

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**



**ALZHEİMER HASTALIĞININ DERİN ÖĞRENME TEKNİĞİ İLE PET
GÖRÜNTÜLERİ ÜZERİNDEN TEŞHİSİ**

Esra SİVRİKAYA

**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ
ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS**

HAZİRAN 2022

ANTALYA

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**



**ALZHEİMER HASTALIĞININ DERİN ÖĞRENME TEKNİĞİ İLE PET
GÖRÜNTÜLERİ ÜZERİNDEN TEŞHİSİ**

Esra SİVRİKAYA

**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ
ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS**

HAZİRAN 2022

ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ALZHEİMER HASTALIĞININ DERİN ÖĞRENME TEKNİĞİ İLE PET
GÖRÜNTÜLERİ ÜZERİNDEN TEŞHİSİ

Esra SİVRİKAYA
BIYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ
ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS

Bu tez 27/06/2022 tarihinde jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet BOZKURT (Danışman)

Doç. Dr. Kerim Kürşat ÇEVİK

Dr. Öğr. Üyesi Aykut EKEN

ÖZET

ALZHEİMER HASTALIĞININ DERİN ÖĞRENME TEKNİĞİ İLE PET GÖRÜNTÜLERİ ÜZERİNDEN TEŞHİSİ

Esra SİVRİKAYA

Yüksek Lisans Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ahmet BOZKURT

Haziran 2022; 67 sayfa

Beyin hücrelerinde zamanla gelişen ölüme bağlı olarak hafıza kaybı, bunama (demans) ve bilişsel fonksiyonların azalması şeklinde gelişen tıbbi durum Alzheimer hastalığı (AH) olarak adlandırılır. Henüz tedavisi için herhangi bir ilaç bulunmuş olmasa da Alzheimer hastalığının nedeni, gelişim şeklinin anlaşılması ve çözüm yollarının geliştirilmesine yol açabilecek başarılı sonuçlar ortaya konulabilmektedir. AH'nin varlığı ve ilerleme düzeyine dair bilgilerin, beyin görüntüleri üzerinden geliştirilecek bir derin öğrenme mimarisi yardımıyla irdelenmesi teşhisteki doğruluğu artırabilir. AH'nin, hafif bilişsel bozukluğun veya beynin Floro-deoksi-glukoz (FDG)-PET'in nihai teşhisini öngören bir derin öğrenme algoritması geliştirmek, doğrulamak ve performansını radyolojik okuyucularla karşılaştırmak amacıyla bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmada ise derin öğrenme yardımıyla AH'nin FDG-PET görüntüleri üzerinden DenseNet121, InceptionV3, MobileNet, MobileNetV2, ResNet50, ResNet101, VGG16 ve Xception mimarileri ile transfer öğrenme tekniği uyarlanarak teşhisine çalışılmış ve beyin dokusunun hastalıktan etkilenme durumu irdelenmiştir. Çalışmanın bulguları incelendiğinde en yüksek eğitim doğruluğu, kesinliği, duyarlılığı ve F skorunu Xception (%99) ve DenseNet121 (%99) mimarileri vermiştir. Eğitimler sonucunda elde edilen test doğruluğu, kesinliği, duyarlılığı ve F1 skoruna bakıldığında Xception (%100) ve DenseNet121 (%100) mimarileri ön plana çıkmıştır. Kullanılan modeller arasında Xception, VGG16 ve ResNet101 modelleri en uzun eğitim ve testlerini vermiş, en kısa süreler ise MobileNet ve MobileNetV2 modelleri ile elde edilmiştir. Farklı veri setlerinin eğitimi sonucunda veri sayısı arttıkça model başarısının da arttığı görülmüştür. Çalışma, beyin PET görüntüleri üzerinden AH teşhisi konusunda transfer öğrenme mimarilerinin başarımını göstermiş ve eğitim sonuçlarına göre yüksek başarı gösteren mimarilerle MR görüntüleri üzerinde daha büyük veri setleri kullanılarak çalışılabileceğini düşündürmüştür.

ANAHTAR KELİMELER: Alzheimer Hastalığı (AH), FDG-PET Görüntüleme, Derin Öğrenme, Transfer Öğrenme

JÜRİ: Prof. Dr. Ahmet BOZKURT

Doç. Dr. Kerim Kürşat ÇEVİK

Dr. Öğr. Üyesi Aykut EKEN

ABSTRACT

DIAGNOSIS OF ALZHEIMER DISEASE FROM PET IMAGES BY DEEP LEARNING TECHNIQUE

Esra SİVRİKAYA

MSc Thesis in Biomedical Engineering

Supervisor: Prof. Dr. Ahmet BOZKURT

January 2022; 67 pages

The medical condition that develops in the form of memory loss, dementia (dementia) and decreased cognitive functions due to the death of brain cells over time is called Alzheimer's disease (AD). Although no drug has been found for its treatment yet, there are successful results that may lead to the understanding of its cause, development, and solutions. Examination of the information about the presence and progression of AD with the help of deep learning architectures through brain images can increase diagnostic accuracy. Some studies have been conducted to develop and validate deep learning algorithms to predict the final diagnosis of AD, mild cognitive impairment, or brain Fluoro-deoxy-glucose (FDG)-PET, and to compare its performance with that of radiological readers. In this study, with the help of deep learning, diagnosis of AD was attempted by adapting transfer learning technique and DenseNet121, InceptionV3, MobileNet, MobileNetV2, ResNet50, ResNet101, VGG16 and Xception architectures over FDG-PET images, and the condition of the brain tissue affected by the disease was investigated. When the findings of the study were examined, Xception (99%) and DenseNet121 (99%) architectures yielded the highest training accuracy, precision, sensitivity and F score. Considering the test accuracy, precision, sensitivity and F1 score obtained as a result of training, Xception (100%) and DenseNet121 (100%) architectures came to the fore. Among the models used, Xception, VGG16 and ResNet101 took the longest training and test durations, while MobileNet and MobileNetV2 models took the shortest time. As a result of training with different data sets, it was seen that the success of the model increased as the amount of data increased. The study showed the performance of transfer learning architectures in diagnosing AD over brain PET images and suggested that it can be studied using larger datasets on MR images with architectures that show high success according to the training results.

KEYWORDS: Alzheimer Disease (AD), FDG-PET Imaging, Deep Learning, Transfer Learning

COMMITTEE: Prof. Dr. Ahmet BOZKURT

Assoc. Prof. Dr. Kerim Kürşat ÇEVİK

Assist. Prof. Dr. Aykut EKEN

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgememiş, gece gündüz fark etmeksizin ilgilenen, yol gösteren, tez çalışmamı birlikte yürütme fırsatını bulduğum değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ahmet BOZKURT'a; yüksek lisans eğitimim boyunca değerli tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalanma imkânı bulduğum Akdeniz Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü hocalarıma; lisans ve yüksek lisans eğitimimde akademik bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum, jürimde yer alan değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Aykut EKEN ve Doç. Dr. Kerim Kürşat ÇEVİK'e; tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşlarım Bedia ŞAYIK, Soner ÇİVİLİBAL ve Merve KÖRDEMİR'e; destekleriyle her zaman yanımda olan başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme ve tez konumu seçmemde etkisi olan Alzheimer hastası dedem N. Osman SİVRİKAYA'ya teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
ÖNSÖZ	iii
AKADEMİK BEYAN	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Alzheimer Hastalığı.....	1
1.1.1. Alzheimer hastalığı ve semptomları	1
1.1.2. Alzheimer hastalığı evreleri.....	1
1.2. AH Tanı Teknikleri	2
1.3. Tezin Kapsamı ve Bölümleri.....	7
2. KAYNAK TARAMASI	9
3. MATERYAL VE METOT	17
3.1. PET Görüntüleme Yöntemi.....	17
3.1.1. PET çalışma prensibi ve radyofarmasötikler	18
3.2. Görüntü İşleme Teknikleri	18
3.2.1. Görüntü ön işleme.....	19
3.2.2. Segmentasyon	19
3.2.3. Özellik çıkarımı	20
3.2.4. Sınıflandırma	20
3.3. Makine Öğrenmesi	21
3.3.1. Denetimsiz öğrenme (unsupervised learning)	22
3.3.2. Denetimli öğrenme (supervised learning)	22
3.3.3. Yarı denetimli öğrenme (semi-supervised learning)	23
3.3.4. Pekiştirmeli öğrenme (reinforcement learning).....	23
3.4. Derin Öğrenme (DÖ).....	24
3.4.1. Evrişimli sinir ağları	26
3.4.2. Transfer öğrenme.....	31
3.4.3. Önceden eğitilmiş transfer öğrenme modeli yaklaşımı	32

3.5. Sınıflandırma Metrikleri.....	32
3.5.1. Sınıflandırma doğruluğu (accuracy)	33
3.5.2. Karışıklık matrisi (confusion matrix)	33
3.5.3. Kesinlik (precision) ve geri çağırma (recall)	34
3.5.4. Hassasiyet ve özgüllük	34
3.5.5. ROC eğrisi	34
3.5.6. AUC	35
3.5.7. F1 puanı	35
3.6. Hasta PET Görüntülerinin Toplanması ve Sınıflandırılması	36
3.7. Çalışmada Kullanılan Yazılımlar ve Kütüphaneler.....	36
3.7.1. Python	36
3.7.2. Scikit-learn.....	36
3.7.3. NumPy	37
3.7.4. Matplotlib	37
3.7.5. Pandas	37
3.7.6. TensorFlow	37
3.7.7. Keras	38
3.8. Veri Seti Oluşturma.....	38
3.9. Yapılan Denemeler	39
4. BULGULAR	41
4.1. Derin Öğrenme Mimarilerinin Eğitim ve Test Sonuçları.....	41
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR	58
7. KAYNAKLAR	60
ÖZGEÇMİŞ	

AKADEMİK BEYAN

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Alzheimer Hastalığının Derin Öğrenme Tekniğı ile PET Görüntüleri Üzerinden Teşhisi” adlı bu çalışmanın, akademik kurallar ve etik değerlere uygun olarak yazıldığını belirtir, bu tez çalışmasında bana ait olmayan tüm bilgilerin kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

27/06/2022

Esra SİVRİKAYA



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

.	: ondalık ayırıcı
F1	: kesinlik ve duyarlılık değerlerinin harmonik ortalamasını gösteren skor
β	: beta
cm	: santimetre
mm	: milimetre
keV	: kiloelektron volt
N	: çift örnek sayısı
X	: kümenin eleman sayısı
x	: küme elemanı
xN	: küme elemanı
y	: küme elemanı
y_i	: i 'inci örneğin gerçek etiketi
$\hat{y}_i$	: i 'inci örneğin tahmin edilen etiketi
yN	: küme elemanı
z_1	: birinci çıkış katmanı
z_2	: ikinci çıkış katmanı
Σ	: toplam sembolü
11C	: Karbon 11
15O	: Oksijen 15
18F	: Flor 18
13N	: Azot 13
68Ga	: Galyum 68

Kısaltmalar

ADNI	: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (Alzheimer Hastalığı Nörogörüntüleme Girişimi)
AD (AH)	: Alzheimer Disease (Alzheimer Hastalığı)
AI (YZ)	: Artificial Intelligence (Yapay Zekâ)
ANN (YSA)	: Artificial Neural Network (Yapay Sinir Ağı)
AUC	: Area Under the Curve (Eğri Altında Kalan Alan)
BGRU	: Bidirectional Gated Recurrent Unit (Çift Yönlü Kapılı Tekrarlayan Birim)
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BP	: Back Propagation (Geri Yayılım)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
c-HBB	: 18 Ay İçinde AH'ye Dönüşen Hafif Bilişsel Bozukluk
CNN (ESA)	: Convolutional Neural Network (Evrişimsel Sinir Ağı)
CSF	: Cerebrospinal Fluid (Beyin Omurilik Sıvısı)
CPU	: Central Processing Unit (Merkezi İşlem Birimi)
DBM	: Deep Boltzmann Machine (Derin Boltzmann Makineleri)
DNN (DSA)	: Deep Neural Network (Derin Sinir Ağı)
DÖ	: Derin Öğrenme
DPA	: Derin Polinom Ağları
FDG	: Florodeoksiglukoz
fMRG	: fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
FN	: Yanlış Negatif
FP	: Yanlış Pozitif
FPR (YPO)	: False Positive Rate (Yanlış Pozitif Oranı)

Grad-CAM	: Gradient-weighted Class Activation Mapping (Gradyan-ağırlıklı Sınıf Etkinleştirme Eşlemesi)
GPU	: Graphics Processing Unit (Grafik İşlem Birimi)
ILSVRC	: ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge (ImageNet Büyük Ölçekli Görsel Tanıma Yarışması)
HBB	: Hafif Bilişsel Bozukluk
LIBSVM	: Library Support Vector Machine (Destek Vektör Makineleri Kütüphanesi)
MDNN	: Multimodal Deep Neural Network (Çok Ölçekli Derin Sinir Ağı)
MM-YDPA	: Multimodal Yığılanmış Derin Polinom Ağları
MKS	: Markov Karar Süreci
MLP	: Multi Layer Perceptron (Çok Katmanlı Algılayıcı)
MR	: Manyetik Rezonans
MÖ	: Makine Öğrenmesi
NIPS	: Nöral Bilgi İşleme Sistemleri
NK	: Normal Kontrol
LC	: Linear Classifier (Doğrusal Sınıflandırıcı)
PCA	: Principal Component Analysis (Temel Bileşen Analizi)
PET	: Pozitron Emission Tomography (Pozitron Emisyon Tomografi)
pHBB	: Progresif Hafif Bilişsel Bozukluk
PPCA	: Probabilistic Principal Component Analysis (Olasılık Temel Bileşen Analizi)
ReLU	: Rectified Linear Unit (Doğrultulmuş Doğrusal Birim)
RNN (TSA)	: Recurrent Neural Network (Tekrarlayan Sinir Ağları)
ROC	: Receiver Operating Characteristic (Alıcı İşletim Karakteristiği)
ROI	: Region of interest (İlgi bölgesi)

s-HBB	:18 Ay İçinde AH'ye Dnřmeyen Hafif Bilişsel Bozukluk
SAE	: Sparse Autoencoder (Seyrek Otomatik Kodlayıcı)
SPECT	: Single-Photon Emission Computed Tomography (Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi)
SPM	: Statistical Parametric Mapping (İřtatistiksel Parametrik Hesaplama)
SUVR	: Standardized Uptake Value Ratio (Standartlaştırılmış Alım Değeri Oranı)
SVM	: Support Vector Machine (Destek Vektör Makinesi)
TN	: Gerçek Negatif
TPR (DPO)	: True Positive Rate (Doğru Pozitif Oranı)
TP	: Gerçek Pozitif
TPU	: Tensor Processing Unit (Tensör İşleme Birimi)
YDPA	: Yığınlanmış Derin Polinom Ağları
2B	: İki Boyutlu
3B	: Üç Boyutlu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. (a) AH bakımından sağlıklı bireylerin ve (b) AH hastalarının beyin görüntüleri	2
Şekil 1.2. Normal beyin ve AH'li beyin arasındaki farklar	3
Şekil 1.3. Beynin (a) BT, (b) MR ve (c) PET ile alınmış kesitsel görüntüleri	3
Şekil 1.4. Bir erkek hastanın (a) artan, (b) orta ve (c) şiddetli temporal lob atrofi BT görüntüleri	4
Şekil 1.5. T1 ağırlıklı MR görüntüsünün (a) kontrol, (b) HBB ve (c) AH gruplarında koronal görünümü	5
Şekil 1.6. (a) Yaşlı kontrol grubunda (sarı) ve AH hastalarında (kırmızı) tüm beyin aktivasyon alanları, (b) yaşlı kontrollerde (sarı) ve AH hastalarında (kırmızı) medial temporal aktivasyon alanları	5
Şekil 1.7. (a) Kontrol ve (b) AH gruplarının SPECT taramaları	6
Şekil 1.8. (a) Kontrol ve (b) AH katılımcılarının FDG-PET ve PIB-PET taramaları	7
Şekil 3.1. PET tekniğinin çalışma prensibi	17
Şekil 3.2. (a) İlk kontur; (b) ara kontur (ilk çevre çizgisi); (c) son kontur	20
Şekil 3.3. Denetimsiz öğrenme iş akışı	22
Şekil 3.4. Denetimli öğrenme iş akışı	23
Şekil 3.5. Biyolojik sinir ağlarının birbirine bağlanması	24
Şekil 3.6. Yapay sinir ağları (YSA)	25
Şekil 3.7. Basit bir Evrişimli Sinir Ağları (ESA) yapısı	26
Şekil 3.8. Çeşitli aktivasyon fonksiyonları	27
Şekil 3.9. 2*2 filtre ile yapılan maksimum havuzlama işlemi	28
Şekil 3.10. Medikal görüntünün ESA ile sınıflandırılması	29
Şekil 3.11. AlexNet mimarisinin şematik gösterimi	30
Şekil 3.12. Orijinal Inception modülü	30
Şekil 3.13. Makine öğrenmesi süreçleri, (a) Geleneksel öğrenme, (b) transfer öğrenme	32
Şekil 3.14. İkili sınıflandırma problemi için karışıklık matrisi	33
Şekil 3.15. ROC eğrisi	35
Şekil 3.16. ROC eğrisi altındaki alan, AUC'yi gösterir	35
Şekil 3.17. DİCOM formatından PNG formatına dönüştürülmüş (a) Alzheimer hastasına; (b) AH bakımından sağlıklı kontrol grubundaki bireye ait PET görüntüleri	39
Şekil 4.1. A veri seti ile eğitilmiş DenseNet121 (—), InceptionV3 (—), MobileNet (—), MobileNetV2 (—), ResNet50 (—), ResNet101 (—), VGG16 (—) ve Xception (—) derin öğrenme modellerinin (a) doğruluk ve (b) kayıp grafikleri	41
Şekil 4.2. B veri seti ile eğitilmiş DenseNet121 (—), InceptionV3 (—), MobileNet (—), MobileNetV2 (—), ResNet50 (—), ResNet101 (—), VGG16 (—) ve Xception (—) derin öğrenme modellerinin (a) doğruluk ve (b) kayıp grafikleri	42

Şekil 4.3. C veri seti ile eğitilmiş DenseNet121 (—), InceptionV3 (—), MobileNet (—), MobileNetV2 (—), ResNet50 (—), ResNet101 (—), VGG16 (—) ve Xception (—) derin öğrenme modellerinin (a) doğruluk ve (b) kayıp grafikleri.....	42
Şekil 4.4. D veri seti ile eğitilmiş DenseNet121 (—), InceptionV3 (—), MobileNet (—), MobileNetV2 (—), ResNet50 (—), ResNet101 (—), VGG16 (—) ve Xception (—) derin öğrenme modellerinin (a) doğruluk ve (b) kayıp grafikleri.....	43
Şekil 4.5. DenseNet121 mimarisi için A, B, C ve D veri setlerinin (a) eğitim ve (b) test veri sonuçları ile elde edilen karmaşıklık matrisleri.....	44
Şekil 4.6. InceptionV3 mimarisi için A, B, C ve D veri setlerinin (a) eğitim ve (b) test veri sonuçları ile elde edilen karmaşıklık matrisleri.....	45
Şekil 4.7. MobileNet mimarisi için A, B, C ve D veri setlerinin (a) eğitim ve (b) test veri sonuçları ile elde edilen karmaşıklık matrisleri.....	46
Şekil 4.8. MobileNetV2 mimarisi için A, B, C ve D veri setlerinin (a) eğitim ve (b) test veri sonuçları ile elde edilen karmaşıklık matrisleri.....	47
Şekil 4.9. ResNet50 mimarisi için A, B, C ve D veri setlerinin (a) eğitim ve (b) test veri sonuçları ile elde edilen karmaşıklık matrisleri.....	48
Şekil 4.10. ResNet101 mimarisi için A, B, C ve D veri setlerinin (a) eğitim ve (b) test veri sonuçları ile elde edilen karmaşıklık matrisleri.....	49
Şekil 4.11. VGG16 mimarisi için A, B, C ve D veri setlerinin (a) eğitim ve (b) test veri sonuçları ile elde edilen karmaşıklık matrisleri.....	50
Şekil 4.12. Xception mimarisi için A, B, C ve D veri setlerinin (a) eğitim ve (b) test veri sonuçları ile elde edilen karmaşıklık matrisleri.....	51

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. AH ve NK gruplarının veri setlerindeki dağılımı	40
Çizelge 3.2. Derin öğrenme modellerinin hiperparametre ve değerleri.....	40
Çizelge 4.1. A veri seti için derin öğrenme mimarilerinin başarı oranları (E: eğitim; T: test)	52
Çizelge 4.2. B veri seti için derin öğrenme mimarilerinin başarı oranları (E: eğitim; T: test)	53
Çizelge 4.3. C veri seti için derin öğrenme mimarilerinin başarı oranları (E: eğitim; T: test)	53
Çizelge 4.4. D veri seti için derin öğrenme mimarilerinin başarı oranları (E: eğitim; T: test)	53



1. GİRİŞ

1.1. Alzheimer Hastalığı

1.1.1. Alzheimer hastalığı ve semptomları

Beyin küçülmesi, beyin hücrelerinin ölümü ve nörolojik bozukluklara neden olan Alzheimer hastalığı (AH), beyin hücrelerinde zamanla gelişen ölüme bağlı olarak hafıza kaybı, bunama (demans) ve bilişsel fonksiyonlarda azalma şeklinde gelişen tıbbi bir durumdur (Xu ve Qiu 2018). AH, dünya çapında en yaygın görülen demans türü olup bunamanın en önde gelen nedenidir. Özellikle hafıza kaybı başta olmak üzere bilişsel işlevde başlayan fonksiyonel eksiklikler ve davranış değişikliklerini içeren ilerleyici bir bozukluktur. AH olan bir kişinin beyinde çok fazla moleküler ve hücrel değişiklik meydana geldiği bilinmektedir (Terry ve Masliah 1994). Bu değişikliklerden hangilerinin AH'ye neden olabileceğini ve hangilerinin hastalığın bir sonucu olarak gözlemlendiğini belirlemek üzere araştırmalar devam etmektedir. AH patolojisinin beyinde orta yaşlarda birikmeye başladığına dair kanıtlar artmasına rağmen, ilk klinik bulgular genellikle 65 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır (Villemagne vd. 2013).

