 2022: 27) Kümeleme, boyut azaltma gibi problemlerde kullanılır.



Şekil 2. Denetimsiz öğrenme örneği (Alan, 2018).

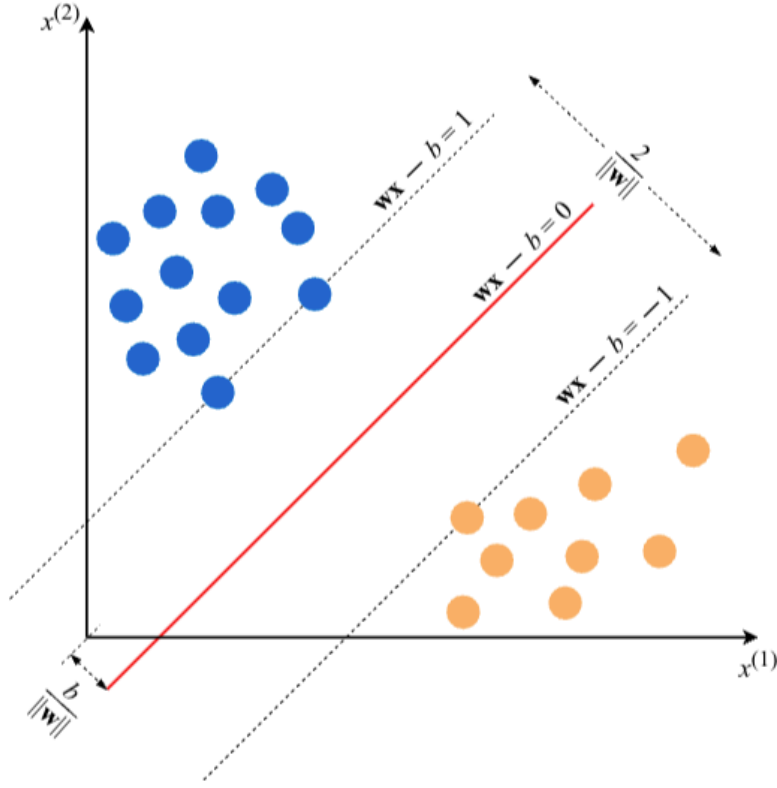
3.1.3. Pekiştirmeli Öğrenme

Makine öğrenmesi modelinin etkileşimde bulunarak deneme yanılma yoluyla öğrenmesini sağlar ve aksiyonlarına bağlı olarak ödül veya ceza alır. Robotik için kullanılabilir (Géron, 2022: 33).



Şekil 3. Pekiştirmeli Öğrenme (“Wikipedia”, 2017).

3.1.4. Destek Vektör Makineleri



Şekil 4. 2 Boyutlu Destek Vektör Makinesi Örneği (Burkov, 2019: 7).

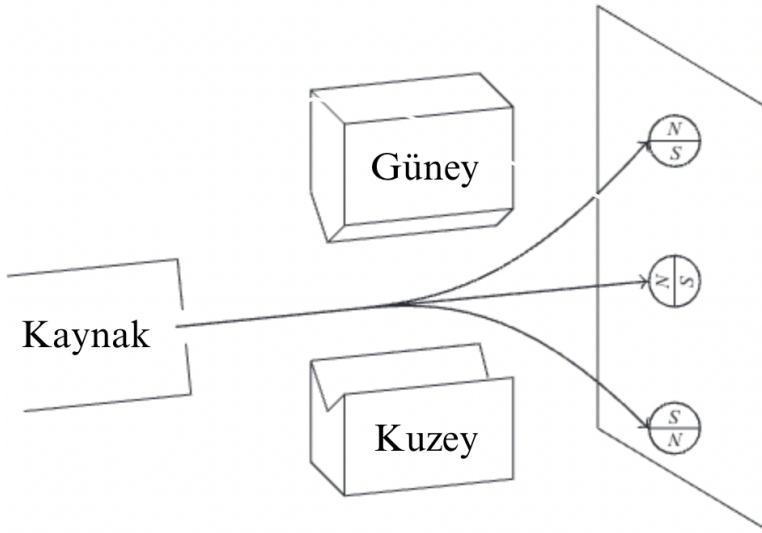
Destek Vektör Makineleri sınıflandırma ve regresyon problemleri için kullanılan bir makine öğrenmesi algoritmasıdır. DVM bir sınıfı diğer sınıftan ayıran düzlemi bulmaya çalışır. Düzlemi bulduktan sonra her bir noktanın ve düzleme olan uzaklığını hesaplar ve uzaklığı maksimuma çıkarmaya çalışır. Eğer sınıflar lineer olarak ayrılamazsa çekirdek fonksiyonlar kullanılabilir. Çekirdek fonksiyonlar veri noktalarını düşük boyutlu uzaydan yüksek boyutlu uzaya dönüştüren matematiksel fonksiyonlardır (Mancilla ve Pere, 2022: 6). Çekirdek fonksiyonları, verileri yüksek boyutlu uzayda ayrılabilir hale getirerek DVM'nin sınıflandırma performansını artırır.

3.2. Kuantum Hesaplama

Kuantum bilgisayarlar, kuantum mekaniği prensiplerini kullanarak, süperpozisyon ve dolanıklık, işlem yapan bilgisayarlardır (Zickert, 2021). İlk olarak Richard Feynman tarafından ortaya atılmıştır (Feynman, 2018). Kuantum hesaplama ise, hesaplama problemlerini kuantum mekanikleri yardımıyla çözen hesaplama aracıdır. Günümüzdeki

bilgisayarlar klasik fizik temelli olarak çalışmaktadır. Kuantum bilgisayarlar ise kuantum fiziğini temel alır. Klasik bilgisayarlardaki bit (1 veya 0) yerine kubit kullanılır. Kubitler süperpozisyon özelliği sayesinde hesaplama esnasında hem 1 hem 0 olabilmektedir. Ölçüm yapıldığı zaman ise kuantum devresi bir sonuca çöker.

Kuantum bilgisayarların klasik bilgisayarlara karşı olan üstünlüğü literatürde de gösterilmiştir (Deutsch, 1985; Grover, 1996; Shor, 1999). Kuantum bilgisayarlardaki paralel işlem yeteneği sayesinde klasik bilgisayarlara göre hız yönünden üstünlük sağlamaktadır (Grover, 1996: 212). Kuantum durumların “kopyalanamazlık teoremi” sayesinde kopyalanamamasından dolayı kuantum bilgisayarlar klasik bilgisayarlara göre daha güvenli veri iletişim sağlaması beklenmektedir (Gyongyosi ve Imre, 2019: 52).



Şekil 5. Stern-Gerlach deneyi

Kubitler elektronun dönüşü veya bir fotonun polarizasyonu gibi kuantum özellikleriyle temsil edilebilirler. Kuantum mekaniklerinin temelini anlamak için Otto Stern ve Walther Gerlach'ın yaptığı deney önemli bir yere sahiptir. Bu deneyde, gümüş atomlarının dönüşü incelenmiş ve ilginç sonuçlar elde edilmiştir. Deneyde atomların tamamının küçük çubuk mıknatıslar gibi davrandığı ve yukarı veya aşağı yöne eğilim gösterdiği gösterilmiştir. (Bernhardt, 2019: 2).

3.2.1. Kuantum Simülatörler

Kuantum simülatörleri bilimsel, mühendislik ve çeşitli problemlerini keşfetmek ve çözmek için kuantum mekaniği prensiplerini kullanan araçlardır. Bu araçlar donanım tabanlı veya yazılım tabanlı olabilir.

Donanım tabanlı kuantum bilgisayarlarda gürültü problemi vardır. En ufak bir manyetik etki kuantum bilginin kaybolmasına sebep olabilmektedir (Altman vd., 2021: 4). Bu yüzden sınırlı sayıda kubitte çalışan kuantum bilgisayarlar geliştirilmiştir.

Kuantum hesaplamanın gücünden yararlanabilmek için yazılım tabanlı simülatörler de geliştirilmiştir. Bu simülatörler kuantum algoritmaları klasik bilgisayarlar üzerinde çalıştırarak kuantum bilgisayarların yapabileceği hesaplamalardan yararlanmayı mümkün kılar. Bu sayede kuantum simülatörler klasik bilgisayarların gücüne bağlı olarak kuantum hesaplamaları gerçekleştirebilirler. Fakat kuantum hesaplama gibi üstün bir teknolojiyi klasik bilgisayarlarda etmek algoritmaların yavaş çalışmasına neden olmaktadır.

PennyLane

PennyLane, kuantum makine öğrenimi, kuantum kimyası ve kuantum hesaplama için tüm kuantum donanımlarında çalışabilme yeteneğine sahip açık kaynaklı bir yazılım çerçevesidir ("PennyLane, 2023"). Bulutta çalışan donanım tabanlı kuantum bilgisayarlara uygulama programlama arayüzü anahtarı aracılığıyla erişerek PennyLane ortamında kullanmak mümkündür. Aynı zamanda klasik bilgisayarlarda çalışan yazılımsal simülatörleri de mevcuttur.

Qiskit

Qiskit, IBM şirketi tarafından geliştirilmiş, açık kaynak kodlu kuantum hesaplama için geliştirilmiş yazılım çerçevesidir ("Qiskit, 2023"). Kuantum hesaplama yanı sıra kuantum makine öğrenmesi araçlarına da sahiptir. Kuantum devreleri test edebileceğiniz veya kendi devrenizi yapabileceğiniz görsel arayüze de sahiptir.

Cirq

Google tarafından geliştirilmiş kuantum hesaplama simülatörüdür (“Cirq, 2023”). Pennylane yazılım çerçevesi aracılığıyla Cirq’da uygulama geliştirmek mümkündür.

Amazon Braket

Amazon Braket, Amazon tarafından geliştirilmiş kuantum hesaplama simülatörüdür (“Amazon Braket, 2023”). Ücretli ve ücretsiz olarak kullanılabilir. Ücretsiz olarak ayda 1 saat kullanım hakkı vermektedir. Pennylane yazılım çerçevesi aracılığıyla Braket’de uygulama geliştirmek mümkündür. Bu sayede Pennylane üzerinden buluttaki bilgisayara erişim sağlayabilir veya yerel cihazda simülatör çalıştırılabilir.

Project Q

Açık kaynak kodlu kuantum hesaplama simülatörüdür (“Project Q, 2023”). Açık kaynak kodlu bir projedir ve ücretsizdir. Pennylane yazılım çerçevesi aracılığıyla Project Q ile uygulama geliştirmek mümkündür.

3.2.2. Kuantum Makine Öğrenmesi

Kuantum makine öğrenmesi, kuantum hesaplama ve makine öğrenmesini bir araya getiren disiplinlerarası bir alandır. Kuantum hesaplama yöntemlerini makine öğrenmesi problemlerine uygulayarak çalışır. Kuantum çekirdek yöntemi sayesinde klasik makine öğrenmesi algoritmalarının performanslarını arttırmak mümkündür. Bunu yaparken kuantum özelliklerinden olan kuantum dolanıklık ve süperpozisyon gibi farklı özellikleri kullanır. Klasik bilgisayarlar verileri sırasıyla işler ve belirli adımlarla çözüme ulaşırlar. Ancak kuantum makine öğrenmesi kuantum özelliklerinden yararlanarak verileri daha esnek bir şekilde işleyebilir. Kuantum dolanıklık sayesinde veriler arasında bağlantı kurar ve veriler birbirleriyle ilişkilendirilir. Süperpozisyon sayesinde ise verilerin aynı anda birden

çok durumda olmasına olanak tanır. Bu özellikler verilerdeki gizli ve karmaşık örüntüleri bulma konusunda klasik algoritmalara göre daha yetenekli olmasına olanak sağlar. Bu da gelecekte pek çok alanda önemli gelişmeler ve yenilikler sağlayabilir (García vd., 2022). Bu sebeple kuantum makine öğrenmesi, kuantum hesaplamanın gelecek vadeden alanlarından biridir (Biamonte vd., 2017).

