

Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında Yapay Zekanın Temel İşleyiş Modelleri

Basic Processing Models of Artificial Intelligence In Clinical Microbiology Laboratories

Ahmet Rıza Şahin¹, Selma Ateş¹, Mücahid Günay²

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ahmet Rıza Şahin

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

T: +90 505 541 37 65 E-mail: : drahmetrizasahin@gmail.com

Orcid

Ahmet Rıza Şahin: <https://orcid.org/0000-0002-4415-076X>

Selma Ateş: <https://orcid.org/000-0002-2515-8578>

Mücahid Günay: <https://orcid.org/0000-0003-1190-4016>

Geliş Tarihi / Received : 07-08-2019 Kabul Tarihi / Accepted : 22-08-2019 Yayın Tarihi / Online Published: 29-08-2019

Şahin A.R., Ateş S., Günay M., Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında Yapay Zekanın Temel İşleyiş Modelleri
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(2):66-71 DOI: bshr.602790

Özet

Yapay zekanın tıp alanındaki ana ilgi alanı, teşhis ve tedavi önerileri sunabilecek yöntemler geliştirmek gibi görünse de hekim ve hemşire klinik karar destek sistemleri, eczane karar destek sistemleri, hasta bakımı, klinik veri havuzu oluşturulması, birimler ve kurumlar arası veri paylaşımı, depolama, yorumlayabilme, iş zekası ve makine öğrenmesi gibi sayısız alanı kapsar. Tıbbi laboratuvarların; otomasyon, uzman sistemler ve yapay zekaya doğru güçlü bir yönelimi olmasıyla beraber özellikle uzman sistemlere yönelik artan bir ihtiyacı bulunmaktadır. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarları antimikrobiyal dirence karşı mücadelede yer alabilecek veri zincirlerinin tespitinde merkezi bir unsurdur. Yapay zekanın klinik mikrobiyoloji laboratuvar kullanımına entegrasyonu bireysel epidemiyolojik sürveyans, araştırma uygulamalarına ayrıntılı destek sağlamak ve bireysel hasta bakım kalitesini artırmak amaçlanmaktadır. Çalışmamızda klinik mikrobiyoloji ve antibiyotik direncinin işlenmesi konusunda farklı yapay zeka çalışma prensip ve yöntemleri gözden geçirilerek, bu yöntemleri irdeleyen önemli klinik çalışmalar incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler Mikrobiyoloji, Yapay Zeka, Antibiyotik Direnci

Abstract

Although the main interest of artificial intelligence in medicine seems to be to develop methods that can offer diagnostic and therapeutic recommendations, it includes numerous areas such as physician and nurse clinical decision support systems, pharmacy decision support systems, patient care, clinical data pooling, data sharing between units and institutions, storage, interpretation, business intelligence and machine learning. In addition to having a strong orientation towards automation, expert systems and artificial intelligence, medical laboratories have an increasing need especially for expert systems. Clinical microbiology laboratories are a central element in the identification of data chains that may be involved in the fight against antimicrobial resistance. By the integration of artificial intelligence to clinical microbiology laboratory use, it is aimed to provide detailed support to individual epidemiological surveillance, research applications and to improve individual patient care quality. In our study, the principles and methods of the study of artificial intelligence in clinical microbiology and antibiotic resistance processing were reviewed and important clinical studies were examined.

Keywords Microbiology, Artificial intelligence, Antibiotic resistance

Giriş

Yapay zeka terimi ilk olarak 1956 yılında, öğrenme ve problem çözme gibi insan zekasını taklit eden bilgisayarları tanımlamak için kullanıldı. Bugün; Yapay Zeka, matematik teoremlerini kanıtlamak, satranç oynamak, otonom sürüş, şiir yazmak, yarışmalara katılmak gibi güncel ve popüler alanların yanı sıra uzman bilgisi isteyen sağlık alanında da giderek artan oran ve çeşitlilikte kullanılmaktadır¹.