Nörodejeneratif bir hastalık olan AH'nin bilişsel semptomları, yaygın olarak kısa süreli bellekte gelişen eksiklikler ile yürütücü ve görsel-uzamsal fonksiyon bozukluğunu içerir. Bilişsel testlerle birlikte klinik değerlendirme, AH'nin teşhisi ve evrenmesi için kritik olmaya devam etmektedir. Amiloid görüntüleme ve genetikteki son gelişmeler, AH'nin erken ve presemptomatik teşhisini ve diğer nörodejeneratif hastalıklardan ayırt edilmesini kolaylaştırmak için umut vermektedir (Castellani vd. 2008).

AH'nin sebep olduğu değişiklikler tipik olarak beyin öğrenmeyi etkileyen bölümünde başlar. Yeni öğrenilen bilgileri hatırlamakta güçlük çekmek AH'nin sıklıkla rastlanan erken belirtilerindendir. Beyinde AH ilerledikçe, depresyon, sosyal çekilme, başkalarına güvensizlik, sinirlilik ve saldırganlık gibi giderek daha şiddetli hale gelen semptomlara yol açar. Hastalığın şiddetli demans evresinde ise daha ciddi bir hafıza kaybı, yutma, konuşma ve yürüme zorluğu gibi yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyecek semptomlar görülmektedir.

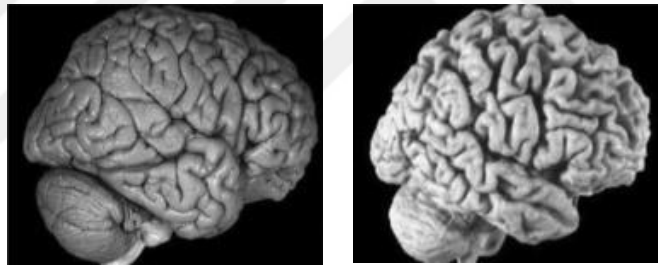
1.1.2. Alzheimer hastalığı evreleri

AH, fiziksel ve bilişsel işlevlerin bozulmasına bağlı olarak, üç aşamada ele alınır (Jiang vd. 2018) (Şekil 1.1).

- **Klinik öncesi aşama**, hastalığın erken patolojik başlangıcında gerçekleşir ve hiçbir önemli klinik belirti gözlenmez (Yang ve Liu 2020). Bu aşama yıllarca sürebilmektedir ve genellikle klinik araştırma ortamlarında belirlenebilir. Herhangi bir değişiklik fark edilmeyecek olsa da, yeni görüntüleme teknolojileri artık AH'nin ayırt edici özelliği olan β -amiloid adı verilen bir proteinin birikimlerini belirleyebilmektedir (Almkvist 1996). Bu erken birikimleri belirleme yeteneği, özellikle klinik deneyler için ve gelecekte AH için yeni tedaviler geliştirilmesinde önemli olabilir. AH için ek biyo-belirteçler, tipik olarak semptomlar ortaya çıktıktan sonra AH'nin teşhisini desteklemek için kullanılabilir. Genetik testler, özellikle erken başlangıçlı AH olmak üzere, AH riskinin yüksek olup olmadığını da söyleyebilir.

Yeni görüntüleme tekniklerinde olduğu gibi, Alzheimer hastalığı için yeni tedaviler geliştirildikçe biyo-belirteçler ve genetik testler daha önemli hale gelmektedir.

- **Hafif bilişsel bozukluk (HBB)**, AH ile normal yaşlanma arasında olan erken AH'nin bir durumudur ve genellikle normal yaşlanmanın semptomları ile karıştırıldığı için yanlış teşhis edilebilmektedir. Bununla birlikte, HBB yüksek olasılıkla birkaç yıl içerisinde AH'ye dönüşebilmektedir. İlaç tedavisi ve psikoterapi, HBB'nin ilerlemesini etkili bir şekilde yavaşlatabilir ve hastaların yaşam kalitesini arttırabilir. Bu sebeple HBB'nin doğru ve erken teşhisi, AH'nin ilerlemesinde önemli bir etkiye sahiptir. HBB kişilerin hafızalarında ve düşünme yeteneklerinde henüz iş ve insan ilişkilerini etkileyecek düzeyde olmayan hafif değişiklikler meydana gelir. HBB olan herkes AH'ye sahip değildir. HBB genellikle bir uzmanın semptomları incelemesine ve profesyonel yargıya dayanarak teşhis edilir. Klinik öncesi Alzheimer hastalığını teşhis etmek için kullanılan prosedürler HBB teşhisi için de yardımcı olmaktadır.
- **Demans aşaması**, hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç aşamadan oluşmaktadır. Hafif demans aşamasında, hastanın günlük işleyişi etkileyen hafıza ve düşünme ile ilgili önemli sorunlar yaşadığı ailesi ve uzmanlar tarafından anlaşıldığında teşhis edilir. Orta demans aşamasında derinleşen kafa karışıklığı, zayıf muhakeme ve unutkanlık daha yoğun yaşanır. Hasta günlük aktiviteler ve kişisel bakım konusunda daha fazla yardıma ihtiyaç duymaya başlar. Şiddetli demans olarak adlandırılan hastalığın geç evresinde ise, zihinsel işlev azalmaya devam eder ve hastalığın hareket ve fiziksel yetenekler üzerinde artan olumsuz etkileri gözlenir (Almkvist 1996).



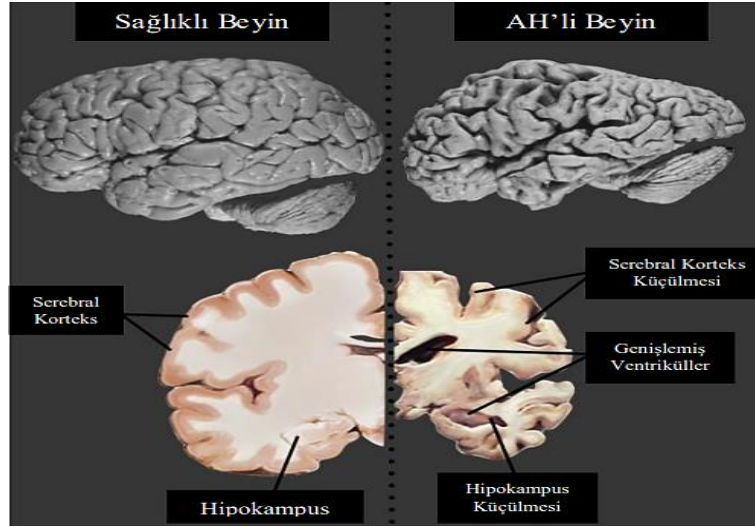
(a)

(b)

Şekil 1.1. (a) AH bakımından sağlıklı bireylerin ve **(b)** AH hastalarının beyin görüntüleri (Yang ve Liu 2020)

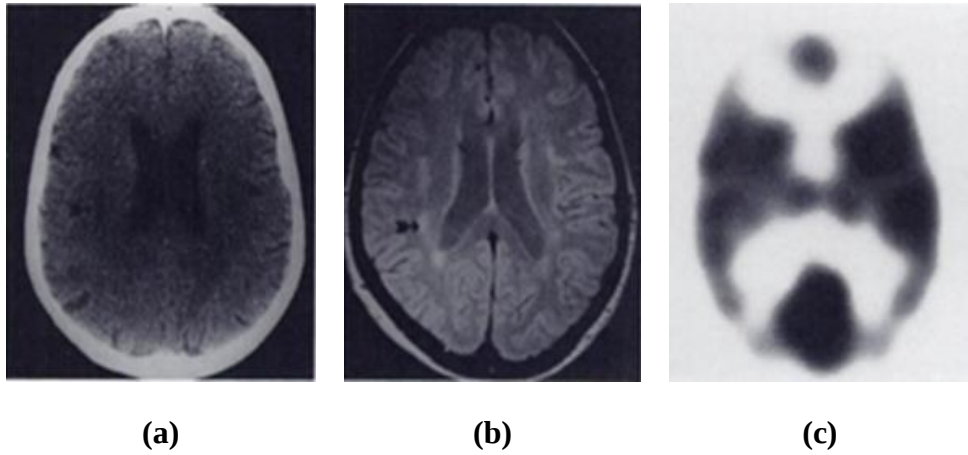
1.2. AH Tanı Teknikleri

Sağlıklı beyin ile AH'li beynin kesitsel görüntüsü karşılaştırıldığında AH'li beyinde serebral korteks küçülmesi, hipokampus küçülmesi ve ventrikül genişlemesi gibi değişiklikler gözlenmektedir (Şekil 1.2). İlk başta, Alzheimer hastalığı tipik olarak nöronlar, entorhinal korteks ve hipokampus dahil olmak üzere beynin hafızayla ilgili bölümlerindeki bağlantılarını yok eder (Leon vd. 1995). Daha sonra serebral kortekste dil, akıl yürütme ve sosyal davranıştan sorumlu alanları etkileyerek beynin diğer birçok bölgesinde hasar oluşturur.



Şekil 1.2. Normal beyin ve AH'li beyin arasındaki farklar (Anonim 1)

AH teşhisi temelde klinik belirtilere, hastalık geçmişi, psikolojik testlere ve birtakım ek bilgilere dayanmaktadır (Tokuchi vd. 2016). Nörogörüntülemenin iyileştirilmesi, AH hastası olduğundan şüphelenilen kişilerin değerlendirilmesinde hayati bir öneme sahiptir. AH'nin beyinde sebep olduğu değişiklikler, MR, BT, SPECT, PET ve fonksiyonel MR gibi farklı tıbbi görüntüleme yöntemleri (Şekil 1.3) ile gözlemlenmektedir (Johnson vd. 2012). Yapılan araştırmalar, 18F-Floro-deoksi-glukoz (18F-FDG) ile alınan PET görüntülerinin beyinde AH ile ilişkili anatomik ve sinirsel değişiklikleri anlamaya yardımcı olacak güçlü bir araç olduğunu kanıtlamış ve bu tekniği klinik ve bilgisayar destekli AH tanısında en yaygın kullanılan görüntüleme biyo-belirteçlerinden biri haline getirmiştir (Silverman vd. 2008).

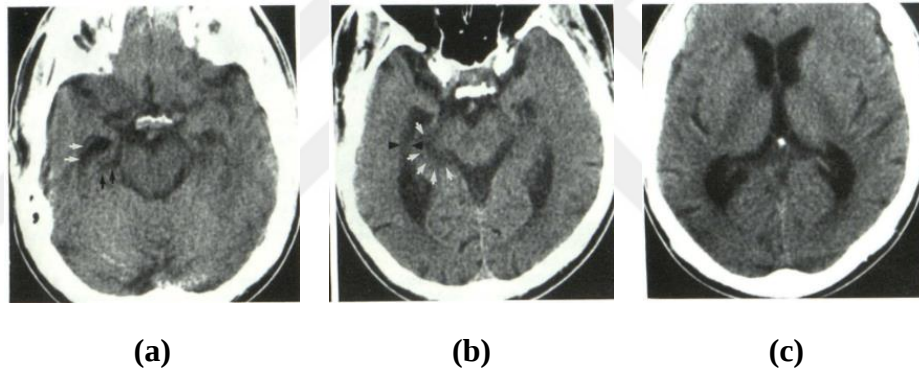


Şekil 1.3. Beynin (a) BT, (b) MR ve (c) PET ile alınmış kesitsel görüntüleri (Fazekas vd. 1989)

Tıbbi görüntüleme teknikleri, AH'ye tanı koymada önemli bir rol oynamaktadır. Başlangıçta Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve ardından Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), tanısıl amaçlı olarak radyoloji kliniklerinde kullanılmıştır (Johnson vd. 2012). Sonrasında, floro-deoksi-D-glukoz (FDG) ve Pittsburgh Bileşik-B (PiB) gibi amiloid

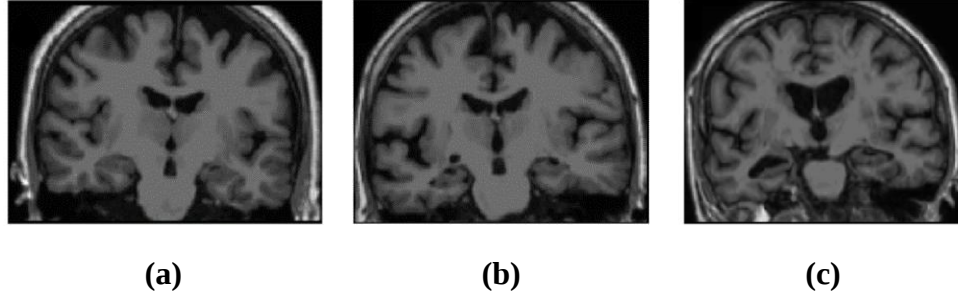
izleyiciler ile serebral metabolizmanın özellikleri fonksiyonel MRG, Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) gibi görüntüleme yöntemleri de klinik uygulamaya dahil olmuştur (Johnson vd. 2012). AH tanısı ile ilişkili bu görüntüleme tekniklerinin kısa bir değerlendirmesi aşağıda verilmiştir.

- **Bilgisayarlı tomografi (BT):** BT tarama, bir X-ışını hüzmesinin hastanın incelenen bölgesine yönlendirildiği ve hasta vücudunun etrafında hızla döndürülerek, bilgisayar tarafından işlenen sinyallere dönüştürüldüğü bilgisayarlı bir X-ışını görüntüleme prosedürüdür. Vücudun tomografik görüntüler adı verilen ve geleneksel röntgenlerden daha ayrıntılı bilgi içeren kesitsel görüntüleri/dilimleri oluşturulur (Ginat ve Gupta 2014). BT tarama, AH'nin erken teşhisi için standart bir teknik olarak, ayrıca kortikal sulkusun genişlemesi ve ventriküllerin boyutunun artmasıyla birlikte yaygınlaşan serebral atrofiyi de ortaya çıkarmada kullanılmaktadır (Scheltens 2009). İyonlaştırıcı radyasyon kullanılan ve kesitsel görüntüler sunan bu tekniğin temel avantajları, bir tümörün veya beyinde ve çevresinde normal basınçlı sıvı birikmesi durumunun demanstan ayırıcı tanısına yardımcı olabilmesidir. Kaynakları kısıtlı ülkelerde, MR'den daha ucuz, daha hızlı ve daha yaygın olarak kullanılabilirliği olması dışında, AH'nin erken teşhisinde yukarıda belirtilenler dışında BT'nin herhangi bir ilave rolü yoktur (Şekil 1.4).



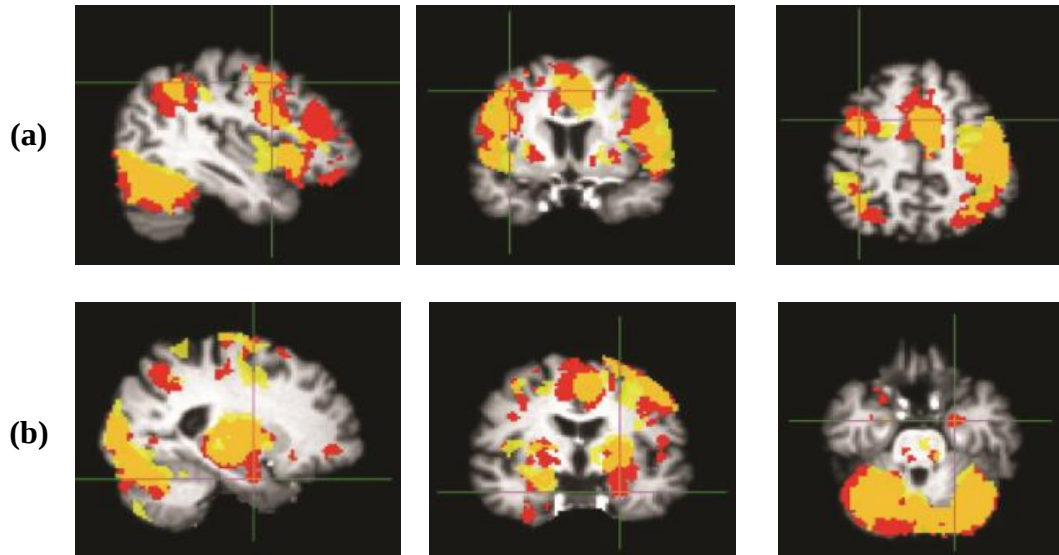
Şekil 1.4. Bir erkek hastanın (a) artan, (b) orta ve (c) şiddetli temporal lob atrofi BT görüntüleri (George vd. 1990)

- **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):** MRG, son derece güçlü mıknatıslarla birlikte radyo frekans dalgalarını kullanarak vücut görüntüleri oluşturan non-invaziv bir tekniktir. Diğer birçok görüntüleme prosedüründe kullanılan radyasyon yerine hidrojen atomlarının manyetik özelliklerine dayanır (Storey 2006). MR taramaları, beyin yapılarının ve bölgelerinin küçülmesi gibi anormal değişikliklerin var olup olmadığının görüntülerini sağlar (Johnson vd. 2012). Küçülme kanıtı, AH veya başka bir nörodejeneratif demans teşhisini destekleyebilir, ancak kesin teşhis göstermez. Araştırmacılar, beyin yapısı, kimyası, kan akışı ve işlevi ile farklı beyin bölgelerinin boyutlarının görüntülerini elde etmek için MR taramalarını kullanmaktadır (Şekil 1.5). Ayrıca MR, beyindeki inme veya kanama gibi vasküler bir hasarın değişikliklere katkıda bulunabilecek ayrıntılı bir görüntüsünü de sağlayabilmektedir. Tekrarlanan taramalar ile de beynin zaman içinde nasıl değiştiği gösterilebilmektedir.



Şekil 1.5. T1 ağırlıklı MR görüntüsünün (a) kontrol, (b) HBB ve (c) AH gruplarında koronal görünümü (Bailly vd. 2015)

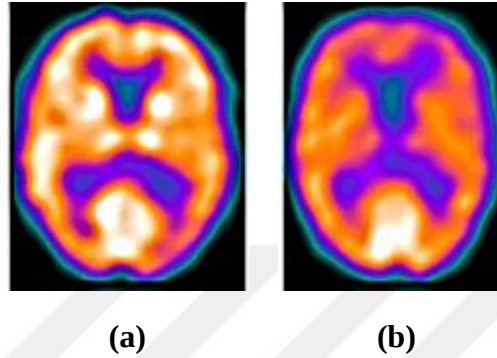
- **Fonksiyonel MR (fMR):** fMR taramaları, MR taramalarıyla aynı temel ilkeleri kullanır. Ancak MR, vücudun anatomik yapısını tararken, fMR görüntüsü metabolik işlevini tarar. Böylece, MR taramaları, anatomik yapının üç boyutlu görüntülerini sunarken (Şekil 1.6), fMR taramaları ise bu anatomik yapılar içindeki metabolik aktivitenin görüntülerini sağlar (Weiskopf vd. 2007). AH hastasının tedavisini izlemek için ve demans hastalarında fonksiyonel anormallikleri karakterize etmek için kullanışlı ve invazif olmayan bir nörogörüntüleme yöntemidir (Fleisher vd. 2005). Bu teknik, yüksek uzaysal ve zamansal çözünürlüğe sahiptir. fMR çalışmalarının dinlenme ve aktivasyon durumu, sağlıklı kontrollere kıyasla, AH hastalarının hipokampusta, alt paryetal loblarda ve singulat kortekste daha az aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. fMR'deki son gelişmeler, nörodejeneratif bozukluğun erken evrelerinde bilişsel davranışsal işlevler için nöral substratın belirlenmesine yardımcı olmuş ve bunları nöroanatomik ağ ile ilişkilendirmiştir.