Kuantum makine öğrenmesinin klasik makine öğrenmesi ile birleşiminin 4 temel uygulama yöntemi vardır. Bunlar;

CC: Klasik verinin Klasik bilgisayarlarda işlenmesini temsil eder.

QC: Kuantum verisi klasik makine öğrenmesi ile kullanımıyla ilgilidir.

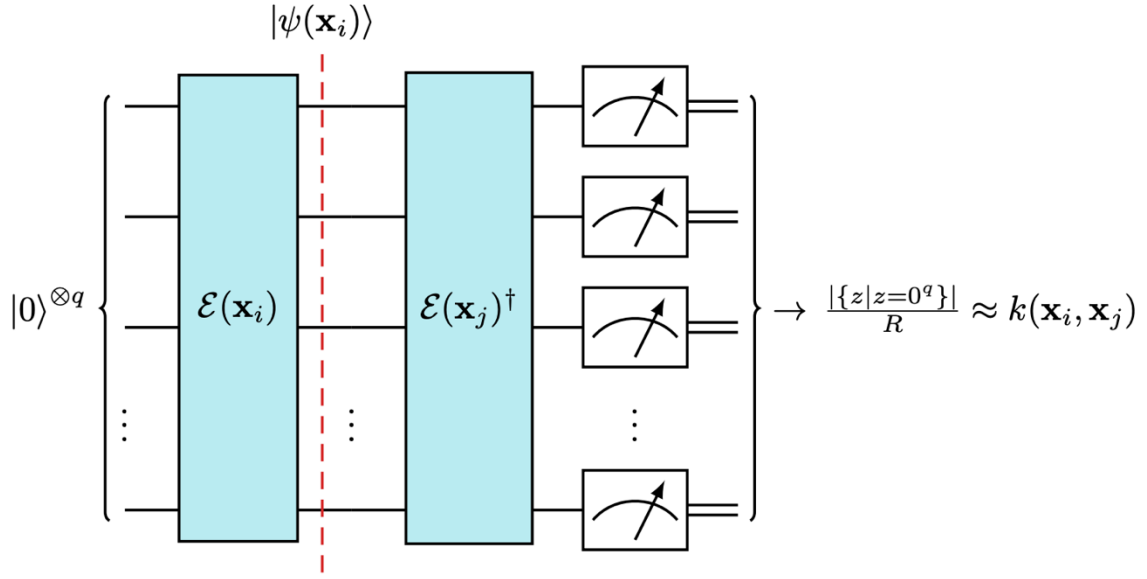
QQ: Kuantum verinin kuantum makinelerde işlenmesini temsil eder.

CQ: Klasik verinin kuantum bilgisayarlarda işlenmesini ifade etmekte olup bu çalışmada da bu yöntem kullanılmıştır (Schuld ve Petruccione, 2021: 6).

Kuantum algoritmalar kısaca 3 adımda gerçekleştirilir. İlk önce klasik veri kuantum verisine dönüştürülür. Sonraki adımda hesaplama yapılır. Son adımda ise ölçüm yapılarak sonuç elde edilir.

Kuantum Destek Vektör Makineleri

Kuantum Destek Vektör Makinesi, Klasik SVM algoritmasının kuantum bilgisayarlarda uygulanmasıdır. Bu yöntemde kuantum çekirdek adı verilen özel bir matematiksel işlem kullanılır. Kuantum çekirdek, veri örnekleri arasındaki ilişkiyi daha hassas bir şekilde ölçebilir ve klasik çekirdek yöntemlerine göre daha iyi sonuçlar elde etme potansiyeline sahiptir. Klasik çekirdekten farklı olarak kuantum çekirdekte veriler Hilbert uzayına taşınır. Bu sayede veri kuantum simülörde kullanılabilir hale gelir. Klasik bilgisayarların çözemediği bazı karmaşık veri desenlerinde kuantum çekirdek yöntemleri daha etkili sonuçlar sunabiliyor (Guo ve Weng, 2021: 7). Pennylane ve Qiskit yazılım çerçeveleri aracılığıyla kuantum destek vektör makineleri kullanılabilir.

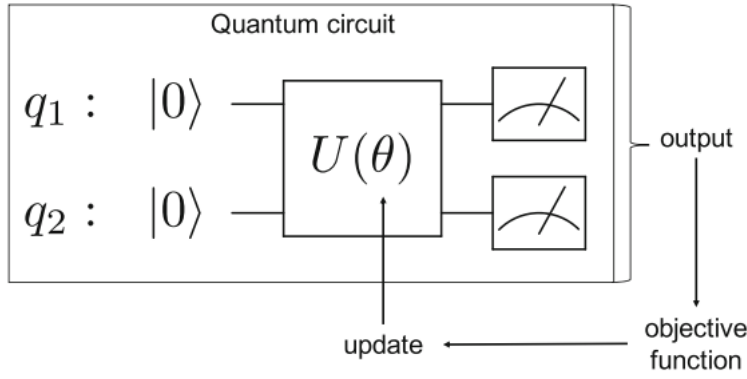


Şekil 6. Kuantum destek vektör makinesi devresi (Gentinetta vd., 2022)

Klasik veriler kuantum verisine dönüştürüldükten sonra Şekil 6'da yer alan kuantum destek vektör makinesi devresine girdi olarak verilir. Sonrasında ölçüm yapıлып sonuçlar elde edilir.

Varyasyonel Kuantum Devreleri

Varyasyonel kuantum devreleri, optimizasyon problemlerinin çözümünde kullanılan bir kuantum makine öğrenmesi yöntemidir. Bu algoritma parametrelerin optimize edilmesi için kuantum devreleri kullanır. Varyasyonel kuantum devreleri çeşitli optimizasyon problemlerinde klasik yöntemlere göre daha etkili ve hızlı sonuçlar elde edebilir. Qiskit ve PennyLane simülatörlerinin kuantum makine öğrenmesi için hazırladıkları varyasyonel devreleri mevcuttur. Bu sayede elimizdeki veriyi ölçeklendirip kullanabiliyoruz.



Şekil 7. Varyasyonel kuantum devreleri şeması (Mengoni ve Di Pierro, 2019)

Şekil 7’de devresi verilen algoritma bir dizi değişken tarafından parametrize edilen kuantum kapılarından oluşur. Bu algoritmanın amacı verilen objective fonksiyonunu en aza indirecek optimal değerleri bulmaktır. Parametreleri değiştirerek en iyi değerler bulunmaya çalışılır (Mengoni ve Di Pierro, 2019).

3.2.3. Kullanılan Veri Seti

(Kavvas vd., 2018) çalışmasındaki paylaşılan veriler tercih edilmiştir. Verilerin asıl kaynağı “Bacterial and Viral Bioinformatics Resource Center” veritabanıdır. Çalışmadaki veriler seçilirken hastalığın yoğun ve şiddetli görüldüğü ülkelerin yanı sıra yoğun olmayan bölgelerden de seçilmiştir. Daha sonra bu bakteriler sahip oldukları gen sayıları ve çekirdek gen sayılarına göre aykırı değerleri tespit edilmiş. CD-hit yazılımı ile protein yapılarına göre ayrılmıştır. Bu sayede genlere göre veri seti clusterlara ayrılmıştır.

İlgili çalışma 5 veri setinden oluşmaktadır. Fakat yapılan bu çalışmada 2 veri seti kullanılmıştır. Bunlar;

pangen_allele_df: Her bir bakterinin sahip olduğu allel genleri içermektedir. Genler var ya da yok olarak belirtilmiştir. Cluster burada gen varyantlarını temsil etmektedir.

Genome ID	Cluster0_1	Cluster0_2	Cluster0_3	Cluster0_4	Cluster0_5	Cluster0_6	Cluster0_7	Cluster0_8	Cluster0_9	Cluster0_10	...	Cluster9867_1	Cluster9888_1	Cluster9948_1	Cluster9948_2	Cluster10005_1	Cluster10211_1	Cluster10211_2
1010834_3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	...	1.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0
1010835_3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	...	1.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	1.0
1010836_3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	...	1.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	1.0
1078763_3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	...	1.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	1.0
1126682_4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	...	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
...
1773_371	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	...	1.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	1.0
1773_372	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	...	1.0	1.0	0.0	0.0	1.0	0.0	1.0
652616_4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	...	1.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	1.0
83331_31	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	...	1.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	1.0
83332_12	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	...	1.0	0.0	0.0	0.0	1.0	1.0	0.0

1595 rows x 9975 columns

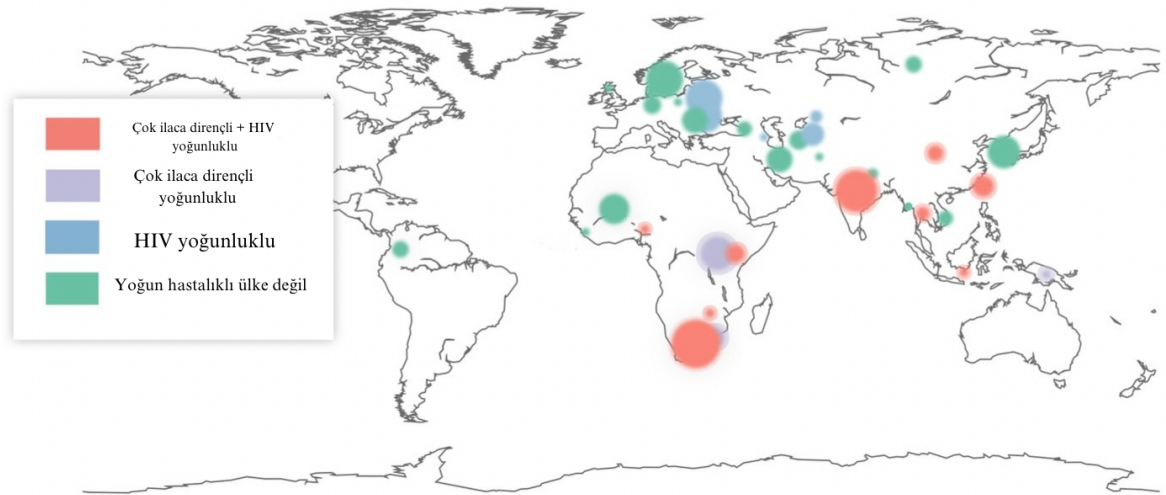
Şekil 8. pangen_allele_df verisi

resistance_data: Bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç gösterip göstermediği verisini içermektedir.

genome_id	isoniazid	rifampicin	ethambutol	amikacin	ciprofloxacın	clofazimine	cycloserine	ethionamide	kanamycin	moxifloxacin	nicotinamide	ofloxacin	capreomycin	4-aminosalicylic_acid	amoxicillin	prothionamide	pyrazinamide	rifabutin	str
1295764_3	R	R	R	NaN	NaN	S	NaN	R	R	NaN	R	R	R	NaN	NaN	NaN	R	NaN	
1423468_3	R	R	S	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	S	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	
1448744_3	R	R	S	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	
1448649_3	S	S	S	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	
1773_371	R	R	R	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	
...	
1773_4802	R	R	S	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	S	
1773_4965	S	S	S	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	S	
1773_4809	S	S	S	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	S	
1773_4808	S	S	S	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	S	
1773_5119	S	S	S	S	NaN	NaN	NaN	NaN	S	S	NaN	NaN	S	NaN	S	NaN	S	NaN	