Yapay zekanın tıp alanındaki ana ilgi alanı, teşhis ve tedavi önerileri sunabilecek yöntemler geliştirmektir². Yapay zeka çalışmaları, karmaşık problemleri çözmek için uzman bilgisinin kullanılmasına izin verdiği için tıbbi uygulamaya ve öğretime katkıda bulunabilir. Yapay zeka yöntemleri, karmaşık ve büyük verileri analiz edebilir ve veri seti içindeki anlamlı ilişkileri ortaya çıkarabilir. Yaygın olarak kullanılan yapay zeka yöntemlerinden biri uzman sistemlerdir. Uzman sistemler bilgi tabanlıdır ve tıp uzmanlarının desteği ile geliştirilmiştir³. Bu nedenle birçok klinik senaryoda sonucu teşhis etmek, tedavi etmek ve öngörmek için kullanılır. Yapay zekanın tıp alanındaki ana ilgi alanı, teşhis ve tedavi önerileri sunabilecek yöntemler geliştirmek gibi görünse de hekim ve hemşire klinik karar destek sistemleri, eczane karar destek sistemleri, hasta bakımı, klinik veri havuzu oluşturulması, birimler ve kurumlar arası veri paylaşımı, depolama, yorumlayabilmeye sürecine katkı ile beraber olarak iş zekası ve makine öğrenmesi gibi sayısız alanı kapsar.

Uzman sistemler ayrıca kural tabanlı bir sistem olarak tanımlanabilir. Buradaki kurallar uzman görüşlerine ve deneyimlerine dayanmaktadır⁴. Uzman Sistemler kullanılarak tıbbi teşhis alanında yapılan ilk çalışma, kan dolaşım enfeksiyonlarını teşhis etmek için geliştirilen MYCIN programıdır^{5,6}. Yaklaşık 450 kuraldan oluşan MYCIN, uzmanlar gibi çalışmış ve yeni doktorlardan daha iyi kararlar vermiştir¹. Kural tabanlı sistemlerin tanı ve tedavide gücünü gösteren ilk uzman sistem uygulaması olan MYCIN, 1974 yılında programlanmıştır⁷. Günümüzde IBM,

Google, Apple ve Microsoft gibi büyük teknoloji şirketleri, sağlık kurumlarıyla işbirliği içinde yapay zeka programları geliştiriyor. Çalışmamızda klinik mikrobiyoloji ve antibiyotik direncinin işlenmesi konusunda farklı yapay zeka çalışma prensip ve yöntemleri gözden geçirilerek, bu yöntemleri irdeleyen önemli klinik çalışmalar incelenmiştir.

Yapay Zeka ve Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar

Sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonların (SHİE) tespiti ve izlenmesi için uzman sistemler son on yılda klinik kullanımını yaygınlaştırmıştır^{8,9}. Uzman sistemler ile izleme geleneksel gözetimden daha üstün olarak kabul edilir, çünkü elektronik sistemler daha hızlıdır, daha az insan kaynağı gerektirir ve manuel gözetlemede olduğu gibi değerlendiriciler arasında değişkenliğe tabi değildir^{10,11}. Hastane enfeksiyonlarında “Hastalık yoktur Hasta vardır” sözüne uygun olarak konak immün kondisyonu, patojen özellikleri ve ikisi arası etkileşimlerinden kaynaklı olarak bulgular silik olabilir veya sınırda değişimler gösterebilirler¹².

Tıpta kullanılan kavramlar genel olarak “bulanık sistemler” mantığına uygundur. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlara ait kavramlar ve bu kavramlar arasındaki ilişkilerin kesin olmayan doğası nedeniyle bulanık mantık yöntemi SHİE için de uygulanabilir. Tıptaki bilgi yetersizliği ve belirsizliği ile çoğu zaman bu bilgilerin tartışmalı oluşu genel gerçeklerdir^{3,15}. Tıptaki yaklaşım algoritmalarının karmaşıklığı nedeniyle geleneksel nicel analize dayalı yaklaşımları uygun olmamaktadır. Kesin olmayan tıbbi durumlar bulanık kümelerle tanımlanabilir. Bulanık mantık yaklaşık sonuç çıkarma yeteneğine sahip çözüm üretme metodları önermektedir^{13,14}. Enfeksiyon belirtileri taşımayan veya sınırda belirtileri olan hastaları tanımda Bulanık kümeler ve mantık kullanan elektronik SHİE izleme sistemleri, patolojik enfeksiyon vakalarının tespitinde bulanık olmayan benzerleri kadar etkili olmaya devam etmektedir. Literatürde bulanık mantık ile SHİE’i öngörmeye çalışan sistemler geleceğe dair ışık tutmaktadır¹⁵.