Şekil 1.6. (a) Yaşlı kontrol grubunda (sarı) ve AH hastalarında (kırmızı) tüm beyin aktivasyon alanları, (b) yaşlı kontrollerde (sarı) ve AH hastalarında (kırmızı) medial temporal aktivasyon alanları (Kivistö vd. 2014)

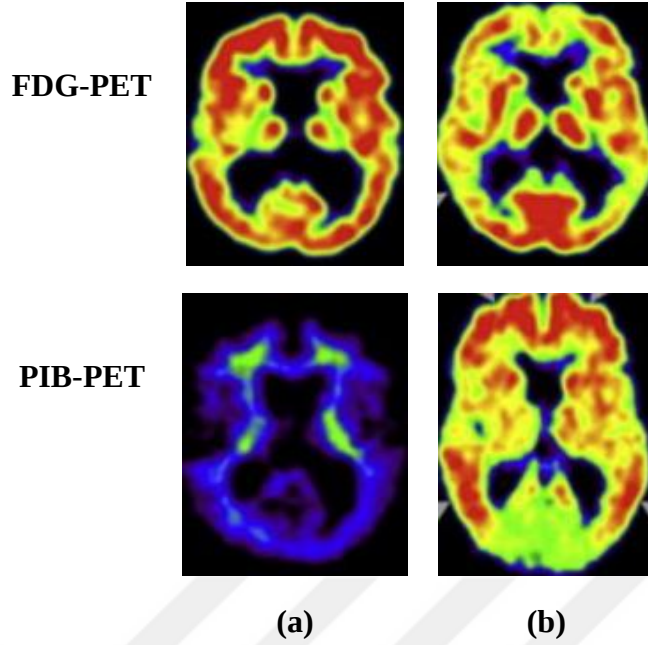
- **Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (SPECT):** Gama ışını yayan bir radyonüklid ile etiketlenmiş bir ilacın vücuttaki üç boyutlu dağılım haritasını

oluşturmayı hedefleyen kesitsel bir görüntüleme tekniğidir. Radyonüklid konsantrasyonlarının dağılımı, hasta etrafında birçok farklı açılardan toplanan bir dizi projeksiyon görüntüsünden elde edilir. Beyin SPECT görüntüleme, nükleer tıpta önemli bir teşhis ve araştırma aracı haline gelmiştir (Ott vd. 1996). AH gibi nörodejeneratif hastalıklarda tanısal bir araç olarak beyin görüntülemenin kullanımı kapsamlı bir şekilde tartışılmıştır. Birçok çalışma, AH ve diğer demans tipi hastalıklar açısından nükleer görüntülemenin öngörücü yeteneklerini incelemiştir (Şekil 1.7) (Salas-Gonzalez vd. 2009).



Şekil 1.7. (a) Kontrol ve (b) AH gruplarının SPECT taramaları (O'Brien vd. 2014)

- **Pozitron Emisyon Tomografisi (PET):** Beynin fonksiyonel değişikliklerini araştırmak için kullanılan bir moleküler görüntüleme tekniğidir. Bir hastanın beyinde moleküler ve hücresel düzeyde olup bitenlerin üç boyutlu görüntülerinin elde edilmesini hedefler (Nordberg 2004). Çalışmalar, PET'in AH'yi teşhis etmede ve onu diğer demanslardan ayırt etmede başarılı olduğunu ileri sürmüştür (Mosconi 2005). PET ile bölgesel serebral metabolizma çalışmaları, demansın erken teşhisinde ve klinik öncesi tespitinde metabolik bir belirteç olarak genellikle 18F-fluoro-deoksi-glikozu (FDG) kullanır. Demansın nedenlerini belirlemek ve ayırıcı tanıya sahip olmanın yanı sıra, HBB'li hastalarda AH'ye dönüşümü tahmin etmek için de bu teknikten faydalanılmaktadır. FDG-PET incelemelerinde, normal yaşlılara kıyasla AH hastalarında beyin glikoz tüketim oranında ciddi düşüşler görülmüştür. FDG-PET çalışmaları, ilerlemiş AH hastalarının beyinlerinin paryetal-temporal lob, arka singulat korteksleri ve frontal bölgelerinde bölgesel metabolik azalmalar gösterdiğini bildirmektedir (Şekil 1.8). Neokortikal disfonksiyonlarla ilişkili metabolik değişimin, atrofi ortaya çıkmadan önce FDG-PET tarafından tespit edilebileceği varsayılmıştır. FDG-PET klinik semptomlarla daha yakın ilişki sağlamakta ancak preklinik evrede daha az duyarlılık göstermektedir. PIB-PET görüntüleme, AH'nin ilerlemesindeki erken değişiklikleri tespit etmede FDG-PET görüntülemesine göre bilişsel test ve hipokampal atrofi ölçümleriyle korelasyonu göz önüne alındığında daha yetenekli görünmektedir. AH'de, FDG-PET görüntüleme teknikleri genellikle hafıza, öğrenme ve problem çözmede önemli olan beyin bölgelerinde glikoz kullanımının azaldığını göstermiştir (Varghese vd. 2013).



Şekil 1.8. (a) Kontrol ve (b) AH katılımcılarının FDG-PET ve PIB-PET taramaları (Cohen ve Klunk 2014)

1.3. Tezin Kapsamı ve Bölümleri

BT, MR, ultrason, PET ve SPECT görüntüleri üzerinden farklı hastalıklara tanı koymada karşılaşılan sorunları gidermek üzere yapay zekâ teknikleri ve özellikle derin öğrenme algoritmaları son yıllarda oldukça yaygın yöntemler olarak göze çarpmaktadır (Varghese vd. 2013). Yapay zekâ, değişkenler arasındaki ilişkilerin bilinmediği veya karmaşık olduğu doğrusal olmayan sistemleri modelleyebilmesi sebebiyle yaygın kullanılan temelde istatistiksel bir araçtır. Yapay zekânın en önemli klinik uygulamalarından birisi tanısal görüntüleme olup çok çeşitli klinik koşulların saptanmasını ve ölçülmesini kolaylaştırma fırsatları sunar (Oren vd. 2020). Yapay zekânın alt kolu olan derin öğrenme ise daha karmaşık problemlere çözüm bulabilen ve özellikle görüntü işleme alanında başarılı sonuçlar veren bir tekniktir.

Derin öğrenme yaklaşımının PET görüntüleri ile bazı hastalıklarda tanısal amaçlı olarak kullanıldığı farklı çalışmalar literatürde mevcuttur (Cheng ve Liu 2017; Singh vd. 2017). Bu çalışmada, bir yapay zekâ/derin öğrenme modeli geliştirilerek beyin PET görüntüleri üzerinden AH'ye ait ayırt edici özelliklerin/öz niteliklerin çıkarılması, derin öğrenme yaklaşımının AH hakkında bilgi elde etmedeki avantajlarının araştırılması ve hastalığın görüntüler üzerinden uzman görüşünü destekleyecek şekilde teşhis edilebilmesi amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında, henüz tedavisi tam olarak bulunmayan nörodejeneratif bir hastalık olarak bilinen AH'nin varlığı ve ilerleme düzeyine dair bilgiler, 18F-FDG-PET görüntüleri yardımıyla irdelenmiştir. Geliştirilen bir derin öğrenme modeli ile düşük ve yüksek seviyeli öz nitelikler belirlenmiş ve öğrenilen bu özellikler yeni beyin görüntülerinin doğru şekilde sınıflandırılmasında kullanılarak bilgisayar destekli AH teşhisi sağlanmıştır. Böylece AH bakımından sağlıklı bireylerin durumu ve AH bulunan bireylerde hastalığın ilerleme düzeyleri hakkında doğru teşhis yapılmasına olanak sağlamıştır. Derin öğrenme modelinin eğitiminde ve eğitimin

doğrulanmasında kullanılan görüntü veri seti ilk önce Alzheimer Hastalığı Nörogörüntüleme Girişimi (ADNI) veri tabanından (Weiner vd. 2010) ve daha sonra çalışma kapsamında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastane Arşivinden retrospektif olarak elde edilen klinik hasta verilerinden alınmıştır.

Bu çalışmada geliştirilen derin öğrenme mimarisine uyarlanan transfer öğrenme tekniği ile derin öğrenme modelinin performansının güçlendirilmesi ve modelin başarısının artırılması hedeflenmiştir. Çalışmanın derin öğrenme gibi tıbbi görüntülerin anlamlandırılmasında yaygın kullanılan bir yöntemi PET görüntüleri gibi Alzheimer hastalığının teşhisinde sıklıkla başvurulmuş tanısal bir araca uygulanacak olması bu çalışmayı literatürdeki diğer çalışmalardan farklılaştıran özgün niteliklerindendir. Bu çalışma ile geliştirilen derin öğrenme modelinin AH'ye doğru teşhis koymada hekimlere fayda sağlaması beklenmektedir. Aynı zamanda çalışmadan elde edilen bulgular bu alanda yapılacak olan diğer çalışmalara katkıda bulunabilecektir.

Bu tez çalışmasının birinci bölümünde, Alzheimer hastalığı ve tanı yöntemleri, 18F-FDG-PET görüntüleme, yapay zekâ/derin öğrenme ve transfer öğrenme hakkında genel bilgiler verilmiştir. İkinci bölümde, medikal görüntüler ile Alzheimer hastalığının teşhisi ilgili kaynak taraması yapılarak literatürdeki bazı çalışmalar ele alınmıştır. Üçüncü bölümde, çalışma gerçekleştirilirken başvurulmuş görüntüleme, görüntü iyileştirme, özellik çıkarımı, sınıflandırma gibi yöntemler ve kullanılan materyaller hakkında detaylı bilgiler verilmiştir. Dördüncü bölümde, çalışma sonucunda elde edilen sonuçlar sunulmuştur. Beşinci bölümde ise yapılan çalışmadan elde edilen sonuçlar ile literatürde mevcut olan benzer çalışmaların sonuçları karşılaştırılmış ve bu çalışmadan elde edilmiş sonuçların literatüre sağlayacağı faydalar ile ileride yapılabilecek çalışmalar için başarıyı arttırmada katkısı olacak önerilere yer verilmiştir.

2. KAYNAK TARAMASI

Bu çalışmada AH'nin PET görüntüleri üzerinden derin öğrenme mimarileri ve transfer öğrenme yöntemi kullanılarak teşhisine çalışılmış, beyin dokusunun AH'dan etkilenme durumu araştırılmıştır. Derin öğrenmeyle birlikte transfer öğrenme tekniğinin kullanılması ile geliştirilen yapay zekâ mimarisinin çalışma performansının ve teşhis doğruluğunun artırılması amaçlanmıştır.

AH konusunda elde edilen son veriler, MR görüntülerinin AH'nin klinik öncesi teşhis doğruluğunu artırabileceğini (Bouwman vd. 2007) ve SPECT ile beyin dokusunun görüntülenmesinde gözlenen temporo-parietal hipoperfüzyonun yaşam boyunca AH tanısında yararlı olabileceğini öne sürmüştür (Jagust vd. 2001). PET görüntülerinin ise beyin fonksiyonları ve dokulardaki inhomojeniteler hakkında MR ve BT gibi diğer görüntüleme tekniklerine göre daha farklı bilgiler sunabileceği belirtilmiştir (Varghese vd. 2013).

PET görüntüleme, hastaya damar yoluyla verilen FDG bazlı bir radyofarmasötik tarafından yayılan 511 keV enerjili fotonların vücudun farklı noktalarında oluşturduğu aktivitenin haritalanmasını temel alır ve kanser metastazlarının teşhisinde, kanser tedavisi sırasında ilerlemenin izlenmesinde ve radyoterapötik müdahalelerin planlanmasında yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme modalitesidir. PET taramalarında görüntülenmek istenen tümörün doğru ve tekrarlanabilir şekilde tanımlanması, uygun radyasyon dozunun verilmesi, tedavinin olumsuz yan etkilerinin en aza indirilmesi ve tedavinin güvenilir bir şekilde değerlendirilmesi amaçlanır. Bu nedenle tümörün daha doğru şekilde tanımlanması için tanı sürecinin makine öğrenimi gibi yöntemlerle takviye edilmesinin gerektiğine dair araştırmalar literatürde mevcuttur (Czakov vd. 2016).

PET görüntülerinde ortaya çıkan çeşitli fiziksel bozulma faktörlerini (artefakt) gidermek için aynı hastanın önceki PET taramalarından yararlanılarak denetimsiz derin öğrenme modelleri ile PET görüntülerinde gürültü giderme işlemleri gerçekleştirilmiştir (Cui vd. 2019). PET görüntüleri, dokuların metabolik aktivitesini yakalar ve genellikle kanseri saptamak, tümör ilerlemesini değerlendirmek ve hastanın tedaviye verdiği yanıtı değerlendirmek için klinisyenler tarafından görsel olarak yorumlanır. Bu görevleri yerine getirmeyi otomatikleştirmek için, normal aktif organlar ile anormal tümör büyümesine bağlı aktiviteyi ayırt etmek önemlidir. Bir üç boyutlu PET taraması ile ilgi bölgesinde (ROI, region of interest) görülebilen normal aktif organları lokalize etmek ve tespit etmek için derin öğrenme yönteminin tercih edildiği çalışmalar yapılmıştır (Afshari vd. 2018). Literatürdeki diğer bazı çalışmalarda, 3B görüntüler 2B dilimler dizisine ayrılarak 3B PET görüntülerinin özelliklerini öğrenen 2B evrişimli sinir ağları ve tekrarlayan sinir ağlarının kombinasyonuna dayanan yeni bir sınıflandırma çerçevesi ile AH teşhisi önerilmiştir (Cheng ve Liu 2017). Bu tez çalışmasında ilgilenilen konunun kavramsal arka planını oluşturmak ve mevcut bilgi ve bulguları ortaya koyarak çalışmamıza zemin oluşturmak üzere MR, fMR ve PET gibi farklı medikal görüntüleme modaliteleriyle gerçekleştirilen sınıflandırma çalışmalarına ait literatür taramasına aşağıda yer verilmiştir.

Literatürde MR verileri kullanılarak AH sınıflandırılması üzerine yapılan çok sayıda çalışma vardır. Bu konuda öne çıkan çalışmalar kronolojik olarak aşağıda verilmiştir.

Payan ve Montana 2015 yılında yapmış oldukları çalışmada (Payan ve Montana 2015) beynin MR görüntülerine dayalı olarak AH durumunu tahmin edebilen seyrek otomatik kodlayıcılar ve üç boyutlu ESA gibi derin öğrenme yöntemlerini kullanmışlardır. Retrospektif olarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında önce Alzheimer Hastalığı Nörogörüntüleme Girişimi (ADNI) veri setinden her birinde 755 hasta olmak üzere AH, hafif bilişsel bozukluk (HBB) hastası ve normal kontrol (NK) olmak üzere toplamda 2265 katılımcıdan alınmış MR görüntüleri değerlendirilmiştir (Association 2015). Ağ eğitim işlemlerinde ilk olarak filtreleri öğrenmek amacıyla seyrek otomatik kodlayıcı gibi iki aşamalı bir model kullanılmıştır (Bengio 2012). MR görüntülerinden çıkarılan rastgele seçilmiş 3B yamalar üzerinde bir seyrek otomatik kodlayıcı eğitilmiştir. Seyrek otomatik kodlayıcı eğitildikten sonra bir 3B ESA oluşturulmuştur. 2B (iki boyutlu) ve 3B (üç boyutlu) evrişimleri kullanan evrişimli sinir ağları, bir 1731 örnekten oluşan bir eğitim seti, 306 örnekten oluşan bir doğrulama seti ve 228 örnekten oluşan bir test seti kullanılarak eğitilmiştir. Üç yollu sınıflandırma sonucunda 2B ve 3B ESA mimarilerinde sırasıyla %85.53 ve %89.47 doğruluk elde edilmiştir. AH ile NK sınıflandırmasında 2B ve 3B ESA mimarilerinde sırasıyla %95.39 ve %95.39 doğruluk elde edilmiştir. AH ile HBB sınıflandırmasında 2B ve 3B ESA mimarilerinde sırasıyla %82.24 ve %86.84 doğruluk elde edilmiştir. HBB ile NK sınıflandırmasında 2B ve 3B ESA mimarilerinde sırasıyla %90.13 ve %92.11 doğruluk elde edilmiştir.

Sarraf ve Tofighi 2016 yılında yapmış oldukları çalışmada (Sarraf ve Tofighi 2016) AH gelişimini fMR (Sarraf ve Sun 2016) ile elde edilmiş beyin görüntüleri üzerinden bir derin öğrenme/evrişimli sinir ağı (ESA) kullanarak sınıflandırmışlardır. Bu çalışmada, ADNI veri setinden AH hastaları ve 15 normal kontrol (NK) deneği olmak üzere 24 kadın ve 19 erkeğe ait görüntüler seçilmiştir (Association 2015). İkili görüntü sınıflandırması yapmak için Caffe DIGITS 0.2'den ESA mimarisine dayanan LeNet-5 modeli kullanılmıştır (LeCun vd. 1998). Veriler, eğitim (training) (%60), doğrulama (validation) (%20) ve test (%20) olmak üzere üç bölüme ayrılmıştır. Öğrenme oranının 10. epoch'tan sonra önemli ölçüde düştüğü 20. epoch sonrası düşüşün azaldığı gözlenmiştir. Derin Öğrenme LeNet-5 modeli, Alzheimer verilerini NK'dan başarıyla tanımış ve çalışma sonucunda elde edilen %96.8588 düzeyindeki ortalama doğruluk değeri ağ mimarisinin doğru seçildiğini göstermiştir.

Hon ve Khan 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada (Hon ve Khan 2017) iki popüler ESA mimarisinin, transfer öğrenme yoluyla, yani VGG16 (Simonyan ve Zisserman 2014) ve InceptionV4 kullanılarak, MR görüntüleri üzerinden bir AH tanı problemine adaptasyonunu araştırmışlardır. Bu çalışma için Açık Erişim Görüntüleme Çalışmaları Serisinden (Marcus vd. 2007) yapısal MR verileri kullanılmıştır (Marcus vd. 2010). Veri seti, yaşları 18 ile 96 arasında değişen 416 deneğe ait 6400 (3200 AH ve 3200 NK) görüntüden oluşmaktadır. Transfer öğrenmenin başarısını test etmek için, sıfırdan bir VGG16 ağı eğitilmiştir. VGG16 modeli için, RMSProp optimizasyon modeli kullanılmıştır (Kingma ve Ba 2014). Sıfırdan eğitilmiş VGG16 ağı, önceden eğitilmiş VGG16 ağı ve InceptionV4 ağı arasında ortalama doğruluklar karşılaştırılmıştır. Sıfırdan eğitilmiş ağ %74.12, VGG16 transfer öğrenme ağı %92.3, InceptionV4 transfer öğrenme ağı ise %96.25 ortalama doğruluğa sahiptir. Sonuçlara bakıldığında sıfırdan eğitilmiş

VGG16 ağınnın daha düşük doğruluk gösterdiği gözlenmiştir. Bununla birlikte, transfer öğrenme için önceden eğitilmiş model kullanıldığı zaman, doğruluk değeri önemli derecede artmıştır. Son olarak, Inception V4'ü transfer öğrenme ile kullanmak yüksek doğruluk oranı sağlamıştır.

Farooq ve ark. 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada (Farooq vd. 2017) MR taramaları üzerinden AH teşhisi ve sınıflandırması için çok modlu bir derin evrişimli sinir ağı (ESA) geliştirmişlerdir. Retrospektif olarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında ADNI veri tabanında yer alan 33 AH, 22 geç HBB, 49 HBB hastası ve 45 NK olmak üzere toplamda 149 kişiden alınan MR görüntüleri değerlendirilmiştir. Her sınıf için 9506 görüntü ve tüm sınıflar için toplam 38.024 görüntü oluşturulmuştur. İşlenen MR görüntüleri ESA ağına aktarılmıştır. Ağlar, derin GoogleNet, (Szegedy vd. 2015) ResNet-18 ve ResNet-152 (He vd. 2016) modelleri ile eğitildikten sonra test edilerek dört yönlü sınıflandırma yapılmıştır. GoogleNet ile yapılan AH, HBB, geç HBB ve NK sınıflandırılmasında %98.88'lik yüksek doğruluk elde edilmiştir. ResNet-18 ve ResNet-152 ile yapılan sınıflandırmada sırasıyla % 98.01 ve % 98.14 doğruluk elde edilmiştir. Üç mimari için doğruluk, duyarlılık, özgüllük ve pozitif tahmin değeri gibi performans metriklerine bakıldığında küçük bir farkla GoogleNet, ResNet-18 ve ResNet-152'ye göre daha yüksek performans göstermiştir.