5066 rows x 19 columns

Şekil 9. resistance_data verisi



Şekil 10. Verilerin alındığı ülkeler

Tablo 1

Her antibiyotik için dirençli ve duyarlı bakteri sayıları

İlaç Adı	Dirençli Bakteri Sayısı	Duyarlı Bakteri Sayısı	Toplam Bakteri Sayısı
Isoniazid (ilk basamak ilaç)	1057	506	1563
Rifampicin (ilk basamak ilaç)	983	578	1561
Pyrazinamide (ilk basamak ilaç)	137	92	229
Streptomycin (ilk basamak ilaç)	663	732	1395
Amikacin (ikinci basamak ilaç)	142	257	399
Ciprofloxacin (ikinci basamak ilaç)	17	66	83
Cycloserine (ikinci basamak ilaç)	71	262	333
Ethionamide (ikinci basamak ilaç)	209	353	562
Kanamycin (ikinci basamak ilaç)	278	550	828
Rifabutin (ikinci basamak ilaç)	71	89	160
Moxifloxacin (ikinci basamak ilaç)	36	141	177
Nicotinamide (ikinci basamak ilaç)	82	82	164
Ofloxacin (ikinci basamak ilaç)	302	554	856
Capreomycin (ikinci basamak ilaç)	141	237	378
4-aminosalicylic_acid (ikinci basamak ilaç)	80	295	375

Tablo 2

Bir fold'daki veri sayıları

İlaç Adı	Eğitim için Dirençli Bakteri Sayısı	Eğitim için Duyarlı Bakteri Sayısı	Eğitim için Toplam Bakteri Sayısı	Test için Dirençli Bakteri Sayısı	Test için Duyarlı Bakteri Sayısı	Test için Toplam Bakteri Sayısı
Isoniazid (ilk basamak ilaç)	838	412	1250	219	94	313
Rifampicin (ilk basamak ilaç)	787	461	1248	196	117	313
Pyrazinamide (ilk basamak ilaç)	103	80	183	34	12	46
Streptomycin (ilk basamak ilaç)	115	205	320	27	52	79
Amikacin (ikinci basamak ilaç)	115	204	319	27	53	80
Ciprofloxacin (ikinci basamak ilaç)	14	52	66	3	14	17
Cycloserine (ikinci basamak ilaç)	56	210	266	15	52	67
Ethionamide (ikinci basamak ilaç)	163	286	449	46	67	113
Kanamycin (ikinci basamak ilaç)	216	446	662	62	104	166
Rifabutin (ikinci basamak ilaç)	60	68	128	11	21	32
Moxifloxacin (ikinci basamak ilaç)	31	110	141	5	31	36
Nicotinamide (ikinci basamak ilaç)	68	63	131	14	19	33
Ofloxacin (ikinci basamak ilaç)	239	445	684	63	109	172
Capreomycin (ikinci basamak ilaç)	110	192	302	31	45	76
4-aminosalicylic_acid (ikinci basamak ilaç)	64	236	300	16	59	75

3.2.4. Veri Setine Uygulanan Ön İşlemler

Modeli eğitmek için, her bir antibiyotik için ayrı ayrı bir model oluşturulması gerekmektedir. Bu nedenle ilk olarak "resistance_data" adlı veri tablosundan seçilen antibiyotiğe ait direnç verileri çıkartılmıştır. Ancak veri tablosunda bazı eksiklikler mevcuttu. Bu nedenle seçilen antibiyotiğe karşı test edilmemiş, eksik verilere sahip olan bakteriler göz ardı edilerek, sadece direnç profillerine sahip olan bakterilerin alt kümesi kullanılmaya karar verildi. Ardından geriye kalan bakteriler bir listeye alındı ve bu bakterileri içeren veriler "pangen_allele_df" adlı bir başka veri tablosundan filtrelenerek ayrı bir tabloda birleştirildi. Ancak bu veriler, sadece varlık ve yokluk bilgileri ile temsil ediliyordu. Bir başka ifadeyle bakteriler belirli genlerin varlığı veya yokluğu ile ifade ediyordu. Eksik verilerle başa çıkmak için başka bir işlem yapmak mümkün değildi. Bu nedenle eksik verilere sahip olan verilerin göz ardı edilmesine karar verildi. Son olarak "pangen_allele_df" tablosunun dikey olarak toplamları kontrol edildi. Hiçbir bakteride bulunmayan genler, oluşturulan yeni veri tablosuna dahil edilmedi.

3.2.5. Özellik Seçimi

Özellik seçimi makine öğrenmesinin önemli adımlarından biridir. Veri setlerinde bulunan özelliklerin veri analizine katkıda bulunup bulunmadığını değerlendirmek için kullanılır. Bu sayede model eğitilirken en önemli özellikler kullanılabilir.

Bir çalışmada antibiyotik direncine sebep olan geni bulurken özellik seçimi algoritmalarından yararlanılmış (Kavvas vd., 2018).

Lasso Regresyon Analizi

Lasso algoritması toplam hatayı minimize etmek için katsayıları optimize eder. Sonrasında L1 düzenleme terimi ekleyerek modelin karmaşıklığını azaltır. L1 düzenleme katsayıları sıfıra yakınlştırır ve böylece bazı özelliklerin tamamen

elenmesine yol açabilir. Böylece lasso algoritması özellik seçimini gerçekleştirirken aynı zamanda boyut azaltma da sağlar (“İstmer, 2023”).

Elastic Net

Elastic Net, özellik seçimi ve düzenleme yöntemlerinden biridir. Lasso (L1) ile ridge (L2) regresyonunun birleşimi olarak geliştirilmiştir. L1 yönteminde değişkenler sıfıra indirilmeye çalışılırken L2 yönteminde en çok modeli niteleyen değişkenler bulunmaya çalışılır. Dolayısıyla elastic net bu iki yöntemin iyi yönlerini almıştır (“Şener, 2023“)

Ortaklı Bilgi

İstatistik biliminde kullanılan bir ölçüdür. İki değişken arasındaki ilişkiyi ölçmek için kullanılır. Değişkenlerin birbirine ne kadar bağımlı olduklarını ölçmek için kullanılan bir metriktir. Veri analizi, özellik seçimi, sınıflandırma, kümeleme ve boyut azaltma gibi birçok makine öğrenimi ve veri madenciliği uygulamalarında önemli bir rol oynar.

Ki-kare Testi

Ki-kare testi genellikle değişkenler arasındaki korelasyonu ölçmek için kullanılır.

F-test

F-test, özelliklerin hedef değişkene olan ilişkisini ölçer ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını belirler.

Rastgele Orman

Makine öğrenimi alanında sınıflandırma ve regresyon problemlerinde kullanılan bir algoritmadır. Özellik seçimi ve tahmin yapma için tercih edilir. Rastgele Orman, birçok karar ağacının bir araya getirilmesiyle oluşturulan bir topluluk öğrenmesi yöntemidir.

3.2.6. Özellik Çıkarma

Veri setindeki özellikler orijinal halinden başka şekle dönüştürülür. Yeni özellikler genellikle orijinal özelliklerin birleşimi veya dönüşümü ile oluşturulur. Veri setinin boyutunu azaltırken önemli bilgiyi korunmaya çalışılır.

Temel Bileşen Analizi

Özellik çıkarma algoritmaları arasında en yaygın olan yöntemlerden biridir. Veri setindeki özellikleri birbirine dik olan yeni bileşenlere dönüştürerek verinin varyansını korur ve boyutunu azaltır. Yeni bileşenler verinin varyansının en yüksek olduğu yönlerde karşılık gelir ve veri setindeki değişkenliği en iyi şekilde temsil etmeye çalışır (Mancilla ve Pere, 2022: 6).

Doğrusal Diskriminant Analizi

Veri setini sınıflar arasındaki farkı en iyi şekilde ifade edecek şekilde bir alt uzaya dönüştürür. Sınıfları birbirinden daha iyi ayırmayı sağlayan istatistiksel analiz yöntemidir. Sınıf sayısının bir eksiği özellik kadar özellik oluşturabilir. Genetik verilerinde iyi sonuçlar aldığı literatürde geçmektedir (Kim, 2019: 87). TBA varyansı en yüksek seviyeye getirirken DDA ise eksenleri en yüksek seviyeye getirir (Mancilla ve Pere, 2022: 6).

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu bölümde çalışmada elde edilen sonuçlar paylaşılacaktır. İlk önce performans metrikleri kısaca tanıtılacaktır. Sonrasında her antibiyotik için en iyi doğruluk oranını veren özellik seçme ve çıkarma algoritmaları arasından bir seçim yapılacaktır. Seçilen bu algoritma kuantum makine öğrenmesinde kullanılacaktır. Son aşamada her antibiyotik için farklı kuantum simülatörlerde kuantum destek vektör makinesi ve varyasyonel kuantum devreleri algoritmalarından elde edilen sonuçlar ve metrikler paylaşılacak.

4.1. Performans Metrikleri Tanımları

Makine öğrenmesi modelinin performansını değerlendirmek için belirli metrikler kullanılır. Bu metrikler sayesinde modelin tahminleri gerçek sınıflandırmalarla karşılaştırarak modelin performansını analiz etmeye yardımcı olur.

4.1.1. Karmaşıklık Matrisi

Sınıflandırma probleminin özetidir. TP, FP, TN, FN değerlerini içerdiği için modelin hangi verileri doğru tahmin edip hangi verileri doğru tahmin edemediğini basitçe gösterir.

4.1.2. TP

Gerçek sınıfı pozitif olup pozitif tahmin edilen örneklerin sayısıdır.

4.1.3. FP

Gerçek sınıfı negatifken pozitif tahmin edilen örneklerin sayısıdır.

4.1.4. TN

Gerçek sınıfı negatif olup negatif tahmin edilen örneklerin sayısıdır.

4.1.5. FN

Gerçek sınıfı pozitifken negatif tahmin edilen örneklerin sayısıdır.

4.1.6. Doğruluk

Doğru sınıflandırılmış örneklerin tüm örneklere oranını ifade eder. En temel metriklerden biridir.

$$\text{Doğruluk} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (4.1)$$

4.1.7. Kesinlik

Pozitif tahmin edilenlerin gerçekten pozitiflere oranını ifade eder.

$$\text{Kesinlik} = \frac{TP}{TP + FP} \quad (4.2)$$

4.1.8. Duyarlılık

Pozitif olması gerekenlerin ne kadarının pozitif tahmin edildiğini ifade eder.

$$\text{Duyarlılık} = \frac{TP}{TP + FN} \quad (4.3)$$

4.1.9. F1 Skoru

Kesinlik ve duyarlılık metriklerinin harmonik ortalamasını ifade eder.

$$\text{F1 skoru} = 2 * \frac{\text{Kesinlik} * \text{Duyarlılık}}{\text{Kesinlik} + \text{Duyarlılık}} \quad (4.4)$$

4.2. Özellik Seçimi ve Çıkarma Kıyaslaması

Kuantum makine öğrenmesi algoritmaları fazlasıyla belleğe ihtiyaç duyduğundan en önemli genlerin seçilmesi gerekmektedir. Toplam özellik sayısı her ilaç için değişmekte ve her biri için ortalama olarak 8500 özellik bulunmaktadır. Kuantum Destek Vektör Makinesi algoritması her bir özelliği bir kübite eşleştirmektedir. 18 kubit için 512 GB bellek gerekmektedir ancak kullanılan sunucu bilgisayarında sadece 128 GB bellek bulunmaktadır. Bu nedenle daha az özelliklerle modelin eğitilmesi gerekmektedir.

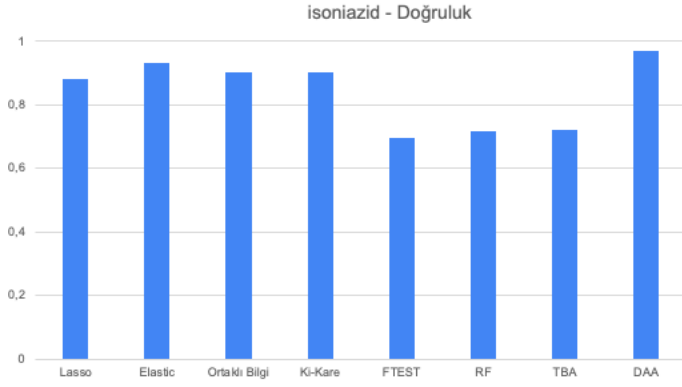
Bu bağlamda çeşitli özellik seçimi ve çıkarma algoritmaları, her antibiyotik için klasik DVM algoritmasıyla karşılaştırıldı. Sonuç olarak bu problem için en uygun yöntemin DAA yöntemi olduğu belirlendi. Literatürde de bu yöntemin gen verileri için iyi sonuçlar verdiği belirtilmektedir (Kim, 2019: 87).