Yapay zeka ve Klinik Mikrobiyoloji

Laboratuvarlar otomasyon, uzman sistemler ve yapay zekâya doğru güçlü bir yönelimle karşı karşıya olmakla beraber uzman sistemlere yönelik artan bir ihtiyaç yaşamaktadır¹⁶. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarları çoğul dirençli patojenlere karşı mücadelede yer alabilecek veri zincirlerinin tespitinde merkezi bir unsurdur¹⁷. Antimikrobiyal direnci (AMD) halk sağlığını tehdit eden en önemli sorunlardan biridir¹⁸. Çoğul dirençli bakterilerin neden olduğu SHİE'de uygun ampirik antibiyoterapide gecikmesi artmış hasta mortalitesine yol açar. Uzman sistemler birçok alt ünitenin bir iç dolaşım ve dış dolaşım bağlantısı ile kusursuz olarak çalışmasını sağlamayı hedefler. Bu bağlantılardan iki önemli yenilik elektronik sağlık kayıtları (ESK) ve sağlık bilgi değişimi (SBD) ağlarıdır¹⁷. Elektronik sağlık kayıtları hasta sağlığı bilgilerinin dijital formatta toplanmasını temsil ederken, SBD sağlık hizmetini sunanlar arasında klinik bilgilerin elektronik olarak paylaşılmasını sağlayan ağları ikisi için entegre edilebilirlik ön şartı ile tanımlamaktadır^{19,20}. Bu araçların SHİE alanında nihai amacı, bireysel epidemiyolojik sürveyans ve araştırma uygulamalarına ayrıntılı destek sağlamanın yanı sıra bireysel hasta bakım kalitesini artırmaktır²⁰⁻²². Bu dijital entegrasyon ve iş akışında klinik mikrobiyoloji laboratuvarı için süreç absitten karmaşığa dört farklı aşamada incelenebilir:

- Alıcı laboratuvar bilgi işletim sisteminin (LBİS) verileri kullanırken tekrar yorumlamak zorunda olmadığı;
- Laboratuvar işlemlerinde iş süreçlerini koordine eden, işin akışı birlikte çalışabilirliğini kontrol eden sistemleri tarif eder. Bu akışta LBİS ile laboratuvar arasında iş akışlarını mesajlar, tetikleyiciler ve iş emri ile birlikte çalışabilirlik;
- Veri alışverişinin yapısını veya formatını tanımlayan yapısal (veya sözdizimsel) birlikte çalışabilirlik. Bilgi teknolojisi sistemleri arasındaki veri değişimlerinin veri alanı düzeyinde yorumlanabilmesi;
- İki veya daha fazla sistemin veya ögenin bilgi alışverişinde bulunma ve bilgiyi rahatça kullanma yeteneği olan anlamsal birlikte çalışabilirliğini ifade eder. Hem verilerin yapılandırılmasından hem de kelimeleri

içeren verilerin uygun şekilde kodlanmasından faydalanır, böylece alıcı bilgi teknolojisi sistemlerinin verileri yorumlayabilmesini sağlar.