Lin ve ark. 2018 yılında yapmış oldukları çalışmada (Lin vd. 2018) MR görüntüleri üzerinden HBB-AH dönüşümünün doğru tahmini için ESA'ya dayalı bir derin öğrenme modeli tasarlamışlardır. Bu çalışmada ADNI veri setinden alınan 188 AH, 401 HBB hastası ve 229 NK olmak üzere 818 katılımcının MR verilerinin standart analiz setleri kullanılmıştır. HBB katılımcıları; üç yıl içinde AH'ye dönüşen HBB, üç yıl içinde AH'ye dönüşmeyen ve en az iki teşhis sonunda NK'ya dönüşen HBB (dönüştürücüler, dönüştürücü olmayanlar) ve son durumu bilinmeyen HBB'ler olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. AH ve NK katılımcılarının MR görüntülerinden özellik çıkarmak için ESA modeli kullanılmıştır. ESA'ya yardımcı olmak için FreeSurfer ile yapısal beyin görüntüsü özellikleri çıkarılmıştır. Son olarak, ESA ve FreeSurfer ile üretilen özellikler AH dönüşümünü tahmin etmek için aşırı öğrenen bir makine sınıflandırıcısına beslenmiştir. Performans değerlendirilmesi için, Leave-one-out çapraz doğrulama (Coupé vd. 2012) kullanılmıştır. Yalnızca ESA ile sınıflandırma yapıldığında doğruluklar sırasıyla %88.79, %68.68, %73.04, %72.75 elde edilmiştir. ESA ve FreeSurfer tabanlı özelliklerin kombinasyonu ile dönüştürücülerin/dönüştürücü olmayanların sınıflandırılması sonucu %79.9 doğruluk, %84 duyarlılık, %74.8 özgüllük ve %86.1 AUC değeri elde edilmiştir. Çalışmada ESA ve diğer makine öğrenme algoritmalarının uygulanmasıyla HBB-AH dönüşümünü tahmin etmek için MR verilerini kullanan bir çerçeve geliştirilmiştir.

Basaia ve ark. 2019 yılında yapmış oldukları çalışmada (Basaia vd. 2019) kesitsel beyin yapısal MR taramaları üzerinden AH ve AH'ye (c-HBB) (18 ay içinde AH'ye dönüşen HBB) dönüşecek hafif bilişsel bozukluğun bireysel teşhisini tahmin eden bir ESA modeli oluşturmuş ve doğrulamışlardır. Çalışmada ADNI veri setinden alınan 407 NK, 418 AH, 280 c-HBB ve 533 stabil HBB (s-HBB) (18 ay içinde AH'ye dönüşmeyen HBB) olmak üzere toplamda 1638 katılımcıya ait 3B T1 ağırlıklı MR görüntüleri değerlendirilmiştir. Buna ek olarak Milan veri setinden olası AH'li 124 hasta ve 50 HBB'li hasta ve 55 NK olmak üzere 224 kişiye ait 3B T1 ağırlıklı MR görüntüsü alınmıştır (Milano Vita-Salute San Raffaele Üniversitesi Nöroloji Bölümü). Sınıflandırıcının performansını iyileştirmek için AH ile NK'yı sınıflandırmada kullanılan

ESA ağırlıklarının diğer ESA'lara aktarılmasıyla oluşan sözde bir transfer öğrenme modeli uygulanmıştır. Hem ADNI veri seti, hem de ADNI+Milan veri seti kullanılarak AH ile NK sınıflandırmada doğruluk, hassasiyet ve özgüllük değerleri %98'den yüksek elde edilmiştir. c-HBB hastaları ile NK arasındaki sınıflandırmada doğruluk, duyarlılık ve özgüllük değerleri %86'dan yüksek elde edilmiştir. c-HBB'yi s-HBB'den ayırt etmede %75'e varan doğruluk, özgüllük ve duyarlılık değerlerine ulaşılmıştır.

Yukarıda verilen MR veri setleri kullanılarak yapılan çalışmaların yanı sıra MR ve PET veri setlerinin kombinasyonuyla gerçekleştirilen çalışmalar da literatürde mevcuttur. Bu konuda son yıllarda yapılan çalışmalardan bazı örnekler aşağıda sunulmuştur.

Suk ve Shen 2013 yılında yapmış oldukları çalışmada (Suk ve Shen 2013) AH/HBB sınıflandırması için yığılanmış bir otomatik kodlayıcı (Afshari vd. 2018) ile derin öğrenmeye dayalı özellik gösterimi yapmışlardır. Retrospektif olarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında ADNI veri setinden alınan 51 AH hastası, 99 HBB (AH'ye ilerlemiş 43 HBB (GHBB) ve on sekiz ayda AH'ye ilerlememiş 56 HBB (EHBB)) hastası ve 52 NK'dan elde edilen Ön işleme aşamasından sonra MR, PET ve beyin omurilik sıvısındaki (BOS) düşük seviyeli özelliklerden SAE derin öğrenme modeli ile gizli bir özellik çıkarımı gerçekleştirilmiştir. AH/HBB sınıflandırmasında tanı performansını iyileştirmek için derin ağ denetimli bir şekilde optimize edilmiştir. Son olarak, seçilmiş çok modlu özellik bilgisi çok çekirdekli bir destek vektör makinesi (SVM) ile birleştirilmiştir. Çalışmada AH ile NK, HBB ile NK ve dönüştürücü HBB (GHBB) ile dönüştürücü olmayan HBB (EHBB) olmak üzere üç adet ikili sınıflandırma ele alınmıştır. SAE'yi eğitmek için DeepLearnToolbox (Gönen ve Alpaydın 2011) ve çoklu görev öğrenimi için SLEP (Greicius vd. 2004) araç kutusu kullanılmıştır. Çalışma sonucunda önerilen yöntem, diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında daha iyi performans göstermiş ve AH, HBB, GHBB tanısı için sırasıyla %95.9, %85.0 ve %75.8 doğruluk elde edilmiştir.

Shi ve ark. 2018 yılında yapmış oldukları çalışmada (Shi vd. 2017) AH'nin doğru ve erken teşhisi için MR ve PET görüntüleri üzerinden oluşturdukları multimodal yığılanmış derin polinom ağırları (DPA) (MM-YDPA) modeli ile sınıflandırma yapmışlardır. Çalışma kapsamında ADNI veri tabanından 51 AH, 99 HBB (43 geç HBB (GHBB), 56 erken HBB (EHBB)) hastası ve 52 NK olmak üzere toplamda 202 katılımcıdan alınan MR ve PET görüntüleri değerlendirilmiştir. Ağ eğitimi aşamasında ilk olarak, YDPA, iki seviyeli temel DPA'lar tarafından yığılanmış ve her temel DPA, üç katmanlı ağırlardan oluşturulmuştur. Çok modlu DPA tabanlı özelliklerin performansını daha kapsamlı bir şekilde değerlendirmek için, gömülü doğrusal sınıflandırıcı (LC) ve doğrusal destek vektör makinesi (SVM) olmak üzere iki sınıflandırıcı benimsenmiştir. SVM, LIBSVM kütüphanesi (Chang ve Lin 2011) ile gerçekleştirilmiştir. MM-YDPA algoritması, DPA ve YDPA algoritmaları ile karşılaştırıldığında, AH'ye karşı NK sınıflandırmasında %97.13 doğruluk, %95.93 duyarlılık, %98.53 özgüllük ve 0.972 AUC değeri ile en iyi performansı göstermiştir. Diğer üç sınıflandırmada da MM-YDPA algoritması DPA ve YDPA algoritmalarına göre daha iyi performans göstermiştir. Hem MM-YDPA hem SVM hem de LC ile sınıflandırma yapıldığında diğer yöntemlerden daha iyi performans gösterdiği görülmüştür.

Zhang ve ark. 2019 yılında yapmış oldukları çalışmada (Zhang vd. 2019) AD'nin yardımcı teşhisi için klinisyenin teşhis sürecini simüle eden çok modlu bir derin öğrenme modeli oluşturmuşlardır. Retrospektif olarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında ADNI veri tabanından 91 AH hastası, 200 HBB ve 101 NK olmak üzere toplamda 391 denekten alınan 18F-FDG PET ve MR görüntüleri değerlendirilmiştir. Çalışmada PET ve MR görüntü tanıma için 19 katmanlı VGG evrişimli sinir ağı modeli seçilmiştir (Kaur ve Gandhi 2019). Önerilen yöntemin duyarlılığı, özgüllüğü, doğruluğu ve AUC değeri sırasıyla %97.39, %84.27, %88.25 ve 0.8864'e ulaşmıştır. Deneysel sonuçlar, önerilen çok modlu yardımcı teşhisin iyi bir teşhis etkinliği sağlayabildiğini göstermiştir.

AH lezyonlarını yüksek duyarlılıkla belirlemeye yardımcı olan PET görüntülerini sınıflandırmak amacıyla farklı makine öğrenmesi ve derin öğrenme algoritmalarıyla literatürde yapılan çalışmalara ilişkin bazı örnekler aşağıda verilmiştir.

Singh ve ark. 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada (Singh vd. 2017) AH kategorileri için FDG-PET verileri derin öğrenmeye dayalı sınıflandırmışlardır. Retrospektif olarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında deneysel veri seti, 186 NK, 158 geç HBB ve 178 erken HBB olan 336 HBB denek ve ADNI veri setinden 146 AH hastası olmak üzere toplamda 668 kişiye ait PET görüntülerinden oluşmaktadır. FDG-PET görüntüleri, hizalama, segmentasyon ve normalizasyon için İstatiksel Parametrik Haritalama (SPM) (Friston 2003) kullanılarak işlenmiştir. Daha sonra ikili sınıflandırmayı gerçekleştirmek için MLP kullanılmıştır. Özelliklerin sayısını azaltmak ve sınıflandırma performansını artırmaya yardımcı olmak için havuzlama kullanılmıştır. Böylelikle üç boyutlu PET görüntüleri iki boyutlu hale gelmiştir. Doğrusal SVM'yi maksimum havuzlanmış veriler üzerinde çalıştırmak sınıflandırma sonuçlarını vermiştir. Sonuçlara göre AH ve NK'nın büyük ölçüde doğrusal olarak ayrılabilir olduğu, geç HBB ve erken HBB'nin F1 skorunun 0.62 çıkmasıyla doğrusal olarak ayrılabilir olmadığı görülmüştür. PPCA kullanılarak yeniden yapılandırma hatasını azaltmak veya varyansı maksimize etmek için ana bileşenler seçilmiştir. Sonuçlar, sadece FDG-PET görüntüleri kullanılarak elde edilen en iyi sonuçlarla karşılaştırıldığında, AH ile NK sınıflandırılması için doğrulukta %4.76 artış göstermiştir.

Cheng ve Liu 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada (Cheng ve Liu 2017) beyinde AH gelişimini PET ile elde edilmiş beyin görüntüleri üzerinden teşhis etmek üzere evrişimli ve tekrarlayan sinir ağlarını önermişlerdir. Retrospektif olarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında ADNI veri tabanından 93 AH hastası, 146 HBB ve 100 NK olmak üzere toplamda 339 denekten alınan PET görüntüleri değerlendirilmiştir. Bu makale, üç boyutlu görüntüyü iki boyutlu dilimler dizisine ayırarak 3B PET görüntülerin özelliklerini öğrenen 2B evrişimli sinir ağları (ESA) ve tekrarlayan sinir ağlarının (TSA) kombinasyonuna dayanan yeni bir sınıflandırma çerçevesi önermektedir (Minati vd. 2009). Dilim içi özellikleri yakalamak için hiyerarşik 2B ESA'lar oluşturulurken, TSA'nin çift yönlü kapılı tekrarlayan birimleri (BGRU) dilim içi özellikleri modellemek için kullanılmıştır (Gal ve Ghahramani 2016). Daha sonra oluşturulan model, doğrudan 3B ESA ile oluşturulan model ile karşılaştırılmıştır. Aynı veri seti ile yapılan sınıflandırma sonucunda iki model arasında önerilen çalışmanın 3B ESA'lardan daha iyi performansa ulaştığı gözlenmiştir. Geliştirilen ağ, AH ve NK test verileri için ROC eğrisi altındaki alan (AUC) %95.28, sınıflandırma doğruluğu %91.19, hassasiyeti %91.40 ve özgüllüğü de %91 elde etmişlerdir. Doğrudan oluşturulan 3B ESA modelinde ise AUC %93.49, sınıflandırma doğruluğu %87.13, hassasiyeti %87.10 ve özgüllüğü de %87 elde

edilmiştir. HBB ve NK test verileri için AUC %83.90, sınıflandırma doğruluğu %78.86, hassasiyeti %78.08 ve özgüllüğü de %80 elde edilmiştir. Doğrudan oluşturulan 3B ESA modelinde ise AUC %82.07, sınıflandırma doğruluğu altındaki alan %75.61, hassasiyeti %82.19 ve özgüllüğü de %66 olarak elde edilmiştir.

Lu ve ark. 2018 yılında yapmış oldukları çalışmada (Lu vd. 2018) AH'nin erken teşhisi için FDG-PET görüntülerinin çok ölçekli derin sinir ağı tabanlı analizini gerçekleştirmişlerdir. Retrospektif olarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında ADNI girişiminde yer alan 304 NK, 226 AH tanısı konmuş hasta, 409 stabil hafif bilişsel bozukluk (sHBB), 112 progresif hafif bilişsel bozukluk (pHBB) sınıfı olmak üzere toplamda 1051 katılımcıya ait FDG-PET ve yapısal MR görüntüleri değerlendirilmiştir. Sınıflandırma için çok ölçekli yama tabanlı metabolizma özelliklerini girdi olarak alan bir Çok Ölçekli Derin Sinir Ağı (DSA) (MDNN) geliştirilmiştir. Çok ölçekli DSA eğitiminde ilk olarak, 3-DSA, farklı ölçeklerde çıkarılmış metabolizma özellikleriyle bağımsız şekilde eğitilmiştir. Ardından, 3-DSA'nın çıktısı, ikinci aşamada DSA'yı eğitmek için giriş vektörü olarak kullanılmıştır. Her bir DSA için eğitim, otomatik kodlayıcı (Autoencoder) ile denetimsiz ön eğitim ve Çok Katmanlı Algılayıcı (MLP) ile denetimli ince ayar yapılarak tamamlanmıştır. Çalışma sonucunda, NK ile AH sınıflandırmasında farklı yama boyutlarına göre ortalama %93.58 doğruluk, %91.54 duyarlılık ve %95.06 özgüllük elde edilmiştir. pHBB ve sHBB sınıflandırmasında ortalama %81.55 doğruluk, %73.33 duyarlılık ve %83.83 özgüllük elde edilmiştir. NK ile AH'den transfer öğrenmeli pHBB ve sHBB sınıflandırmasında ortalama %82.51 doğruluk, %81.36 duyarlılık ve %82.85 özgüllük elde edilmiştir.

Ding ve ark. 2019 yılında yapmış oldukları çalışmada (Ding vd. 2019) beyinde Alzheimer hastalığının gelişimini FDG-PET ile alınmış beyin görüntüleri üzerinden tespit etmek üzere bir derin öğrenme modeli geliştirmişlerdir. Retrospektif olarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında ADNI girişiminde yer alan 1002 hastaya ait 2109 görüntüye ilave olarak 40 hastadan bağımsız klinik görüntü toplamışlardır (Association 2019). Hasta takibinde elde edilen klinik bulguları kullanarak InceptionV3 tabanlı evrişimli bir sinir ağı modelini görüntülerin %90'ı ile eğitmişler, kalan %10 görüntü ile de ağı testini gerçekleştirmişlerdir. Veri seti ile eğitime başlanmadan önce InceptionV3 ESA ağının ImageNet (14 milyon görüntü ve 1000 sınıf içeren) ile ön eğitimi yapılmıştır (Krizhevsky vd. 2017). Çalışma sonucunda test verileri için AUC değerini 0.98, hassasiyeti %57 ve özgüllüğü %91 elde etmişlerdir.

Yang ve Liu 2020 yılında yapmış oldukları çalışmada (Yang ve Liu 2020) AH risklerini beyin 18F-FDG PET görüntüleri üzerinden derin öğrenme modeline dayanarak tahmin etmişlerdir. Retrospektif olarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında ADNI veri tabanından toplam 350 HBB olan katılımcıdan alınan PET görüntüleri değerlendirilmiştir. Derin öğrenme platformunun çerçevesi olarak Caffe seçilmiş, (Cai vd. 2020) her katılımcının FDG PET görüntü özellikleri derin evrişimli ağ modeli ile çıkarılmıştır. ADNI'nin araştırma ihtiyaçlarına ve takip kayıtlarına dayalı olarak, 350 HBB katılımcısının 70'i HBBc ve 280'i HBBnc'ye ayrılmıştır. Araştırmada ESA ağ yapısı, ileri yayılma ve geri yayılma (BP) algoritmasının kombinasyonu ile eğitilmiş ve AlexNet, derin evrişimli ağ modeli olarak kullanılmıştır (Lu vd. 2019). HBBc ve HBBnc için öngörücü model ve erken HBB (EHBB) (EMCI) ve geç HBB (GHBB) (LMCI) (Aisen vd. 2010) sınıflandırma modelleri için bir özellik sınıflandırma seti oluşturulmuştur. Eğitim seti, SFS algoritması kullanılarak seçilmiş ve eğitim setini en iyi

temsil eden 20 özellik seçilmiştir. Son olarak, seçilen özellikler, nihai sınıflandırma sonuçlarını elde etmek için test seti olarak sınıflandırıcıya girilmiştir. Tahmin sonuçlarına göre, conv3 sınıflandırması HBB dönüşüm tahmininde iyi sonuçlar vermiş, doğruluk, duyarlılık ve özgüllüğün sırasıyla %78.56, %91.02 ve %77.63 olduğu çalışmada oluşturulan modelin HBB dönüşümünde kullanılabileceği gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda, sınıflandırma modelinin EHBB ve GHBB sınıflamasında etkili olduğu ve AH tahmini için nispeten doğru bir referans model sağladığı görülmüştür.

Jo ve ark. 2020 yılında yapmış oldukları çalışmada (Jo vd. 2020) AH sınıflandırması yapmak için tau PET taramalarını kullanarak bilgilendirici özellikleri belirlemek için derin öğrenmeye dayalı bir model geliştirmişlerdir. Retrospektif olarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında ADNI veri tabanından 66 NK, 97 erken HBB (EMCI), 71 geç HBB (LMCI) ve 66 AH hastası olmak üzere 300 katılımcıdan alınan [18F] flortaucipir PET taramaları değerlendirilmiştir. AH'nin NK'dan sınıflandırılması için bir 3B ESA modeli kullanılmıştır. AH ve NK katılımcıları kullanılarak bir AH sınıflandırma modeli oluşturulduktan sonra, bu model, AH olasılık skorlarının hesaplanması için HBB katılımcılarının tau PET görüntülerine uygulanmıştır. AH olasılık skoru bire yakın olan katılımcılar AH özelliklerine sahip olarak, sıfıra yakın katılımcılar ise NK özelliklerine sahip olarak sınıflandırılmıştır. Son olarak SPM12'de, AH'de NK'ya göre önemli derecede daha yüksek tau birikimi gösteren tau PET SUVR görüntülerinde beyin bölgelerinin tanımlanması için voksel bazlı bir tam beyin analizi gerçekleştirilmiştir. AH'nin sınıflandırılması sonucu model, ortalama %90.8 doğruluk ve beş kat çapraz doğrulama ile %2 standart sapma sağlamıştır.

Literatürde yapılmış çalışmalar incelendiğinde, kullanılan makine öğrenmesi/derin öğrenme yöntemlerinin birçoğunda araştırmacıların; ya kendi mimarilerini oluşturarak ya da hazır mimariler kullanarak sınıflandırma yaptıkları görülmüştür. Ancak güvenilir bir model geliştirmek için ilgilenilen alanda yeterli veriye sahip olunmadığında oluşturulan ya da kullanılan modelin performansı istenildiği gibi olmayabilir. Transfer öğrenme ile halihazırda var olan etiketlenmiş verilerden yararlanarak bu senaryolarla başa çıkmak kolaylaşacaktır. Çalışmaya veri tabanından alınmış görüntülere ek olarak klinik ortamdan elde edilmiş verileri de dahil etmek modelin güvenilirliğini artıracaktır.

Bu çalışma, literatürde yapılmış çalışmalarda AH teşhisi ve sınıflandırılması için kullanılan makine öğrenmesi yöntemleri ile uzun zaman süren eğitimler neticesinde elde edilen çıktıların doğruluğunu artırmak ve eğitim süresini kısaltmak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Literatürde yapılanlar ışığında bu çalışmada oluşturulan transfer öğrenme temelli derin öğrenme modelinin PET görüntüleri üzerinden AH teşhisi ve sınıflandırma performansında anlamlı bir fark oluşturacağı düşünülmüştür. PET görüntü kalitesinin AH teşhisini etkileyip etkilemediğini öğrenmek amacıyla ilk önce ADNI veri setinden alınan görüntüler daha sonra klinikten elde edilen arşiv görüntüleri çeşitli görüntü işleme yöntemleriyle işlenmiştir. Önerilen çalışmada transfer öğrenme yöntemi kullanılarak farklı veri setlerinin eğitimi ile hem veri setine bağlı eğitim hızında ve başarısında meydana gelen değişiklikler gözlemlenmiş hem de sekiz farklı ESA mimarisi ile (DenseNet121, InceptionV3, MobileNet, MobileNetV2, ResNet50, ResNet101, VGG16, Xception) çalışılarak en iyi sonuçları veren mimarilerin ileride yapılacak olan çalışmalara yol gösterici olması sağlanmıştır. Bu bağlamda çalışma kapsamında

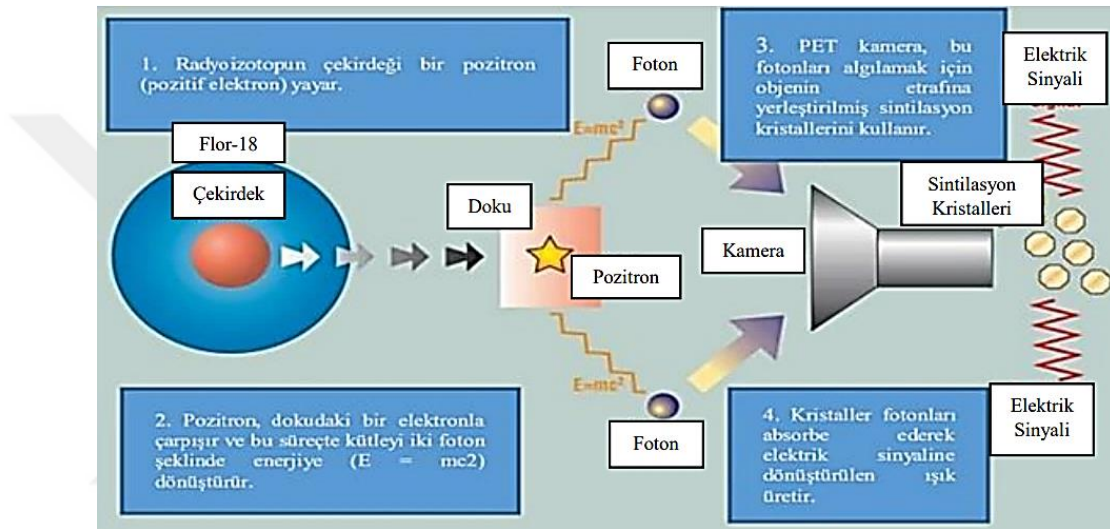
kullanılan yöntemin detayları ve diğer yöntemlerden farkı, Bölüm 3’te ayrıntılı bir şekilde irdelenmiştir.