Aşağıdaki şekillerde her antibiyotik için elde edilen skorlar paylaşılmıştır. Daha sonra seçilen özellik seçimi/çıkarma algoritması diğer uygulamada kullanılmıştır.

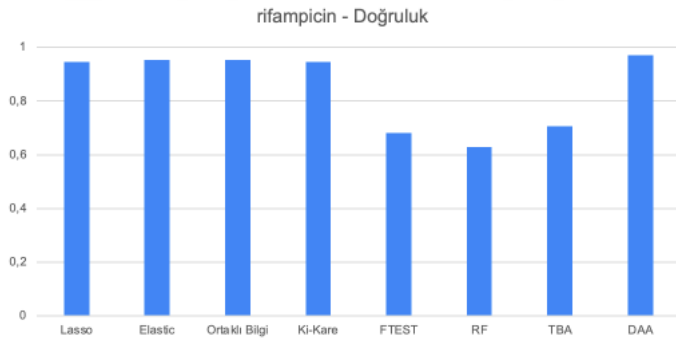
Tablo 3

Her ilacın sahip olduğu özellik sayısı

İlaç Adı	Toplam Özellik Sayısı
Isoniazid	9975
Rifampicin	9975
Pyrazinamide	8204
Streptomycin	9976
Amikacin	8564
Ciprofloxacin	7417
Cycloserine	8475
Ethionamide	9565
Kanamycin	9568
Rifabutin	7879
Moxifloxacin	8174
Nicotinamide	8141
Ofloxacin	9666
Capreomycin	8998
4-aminosalicylic_acid	8688



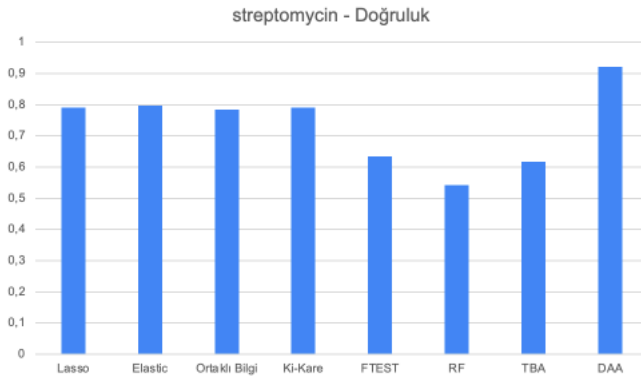
Şekil 11. Isoniazid ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarımı



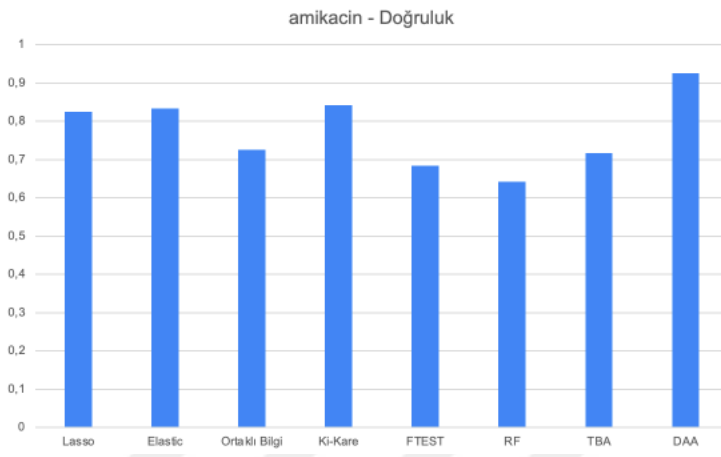
Şekil 12. Rifampicin ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarımı



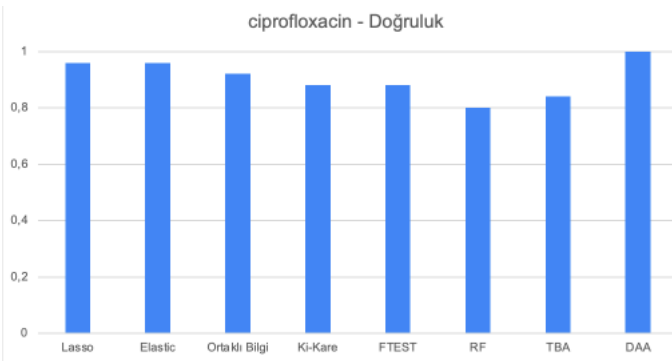
Şekil 13. Pyrazinamide ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarımı



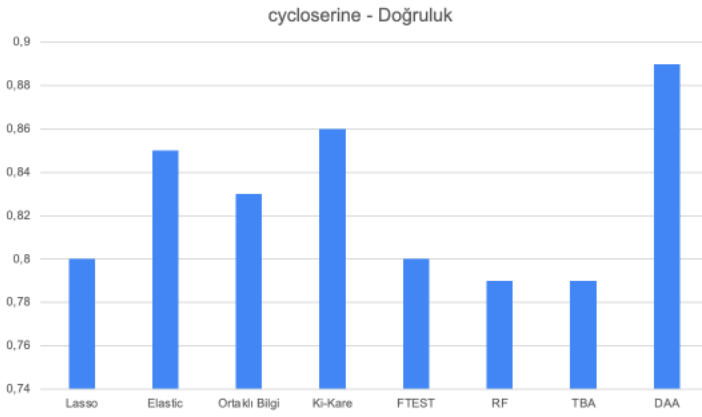
Şekil 14. streptomycin ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarması



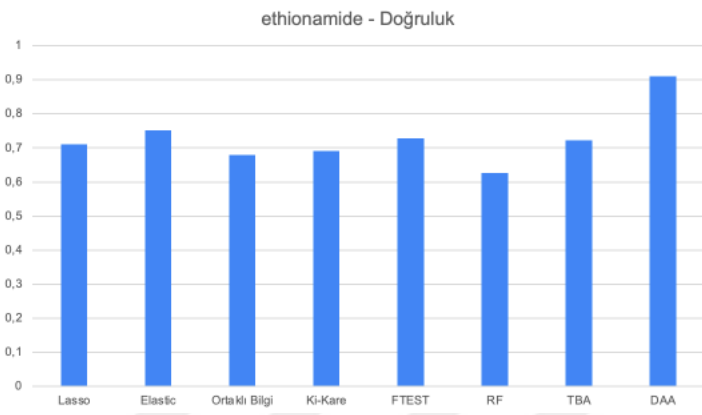
Şekil 15. Amikacin ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarması



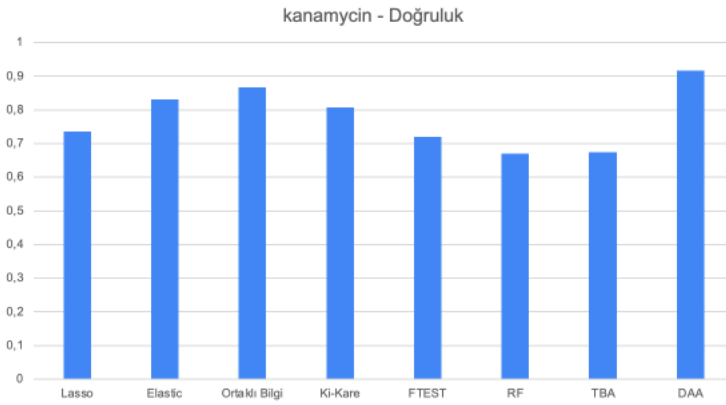
Şekil 16. Ciprofloxacın ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarması



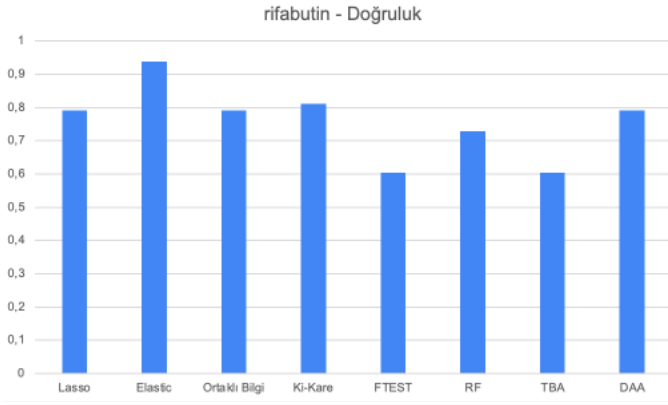
Şekil 17. Cycloserine ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarımı



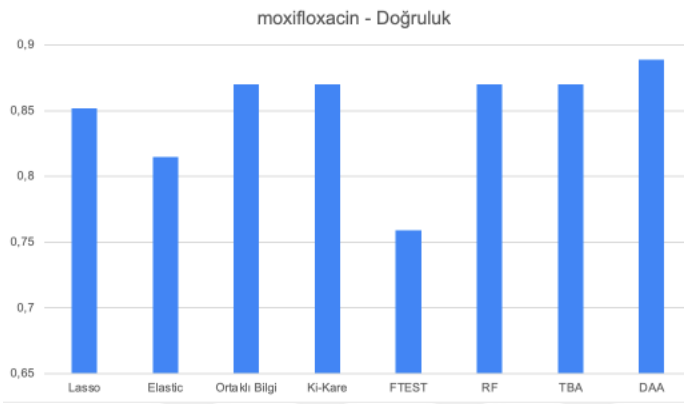
Şekil 18. Ethionamide ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarımı



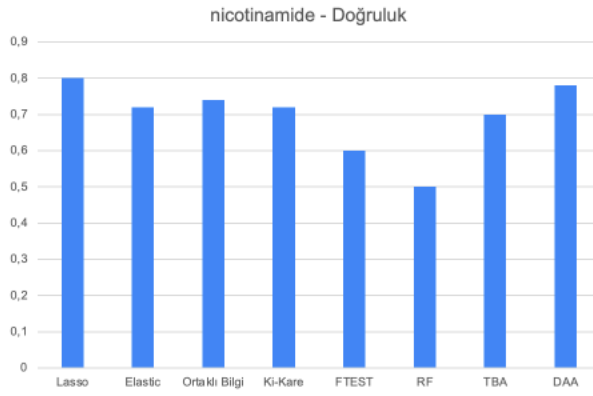
Şekil 19. Kanamycin ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarımı



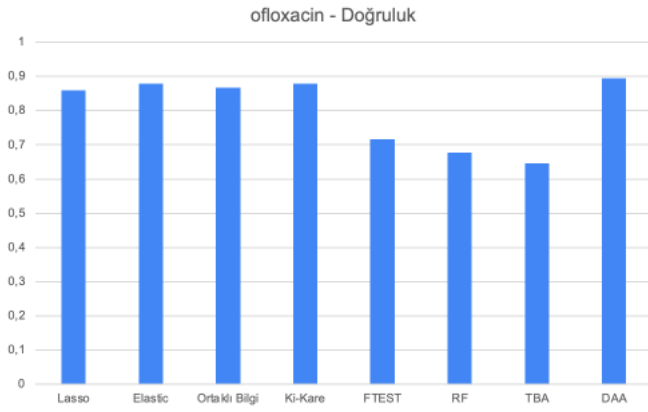
Şekil 20. Rifabutin ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarmı



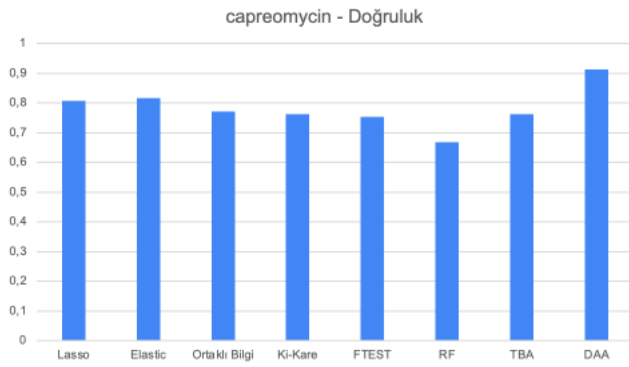
Şekil 21. Moxifloxacin ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarmı



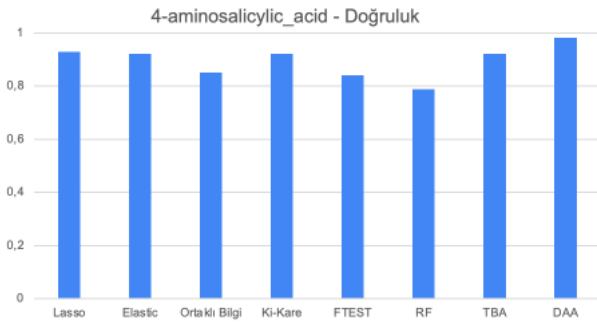
Şekil 22. Nicotinamide ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarmı



Şekil 23. Ofloxacin ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarması



Şekil 24. Capreomycin ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarması

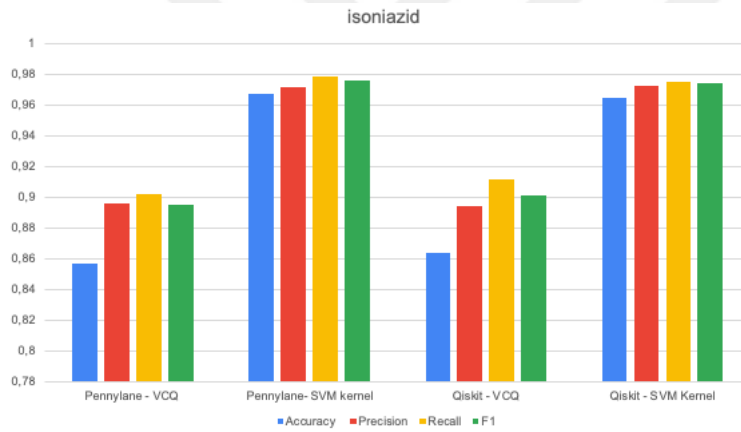


Şekil 25. 4-aminosalicylic_acid ilacı için elde edilen özellik seçimi/çıkarması

Yapılan testler sonucunda DAA özellik çıkartma algoritmasının neredeyse tüm antibiyotikler için yüksek doğruluk oranı verdiği görülmüştür. Yalnızca “pyrazinamide, nicotinamide” ilaçlarında ikinci en iyi sonucu vermiştir. “rifabutin” de ise üçüncü en iyi sonucu vermiştir. Kuantum makine öğrenmesine aynı sayıda özellekle eğitmek için DAA algoritması tüm antibiyotikler için seçilmiştir. Böylece özellik sayısı tüm antibiyotikler için 1’e inmiştir. Kuantum makine öğrenmesi için gereken bellek miktarı sorunu böyle aşılmış olmuştur.

4.3. Kuantum Makine Öğrenmesi Simülasyonların Kıyaslanması

DAA algoritması ile mevcut sistemdeki bellek miktarı ile desteklenen kubit sayısı kadar özellik sayısına ulaştıktan sonra simülasyonlar çalıştırılmıştır. Tüm antibiyotikler için Pennylane ve Qiskit kuantum simülatörlerinde testler yapılmıştır. Örnek sayısı çok olan antibiyotiklerde Cirq, Amazon Braket ve Project Q'da testler yapılmamıştır. 5 tane antibiyotik için Pennylane, Qiskit, Cirq, Amazon Braket, ve Project Q'da testler yapılmıştır. Cirq, Amazon Braket ve Project Q'daki simülasyonlar Pennylane içerisindeki eklentiler ile gerçekleştirilmiştir. 5 cross-validation yapılmıştır ve paylaşılan sonuçlar test verileri ile elde edilmiştir.



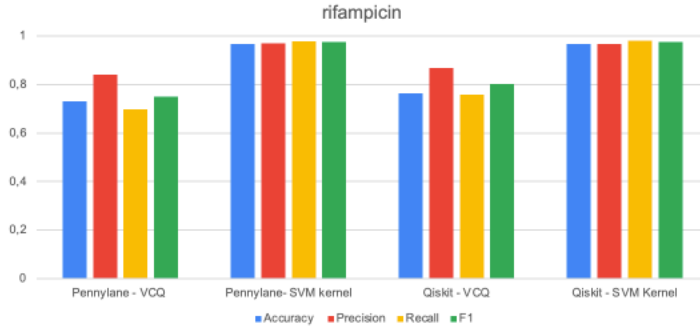
Şekil 26. Isoniazid ilacı için elde edilen skorlar

Tablo 4

Isoniazid ilacı için elde edilen skorlar

isoniazid	Doğruluk	Kesinlik	Duyarlılık	F1	TP	FP	TN	FN
Pennylane - VKD	0,857	0,896	0,902	0,895	190,4	23,8	77,4	21,0
Pennylane-KDVM	0,967	0,972	0,979	0,976	207,0	5,8	95,4	4,4
Qiskit - VKD	0,864	0,894	0,912	0,901	192,6	23,8	77,4	18,8
Qiskit - KDVM	0,965	0,973	0,975	0,974	206,2	5,8	95,4	5,2

Isoniazid ilacı için Pennylane ve Qiskit simülatörleri kullanılmıştır. Kuantum çekirdekli DVM Varyasyonel algoritmaya kıyasla tüm metriklerde daha iyi sonuç vermiştir. Qiskit ve Pennylane arasındaki farklar az olmasına rağmen Pennylane daha iyi sonuç vermiştir.



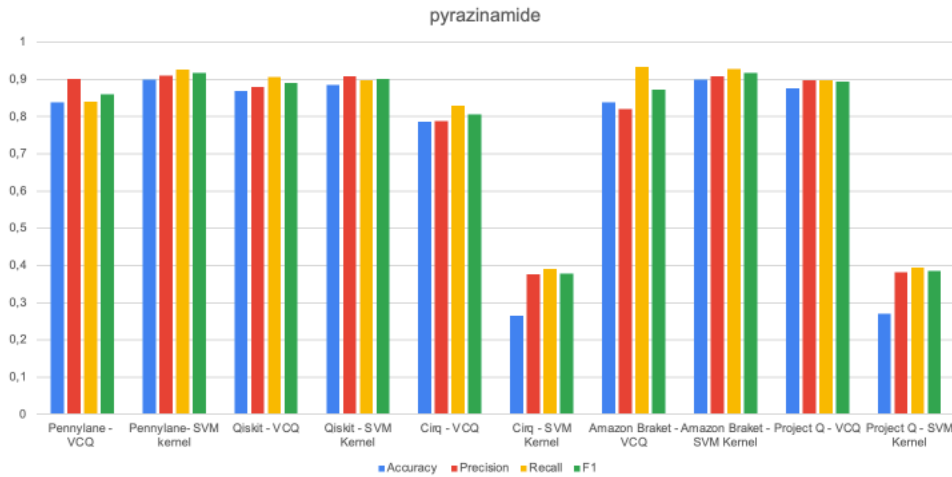
Şekil 27. Rifampicin ilacı için elde edilen skorlar

Tablo 5

Rifampicin ilacı için elde edilen skorlar

rifampicin	Doğruluk	Kesinlik	Duyarlılık	F1	TP	FP	TN	FN
Pennylane - VKD	0,73	0,841	0,699	0,75	136,4	24,0	91,6	60,2
Pennylane- KDVM	0,968	0,971	0,978	0,975	192,4	5,6	110,0	4,2
Qiskit - VKD	0,765	0,868	0,758	0,801	148,8	25,4	90,2	47,8
Qiskit - KDVM	0,968	0,968	0,981	0,975	193,0	6,4	109,2	3,6

Rifampicin ilacı için Pennylane ve Qiskit simülatörleri kullanılmıştır. Kuantum çekirdekli DVM Varyasyonel algoritmaya kıyasla tüm metriklerde daha iyi sonuç vermiştir. Qiskit ve Pennylane arasındaki farklar ise değişkenlik göstermektedir. DVM skorları yakın olsa da Varyasyonel algoritması sonuçları farklılık göstermektedir.



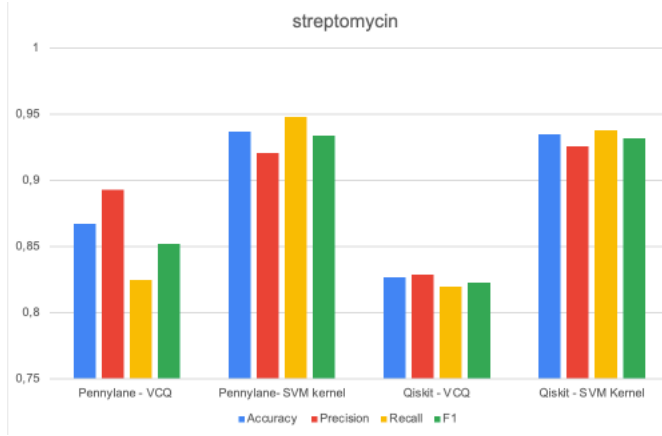
Şekil 28. Pyrazinamide ilacı için elde edilen skorlar

Tablo 6

Pyrazinamide ilacı için elde edilen skorlar

pyrazinamide	Doğruluk	Kesinlik	Duyarlılık	F1	TP	FP	TN	FN
Pennylane - VKD	0,838	0,902	0,841	0,861	23,0	3,0	15,4	4,4
Pennylane-KDVM	0,899	0,911	0,926	0,917	25,4	2,6	15,8	2,0
Qiskit - VKD	0,869	0,88	0,907	0,891	24,8	3,4	15,0	2,6
Qiskit - KDVM	0,886	0,909	0,897	0,902	24,6	2,4	16,0	2,8
Cirq - VKD	0,786	0,788	0,83	0,806	23,2	5,6	12,8	4,2
Cirq - KDVM	0,265	0,376	0,391	0,378	10,4	16,8	1,6	17
Amazon Braket - VKD	0,839	0,821	0,934	0,872	25,6	5,6	12,8	1,8
Amazon Braket - KDVM	0,899	0,908	0,928	0,917	25,4	2,6	15,8	2,0
Project Q - VKD	0,877	0,898	0,898	0,895	24,6	2,8	15,6	2,8
Project Q - KDVM	0,27	0,382	0,394	0,385	10,8	16,8	1,6	16,6

Pyrazinamide ilacı için Pennylane, Qiskit, Cirq, Amazon Braket ve Project Q simülatörleri kullanılmıştır. Simülatörler arasında ciddi farklar mevcuttur. KDVM iyi sonuç vermektedir fakat Cirq ve Project Q simülatörü DVM algoritmalarında kötü sonuç elde etmiştir. En yüksek doğruluğu Pennylane KDVM ve Amazon Braket KDVM vermiştir.



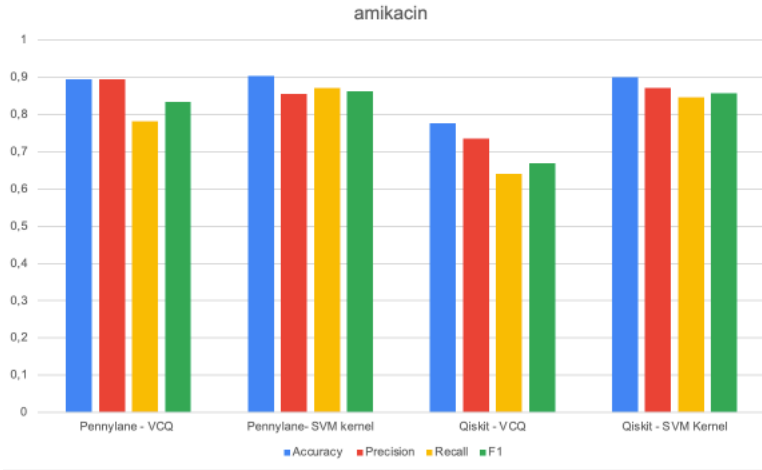
Şekil 29. Streptomycin ilacı için elde edilen skorlar

Tablo 7

Streptomycin ilacı için elde edilen skorlar

Streptomycin	Doğruluk	Kesinlik	Duyarlılık	F1	TP	FP	TN	FN
Pennylane - VKD	0,867	0,893	0,825	0,852	108,8	13,4	133,0	23,8
Pennylane- KDVM	0,937	0,921	0,948	0,934	125,8	10,6	135,8	6,8
Qiskit - VKD	0,827	0,829	0,82	0,823	108,6	24,2	122,2	24,0
Qiskit - KDVM	0,935	0,926	0,938	0,932	124,4	10,0	136,4	8,2

Streptomycin ilacı için Pennylane ve Qiskit simülatörleri kullanılmıştır. Kuantum DVM kullanan modeller, VKD modellerine kıyasla daha iyi sonuçlar vermiştir. Qiskit ve Pennylane benzer performans verse de VKD’de Qiskit; KDVM’de ise Pennylane daha iyi performans vermiştir.