Terminoloji ve Tanımlayıcı Kodlar

Laboratuvar terminolojileri, kapsamaları ve ölçüm yöntemleri farklılık gösterebilir²³. Laboratuvar terminolojileri en önemli gereksinim ölçütlerin, analizlerin, numunelerin ideal olarak ortak bir kodu paylaşmasıdır. Varsayım olarak, terminoloji tabanlı kodlama standartlarını kullanarak, laboratuvarlar diğer laboratuvarlardan veri alabilir ve bu sonuçları yeni ölçümlerini doğrulamak için kullanabilir. Öte yandan, klinik olarak farklı sonuçlar farklı kodlar ile tanımlanmalıdır. Laboratuvar analizlerinde anormal sonuçlarla hasta kliniği arasındaki ilişkileri tanımlanmalıdır. Örneğin, prokalsitonin ve C Reaktif Protein açıkça ayrı analizlerdir, ancak her ikisinin de yüksek seviyeleri enfeksiyöz patolojilere işaret eder. Bu bilgiye eklenebilecek başka anlamsal ilişkileri (Yoğun bakımdan gelen kan kültürleri, son dönem izole edilen patojenler) ifade eden bir terminoloji ile klinik karar destek sistemleri gibi uygulamalar laboratuvar sonuçlarını daha iyi kullanabilir ve akılcı antibiyotik kullanımına uyumu artırabilir. Bütün bu sistemin temelini oluşturan bahsi geçen kodları incelemek gerekirse:

NPU

NPU, "Joint committee of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine and the International Union of Pure and Applied Chemistry" tarafından geliştirilmiştir. Ağırlıklı olarak Kuzey Avrupa'da kullanılan laboratuvar analizinde kullanılacak numune, analiz edilecek değer, ölçüm şeklini kodlar²⁴. Bu özellik, bireysel ölçümlerden bağımsız olarak mevcuttur. Bu nedenle, ölçüm teknolojisi değişse bile bir NPU kodu değişmeden kalır²⁵. Bir NPU kodu, üç eksen boyunca bir analizi tarif eder. Sistem eksenini, muayenenin konusu olan biyolojik numune malzemesini (örneğin kan) temsil eder; Bileşen eksenini, ölçülen malzemenin belirli bileşenlerini veya işlemlerini (örneğin, CRP) açıklar. Son olarak,

Nitelik tipi eksen, ölçülen miktar veya nominal özelliğdir (örneğin madde konsantrasyonu)²⁶.

LOINC

“Regenstrief Institute” tarafından yayınlanan bir terminoloji standardı olan LOINC, laboratuvar ölçümlerine ve diğer tıbbi gözlemlere kodlar atar. LOINC kodları altı sözde bölümle tanımlanır²⁷. Bu LOINC parçalarının üçü NPU eksenlerine benzer. Sistem parçası örnek materyali (örneğin serum) açıklar. Bileşen veya Analizat kısmı, ölçülen analitin adını, ölçüm için ek olarak yapılması gereken açıklamaları tanımlar. Özellik kısmı, ölçülen analitin miktar yöntemini veya nominal özelliğini belirtir (örneğin, kütleli veya konsantrasyon). NPU özelliklerine ek olarak, Zaman bölümü, ölçümün kesitsel zaman aralığını veya zaman içinde temsil edilen bir anı mı kapsadığını gösterir. Ölçek kısmı ise niceliksel, sıralı veya nominal gibi ölçüm düzeyini belirtir. İsteğe bağlı Yöntem parçası, farklı analitik yöntemler klinik olarak farklı sonuçlara yol açtığında kullanılmalıdır. Bu ana bölümlerin yanı sıra, LOINC; Kodun ilgili laboratuvar birimini (örneğin bakteriyoloji), yaygın olarak kullanılan birimler, kodun bir laboratuvar istemi (örneğin tam kan sayımı talebi) veya bir gözlem (örneğin hemoglobini) için mi kullanılacağını ifade eder. Mikrobiyoloji alanında kullanılacak kodlar için LOINC 2018’de bir rehber yayınlamıştır²⁸.

SNOMED CT

Patoloji laboratuvarında bir kodlama şekli olarak başlayan SNOMED günümüzde yaklaşık 341.000 kodu kapsayan en büyük biyomedikal kodlama tabanıdır^{29,30}. Kodlama tabanında nitelik, bileşen türü gibi özellikleri SNOMED CT dilbilgisi ile tanımlanan kodlarla ifade edilir. Klinik mikrobiyolojiye ait kodları da üreten SNOMED CT’de bu algoritma mikroorganizma, klinik özellikler ve bazı hiyerarşik özelliklere göre düzenlenir; Örnek vermek gerekirse *Escherichia coli*’i temsil eden 112283007, genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz enzimi üretiyor ise 40980000, Kapbapenemaz enzim geni taşıyorsa 737528008 direnç özellikleri için SNOMED CT kodu ile tanımlanır.