3. MATERYAL VE METOT

3.1. PET Görüntüleme Yöntemi

PET, kan akışı, metabolizma, nörotransmitterler ve radyo işaretli ilaçlara bakarak fizyolojik işlevleri ölçmeyi amaçlayan bir nükleer tıp görüntüleme tekniğidir (Berger 2003). Küçük bir miktar radyofarmasötüğün periferik bir damara enjekte edilmesi sonrasında farklı organlarda tutulacak radyoaktivitenin vücut dışından saptanması ilkesine dayanır (Şekil 3.1). Hasta vücudu etrafında farklı açılardan elde edilen kesitsel PET görüntüleri, bir hastalığın gelişim sürecini veya belirli bir uyarana yanıt olarak zaman içinde ortaya çıkan göreceli değişiklikleri izlemeye yönelik nicel analizler yapma imkanı sunar.



Şekil 3.1. PET tekniğinin çalışma prensibi (Berger 2003)

PET görüntüleri belirli bir radyofarmasötik kullanılarak çekildiği için radyofarmasötik ile etkileşime giren (anihilasyon fotonları üreten) vücut bölgeleri görüntü üzerinde daha baskın renkte gösterilir ve böylelikle hastalığın yayılma şekli ile ilgili daha iyi bilgi elde edilebilir. PET görüntüleri, yüksek sensitiviteli, doğru, nicel, moleküler ve fonksiyonel bilgi gibi avantajlar sunmakla birlikte, sınırlı uzaysal rezolüsyonu, kısa yarı ömürlü ajanlar kullanılması gibi nedenlerle de bazı dezavantajlar sunmaktadır (Schnöckel vd. 2010). PET görüntüleme, beyindeki metabolik ve moleküler aktivite hakkında bilgiler sağlayabildiğinden beyindeki plaklarda bulunan β -amiloid proteini ile yumakları oluşturan tau proteini gibi işaretleyiciler yardımıyla AH lezyonları görüntülenebilmektedir. Bu nedenle PET, AH lezyonlarının dağılımını haritalamada yüksek bir duyarlılığa sahiptir (Barthel vd. 2015).

PET, diğer görüntüleme modalitelerine kıyasla bir dizi benzersiz avantaj sunar. PET, vücuttaki belirli bir işlevi biyokimya düzeyinde işaretlemek için seçilen radyonüklid etiketli bir izleyici molekülden pozitron emisyonundan sonra arka arkaya üretilen iki yok etme fotonunu ölçmeyi hedefler (Şekil 3.5). Bu nedenle PET, anatomi yerine biyolojik işlevin moleküler görüntülemesini sağlar. Her iki yok etme fotonunun tesadüfen tespiti, diğer tüm fotonlara göre daha fazla hassasiyet sağlar.

3.1.1. PET çalışma prensibi ve radyofarmasötikler

PET, pozitron emisyonu ile bozunan radyonüklidlerin bozunma özelliklerini kullanır. Bu radyonüklidler siklotron olarak bilinen bir parçacık hızlandırıcısında üretilir ve daha sonra biyolojik olarak ilgili bileşikler etiketlemek için bir kimyasal ajanla sentezlenerek çeşitli hastalıkların teşhisinde kullanılır. Etiketli bileşik vücuda genellikle intravenöz enjeksiyonla verilir ve biyokimyasal özellikleriyle belirlenen bir şekilde dokulara dağıtılır. Belirli bir molekül üzerindeki radyoaktif atom bozunduğunda, çekirdekten bir pozitron fırlatılır. Pozitron çevresiyle aynı hızda hareket edecek şekilde yavaşladığında, bir doku elektronu ile birleşir ve vücuttan kaçma olasılığı pozitrona göre daha yüksek olan 511 keV enerjili fotonların üretilmesine yol açar (Schnöckel vd. 2010).

Bir PET tarayıcı, görüntülenecek nesneyi çevreleyen ve bu yüksek enerjili fotonları beslenebilecek bir elektrik sinyaline dönüştürmek için tasarlanmış bir dizi dedektörden oluşur. Tipik bir PET taramasında saniye başına $10^6 - 10^9$ düzeyinde bozunmalar tespit edilecektir. Bu olaylar, bir dizi faktör için yapılan düzeltmeler sonrasında matematiksel algoritmalar kullanılarak tomografik (kesitsel) bir görüntü oluşturulur. Yeniden yapılandırma (rekonstrüksiyon) sürecinde herhangi bir belirli görüntü vokselindeki sinyal yoğunluğu, o vokseldeki radyonüklid miktarı (aktivitesi) ile ilişkilendirilerek üç boyutlu bir görüntü hacmine dönüştürülür. Böylelikle PET görüntüleri, canlı bir insanda radyoaktif etiketli izleyicilerin uzaysal dağılımının niceliksel olarak haritalanmasına izin verir. Bir zaman dizisi alındığında, radyo işaretli moleküllerin doku konsantrasyonu zamanın bir fonksiyonu olarak ölçülebilir. Ayrıca uygun matematiksel modelleme ile spesifik biyolojik işlemlerin oranı belirlenebilir.

Ham PET tarama verileri, projeksiyon olarak kabul edilen bu çakışma çizgilerinin birkaçından oluşur. Bu veriler, bir dizi eksenel dilim oluşturmak için geri projeksiyon ve yinelemeli yeniden yapılandırma algoritmaları kullanılarak işlenmektedir. PET sisteminin bilgisayarı, BT tarayıcısının bilgisayarı gibi projeksiyon verilerinden enine görüntüleri yeniden oluşturur. Modern çok dilimli PET tarayıcılar, 16 cm'lik eksenel bir mesafede 45 adede kadar dilimin eşzamanlı olarak alınmasına izin verir. Ancak PET sisteminin uzaysal çözünürlüğü 5 mm ile sınırlıdır.

Siklotron tarafından üretilen birçok pozitron yayan radyofarmasötik vardır (örneğin ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F ve ^{68}Ga). PET taramalarının çoğunda kullanılan ^{18}F -etiketli floro-2-deoksiglukoz (^{18}F -FDG), 110 dakikalık radyolojik yarılanma süresine sahip glikoz benzeri bir radyofarmasötiktir. Beyin ve kalp glikoz metabolizmasını incelemek ve kanser metastazlarını saptamak için yaygın olarak kullanılır. Bununla birlikte, ^{11}C , ^{13}N ve ^{15}O radyofarmasötikleri, metabolizma için gerekli olan moleküllerdeki atomların yerini alabildikleri için önemli fizyolojik potansiyele sahiptirler ve bu nedenle öncelikle doğrudan metabolik çalışmalarda kullanılır.

3.2. Görüntü İşleme Teknikleri

Hastalıklara tanı koymak amacıyla hasta vücudunun belli bir kısmından toplanan tıbbi görüntüler bazı durumlarda istenen özellikte olmayabilmektedir. Bu tür durumlarda görüntüler üzerinde kontrast veya detay artırıcı ya da gürültü azaltıcı bir takım görüntü işleme prosedürleri uygulanması gerekebilir. Görüntü işleme, analog ve dijital görüntü işleme olarak iki şekilde yapılabilir. Analog görüntü işleme, analog olan sinyallere uygulanır ve sadece iki boyutlu sinyalleri işlerken işe yarar. Dijital görüntü işleme ise

dijital görüntüler üzerinde bilgisayar algoritmalarını kullanarak görüntü üzerinde istenmeyen bozulmaları filtreleyip bazı önemli görüntü özelliklerinin iyileştirilmesini amaçlar. Analog görüntü işlemeye kıyasla dijital görüntü işlemenin birçok avantajı vardır. Giriş verilerine çok daha fazla algoritma seçeneğinin uygulanmasına izin verdiğinden yapay zekâ modelleri görüntü modelleri üzerinde çalışmak için bu gelişmiş verilerden yararlanabilir (Schowengerdt 2012a).

3.2.1. Görüntü ön işleme

PET çekimleri sırasında elde edilen kesitsel beyin görüntülerini farklı gürültü kaynakları etkileyebilmektedir. Bu durum uzmanların normal ve anormal dokular arasındaki küçük farkları gürültü olarak algılayarak yorumlama hatalarına yol açabilir (Cheng vd. 2015). Bu nedenle görüntülerin ön işlemiden geçirilerek artefaktlarla birlikte ortadan kaldırılması gerekmektedir. Bu amaçla, farklı durumlarda lineer, lineer olmayan, sabit, uyarlanabilir ve piksel tabanlı gibi çeşitli ön işleme yöntemleri uygulanmaktadır. Literatürde ön işleme amacıyla orta değer filtre, gabor filtresi, alçak geçiren filtre, gauss filtresi, normalizasyon, histogram eşitleme ve Weiner filtresi gibi yöntemler sıklıkla kullanılmaktadır (Chitradevi ve Srimathi 2014).

Gürültüsüz, yüksek kontrastlı ve bozulmamış bir görüntü elde etmek pek olası değildir. Yakalanan ham görüntüler, görüntüyü iyileştirmek, hedef özellikleri vurgulamak, görüntü içerisindeki hedef bileşenleri kalibre etmek ve muhtemelen ikincil bir görüntü oluşturmak için belirli miktarda düşük seviyeli işlem gerektirmektedir. Bu türetilmiş ikincil görüntü, uygulamaya özel aşamasında kullanılmak üzere arka plan ayırma, bölütleme, kenar belirleme ve görüntü-frekans parametrelerinin hesaplanması için gerekli olabilmektedir. Sonuç olarak, birçok görüntü tabanlı ölçümde, ön işleme fonksiyonlarının algoritmik ayrıntılarının bilgisi, görüntü yakalama donanımının seçimi kadar önemli olabilir (Sinha 2012).

3.2.2. Segmentasyon

Segmentasyon, bir görüntünün anlamlı bölümlere bölütlenmesidir. Çoğunlukla görüntüde yer alan ilgilenilen nesneleri veya bölgeleri (ön plan) diğer bölgelerden (arka plan) ayırmak için yapılır. En basit durumlarda, süreç yalnızca bu iki sınıfı (ön plan ve arka plan) içerir ve bu durumda parçalı ikili bir görüntü oluşur. Örneğin, görüntülerde yer alan beyin, kalp, akciğerler veya karaciğer gibi organların saptanmasında, bir tümör gibi patolojik dokuyu normal dokudan ayırmada ve tedavi planlamasında segmentasyon gerekebilir (Dougherty 2009).

Bölgelerin tanımlanmasında kullanılan en temel özellik, görüntü gri seviyesi veya parlaklığıdır, ancak bu amaçla renk veya doku gibi özellikler de kullanılabilir. Segmentasyon genellikle görüntü tanıma sistemlerinde görüntü işleme sürecinin ilk aşamasıdır. İlgilenilen nesneler görüntünün geri kalanından izole edildikten sonra, özellik çıkarma gibi belirli karakterize edici ölçümler yapılabilmekte ve nesneleri sınıflandırmak için de kullanılmaktadır.

Pratikte kullanılabilecek birçok segmentasyon yaklaşımı vardır ve bunlar hem gri değerleri (parlaklık) ile doku ve gradyan büyüklükleri gibi özelliklere hem de kullanılan tekniğe göre sınıflandırılabilir. Segmentasyon teknikleri, bağlamsal veya bağlamsal

olmayan olarak sınıflandırılabilir. Bağlamsal olmayan teknikler, bir görüntüdeki özellikler arasında var olan ilişkileri göz ardı eder; pikseller, gri seviyesi gibi bazı genel niteliklere göre basitçe gruplandırılır. Örneğin her pikselin gri değerine göre belirli bir bölgeye atandığı yoğunluk temelli eşikleme bağlamsal olmayan bir tekniktir. Bağlamsal teknikler ise görüntü özellikleri arasındaki ilişkilerden yararlanır. Benzer gri seviyelerine sahip ve birbirine yakın veya benzer gradyan değerlerine sahip pikseller bir arada gruplanabilir. Bağlamsal teknikler arasında, bağlı bölgelerin piksellerinin benzerliklerine dayalı olarak bulunduğu bölge büyütme gibi bölge bazlı teknikler, bölgeler arasındaki sınırları belirlemek için kullanılan kenar tabanlı yöntemler, aktif konturlar (Şekil 3.2) ve havza segmentasyonu gibi diğer yöntemler sayılabilir (Dougherty 2009).



Şekil 3.2. (a) İlk kontur; (b) ara kontur (ilk çevre çizgisi); (c) son kontur (Dougherty 2009)

3.2.3. Özellik çıkarımı

Özellik çıkarımı teknikleri, bir görüntüdeki hedeflerin sınıflandırılmasını gerçekleştirmek için görüntü içerisindeki ilgilenilen yüksek seviyeli özellikleri/öz nitelikleri çıkarır. Elde edilen özelliklerin kalitesi, görüntüleme sisteminin çözünürlüğüne, hassasiyetine, bant genişliğine ve sinyal-gürültü oranına bağlıdır. Bu özellikler, boyut, şekil, kompozisyon, konum vb. gibi bir hedefi benzersiz şekilde tanımlayan öğelerdir. Segmentasyon teknikleri daha sonra ölçümler yapılabilmesi için istenen nesneyi olay yerinden izole etmek için kullanılırken (Chitradevi ve Srimathi 2014), özellik çıkarımı ile nesne özelliklerinin nicel ölçümleri ile görüntünün sınıflandırılması ve tanımlanması sağlanır. Ön işleme ve istenen segmentasyon seviyesine ulaşıldığında, özellikleri elde etmek için segmentlere bazı özellik çıkarma teknikleri uygulanır, ardından sınıflandırma ve son işleme tekniklerinin uygulanması gelir. Bu işlemleri gerçekleştirmek için ise genellikle bir derin öğrenme modelinin geliştirilmesine gerek vardır (Sinha 2012).

3.2.4. Sınıflandırma

Sınıflandırma, bir görüntüdeki nesneleri ayrı sınıflara ayırmayı içerir ve genellikle genel bir görüntü analizi sürecinin son adımındır. Otomatik sınıflandırma; tıbbi görüntüleme, robotik görme ve konuşma tanıma gibi diğer birçok uygulamada kullanılan bilgisayar destekli teşhis için esastır. Genellikle bir karar vermek için mevcut olan bilgiler kesin değildir ve çoğu zaman karar prosedürleri doğası gereği istatistikselidir. Bu gibi durumlarda istatistiksel yaklaşımlar kullanılır ve sınıflandırmanın tanısallık doğruluğu, alıcı çalışma karakteristiği (ROC) eğrileri ile ölçülebilir. Bununla birlikte, temel bilgi nesne yapısı tarafından sağlanırsa, yapısal veya sözdizimsel yöntemler daha uygundur. Sinir

ağları ve genetik algoritmalar gibi son yöntemler, her iki yaklaşımdan da yararlanmaktadır (Schowengerdt 2012b).

Bir sınıflandırıcı tasarlarırken, öncelikle bir eğitim görüntü setine sahip olmak gerekir. Görüntülerin ait olduğu sınıflar eğitim esnasında biliniyor (denetimli öğrenme) ya da bilinmiyor (denetimsiz öğrenme) olabilir. Bu durumda en uygun sınıfların bulunması amaçlanır. Bir sınıflandırıcı için en iyi özellik kümesini belirlemek için verileri kullanma süreci, sınıflandırıcıyı eğitmek olarak bilinir. Sınıflandırıcıları eğitmek için en etkili yöntemler, örneklerden öğrenmeyi içerir. Çıkarılan özelliklerin kullanılabilirliğini değerlendirmek için, ürettiği sınıflandırma hatalarına dayalı bir performans ölçütü hesaplanmalıdır. Öğrenme, bir dizi eğitim verisi üzerindeki sınıflandırma hatasını azaltmak için bir tür algoritma anlamına gelmektedir (Lu ve Weng 2007).

Sınıflandırma teknikleri *istatistiksel* ve *yapısal* (veya sözdizimsel) teknikler olmak üzere iki geniş alana bölünebilir. İlk teknik, ölçülebilir bir istatistiksel temeli olan uzunluk, alan ve doku gibi nicel özelliklerle tanımlanan nesneler veya desenlerle ilgilenir. İkinci yöntem, nesnenin doğasında bulunan yapısal veya sözdizimsel ilişkileri tanımlayan niteliksel özelliklerle en iyi şekilde tanımlanan nesnelerle ilgilenir. Her ikisinden de ödünç alan üçüncü bir teknik ise, bazen sinir ağları ve genetik algoritmaları da içeren *bilişsel yöntemler* olarak adlandırılır (Schowengerdt 2012b).

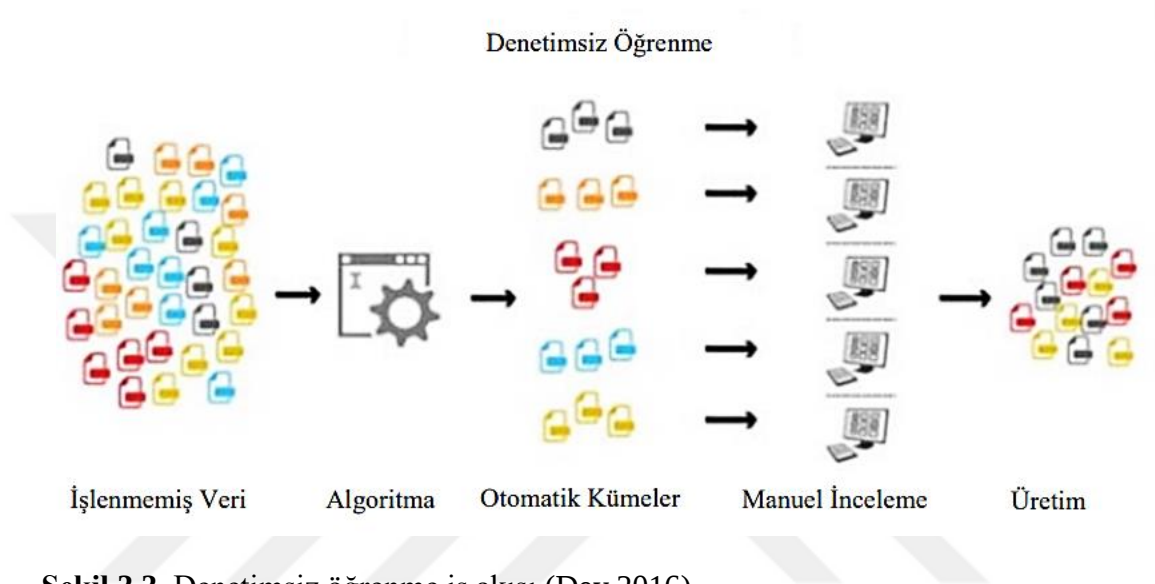
3.3. Makine Öğrenmesi

İnsan, kendisini çevreleyen dünyayı algılayabilir ve anlayabilirken, makineler elektronik biçimde algılayarak topladıkları görüntüleri anlayarak insan görüşünün etkisini çoğaltmayı amaçlamaktadır. Bir makinenin imgeleri görmesini, algılamasını ve anlamasını sağlamak zor bir işlemdir. İnsan zihni evrim süreci boyunca etrafındaki üç boyutlu dünyayı inanılmaz bir verimlilik, doğruluk ve hassasiyetle analiz etme etkinliğini geliştirmiştir. Makineler 3B uzayda nesneleri analiz etmeye çalıştığında ise görsel sensörler genellikle iki boyutlu görüntüler üretir. Görüntülerin 3B alandan 2B alana dönüştürülmesi sürecinde önemli miktarda bilgi kaybı gerçekleşir. Bazı özel durumlarda, bazı cihazlar 3B görüntüler üretebilir, ancak bu tartışmalı bir konudur ve fazla sayıda 3B veri kümesini analiz etmek de 2B'den daha karmaşık işlemler gerektirir. İşte görüntüleri tanıma ve anlama sürecindeki bu karmaşıklığı gidermek için makine öğrenmesi algoritmaları geliştirilmiştir (Sutton 1992).