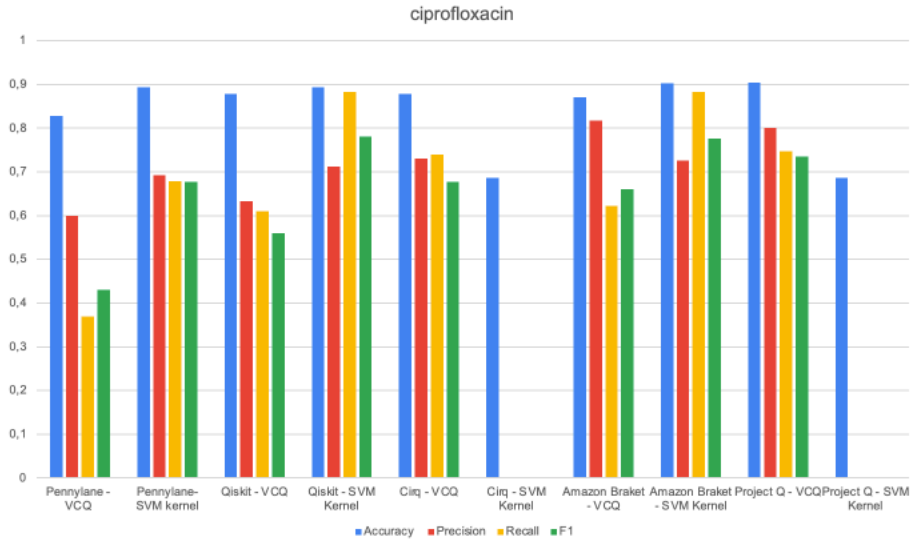
Şekil 30. Amikacin ilacı için elde edilen skorlar

Tablo 8

Amikacin ilacı için elde edilen skorlar

amikacin	Doğruluk	Kesinlik	Duyarlılık	F1	TP	FP	TN	FN
Pennylane - VKD	0,895	0,895	0,782	0,834	22,4	2,4	49,0	6,0
Pennylane-KDVM	0,904	0,856	0,871	0,863	24,8	4,0	47,4	3,6
Qiskit - VKD	0,777	0,736	0,64	0,67	18,6	8,0	43,4	9,8
Qiskit - KDVM	0,9	0,871	0,846	0,858	24,0	3,6	47,8	4,4

Amikacin ilacı için Pennylane ve Qiskit simülatörleri kullanılmıştır. KDVM VKD'ye göre daha iyi sonuçlar vermiştir. Doğruluk oranında KDVM Pennylane daha iyi sonuç vermiştir. VKD'de Pennylane Qiskit'e kıyasla tüm metriklerde daha iyi sonuç vermiştir.



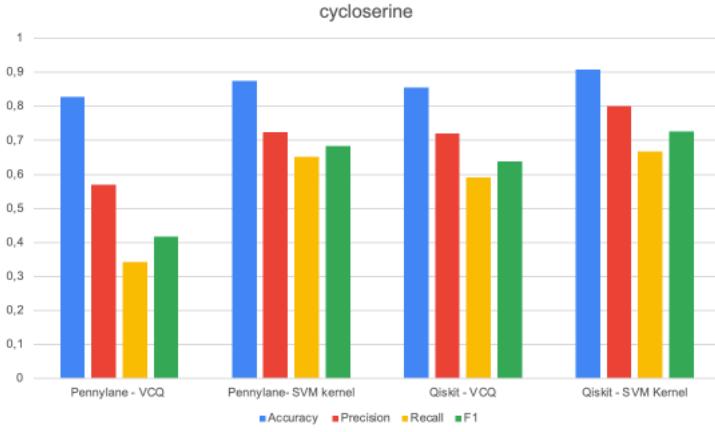
Şekil 31. Ciprofloxacın ilacı için elde edilen skorlar

Tablo 9

Ciprofloxacın ilacı için elde edilen skorlar

ciprofloxacın	Doğruluk	Kesinlik	Duyarlılık	F1	TP	FP	TN	FN
Pennylane - VKD	0,828	0,6	0,37	0,43	1,2	0,6	12,6	2,2
Pennylane- KDVM	0,893	0,693	0,679	0,677	2,8	1,2	12,0	0,6
Qiskit - VKD	0,879	0,633	0,61	0,56	2,2	0,8	12,4	1,2
Qiskit - KDVM	0,893	0,713	0,883	0,781	3,0	1,4	11,8	0,4
Cirq - VKD	0,878	0,73	0,74	0,678	2,4	1,0	12,2	1,0
Cirq - KDVM	0,687	0	0	0	0,0	1,8	11,4	3,4
Amazon Braket - VKD	0,87	0,817	0,623	0,661	1,8	0,6	12,6	1,6
Amazon Braket - KDVM	0,903	0,726	0,883	0,776	3,0	1,2	12,0	0,4
Project Q - VKD	0,904	0,8	0,747	0,735	2,4	0,6	12,6	1,0
Project Q - KDVM	0,686	0	0	0	0,0	1,6	11,6	3,4

Ciprofloxacın ilacı için Pennylane, Qiskit, Cirq, Amazon Braket ve Project Q simülatörleri kullanılmıştır. En yüksek doğruluk oranının Project Q VKD ile elde edilmiştir. F1 skoruna göre Project Q VKD, Amazon Braket VKD'ye göre düşük kalmaktadır. F1 skorunda ise Qiskit KDVM en yüksek sonucu vermiştir.



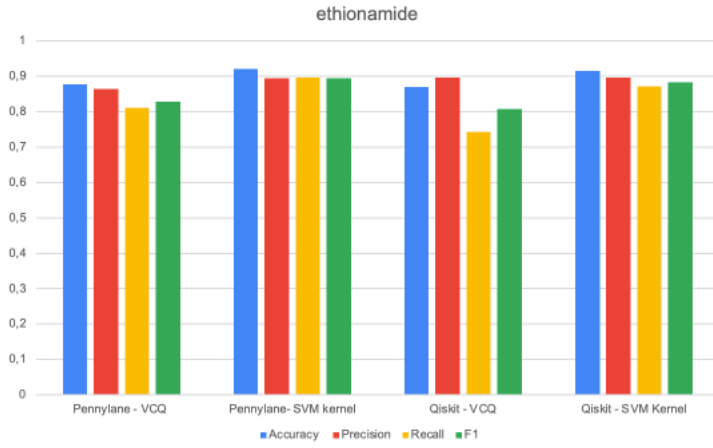
Şekil 32. Cycloserine ilacı için elde edilen skorlar

Tablo 10

Cycloserine ilacı için elde edilen skorlar

cycloserine	Doğruluk	Kesinlik	Duyarlılık	F1	TP	FP	TN	FN
Pennylane - VKD	0,829	0,57	0,343	0,418	4,6	1,8	50,6	9,6
Pennylane-KDVM	0,876	0,724	0,652	0,683	9,4	3,4	49,0	4,8
Qiskit - VKD	0,856	0,721	0,592	0,639	8,4	3,8	48,6	5,8
Qiskit - KDVM	0,909	0,8	0,667	0,727	8,0	2,0	52,0	4,0

Cycloserine ilacı için Pennylane ve Qiskit simülatörleri kullanılmıştır. KDVM kullanan modeller, VKD modellerine kıyasla daha yüksek doğruluk, hassasiyet, duyarlılık ve F1 puanlarına sahiptir. Qiskit KDVM tüm metriklerde daha iyi performans vermiştir. Pennylane VKD yüksek doğruluk oranına sahip olmasına rağmen kesinlik, duyarlılık ve F1 skorlarında kötü sonuçlar vermiştir.



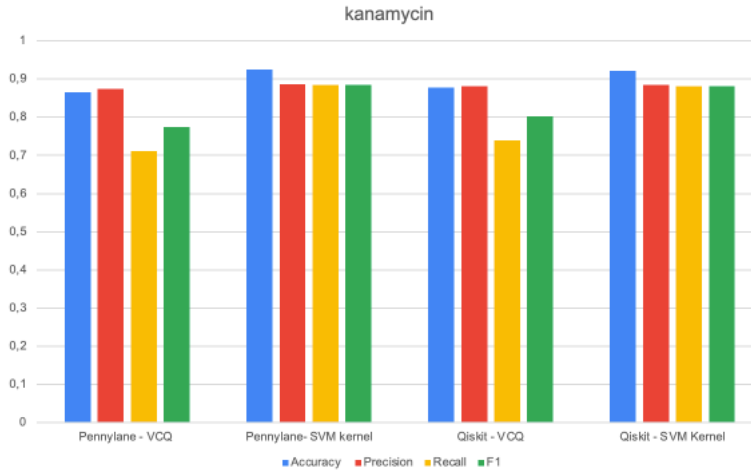
Şekil 33. Ethionamide ilacı için elde edilen skorlar

Tablo 11

Ethionamide ilacı için elde edilen skorlar

ethionamide	Doğruluk	Kesinlik	Duyarlılık	F1	TP	FP	TN	FN
Pennylane - VKD	0,877	0,865	0,812	0,828	33,8	5,8	64,8	8,0
Pennylane- KDVM	0,921	0,894	0,897	0,894	37,4	4,4	66,2	4,4
Qiskit - VKD	0,87	0,896	0,744	0,807	31,0	3,8	66,8	10,8
Qiskit - KDVM	0,915	0,896	0,872	0,884	36,4	4,2	66,4	5,4

Ethionamide ilacı için Pennylane ve Qiskit simülatörleri kullanılmıştır. Doğruluk bakımından KSVM algoritmaları daha iyi sonuçlar vermiştir. Pennylane KDVM algoritması en yüksek doğruluk oranını vermiştir.



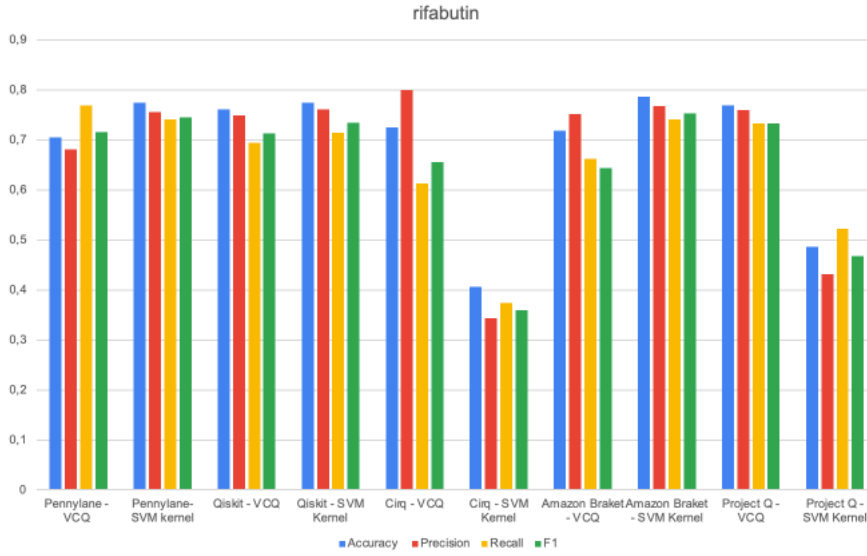
Şekil 34. Kanamycin ilacı için elde edilen skorlar

Tablo 12

Kanamycin ilacı için elde edilen skorlar

kanamycin	Doğruluk	Kesinlik	Duyarlılık	F1	TP	FP	TN	FN
Pennylane - VKD	0,866	0,874	0,711	0,775	39,4	6,0	104,0	16,2
Pennylane- KDVM	0,925	0,886	0,885	0,885	49,4	6,2	103,8	6,2
Qiskit - VKD	0,878	0,881	0,74	0,803	41,2	5,8	104,2	14,4
Qiskit - KDVM	0,921	0,885	0,881	0,882	49,0	6,4	103,6	6,6

Kanamycin ilacı için Pennylane ve Qiskit simülatörleri kullanılmıştır. KDVM algoritmaları doğruluk ve F1 skoru bakımından VKD'ye göre daha iyi sonuç vermiştir. Qiskit ve Pennylane simülatörleri arasında performans olarak az bir fark olsa da VKD algoritmasında Qiskit; Pennylane algoritmasında KDVM daha iyi sonuç vermiştir. En yüksek doğruluk oranını Pennylane KDVM ile elde edilmiştir.