UCUM

Uluslararası bilim, mühendislik ve iş dünyasında eş zamanlı olarak kullanılan tüm ölçü birimlerini içermeyi amaçlayan bir kodlama sistemidir^{31,32}. Odak noktası, insanlar arasındaki iletişim yerine, otomasyon ve işletim sistemleri iletişim üzerinedir. Sağlıkta, UCUM kodları elektronik iletişimde (Dijital hastane 7. Seviye normları tarafından tanımlanan formatlardaki mesajlar veya belgeler gibi) kullanılmak üzere tasarlanmıştır ve genellikle insan yorumuna aşına olan diğer birim dizeleri de bulunur.

Uygulama alanları ve Öğrenilebilir cihazlar

Elektronik sağlık kayıtlarında çok sayıda veri hastanın klinik verileri ile birleştirilerek (Örneğin ateşli nötropeni hastasında alınan kan kültürlerinin sinyal vermesi halinde sonucunu öngörebilmek) öğrenilebilir cihazlarla tahmin yapmayı mümkün kılar. Bu yeni ve şaşırtıcı gerçeklik iki temel prensipten oluşur. İlk olarak, elektronik sağlık kayıtlarından elde edilebilecek çok sayıda veri gerçek zamanlı olarak (hastanede belirli tarih diliminde izole edilen kan enfeksiyonu patojenleri) alınabilir ve kodlanmış verilerin geniş matematiksel işlemler modelleri ile büyük verilerin çarpıcı biçimde optimize edilmesine olanak sağlar. Makine öğrenmesi iki farklı biçimde uygulanabilir: Denetimli öğrenmede, veriler odaklanılan sonucun parçasını içerir ve bir tahmin modeli oluşturmak için kullanılır^{33,34}. Bu model bir sonuç ölçümü (örneğin, çoğul ilaç dirençli bakteri fenotipini) alır ve sonuç ölçüsünü tahmin etmek için mevcut verilerden bilgi almaya çalışır. Geliştirilen model daha sonra öğrendiği modeli sonuç tahmin etmek için karşılaşmadığı verilerde uygulayabilir. Tahmin problemini çözmeye çalışırken, araştırmacı farklı modelleri veya yaklaşımları test eder ve sonra çalışılan sonucun öngörülmesinde en iyi olanı karşılaştırır. Denetimsiz öğrenmede önceden belirlenmiş herhangi bir sonuç yoktur, sadece farklı değişkenlere sahip bir veri kümesi vardır. Öğrenilebilir cihaz, verinin temelini oluşturan organizasyonu veya yapıyı bulmaya güçlü bir şekilde odaklanır. Bu çözümler mikrobiyom analizlerinde yaygın olarak görülür; Bir mikroorganizmadan elde edilen genetik veriler, genetik

benzerliklerine dayanarak organizmaları operasyonel taksonomik birimler, direnç genotipleri halinde kümelemek için kullanılır.

AMD saptanması

Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarlarında standart (gelecekte) kültür teknikleri ile antimikrobiyal duyarlılık test (ADT) sonuçlarının net olarak elde etmek için birkaç gün ile haftalar alabileceği bakterilerde AMD'yi belirlemek için özellikle yararlı olabilir. Tüm genom diziliminin (TGD) saptanması azalan maliyeti bu alanda artan kullanımını getirmiştir. Bununla birlikte, AMD tanısı için TGD'nin kullanımı sınırlıdır; Mevcut genetik verilerden ortaya çıkan direnç belirlemede (örneğin, önceden bilinen beta-laktamaz genleri) iyi performans gösterir, ancak birden fazla gende belirsizlikler olduğunda performansları sınırlıdır^{34,35}. Ayrıca, bu yaklaşımlar, tüm genom sekanslarının, direnç gen veri tabanlarına karşı test edilmesine odaklanmıştır. Yararlı olmasına rağmen, bu yaklaşım, yeni keşfedilen mcr-1 gibi plazmid aracılı kolistin direnç-