Makine öğrenmesi (MÖ), bilgisayar algoritmalarının eğitim verilerinden öğrenmesini sağlayan yapay zekanın (AI) bir parçasıdır. Mevcut örnek verilerden ve mevcut öğrenme deneyimiyle kaydedilen verilerden yararlanarak performans standartlarını tam olarak optimize etmek için kullanılan akıllı metodolojileri temsil eder. İnsan beyni, bir miktar görüntü mevcut olduğunda, var olan ve yeni görüntüleri neredeyse %100 doğrulukla öğrenir ve sınıflandırır. Beynin bu davranışını tam anlamıyla taklit etmek için makine öğrenme algoritmaları geliştirilmiştir. MÖ algoritmaları, büyük bilgi kümelerinde matematiksel yöntemlerden yararlanarak koşulların bir modelini oluşturur ve akıllı cihazların tahmin yapma yetkinliğini ve öğrenme performansını artırmada hayati öneme sahiptir.

3.3.1. Denetimsiz öğrenme (unsupervised learning)

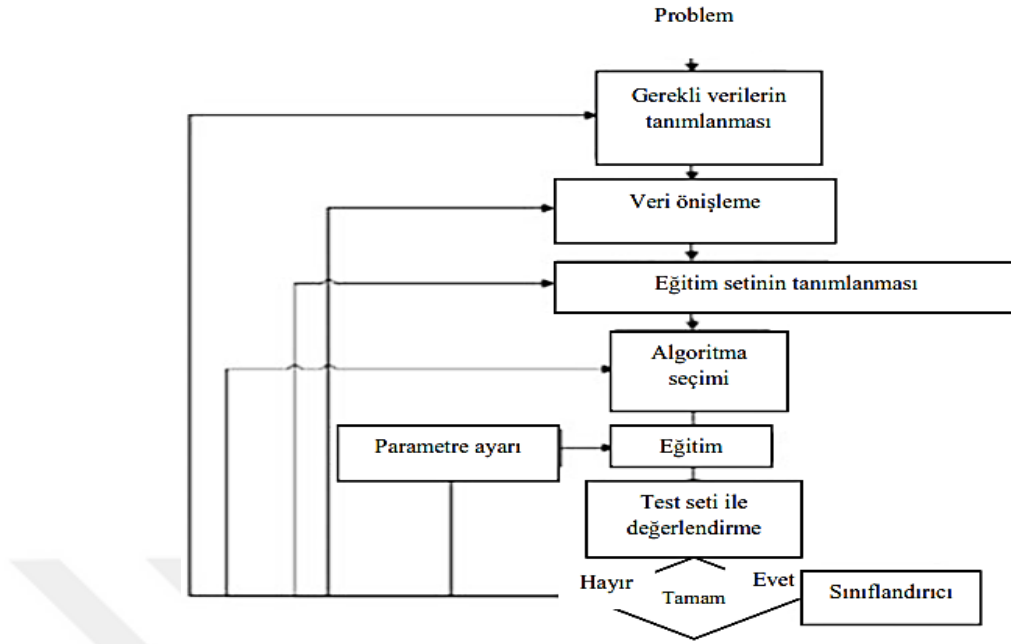
Denetimsiz öğrenme algoritmaları, veriler üzerinden birkaç farklı özellik öğrenir ve önceden öğrenilmiş özellikler yardımıyla sunulan yeni verileri kullanarak verilerin sınıfını tanımaya çalışır. Denetimsiz öğrenmenin iş akışına bir örnek Şekil 3.3'de verilmiştir (Dey 2016). Denetimsiz makine öğrenmesi algoritmalarına örnek olarak K-ortalama kümeleme ve temel bileşen analizi (PCA) verilebilir. Denetimsiz öğrenme algoritmaları, veri kümeleme, özellik azaltma, anomali tespiti ve ilişkilendirme madenciliği için kullanılmaktadır.



Şekil 3.3. Denetimsiz öğrenme iş akışı (Dey 2016)

3.3.2. Denetimli öğrenme (supervised learning)

Denetimli makine öğrenmesi algoritmaları, harici yardıma ihtiyaç duyan algoritmalar. Algoritmanın öğrenme süreci bir talimat veri kümesiyle başlar. Giriş veri seti, eğitim ve test veri setine bölünmüştür. Eğitim veri setinde tahmin edilmesi veya sınıflandırılması gerekli olan çıktı değişkenleri de yer alır. Algoritma eğitim veri setinden bir çeşit model öğrenir ve bunu tahmin veya sınıflandırma amaçlı olarak test veri setine uygular. Bir sonuç, algoritmanın uygun bir miktar veya belirli bir performans derecesine ulaşmış olup olmadığını gösterebilir. Denetimli makine öğrenimi algoritmalarının iş akışı Şekil 3.4'de verilmiştir (Kotsiantis vd. 2007). Tahmin modelleri geliştirmek amacıyla sınıflandırma ve regresyon algoritmaları kullanılır. Karar ağaçları ve destek vektör makineleri (SVM) denetimli makine öğrenmesi algoritmalarına örnek olarak verilebilir.



Şekil 3.4. Denetimli öğrenme iş akışı (Dey 2016)

3.3.3. Yarı denetimli öğrenme (semi-supervised learning)

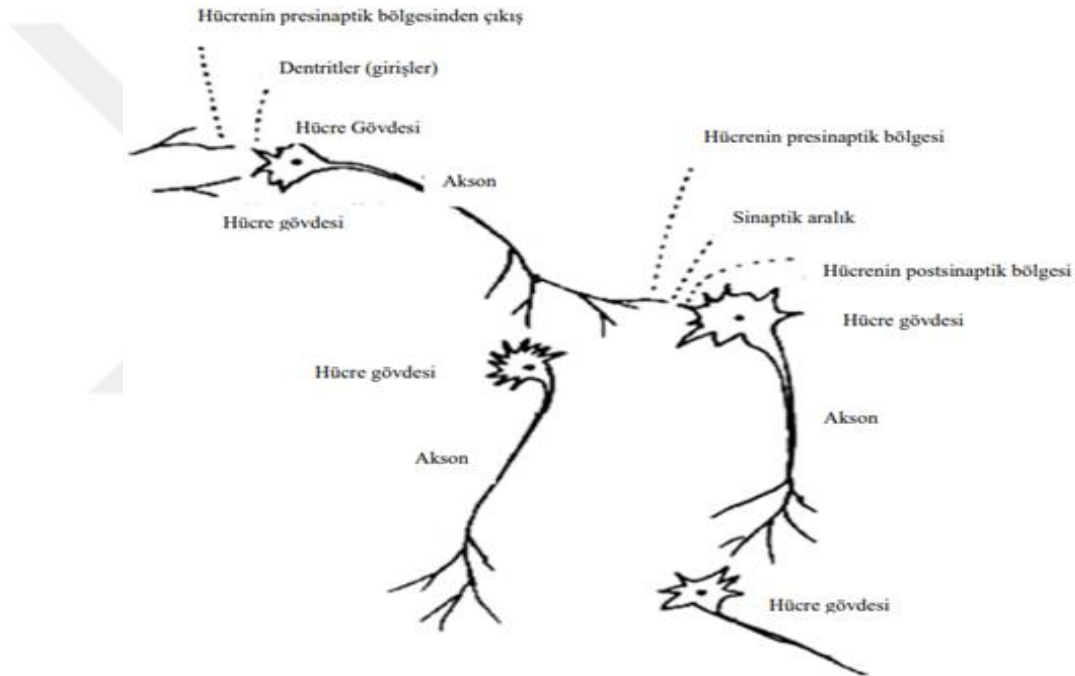
Yarı denetimli öğrenme algoritmaları, denetimli ve denetimsiz öğrenmenin gücünü birleştirerek etiketli ve etiketlenmemiş verileri birleştirmenin öğrenme davranışını nasıl değiştirebileceğini anlamayı hedefler. Yarı denetimli öğrenme, makine öğrenimi ve veri madenciliği alanlarında büyük ilgi görmektedir; çünkü etiketli veriler pahalı ve zor bulunur olduğunda denetimli öğrenme görevlerini iyileştirmek için hazır etiketlenmemiş verileri kullanabilmektedir. Yarı denetimli öğrenme ayrıca, girdinin çoğunun açıkça etiketlenmemiş olduğu insan kategorisi öğrenimini anlamak için nicel bir araç olma potansiyeli gösterir (Zhu ve Goldberg 2009).

3.3.4. Pekiştirmeli öğrenme (reinforcement learning)

Pekiştirmeli öğrenme, eğitim sonucunun daha olumlu olması amaçlı hangi eylemlerin gerçekleştirileceğine bağlı olarak kararlar veren bir öğrenme türüdür. Ağ, hangi eylemleri gerçekleştireceği konusunda hiçbir ön bilgiye sahip değildir. Ağ tarafından gerçekleştirilen eylem, söz konusu olacak durumları ve bu durumların gelecekteki eylemlerini etkileyebilir. Pekiştirmeli öğrenme sadece iki kritere bağlıdır: deneme yanılma araştırması ile gecikmiş sonuç (Sutton 1992). Makine öğrenmesinde, ortam genel itibarıyla bir Markov Karar Süreci (MKS) olarak modellenir ve bu bağlamda pekiştirmeli öğrenme algoritmaları dinamik programlama tekniklerini kullanır. Pekiştirmeli öğrenme algoritmalarının diğer yöntemlerden farkı, MKS ile ilgili ön bilgiye ihtiyaç duymamaları ve klasik yöntemlerin yetersiz kaldığı büyük MKS'ler için kullanılmalarıdır. Pekiştirmeli öğrenme, doğru girdi/çıkış eşleşmelerinin verilmemesi ve uygun olmayan eylemlerin dışarıdan düzeltilmemesi yönleriyle denetimli öğrenmeden ayrışır. Daha da önemlisi, pekiştirmeli öğrenmede keşif ile mevcut bilgiden faydalanma arasında bir denge kurma söz konusudur.

3.4. Derin Öğrenme (DÖ)

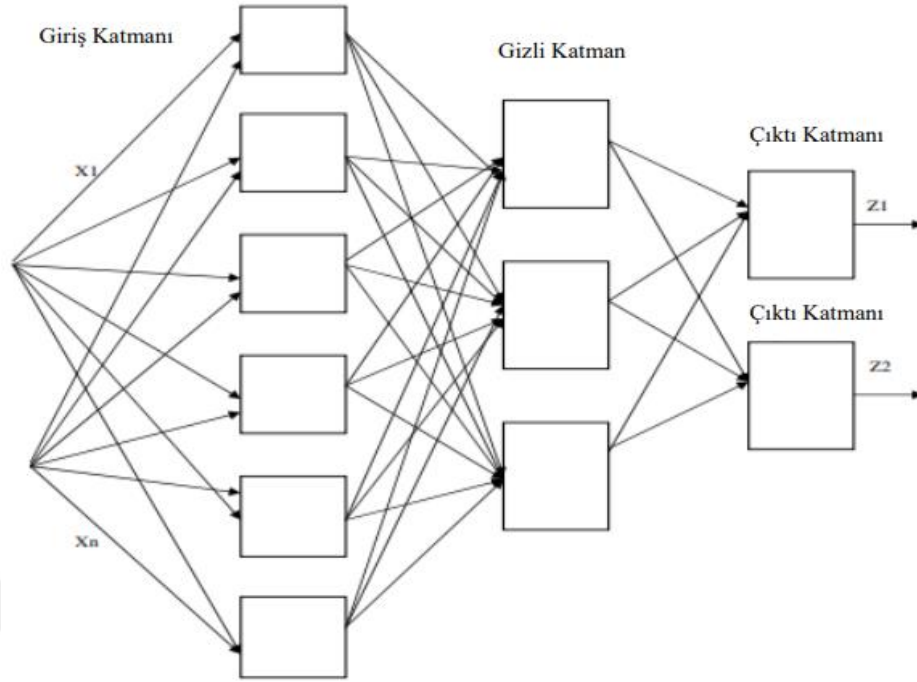
Sinir ağları, yapay zekada (YZ) makine öğrenmesi algoritmalarının geliştirilmesinde önemli bir rol oynar. İnsan beynindeki biyolojik nöronların çalışmasından esinlenerek geliştirilmiştir (Şekil 3.5). Her nöron bir işlem elemanıdır ve bu tür nöronların birbirine bağlanması, karmaşık görevleri çözebilecek devasa hesaplama gücüne yol açar. Warren McCulloch ve Walter Pitts, matematiğe dayalı sinir ağları için bir hesaplama modeli oluşturmuş ve algoritmalar geliştirmiştir (Kim 2016). Bu model, sinir ağı araştırması ile beyindeki biyolojik süreçlerin anlaşılması ve sinir ağlarının yapay zekaya uygulanması yaklaşımlarının benimsenmesinin yolunu açmıştır. Sinir ağları, kural tabanlı algoritmalara veya programlara uymayan karmaşık problemleri çözmek için geliştirilmiştir. Gerçek dünya problemlerinde, eksik veriler olabilir ya da kuralların tamamı bilinmeyebilir. Sezgisel yöntemler, yapay zekâ ve dolayısıyla sinir ağlarında önemli bir rol oynamaktadır.



Şekil 3.5. Biyolojik sinir ağlarının birbirine bağlanması (Graupe 2019)

Yapay sinir ağları (YSA), insan beynini oluşturan biyolojik sinir ağlarından ilham alan bilgi işlem sistemleridir. Bir YSA, yapay nöronlar adı verilen bağlantılı birimlerden oluşur. Nöronlar arasındaki her bağlantı, bir nörondan diğer nörona sinyal iletebilir. Alıcı nöron, sinyali işleyebilir ve ardından kendisine bağlı akış nöronlarına iletebilir. Nöronlar, genellikle 0 ile 1 arasında gerçek sayılarla temsil edilen durumlara sahiptir. Nöronların, diğer nöronlara gönderdiği sinyalin gücünü artırabilen veya azaltabilen, öğrenme ilerledikçe değişen ağırlıkları vardır. Farklı katmanlar, girdileri üzerinde farklı türlerde dönüşümler gerçekleştirir. Sinyaller, aralarındaki katmanları birçok kez geçtikten sonra ilk (giriş) katmandan son (çıkış) katmana iletilir (Şekil 3.6). Bu tür sinir ağları, genellikle göreve özel programlama olmaksızın örnekleri dikkate alarak performansta aşamalı bir iyileşme ile görevleri yapmayı öğrenirler. Kural tabanlı programlama kullanan geleneksel bir bilgisayar algoritmasında ifade edilmesi zor uygulamalarda daha fazla kullanım alanı

bulmuşlardır (Graupe 2019).



Şekil 3.6. Yapay sinir ağı (YSA) (Graupe 2019)

Nöronlar, katmanlar ve katmanlar arasındaki bağlantılar şeklinde düzenlenir. Sinyaller, işlenerek katmanlar arasında aktarılır. Genellikle, sinyaller, giriş katmanından çıkış katmanına ileri doğru ilerler ve bu tür ağlara *ileri beslemeli ağlar* denir. Bazı ağlarda ise sinyaller aynı zamanda ters yönde ilerleyerek tekrarlayan ağlara ve geri yayılma algoritmasının geliştirilmesine yol açar ve bu tür ağlara *geri beslemeli ağlar* denir. Giriş ve çıkış dışındaki tüm katmanlar *gizli katman* olarak adlandırılır ve sayıları ilgilenilen probleme göre değişir (Graupe 2019).

Gizli katman sayısı iki veya üçten daha fazla olan bir yapay sinir ağı *derin sinir ağı* olarak bilinir. Bu tür derin sinir ağları, problem çözme ve öğrenme kapasitesine sahiptir ve bu öğrenme türüne *derin öğrenme* adı verilir (Aa ve Sb 2017).

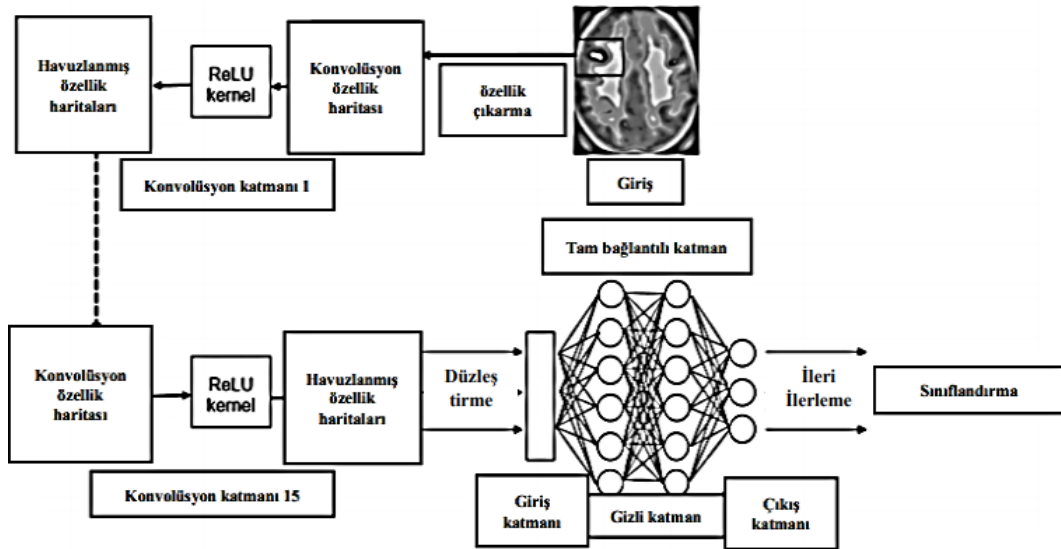
DÖ algoritmalarını makine öğrenmesi algoritmalarından ayıran taraf, çok büyük miktarda veriye ve bu büyük veriyi işleyebilecek kapasitede hesaplama gücü bulunan donanımlara ihtiyaç duymasındır. Son yıllarda, bilgisayarla görüntü işleme alanında etiketlenmiş verilerin sayısı büyük derecede artmıştır. Grafik İşlem Birimi (GPU) tabanlı paralel hesaplama gücü alanındaki büyük ilerlemelerin de etkisiyle DÖ yaklaşımı daha çok ilgi görmüştür (Russakovsky vd. 2015). Derin sinir ağları ve öğrenme algoritmaları, makine görüşü, görüntü/nesne tanıma, görüntü sınıflandırması, karakter tanıma, konuşma/konuşmacı tanıma gibi karmaşık işlemleri gerçekleştirmek için geliştirilmiştir. Görüntü sınıflandırma, bir algoritma tarafından öğrenilmesi ve çözülmesi en zor işlemlerden biridir.

Genellikle derin sinir ağları (DNN) olarak adlandırılan birçok gizli katmana sahip ileri beslemeli sinir ağları, evrişimli sinir ağları (ESA), derin Boltzman makineleri (DBM)

veya çok katmanlı algılayıcılar (MLP), derin mimariye sahip modellerin en iyi örnekleridir. 1980'lerde popüler hale gelen geri yayılma (BP) tekniği, bu ağların parametrelerini öğrenmek için iyi bilinen bir algoritma olmuştur. Ne yazık ki BP tek başına uygulamada, az sayıda gizli katmana sahip öğrenme ağları için iyi sonuç vermemiştir (Deng vd. 2013). Genel olarak, bir DÖ algoritmasını eğitmek uzun zaman alır; çünkü DÖ algoritmasında seçilecek katman ve düğüm sayısı gibi, aynı zamanda modeli ve entegrasyonu iyileştirmek için birçok parametre vardır. ResNet gibi gelişmiş bir DÖ algoritmasının bir eğitim oturumunu tamamlaması uzun zaman alırken, MÖ eğitimi nispeten az zaman alır, yalnızca saniyeler veya saatler sürer (Aa ve Sb 2017). Ancak test süresi tam tersidir. Derin öğrenme algoritmaları, test sırasında çalışmak için çok daha az zaman gerektirir. Eğitim tamamlandıktan sonra farklı açılardan değerlendirilmesi gereken alternatif modeller vardır (Deng vd. 2013).

3.4.1. Evrişimli sinir ağları

Evrişimli Sinir Ağları (ESA), genellikle görüntü işlemede kullanılan ve ileri-beslemeli yapay sinir ağlarını temel alan bir derin öğrenme yöntemidir (Şekil 3.7). Bir ESA, giriş katmanı, özellik algılama katmanları, sınıflandırma katmanı ve çıktı katmanından oluşur. ESA ile doğru sonuçlar elde edebilmek için binlerce veya bazı durumlarda milyonlarca görüntünün ağa beslenmesi gerekir. Bu hacimde veriyi işleyebilmek bir bilgisayarın merkezi işlem birimi (CPU) ile çok uzun sürebildiğinden genellikle paralel işlemler yapmak üzere geliştirilmiş GPU kullanmak tercih edilir (Currie 2019).