Şekil 35. rifabutin ilacı için elde edilen skorlar

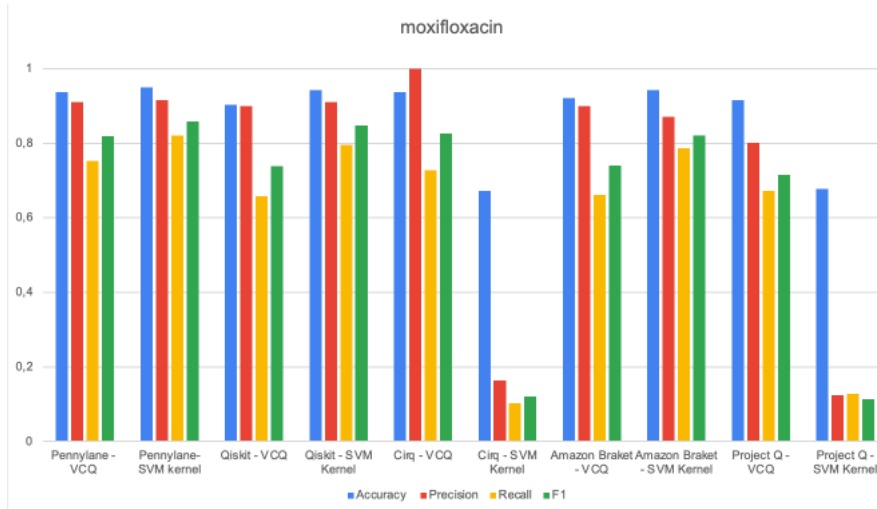
Tablo 13

Rifabutin ilacı için elde edilen skorlar

Rifabutin	Doğruluk	Kesinlik	Duyarlılık	F1	TP	FP	TN	FN
Pennylane - VKD	0,706	0,682	0,77	0,716	10,8	6,0	11,8	3,4
Pennylane-KDVM	0,775	0,756	0,741	0,746	10,4	3,4	14,4	3,8
Qiskit - VKD	0,762	0,75	0,695	0,714	10,0	3,4	14,4	4,2
Qiskit - KDVM	0,775	0,761	0,715	0,735	10,2	3,2	14,6	4,0
Cirq - VKD	0,725	0,8	0,613	0,656	8,8	3,4	14,4	5,4
Cirq - KDVM	0,406	0,344	0,375	0,359	4,0	11,2	6,6	10,2
Amazon Braket - VKD	0,719	0,752	0,662	0,644	9,4	4,2	13,6	4,8
Amazon Braket - KDVM	0,787	0,768	0,742	0,753	10,6	3,2	14,6	3,6
Project Q - VKD	0,769	0,76	0,733	0,734	10,4	3,6	14,2	3,8
Project Q - KDVM	0,487	0,432	0,522	0,468	5,8	11,4	6,4	8,4

Rifabutin ilacı için Pennylane, Qiskit, Cirq, Amazon Braket ve Project Q simülatörleri kullanılmıştır. En yüksek doğruluk oranı Amazon Braket KDVM ile elde edilmiştir. Cirq

KDVM algoritmasında en kötü performansı vermiştir fakat VKD algoritmasında Cirq en yüksek kesinlik değerine sahiptir.



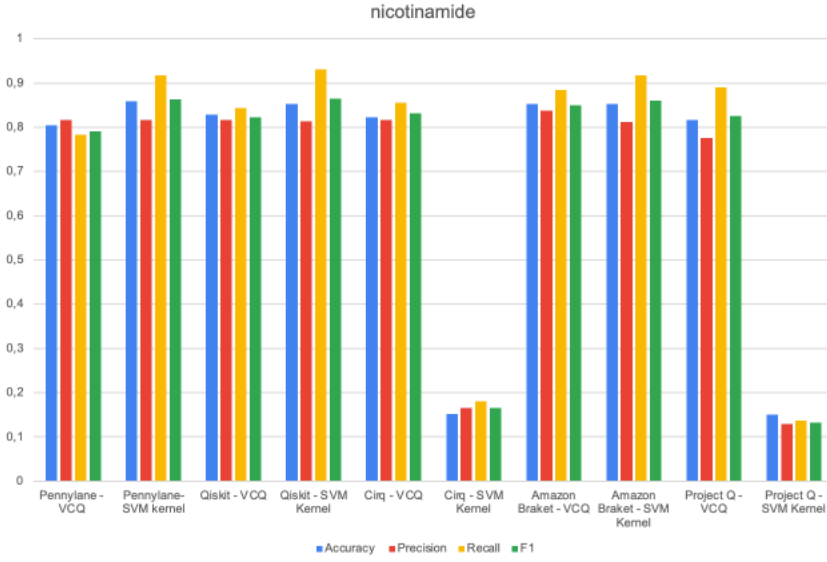
Şekil 36. Moxifloxacin ilacı için elde edilen skorlar

Tablo 14

Moxifloxacin ilacı için elde edilen skorlar

moxifloxacin	Doğruluk	Kesinlik	Duyarlılık	F1	TP	FP	TN	FN
Pennylane - VKD	0,938	0,91	0,753	0,819	5,4	0,4	27,8	1,8
Pennylane- KDVM	0,949	0,916	0,821	0,858	5,8	0,4	27,8	1,4
Qiskit - VKD	0,904	0,9	0,658	0,739	4,2	0,4	27,8	3,0
Qiskit - KDVM	0,943	0,91	0,796	0,847	5,8	0,6	27,6	1,4
Cirq - VKD	0,937	1	0,727	0,826	5,0	0,0	28,2	2,2
Cirq - KDVM	0,672	0,164	0,103	0,12	0,8	5,6	22,6	6,4
Amazon Braket - VKD	0,921	0,9	0,661	0,741	4,8	0,4	27,8	2,4
Amazon Braket - KDVM	0,943	0,871	0,786	0,82	5,8	0,6	27,6	1,4
Project Q - VKD	0,915	0,801	0,673	0,715	5,0	0,8	27,4	2,2
Project Q - KDVM	0,678	0,125	0,128	0,113	0,8	5,2	23,0	6,4

Moxifloxacin ilacı için Pennylane, Qiskit, Cirq, Amazon Braket ve Project Q simülatörleri kullanılmıştır. Kesinlik hariç en iyi değerler Pennylane KDVM ile elde edilmiştir. Project Q KDVM ve Cirq KDVM algoritmaları hariç tüm algoritmalar yüksek doğruluk oranına sahiptir.



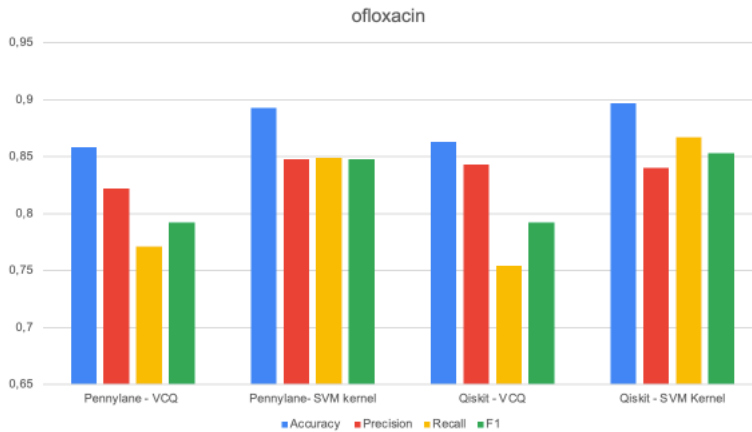
Şekil 37. Nicotinamide ilacı için elde edilen skorlar

Tablo 15

Nicotinamide ilacı için elde edilen skorlar

nicotinamide	Doğruluk	Kesinlik	Duyarlılık	F1	TP	FP	TN	FN
Pennylane - VKD	0,805	0,816	0,783	0,791	12,8	2,8	13,6	3,6
Pennylane-KDVM	0,859	0,817	0,917	0,863	15,0	3,2	13,2	1,4
Qiskit - VKD	0,829	0,817	0,844	0,823	13,8	3,0	13,4	2,6
Qiskit - KDVM	0,853	0,813	0,931	0,864	15,2	3,6	12,8	1,2
Cirq - VKD	0,823	0,816	0,856	0,832	14,0	3,4	13,0	2,4
Cirq - KDVM	0,152	0,165	0,18	0,165	2,8	14,2	2,2	13,6
Amazon Braket - VKD	0,852	0,837	0,884	0,85	14,4	2,8	13,6	2,0
Amazon Braket - KDVM	0,852	0,812	0,918	0,86	15,0	3,4	13,0	1,4
Project Q - VKD	0,817	0,775	0,89	0,825	14,6	4,2	12,2	1,8
Project Q - KDVM	0,151	0,13	0,137	0,132	2,4	13,6	2,8	14,0

Nicotinamide ilacı için Pennylane, Qiskit, Cirq, Amazon Braket ve Project Q simülatörleri kullanılmıştır. Pennylane KDVM ile en yüksek skor elde edilmiştir. Qiskit KDVM en yüksek F1 skoruna sahiptir.



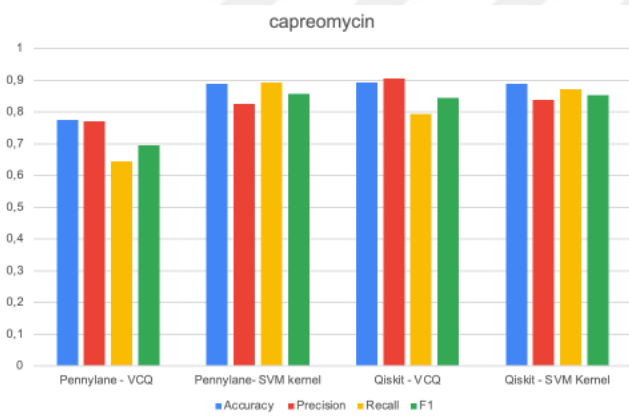
Şekil 38. Ofloxacin ilacı için elde edilen skorlar

Tablo 16

Ofloxacin ilacı için elde edilen skorlar

ofloxacin	Doğruluk	Kesinlik	Duyarlılık	F1	TP	FP	TN	FN
Pennylane - VKD	0,858	0,822	0,771	0,792	46,8	10,8	100,0	13,6
Pennylane- KDVM	0,893	0,848	0,849	0,848	51,2	9,0	101,8	9,2
Qiskit - VKD	0,863	0,843	0,754	0,792	45,6	8,6	102,2	14,8
Qiskit - KDVM	0,897	0,84	0,867	0,853	52,6	9,8	101,0	7,8

Ofloxacin ilacı için Pennylane ve Qiskit simülatörleri kullanılmıştır. Qiskit Pennylane ile aynı algoritmalar açısından kıyaslandığında daha iyi sonuçlar vermiştir. Qiskiti KDVM tüm metriklerde en yüksek skoru vermiştir.