ni tanımlayan yeni genler keşfetmede güçlük yaşar. Makine öğrenmesi, kalıpların uygulanması esnasında mevcut genetik verilerden algoritmik olarak öğrenebildiğinden bu sınırlamanın üstesinden gelebilir³⁵⁻³⁹. Bu gelişim için bakterinin epidemiyolojik özellikleri, minimum inhibisyon konsantrasyonu gibi hususlarda artan verilere sahip olmamız gerekmektedir. Makine öğrenme algoritması orijinal verileri, insanların yorumlaması zor olan şekillerde soyutlar ve böylece bir yorumlanabilirlik eksikliği ortaya çıkabilir^{40,41}. Her karar noktasını anlamak için manuel olarak sorgulanabilen karar ağaçları, bu sorunu aşmanın olası bir yoludur ve yeni hipotezler için bir kaynak olacaktır.

AMD ile savaşmak için yapay zeka bütün bileşenleri ile kullanımının henüz başlangıç aşamasındadır. Genomik veri setlerinin artan mevcudiyeti nedeniyle, makine öğreniminin AMR'ye en acil uygulamalarının AST fenotip tahmini gibi laboratuvar tabanlı olması muhtemeldir

Kaynaklar

- Russell, S. J., & Norvig, P. (2016). *Artificial intelligence: a modern approach*. Malaysia; Pearson Education Limited.
- Shortliffe, E. H., Axline, S. G., Buchanan, B. G., Merigan, T. C., & Cohen, S. N. (1973). An artificial intelligence program to advise physicians regarding antimicrobial therapy. *Computers and Biomedical Research*, 6(6), 544-560.
- Demirhan, A., Kılıç, Y. A., & İnan, G. (2010). Tıpta yapay zeka uygulamaları. *Yoğun Bakım Dergisi*, 9(1), 31-41
- Serhatlıoğlu, S., & Hardalaç, F. (2009). Yapay Zeka Teknikleri ve Radyolojiye Uygulanması. *Fırat Tıp Dergisi*, 14(1), 1-6.
- Wraith SM, Aikins JS, Buchanan BG, et al. Computerized consultation system for selection of antimicrobial therapy. *Am J Hosp Pharm* 1976; 33:1304-1308.
- Yu VL, Buchanan BG, Shortliffe EH, et al. Evaluating the performance of a computer-based consultant. *Comput Programs Biomed* 1979; 9:95-102.
- McCorduck, P. (2004). *Machines who think*. AK Peters.
- McCarthy J. What is artificial intelligence? Computer Science Department, Stanford University. Available from: <http://www-formal.stanford.edu/jmc/whatisai.pdf> accessed time:
- Nabiyev VV. Yapay Zeka. Ankara: Seçkin Yayınları, 2003.
- Begley RJ, Riege M, Rosenblum J, Tseng D. Adding intelligence to medical devices. *Medical Device & Diagnostic Industry Magazine* 2000;3:150.
- Industrial application of fuzzy logic control. Available from: <http://www.fuzzytech.com/Accswsd> time: 20.06.2019
- Atıcı E. Hasta-hekim ilişkisi kavramı. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2007 33(1), 45-50.
- Phuong NH, Kreinovich V. Fuzzy logic and its applications in medicine. *Int J Med Informatics* 2001;62:165-73.
- JT Fuzzy Sets, Fuzzy Logic, and Fuzzy Systems: Selected Papers by Lotfi A. Zadeh. George JK, Bo Y, editors. River Edge, NJ, USA: World Scientific Publishing Co., Inc.; 1996.
- de Bruin, J. S., Adlassnig, K. P., Blacky, A., & Koller, W. (2016). Detecting borderline infection in an automated monitoring system for healthcare-associated infection using fuzzy logic. *Artificial intelligence in medicine*, 69, 33-41.
- Dumitrescu O, Dauwalder O, Lina G (2011) Present and future automation in bacteriology. *Clin Microbiol Infect* 17:649-650.
- Gansel, X., Mary, M., & Van Belkum, A. (2019). Semantic data interoperability, digital medicine, and e-health in infectious disease management: a review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 38(6), 1023-1034.
- WHO Antimicrobial resistance factsheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>. Accessed time: May 19, 2019.