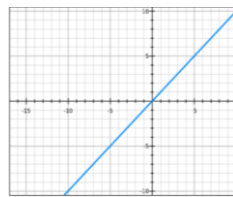


Şekil 3.7. Basit bir Evrişimli Sinir Ağları (ESA) yapısı (Currie 2019)

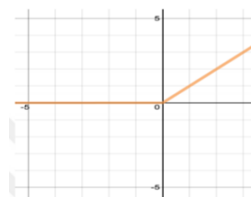
3.4.1.1. ESA katmanları

Basit bir ESA mimarisi, katmanlardan oluşan bir dizidir ve ESA'nın her katmanı, farklılaştırılabilir bir işlev aracılığıyla bir etkinleştirme hacmini diğerine dönüştürür. Bu katmanlar şu şekilde özetlenebilir:

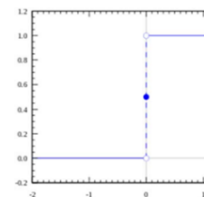
- **Giriş Katmanı:** Üç boyutlu bir matris biçiminde temsil edilen ağa beslenecek görüntü verilerini içeren ESA'nın ilk katmanıdır. Verinin boyutu, ağın öğrenmedeki başarısı açısından büyük öneme sahiptir; büyük hacimli veri, başarı oranını artırırken eğitim süresini ve bellek ihtiyacını da artırmaktadır. Giriş verisi küçük boyutta olduğunda ise eğitim süresi azalmaktadır, ancak bununla orantılı olarak öğrenme de zorlaşmaktadır (Kattenborn vd. 2021).
- **Evrişim (Konvolüsyon) Katmanı:** Bu katmanda yer alan filtreler giriş görüntüsü üzerinde evrişim (konvolüsyon) işlemini gerçekleştirir. Bu işlem için belirlenen bir filtre görüntünün tamamı üzerinde dolaştırılır. Filtreler, 2×2 , 3×3 , 5×5 , 7×7 gibi farklı boyutlara sahip olabilir ve bir önceki katmandan gelen görüntülere evrişim işlemini uygulayarak çıktı görüntüsünü oluşturur. Evrişim işlemi neticesinde görüntüye ait özellik haritaları ortaya çıkar. Katmanlardaki filtrelerin her biri belirli bir özelliği ortaya çıkartır. ESA'ların eğitimi sırasında bu filtrelerin katsayıları, eğitim setindeki her öğrenme yinelenmesiyle değişir. Bu sebeple ağ, özelliklerin ortaya çıkarılması için görüntünün hangi bölgelerinin önemli olduğunu belirler. Örneğin, bir kenar filtresi görüntünün üzerindeki kenar piksellerini ifade eden bölgelere ait öznitelikleri ortaya çıkarmaktadır (Bhuvaneswari vd. 2021).
- **Aktivasyon Katmanı:** Evrişim katmanında yapılmış matematiksel işlemler sonucunda ağ çıktısı doğrusal bir yapıya dönüşür. Aktivasyon katmanında kullanılan doğrusal olmayan aktivasyon fonksiyonları ile doğrusal hale gelmiş ağ tekrar doğrusal olmayan bir şekle sokulur ve ağın daha hızlı öğrenmesi sağlanır. Derin sinir ağları eğitilirken ReLU, sigmoid, hiperbolik tanjant (tanh), sinüs, basamak değeri gibi çeşitli aktivasyon fonksiyonları kullanılabilir (Şekil 3.8) (Sivanandam ve Deepa 2008).



Doğrusal



ReLU

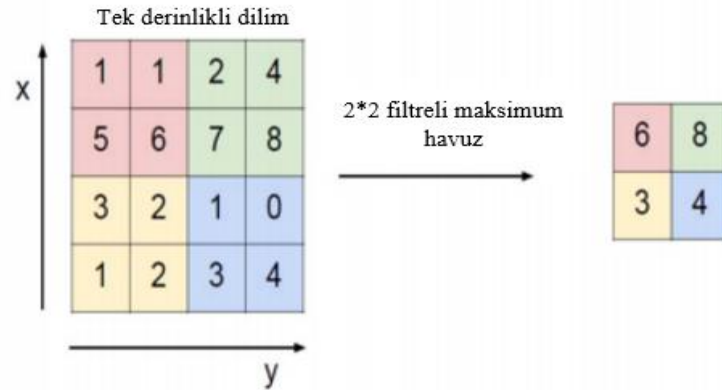


Step

Şekil 3.8. Çeşitli aktivasyon fonksiyonları (Sivanandam ve Deepa 2008)

- **Havuzlama Katmanı:** Genellikle ESA'nın aktivasyon fonksiyonlarından sonra isteğe bağlı olarak yer alan ve veri boyutunu küçültmek amacıyla kullanılan katmandır. Bu katman sayesinde ağın genişlik ve yüksekliğinde azaltma yapmak mümkündür. Havuzlama katmanı sonucu bilgi kaybına neden olan boyut azaltma, sonraki katmanlar için hesaplama yükünü azaltır ve ağın ezberlemesini önler. Evrişim katmanındaki gibi havuzlama katmanında da belirli filtreler görüntü üzerinde gezdirilerek görüntüdeki piksellerin maksimum değeri (*maksimum havuzlama*) ya da

piksel değerlerinin ortalaması (*ortalama havuzlama*) alınarak havuzlama işlemi yapılır (Şekil 3.9) (Albawi vd. 2017).

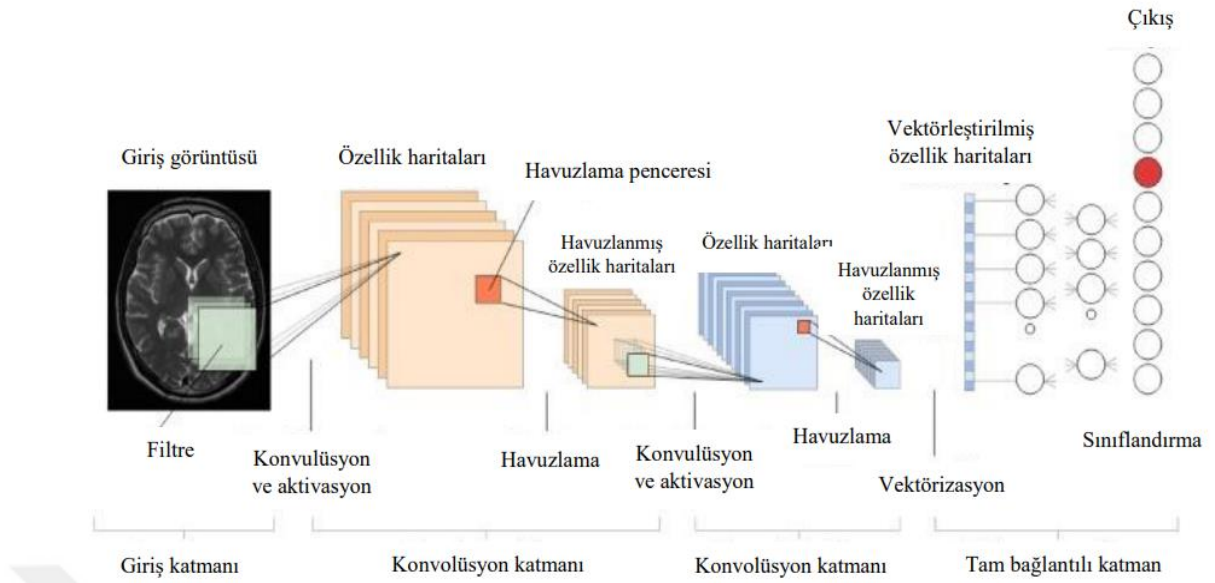


Şekil 3.9. 2*2 filtre ile yapılan maksimum havuzlama işlemi (Albawi vd. 2017)

- **Tam Bağlantılı Katman:** Farklı mimarilerde değişen sayılarda bulunabilen bu katman, geleneksel bir sinir ağında nöronların düzenlenmesine benzer. Bu nedenle, tamamen bağlı bir katmandaki her düğüm, hem kendisinden önceki hem de sonraki katmanda yer alan her düğüme doğrudan bağlıdır. Bu katmandaki tüm nöronlar birer vektör olarak görüldüğünden önce düzleştirilir ve ağı son kısmında yer alarak genellikle sınıf belirleme gibi hedeflerin optimize edilmesi amacıyla kullanılır. Tam bağlantılı katmandan elde edilen verilerin ait olduğu sınıfların belirlenebilmesi için bir sınıflandırıcıya ihtiyaç duyulmaktadır (Albawi vd. 2017).
- **Çıkış Katmanı:** Evrişim ve havuzlama katmanları, orijinal görüntülerden yalnızca özellikleri çıkarabilir ve parametre sayısını azaltabilir. Ancak, nihai çıktıyı oluşturmak için ihtiyacımız olan sınıf sayısına eşit bir çıktı üretmek için tam bağlantılı bir katman uygulamamız gerekir. Bu sayıya sadece evrişim katmanları ile ulaşmak zorlaşır. Evrişim katmanları 3B aktivasyon haritaları oluştururken, çıktıya sadece bir görüntünün belirli bir sınıfa ait olup olmadığı konusunda ihtiyacımız vardır. Çıktı katmanı, tahmindeki hatayı hesaplamak için kategorik çapraz entropi gibi bir kayıp işlevine sahiptir. Bu katmandaki nöronların sayısı veri kümesindeki sınıf sayısına eşittir. Softmax veya Lojistik katman, ESA'nın son katmanıdır. Lojistik, ikili sınıflandırma için kullanılırken Softmax, çoklu sınıflandırmalar için tercih edilir (Alwani vd. 2016).

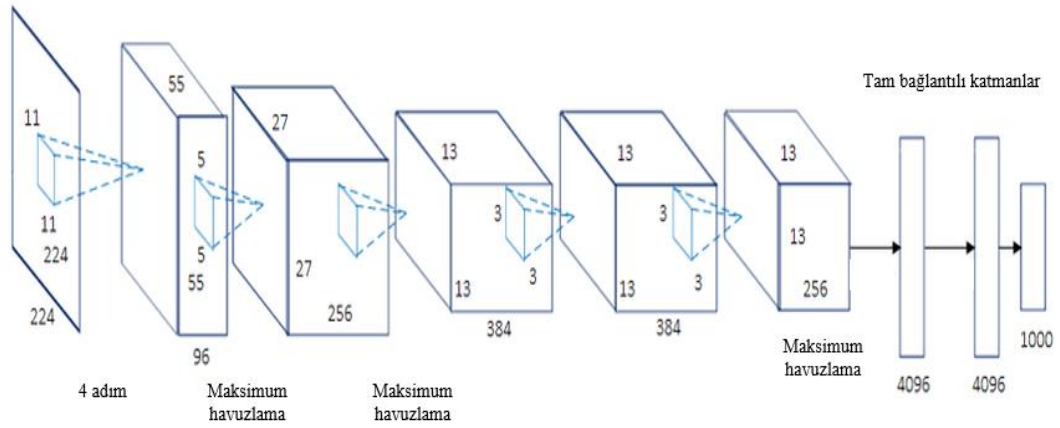
3.4.1.2. ESA mimarileri

ESA mimarileri, özellik haritalarının sayısını artırırken, uzaysal boyutların periyodik olarak alt örneklemesini yaparak, girdiye ardışık şekilde evrişimli katmanları uygulama prensibine dayanır. Klasik ağ mimarileri basit bir şekilde yığılmış evrişimli katmanlardan oluşurken, aşağıda bir kısmı ele alınan modern mimariler daha yüksek performanslı öğrenmeye izin verecek şekilde evrişimli katmanları oluşturmanın yeni yollarını araştırmaktadır. Bu mimariler, görüntü sınıflandırma, nesne tespiti, görüntü bölütleme ve daha birçok gelişmiş görev için kullanılabilen özellik çıkarıcılar olarak hizmet etmektedir.



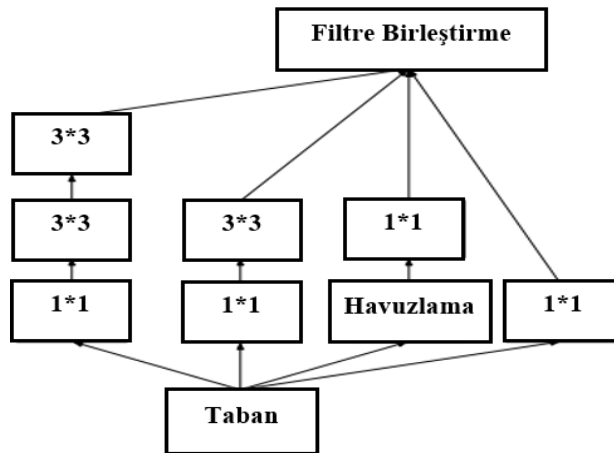
Şekil 3.10. Medikal görüntünün ESA ile sınıflandırılması (Lundervold ve Lundervold 2019)

- **LeNet:** En eski ve en popüler ESA'lerden biri, Prof. Yann LeCun'un rakam tanıma amacıyla geliştirdiği ESA'dır. Bu ağ, LeNet5 veya LeNet olarak anılmaktadır. LeNet5 ağ mimarisi, iki evrişimli katmana ve bir tam bağlı katmana sahip bir ESA'dır. Daha yüksek çözünürlüklü görüntüleri işleme yeteneği, daha büyük ve daha fazla evrişimli katman gerektirdiğinden bu teknik, bilgi işleme kaynaklarının kullanılabilirliği ile sınırlıdır (LeCun vd. 1998).
- **AlexNet:** Krizhevsky vd. (Krizhevsky vd. 2012) AlexNet olarak adlandırılan ESA'nı Sinirsel Bilgi İşleme Sistemleri (NIPS) 2012 Konferansı'nda tanıtmıştır. Bu ağ, 2012'de gerçekleşmiş ImageNet yarışmasını kazanmıştır (Russakovsky vd. 2015). AlexNet, aslında katman başına daha fazla filtre ve yığılmış evrişimli katmana sahip daha derin bir LeNet'tir. Beş evrişim katmanının ardından iki tam bağlantılı katmana ve her kategori için 1000 düğümlü bir Softmax katmanına sahiptir (Şekil 3.11). Çok sayıda parametre ve dolayısıyla modelin karmaşıklığı, ciddi miktarda aşırı uyuma yol açar. Bu ağ, 15 milyondan fazla görüntüsü olmasına rağmen, ImageNet veri kümesiyle hiçbir zaman istikrarlı bir şekilde eğitilemez. Bilişimsel olarak, bu kadar büyük bir ağı eğitilmesi de önemli bir sorundur. AlexNet'in önemli bir yeniliği, o zamanlar daha geleneksel olan tanh veya sigmoidal aktivasyonlar yerine ReLU aktivasyonunu kullanma seçimidir (Nair ve Hinton 2010). AlexNet'in bir diğer önemli katkısı, öğrenme için birden fazla GPU kullanmasıdır. Ağı bir bölümü bir GPU'da çalışırken, diğer bölümü başka bir GPU'da çalışır. Bu ayırım, ağı çok özel özellikleri öğrenmesini sağlar.



Şekil 3.11. AlexNet mimarisinin şematik gösterimi (Pedraza vd. 2017)

- Inception (GoogLeNet):** GoogLeNet, Google'daki araştırmacılar tarafından geliştirilen 22 katmanlı bir derin ESA'dır. GoogLeNet mimarisi, büyük ağların karşılaştığı sorunların çoğunu Inception modülünün kullanımı yoluyla çözmüştür. Szegedy ve diğerleri, 2015 yılının sonlarında, GoogLeNet'e göre bir gelişme olan Inception modüllerinin kullanılmasıyla eğitimin hızlandırıldığı bir mimari önermiştir. Bu mimari, 2015 ILSVRC yarışmasında yüksek teknoloji performansı sergilemiş ve yarışmayı kazanmıştır. Inception mimarisi, hesaplama maliyetini azaltmanın bir yolu olarak evrişimli sinir ağlarına dahil edilmiştir. Bir Inception modülünün en basitleştirilmiş versiyonu, bir giriş üzerinde, üç farklı boyutta filtre (1×1 , 3×3 , 5×5) ile bir evrişim gerçekleştirerek çalışır ve bir maksimum havuzlama gerçekleştirir. Ardından ortaya çıkan çıktılar birleştirilerek bir sonraki katmana gönderilir. Ağ, ESA'yı kendi konvolüsyonlarını gerçekleştirecek şekilde yapılandırarak giderek derinleşir (Şekil 3.12) (Szegedy vd. 2014).



Şekil 3.12. Orijinal Inception modülü (Szegedy vd. 2015)

- VGG-Net:** Karen Simonyan ve Andrew Zisserman, diğer tüm parametreleri sabit tutarak bir ConvNet'teki derinlik faktörünün kapsamlı bir analizini yapmışlardır. Bu deneme, ağda çok sayıda parametreye yol açabilecek olmasına rağmen, tüm katmanlarda çok küçük 3×3 evrişim filtreleri kullanılarak verimli bir şekilde kontrol

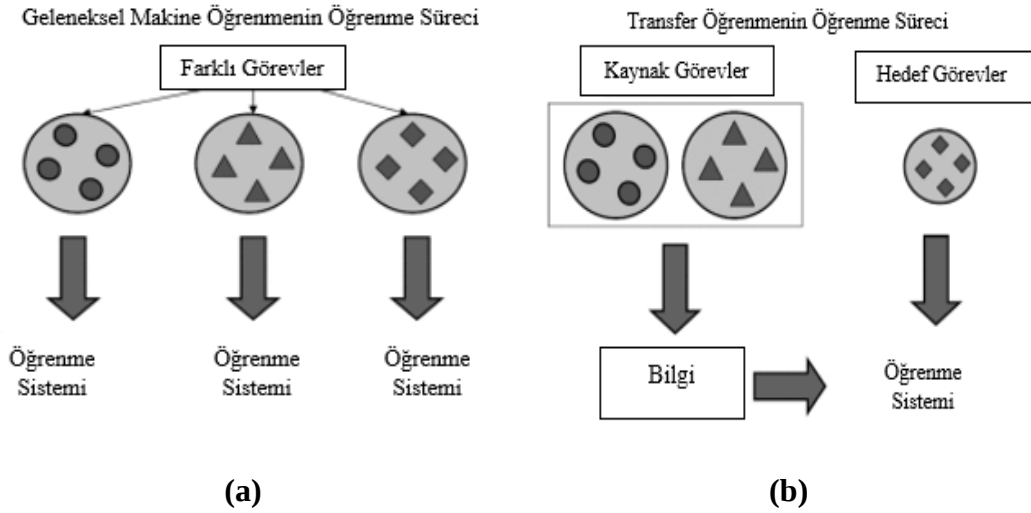
edilmiştir. Bu çalışma, VGGNet adlı daha doğru bir ConvNet mimarisinin geliştirilmesine yol açmıştır. Mimari, ILSVRC 2014 yarışmasında ikinci olmuştur (Wang vd. 2015).

- **ResNet:** Kaiming vd. (He vd. 2016) katmanların referans alınmayan fonksiyonları öğrenmek yerine alınan girdilere göre artık fonksiyonları öğrendiği bir artık öğrenme çerçevesi sunmuştur. Kalan ağırları optimize etmek ve daha fazla doğruluk elde etmek daha kolay olduğundan, bu çalışmanın özellikle daha derin ağırları eğitmek için yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Bu ağına ana dezavantajı, çok sayıda parametre sebebiyle değerlendirmenin çok pahalı olmasıdır. Ancak, performans üzerinde herhangi bir etki olmaksızın, parametrelerin çoğu tam bağlı katmandan kaynaklandığı için bu katman kaldırılarak parametrelerin sayısı bir düzeye indirilmiştir.

3.4.2. Transfer öğrenme

Geleneksel veri madenciliği ve makine öğrenimi algoritmaları, önceden toplanmış etiketli veya etiketlenmemiş eğitim verileri üzerinde eğitilmiş istatistiksel modelleri kullanarak gelecekteki veriler hakkında tahminlerde bulunur. Yarı denetimli sınıflandırma, etiketlenmiş verilerin iyi bir sınıflandırıcı oluşturmak için çok az olabileceği sorununu, büyük miktarda etiketlenmemiş veri ile az miktarda etiketlenmiş veri kullanarak ele alır. Veri sayısı az olan veri kümeleri için denetimli ve yarı denetimli öğrenmenin varyasyonları incelenmiştir. Yine de çoğu varyasyon etiketli ve etiketlenmemiş verilerin dağılımlarının aynı olduğunu varsayar. Transfer öğrenme, aksine, eğitim ve testte kullanılan alanların, görevlerin ve dağıtımların farklı olmasına izin verir (Pan ve Yang 2009).

Birçok gerçek dünya uygulamasında, veri dağıtım değişiklikleri veya verilerin güncelliğini yitirmesi gibi nedenlerle, kaynak alandan hedef alana bilgi transferini gerçekleştirmek için transfer öğrenmeyi uygulamak gerekir (Şekil 3.13). Transfer öğrenme, bir görev için geliştirilmiş modelin ikinci bir görevdeki model için başlangıç noktası olarak tekrardan kullanıldığı bir makine öğrenimi yöntemidir. Bu problemler üzerinde sinir ağı modelleri geliştirmek için gereken geniş hesaplama ve zaman kaynakları göz önüne alındığında, bilgisayarla görme ve doğal dil işleme görevlerinde başlangıç noktası olarak önceden eğitilmiş modellerin kullanıldığı derin öğrenmede popüler bir yaklaşımdır. Transfer öğrenmede bazı çalışmalar, endüktif öğrenme kapsamındadır ve Sinir ağırları, Bayes ağırları ve Markov mantık ağırları gibi iyi bilinen sınıflandırma algoritmalarını genişletmeyi içerir. Diğer bir önemli alan ise, pekiştirmeli öğrenme kapsamındadır ve Q-öğrenme gibi algoritmaların genişletilmesini içerir (Ravishankar vd. 2016).