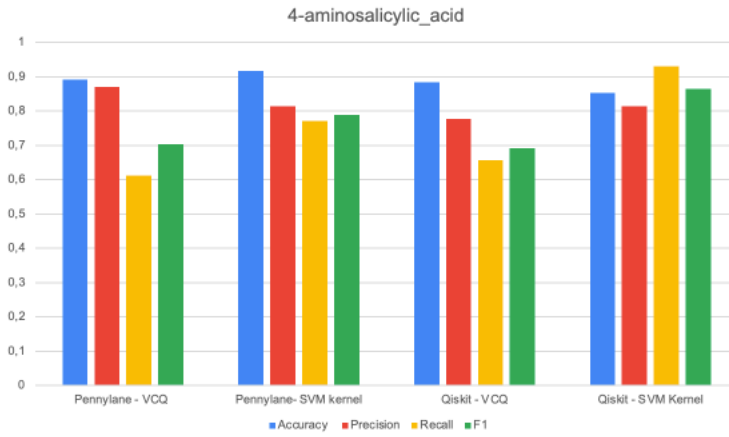
Şekil 39. Capreomycin ilacı için elde edilen skorlar

Tablo 16

Capreomycin ilacı için elde edilen skorlar

capreomycin	Doğruluk	Kesinlik	Duyarlılık	F1	TP	FP	TN	FN
Pennylane - VKD	0,776	0,771	0,644	0,696	17,8	6,6	40,8	10,4
Pennylane- KDVM	0,888	0,825	0,893	0,857	25,2	5,4	42,0	3,0
Qiskit - VKD	0,892	0,905	0,794	0,844	22,4	2,4	45,0	5,8
Qiskit - KDVM	0,889	0,838	0,871	0,852	24,6	4,8	42,6	3,6

Capreomycin ilacı için Pennylane ve Qiskit simülatörleri kullanılmıştır. Qiskit ve Pennylane arasında VKD algoritması kıyaslandığında ciddi farklar görülmüştür. VKD algoritmasında Qiskit çok daha iyi performans vermiştir. Duyarlılıkta Pennylane KDVM en iyi skoru vermiştir. Qiskit KDVM en yüksek doğruluk oranına sahiptir.



Şekil 40. 4-aminosalicylic acid ilacı için elde edilen skorlar

Tablo 17

4-aminosalicylic acid ilacı için elde edilen skorlar

4-aminosalicylic_acid	Doğruluk	Kesinlik	Duyarlılık	F1	TP	FP	TN	FN
Pennylane - VKD	0,891	0,871	0,611	0,703	10,0	2,2	56,8	6,0
Pennylane-KDVM	0,917	0,813	0,772	0,789	12,4	2,6	56,4	3,6
Qiskit - VKD	0,883	0,778	0,657	0,691	10,4	3,2	55,8	5,6
Qiskit - KDVM	0,853	0,813	0,931	0,864	15,2	3,6	12,8	1,2

4-aminosalicylic-acid ilacı için Pennylane ve Qiskit simülatörleri kullanılmıştır. En iyi skor Pennylane KDVM ile elde edilmiştir. F1 skoru olarak Qiskit KDVM diğer algoritmalara göre çok daha iyi skor elde etmiştir.

BEŞİNCİ BÖLÜM BÖLÜM

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, Mikobakteri Tuberculosis patojeninin antibiyotik direncinin kuantum makine öğrenmesi yöntemleriyle tahmin edilmesi üzerinde odaklanılmış ve farklı kuantum simülatörleri kullanılarak yöntemler karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar kuantum makine öğrenmesi yöntemlerinin antibiyotik direnci tahmininde etkin olabileceğini göstermektedir. Bu çalışma gelecekte antibiyotik direnciyle mücadelede daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine rehberlik edebilir.

Yapılan testler sonucunda KDVM algoritmasının VKD algoritmasına göre daha başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür. Simülatörler arasında ise Pennylane daha başarılı sonuçlar vermiştir.

KAYNAKÇA

- Alan Jeffares, 2018, erişim tarihi 1 Temmuz 2023
<https://towardsdatascience.com/supervised-vs-unsupervised-learning-in-2-minutes-72dad148f242>
- Altman, E., Brown, K. R., Carleo, G., Carr, L. D., Demler, E., Chin, C., ... & Zwierlein, M. (2021). Quantum simulators: Architectures and opportunities. *PRX Quantum*, 2(1), 017003.
- Amazon Braket. (Erişim tarihi: 5 Temmuz 2023). <https://aws.amazon.com/tr/braket/>
- Bernhardt, C. (2019). *Quantum computing for everyone*. Mit Press.
- Biamonte, J., Wittek, P., Pancotti, N., Rebentrost, P., Wiebe, N., & Lloyd, S. (2017). Quantum machine learning. *Nature*, 549(7671), 195-202.
- Bradley, P., Gordon, N. C., Walker, T. M., Dunn, L., Heys, S., Huang, B., ... & Iqbal, Z. (2015). Rapid antibiotic-resistance predictions from genome sequence data for *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature communications*, 6(1), 10063.
- Burkov, A. (2019). *The hundred-page machine learning book* (Vol. 1, p. 32). Quebec City, QC, Canada: Andriy Burkov.
- Cirq. (Erişim tarihi: 5 Temmuz 2023). <https://quantumai.google/>
- Dartois, V. A., & Rubin, E. J. (2022). Anti-tuberculosis treatment strategies and drug development: challenges and priorities. *Nature Reviews Microbiology*, 20(11), 685-701.
- Davis, J. J., Boisvert, S., Brettin, T., Kenyon, R. W., Mao, C., Olson, R., ... & Stevens, R. (2016). Antimicrobial resistance prediction in PATRIC and RAST. *Scientific reports*, 6(1), 27930.
- Davies, J., & Davies, D. (2010). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and molecular biology reviews*, 74(3), 417-433.
- Deutsch, D. (1985). Quantum theory, the Church–Turing principle and the universal quantum computer. *Proceedings of the Royal Society of London. A. Mathematical and Physical Sciences*, 400(1818), 97-117.
- Feynman, R. P. (2018). Simulating physics with computers. *Int. j. Theor. phys*, 21(6/7).

- García, D. P., Cruz-Benito, J., & García-Peñalvo, F. J. (2022). Systematic literature review: Quantum machine learning and its applications. arXiv preprint arXiv:2201.04093.
- Gentinetta, G., Thomsen, A., Sutter, D., & Woerner, S. The complexity of quantum support vector machines. 2022. doi: 10. 48550. arXiv preprint ARXIV.2203.00031.
- Géron, A. (2022). Hands-on machine learning with Scikit-Learn, Keras, and TensorFlow. " O'Reilly Media, Inc."
- Grover, L. K. (1996, July). A fast quantum mechanical algorithm for database search. In Proceedings of the twenty-eighth annual ACM symposium on Theory of computing (pp. 212-219).
- Guo, M., & Weng, Y. (2021). Where can quantum kernel methods make a big difference?.
- Gyongyosi, L., & Imre, S. (2019). A survey on quantum computing technology. Computer Science Review, 31, 51-71.
- Her, H. L., & Wu, Y. W. (2018). A pan-genome-based machine learning approach for predicting antimicrobial resistance activities of the Escherichia coli strains. Bioinformatics, 34(13), i89-i95.
- Hunt, M., Bradley, P., Lapierre, S. G., Heys, S., Thomsit, M., Hall, M. B., ... & Iqbal, Z. (2019). Antibiotic resistance prediction for Mycobacterium tuberculosis from genome sequence data with Mykrobe. Wellcome open research, 4.
- istmer. (Erişim tarihi: 16 Temmuz 2023). <https://www.istmer.com/lasso-regresyon-analizi/>
- Javatpoint Supervised, (erişim tarihi 1 Temmuz 2023) <https://www.javatpoint.com/supervised-machine-learning>
- Kavvas, E. S., Catoi, E., Mih, N., Yurkovich, J. T., Seif, Y., Dillon, N., ... & Palsson, B. O. (2018). Machine learning and structural analysis of Mycobacterium tuberculosis pan-genome identifies genetic signatures of antibiotic resistance. Nature communications, 9(1), 4306.
- Kim, J. H. (2019). Genome data analysis. Springer.
- Kuhn, J. H., Bao, Y., Bavari, S., Becker, S., Bradfute, S., Brister, J. R., ... & Nichol, S. T. (2013). Virus nomenclature below the species level: a standardized nomenclature for natural variants of viruses assigned to the family Filoviridae. Archives of virology, 158, 301-311.
- Li, X., Lin, J., Hu, Y., & Zhou, J. (2020). Parmap: A pan-genome-based computational framework for predicting antimicrobial resistance. Frontiers in microbiology, 11, 578795.

- Mancilla, J., & Pere, C. (2022). A Preprocessing Perspective for Quantum Machine Learning Classification Advantage in Finance Using NISQ Algorithms. *Entropy*, 24(11), 1656.
- Mengoni, R., & Di Pierro, A. (2019). Kernel methods in quantum machine learning. *Quantum Machine Intelligence*, 1(3-4), 65-71.
- Mykrobe, 2020, (Erişim tarihi: 14 Mart 2023). <https://www.mykrobe.com/>
- PennyLane. (Erişim tarihi: 5 Temmuz 2023). <https://pennylane.ai/>
- Project Q. (Erişim tarihi: 5 Temmuz 2023). <https://github.com/ProjectQ-Framework/ProjectQ>
- Qiskit. (Erişim tarihi: 5 Temmuz 2023). <https://qiskit.org/>
- Schuld, M., & Petruccione, F. (2021). *Machine learning with quantum computers*. Berlin: Springer.
- Shor, P. W. (1999). Polynomial-time algorithms for prime factorization and discrete logarithms on a quantum computer. *SIAM review*, 41(2), 303-332.
- Stoesser, N., Batty, E. M., Eyre, D. W., Morgan, M., Wyllie, D. H., Del Ojo Elias, C., ... & Crook, D. W. (2013). Predicting antimicrobial susceptibilities for *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates using whole genomic sequence data. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(10), 2234-2244.
- Stokes, J. M., Yang, K., Swanson, K., Jin, W., Cubillos-Ruiz, A., Donghia, N. M., ... & Collins, J. J. (2020). A deep learning approach to antibiotic discovery. *Cell*, 180(4), 688-702.
- Stram, D. O. (2014). *Design, analysis, and interpretation of genome-wide association* (Vol. 15, pp. p-334). New York, NY, USA.: Springer.
- Sunuwar, J., & Azad, R. K. (2021). A machine learning framework to predict antibiotic resistance traits and yet unknown genes underlying resistance to specific antibiotics in bacterial strains. *Briefings in Bioinformatics*, 22(6), bbab179.
- Unissa, A. N., Dusthacker, V. A., Kumar, M. P., Nagarajan, P., Sukumar, S., Kumari, V. I., ... & Hanna, L. E. (2017). Variants of *katG*, *inhA* and *nat* genes are not associated with mutations in efflux pump genes (*mmpL3* and *mmpL7*) in isoniazid-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from India. *Tuberculosis*, 107, 144-148.
- Wikipedia, 2017, (Erişim tarihi: 1 Temmuz 2023) https://en.wikipedia.org/wiki/Reinforcement_learning#/media/File:Reinforcement_learning_diagram.svg

Yiğit Şener. (Erişim tarihi: 16 Temmuz 2023). <https://yigitsener.medium.com/makine-%C3%B6%C4%9Frenmesinde-de%C4%9Fi%C5%9Fken-se%C3%A7imi-feature-selection-yaz%C4%B1-serisi-g%C3%B6m%C3%BCI%C3%BC-embedded-y%C3%B6ntemler-c23293915b39>

Zickert, F. (2021). Hands-On Quantum Machine Learning With PythonGet started. (No Title).