- de Bruin JS, Seeling W, Schuh C. Data use and effectiveness in electronic surveillance of healthcare associated infections in the 21st century: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc* 2014;21(5):942-51.
- Fragidis LL, Chatzoglou PD (2017) Development of nationwide electronic health record (NEHR): an international survey. *Health Policy Technol* 6:124-133.
- OECD (2017) *New health technologies*. Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris
- ensen PB, Jensen LJ, Brunak S (2012) Mining electronic health records: towards better research applications and clinical care. *Nat Rev Gen et* 13:395-405.
- Bietenbeck, A., Boeker, M., & Schulz, S. (2018). NPU, LOINC, and SNOMED CT: a comparison of terminologies for laboratory results reveals individual advantages and a lack of possibilities to encode interpretive comments. *LaboratoriumsMedizin*, 42(6), 267-275.
- Petersen UM, Dybkær R, Olesen H. Properties and units in the clinical laboratory sciences. Part XXIII. The NPU terminology, principles, and implementation: a user's guide (IUPAC Technical Report). *Pure Appl Chem* 2011;84:137-65.
- Joint Committee on Nomenclature P, Units of the I, Iupac, Pontet F, Petersen UM, Fuentes-Arderiu X, et al. Clinical laboratory sciences data transmission: the NPU coding system. *StudHealth Technol Inform* 2009;150:265-9.
- BIPM I, IPCC I, IUPAC I, ISO O. The international vocabulary of metrology - basic and general concepts and associated terms (VIM), 3rd ed. JCGM 200: 2012. JCGM (Joint Committee for Guides in Metrology). 2012.
- McDonald CJ, Huff SM, Suico JG, Hill G, Leavelle D, Aller R, et al. LOINC, a universal standard for identifying laboratory observations: a 5-year update. *Clin Chem* 2003;49:624-33.
- LOINC (2018) *Guide for using LOINC microbiology terms*. Regenstrief Institute,
- IHTSDO (2017) *SNOMED CT - starter guide*
- Bodenreider O, Stevens R (2006) Bio-ontologies: current trends and future directions. *Brief Bioinform* 7:256-274. <https://doi.org/10.1093/bib/bbl027>
- Schadow G, McDonald CJ, Suico JG, Fohring U, Tolxdorff T, Units of measure in clinical information systems. *J Am Med Inform Assoc* (1999) 6(2):151-162
- Schadow G, McDonald CJ (2017) *The Unified Code for Units of Measure*. <http://unitsofmeasure.org/ucum.html>. Accessed time: June 6th 2019
- Hastie T, Tibshirani R, Friedman JH. *The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction*. 2nd ed. New York: NY: Springer; 2009.
- Macesic, N., Polubriaginof, F., & Tatonetti, N. P. (2017). Machine learning: novel bioinformatics approaches for combating antimicrobial resistance. *Current opinion in infectious diseases*, 30(6), 511-517.
- Peseky MW, Hussain T, Wallace M, et al. Evaluation of machine learning and rules-based approaches for predicting antimicrobial resistance profiles in Gram-negative bacilli from whole genome sequence data. *Front Microbiol* 2016; 7:1887.
- Rishishwar L, Petit RA, Kraft CS, Jordan IK. Genome sequence-based discriminator for vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus. *J Bacteriol* 2014; 196:940-948.
- Drouin A, Gigue 're S, De 'raspe M, et al. Predictive computational phenotyping and bio-marker discovery using reference-free genome comparisons. *BMC Genomics* 2016; 17:754.
- Santerre JW, Davis JJ, Xia F, Stevens R. Machine learning for antimicrobial resistance. *arXiv.org* 2016; arXiv:1607.01224v1.
- Katuwal GJCR. Machine learning model interpretability for precision medicine. *arXiv.org* 2016.
- Lipton Z. *The myths of model interpretability*. arXiv.org 2016.