Şekil 3.13. Makine öğrenmesi süreçleri, **(a)** Geleneksel öğrenme, **(b)** transfer öğrenme (Pan ve Yang 2009)

3.4.3. Önceden eğitilmiş transfer öğrenme modeli yaklaşımı

ESA modellerinin çok büyük veri kümeleri üzerinde eğitilmesi uzun zamanlar alabilir. Eğitim sürecini kısaltmanın bir yolu, ImageNet üzerinde eğitilmiş bir modelin, ağırlıklarını başka bir bilgisayarlı görme görevi için başlangıç noktası olarak kullanabilmektir. En iyi performans gösteren modeller doğrudan kullanılabilir veya bilgisayarlı görme sorunları için yeni bir modele entegre edilebilir. Krizhevsky ve arkadaşları tarafından geliştirilen ImageNet, görsel nesneleri tanıma, tespit etme gibi yazılım araştırmalarında kullanılmak amacıyla geliştirilmiş büyük bir görsel veri tabanıdır. Veri tabanı, bilgisayarlı görme ve derin öğrenme çalışmalarının ilerlemesinde etkili olmuştur. Proje WordNet (Ingham 1982) tarafından sağlanan hiyerarşik yapı üzerine kurulmuştur. ImageNet, yoğun bir şekilde doldurulmuş anlamsal hiyerarşide farklı görüntü sınıflarını düzenlemektedir. Görüntülerdeki nesnelerin değişkenlik gösteren görünümlere, bakış noktalarına, konumlara, arka plandaki dağınıklığa ve tıkanıklıklara sahip olması sebebiyle oluşturulmuştur. Tamamlandığında 50 milyon civarında etiketlenmiş iyi çözünürlüklü görüntü içermeyi amaçlamaktadır (Krizhevsky vd. 2012).

3.5. Sınıflandırma Metrikleri

Eğitim veya test seti üzerinden sınıflandırma amaçlı bir derin öğrenme modelinin değerlendirilmesi, sınıflandırma metrik fonksiyonları kullanılarak yapılabilir. Bir sınıflandırma görevi için eğitilmiş bir ESA'nın çıktısı girdisinin etiketidir. Bu nedenle, bir ESA'yı değerlendirmek için bu veri setlerindeki tahmin etiketleri ve gerçek örnek etiketleri kullanılabilir. Matematiksel olarak, bir sınıflandırma metrik işlevi genellikle gerçek etiketleri ve tahmin edilen etiketleri kabul eder ve bir puan veya puan kümesi oluşturur. Aşağıdaki metrik fonksiyonlar, bir eğitim (training) seti, doğrulama (validation) seti veya test seti olup olmadığına bakılmaksızın herhangi bir sınıflandırma veri setine uygulanabilir (Wang vd. 2010).

3.5.1. Sınıflandırma doğruluğu (accuracy)

Sınıflandırma görevi için en basit metrik işlev doğru sınıflandırılan numunelerin oranını hesaplayan sınıflandırma doğruluğudur. $X=(x, y, \dots, (x_N, y_N))$ kümesi verildiğinde N sayıda çift örnek için sınıflandırma puanı

$$\text{Doğruluk (accuracy)} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N 1[y_i == \hat{y}_i] \quad (3.1)$$

olarak hesaplanır. Burada y_i ve $\hat{y}_i$, sırasıyla, X 'teki i 'inci örneğin gerçek ve tahmin edilen etiketleridir. Ayrıca, bağımsız değişkenin değeri *Doğru (True)* olarak değerlendirildiğinde 1, aksi takdirde 0 değerini döndürür. Açıkça, doğruluk $[0, 1]$ 'de bir değer alacaktır. Doğruluk bire eşitse, X 'teki tüm verilerin doğru şekilde sınıflandırıldığı anlamına gelir. Bunun tersine, doğruluk sıfıra eşitse, X 'teki verilerin hiçbirinin doğru şekilde sınıflandırılmadığı anlamına gelir. Hesaplamanın doğruluğu genellikle sınıflandırma modellerini değerlendirmek için kullanılır. Genel olarak, doğruluk puanı modelin kabaca bir değerlendirmesini gösterir ve bir model hakkında kesin kararlar vermek için güvenilir bir ölçüt olmayabilir (Erickson ve Kitamura 2021).

3.5.2. Karışıklık matrisi (confusion matrix)

Karışıklık matrisi, doğru değerlerin bilindiği bir dizi test verisi üzerindeki bir sınıflandırma mimarisinin performansını doğru bir şekilde değerlendirmek için kullanılabilecek güçlü bir metriktir. Karışıklık matrisi, sınıflandırıcının ölçüm metriklerini tanımlamak için kullanılan dört temel özellikten (sayı) oluşur. Bu dört sayı:

- **TP (Doğru Pozitif):** TP, doğru sınıflandırılmış hasta sayısını temsil eder.
- **TN (Doğru Negatif):** TN, doğru sınıflandırılmış sağlıklı sayısını temsil eder.
- **FP (Yanlış Pozitif):** FP, hasta olarak sınıflandırılmış sağlıklı sayısını temsil eder.
- **FN (Yanlış Negatif):** FN, sağlıklı olarak sınıflandırılmış hasta sayısını temsil eder.

Şekil 3.14'de ikili bir sınıflandırma problemi için karışıklık matrisi gösterilmektedir.

		Tahmin Edilen Etiket	
		1	0
Gerçek Etiket	1	True Positive (TP)	False Negative (FN)
	0	False Positive (FP)	True Negative (TN)

Şekil 3.14. İkili sınıflandırma problemi için karışıklık matrisi

Karışıklık matrisine dayanarak sınıflandırma doğruluğu şu şekilde verilir:

$$\text{Doğruluk (accuracy)} = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN} \quad (3.2)$$

$FP = FN = 0$ ise, geliştirilen ESA modeli mükemmel bir sınıflandırıcıdır. Karışıklık

matrisi, çok sınıflı sınıflandırma problemlerine de kolaylıkla genişletilebilmektedir (Visa vd. 2011).

3.5.3. Kesinlik (precision) ve geri çağırma (recall)

Kesinlik ve geri çağırma, bir sınıflandırıcıyı değerlendirmek için kullanılan iki önemli nicel ölçüttür. Kesinlik, tahmin edilen pozitiflerin oranını hesaplarken, geri çağırma gerçek pozitiflerin oranını aşağıdaki denklemlerde gösterildiği şekilde hesaplar.

$$\text{Kesinlik (precision)} = \frac{TP}{TP+FP} \quad (3.3)$$

$$\text{Geri çağırma (recall)} = \frac{TP}{TP + FN} \quad (3.4)$$

Kusursuz bir sınıflandırıcıda FP ve FN 'nin 0 olması kesinlik ve geri çağırma puanlarının 1'e eşit olmasına yol açar. Bu durumda sınıflandırıcının mükemmel, 0'a yakınsa sınıflandırıcının çok yanlış olduğu söylenebilir (Erickson ve Kitamura 2021).

3.5.4. Hassasiyet ve özgüllük

Hassasiyet ve özgüllük, sıklıkla tıp ve biyoloji ile ilgili alanlarda kullanılan popüler ölçütlerdendir ve şu şekilde tanımlanırlar:

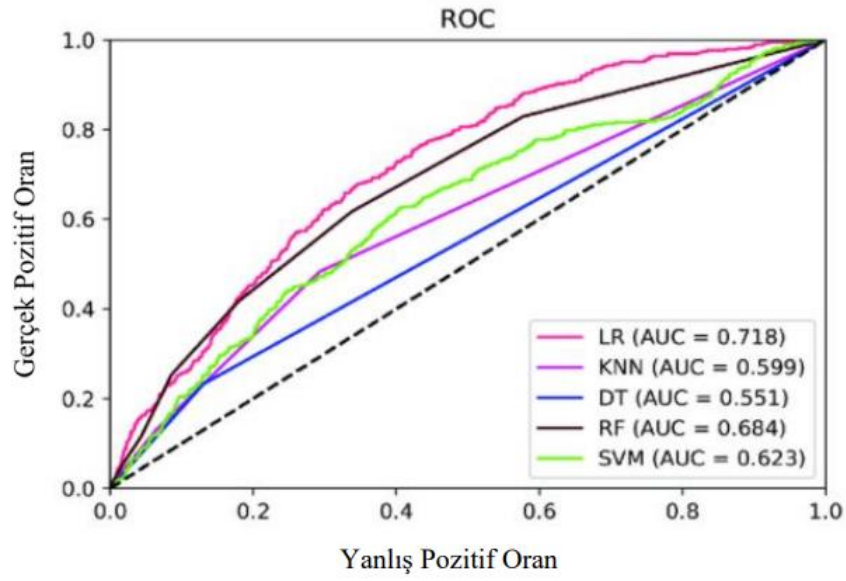
$$\text{Hassasiyet (Gerçek Pozitif Oran)} = \frac{TP}{TP+FN} \quad (3.5)$$

$$\text{Özgüllük (Yanlış Pozitif Oran)} = \frac{FP}{FP + TN} \quad (3.6)$$

Sınıflandırıcı eşiğinin ayarlanması aynı zamanda doğru pozitif oranı (TPR) ve yanlış pozitif oranını (FPR) da değiştirir. TPR, sınıflandırıcının duyarlılığı olarak bilinir ve sınıflandırıcının ne kadar doğru pozitif değeri doğru tahmin ettiğinin bir ölçüsüdür. FPR ise sınıflandırıcının özgüllüğü olarak bilinir ve sınıflandırıcının bir negatif sınıfı kaç kez doğru şekilde sınıflandırdığının bir ölçüsüdür (Erickson ve Kitamura 2021).

3.5.5. ROC eğrisi

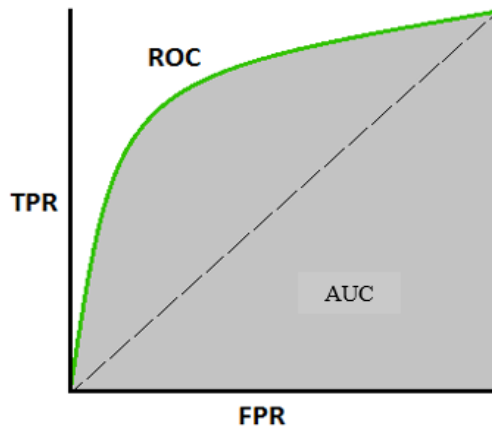
ROC (Receiver Operating Characteristics - Alıcı İşletim Karakteristiği) eğrisi, ikili bir sınıflandırıcının performansını gösteren bir grafiktir. Farklı eşik değerleri için yanlış pozitif oranına (FPR) karşı gerçek pozitif oranını (TPR) gösterir. Örneğin, bir görüntüdeki ilgili nesnenin tümör olma ihtimalini tahmin eder. Daha sonra bu çıktı olasılığını bazı kesme eşikleriyle karşılaştırır. Olasılık eşikten daha büyükse, etiketi tümör, değilse tümör dışı nesne olarak tahmin eder. Şekil 3.15'de örnek bir ROC eğrisi gösterilmektedir. ROC eğrisi, genel model performansını değerlendirmek ve modele iyi bir kesme eşiği seçmek için popüler bir eğridir (Park ve Kim 2019).



Şekil 3.15. ROC eğrisi (Park ve Kim 2019)

3.5.6. AUC

AUC (Area Under Curve - Eğri altındaki alan), bütün olası eşik değerlerine göre ikili bir sınıflandırıcı performansının toplu bir ölçüsüdür. AUC, ROC eğrisi altındaki alanı hesaplar ve bu sebeple 0 ile 1 arasında değerler alır (Şekil 3.16). AUC'yi yorumlamanın bir yolu da modelin rastgele bir pozitif örneği rastgele bir negatif örnekten daha yüksek derecelendirme ihtimalidir. Bir modelin AUC'si ne kadar yüksek çıkarsa model o kadar başarılıdır (Erickson ve Kitamura 2021).



Şekil 3.16. ROC eğrisi altındaki alan, AUC'yi gösterir (Anonim 2)

3.5.7. F1 puanı

Kesinlik ve geri çağırma, bir ESA'yı değerlendirmek için çok bilgilendirici ve yararlı bir metriktir. Bu puan, kesinlik ve geri çağırmanın ortalamasını hesaplayarak basitçe bulunabilir. Ancak, bu iki niceliğin ortalamasını hesaplamak doğru sonuçlar vermeyebilir. Bunun yerine, kesinlik ve geri çağırmanın harmonik ortalaması şu şekilde

hesaplanabilir:

$$F1 = \frac{2}{\frac{1}{Kesinlik} + \frac{1}{Geri\ çağırma}} = \frac{2TP}{2TP + FP + FN} \quad (3.5)$$

Bu harmonik ortalamaya $[0, 1]$ 'de yer alan bir sayı olan *F1 skoru* denir. Mükemmel bir sınıflandırıcıda F1 skoru bire eşit olur. Çok sınıflı sınıflandırma problemlerinde, F1 puanı, sınıfa özgü F1 puanlarının ağırlıklı ortalaması alınarak kolayca hesaplanabilir (Lipton vd. 2014).

3.6. Hasta PET Görüntülerinin Toplanması ve Sınıflandırılması

Bu tez çalışmasında makine öğrenmesi ve derin öğrenme alanlarında sıklıkla tercih edilen bir yazılım dili olan Python kullanılmıştır Kütüphane olarak ise Tensorflow ve bu kütüphane üzerine yazılmış bir çatı olan Keras kullanılmıştır. Evrişimli sinir ağı eğitimi ve eğitimin doğrulanmasında kullanılacak görüntü veri seti ilk önce Alzheimer Hastalığı Nörogörüntüleme Girişimi (ADNI) veri tabanından (Weiner vd. 2010) ve daha sonra Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji bölümünün PACS sisteminden alınmıştır. ADNI, AH'nin önlenmesi ve tedavisi için yapılan klinik deneylerin başarısını arttırmayı amaçlayan bir çalışmadır ve karmaşık ve büyük bir veri seti olduğundan, derin öğrenme modellerini bu görüntülerle eğitmek standart bilgisayar işlemcilerinde oldukça zordur (Petersen vd. 2010).

3.7. Çalışmada Kullanılan Yazılımlar ve Kütüphaneler

3.7.1. Python

Python, günümüzde yaygın olarak kullanılan programlama dillerinden biridir. Web sitesi ve yazılım geliştirmenin yanı sıra, veri analitiği, veri görselleştirme ve makine öğrenimi için de kullanılır (Müller ve Guido 2016). Python, veriye dayalı, yüksek seviyeli ve anlaşılması kolay bir programlama dilidir. Pasta grafikler, çizgi ve çubuk grafikler, 3B grafikler ve histogramlar gibi çok çeşitli farklı veri görselleştirmeleri oluşturabilir. Ayrıca Python, kodlayıcıların veri analizi ve makine öğrenimi için programları daha hızlı ve verimli bir biçimde yazmasını sağlayan TensorFlow ve Keras gibi bir dizi kitaplığa sahiptir. Makine öğrenimi ve veri analizi, temel olarak yinelemeli süreçlerdir. Bu süreçler için hızlı yinelemeye ve kolay etkileşime izin veren araçlara sahip olmak çok önemlidir (Brownlee 2016). Genel amaçlı bir programlama dili olarak Python, karışık grafik kullanıcı arayüzlerinin ve web servislerinin oluşturulmasına ve mevcut sistemlere entegre olmasına izin verir.

3.7.2. Scikit-learn

Scikit-learn, ilk olarak David Cournapeau tarafından 2007 yılında bir Google Summer of Code projesi olarak geliştirilmiştir (Pedregosa vd. 2011). Daha sonra Matthieu Brucher projeye katılmış ve tez çalışmasının dışında kullanmaya başlamıştır. Sürekli olarak geliştirilmekte ve iyileştirilmekte olan scikit-learn projesi oldukça aktif bir kullanıcı topluluğuna sahiptir. Scikit-learn, Python diliyle sıkı bir biçimde entegre

edilmiş, kullanımı kolay bir arabirimi korurken, birçok iyi bilinen makine öğrenimi algoritmasının son teknoloji uygulamalarını sağlamak amacıyla bu zengin ortamı kullanır. Yanı sıra her bir algoritma hakkında kapsamlı belgeler içerir ve NumPy, SciPy ve matplotlib bilimsel Python kitaplıklarının üzerine inşa edilmiştir (Müller ve Guido 2016). Çalışmamızda kullanacağımız makine öğrenimi algoritmalarını sağlamak için scikit-learn kütüphanesi kullanılmıştır.

3.7.3. NumPy

NumPy, 2005 yılında Travis Oliphant tarafından oluşturulmuş açık kaynak kodlu bir projedir. Python'da bilimsel hesaplama için kullanılan temel paketlerden biridir (Oliphant 2006). Çok boyutlu diziler için işlevsellik, doğrusal cebir işlemleri ve Fourier dönüşümü gibi üst düzey matematiksel işlevler ve sözde rasgele sayı üreteçleri içerir. Scikit-learn'de NumPy dizisi temel veri yapısıdır ve verileri NumPy dizileri biçiminde alır. NumPy dizileri Python listeleriyle benzerlik gösterir fakat hız ve işlevsellik açısından daha kullanışlıdır. Bununla beraber Python listelerinden farklı olarak NumPy dizileri homojen yapıda olmalıdır yani dizi içindeki bütün elemanlar aynı veri tipinden olmalıdır.

3.7.4. Matplotlib

Matplotlib, NumPy dizileri üzerine kurulmuş ve daha geniş çaplı SciPy yığınıyla çalışmak üzere tasarlanmış çok platformlu bir veri görselleştirme kitaplığıdır. 2002'de John Hunter tarafından (Barrett vd. 2005) IPython komut satırından gnuplot aracılığıyla etkileşimli Matlab tarzı çizimi etkinleştirmek için IPython'a bir yama olarak tasarlanmıştır. Çizgi grafikler, histogramlar, dağılım grafikleri vb. görselleştirmeler yapmak için işlevler sağlar. Veriler ve analizlerin farklı yönlerini görselleştirmek önemli bilgiler verebilir. Bu yüzden tüm görselleştirmeler için matplotlib kullanılır.

3.7.5. Pandas

Pandas, veri tartışması ve analizi için geliştirilmiş bir Python kütüphanesidir. R DataFrame'den sonra modellenen DataFrame adlı bir veri yapısı etrafında inşa edilmiştir. Basitçe söylemek gerekirse, bir pandas DataFrame, bir Excel elektronik tablosuna benzer bir tablodur. Pandas, bu tabloda değişiklik yapmak ve çalışmak için çok çeşitli yöntemler sunar; özellikle, SQL (Structured Query Language) (Yapılandırılmış Sorgu Dili) benzeri sorgulara ve tabloların birleştirilmesine izin verir. Bir dizideki tüm girişlerin aynı türde olmasını gerektiren NumPy'nin aksine, pandas her sütunun ayrı bir türe (örneğin, tamsayılar, tarihler, kayan noktalı sayılar ve dizeler) sahip olmasına izin verir. Pandas tarafından sağlanan bir diğer önemli araç, SQL, Excel dosyaları ve CSV (virgülle ayrılmış değerler) dosyaları gibi çok çeşitli dosya formatlarından ve veritabanlarından veri alma yeteneğidir (McKinney 2012).

3.7.6. TensorFlow

TensorFlow, makine öğrenmesi ve derin öğrenme algoritmalarını en kolay şekilde uygulamak için Google ekibi tarafından tasarlanmış bir yazılım kütüphanesi veya çerçevesidir. Birçok matematiksel ifadenin kolay hesaplanması için optimizasyon yöntemlerinin hesaplama cebirini birleştirir. Tensör adı verilen çok boyutlu diziler ile matematiksel ifadeleri kolayca tanımlayan, hesaplayan ve optimize eden bir özellik içerir

(Shanmugamani 2018). Derin sinir ağlarının programlama desteğini ve makine öğrenmesi tekniklerini içerir. Çeşitli veri kümeleriyle yüksek ölçeklenebilir bir hesaplama özelliği içerir. TensorFlow, yönetimi otomatikleştiren GPU hesaplamayı kullanır. Aynı zamanda, aynı hafızanın ve kullanılan verilerin optimizasyonunun benzersiz bir özelliğini de içerir. TensorFlow, çok sayıda makine öğrenimi kütüphanesi içerir. Bunun için birkaç önemli işlevsellik ve yöntem sunar. TensorFlow, el yazısı rakam sınıflandırması, kelime yerleştirme, görüntü tanıma ve çeşitli dizi modellerinin oluşturulması için derin sinir ağlarını eğitebilir ve çalıştırabilir (Brownlee 2016).

3.7.7. Keras

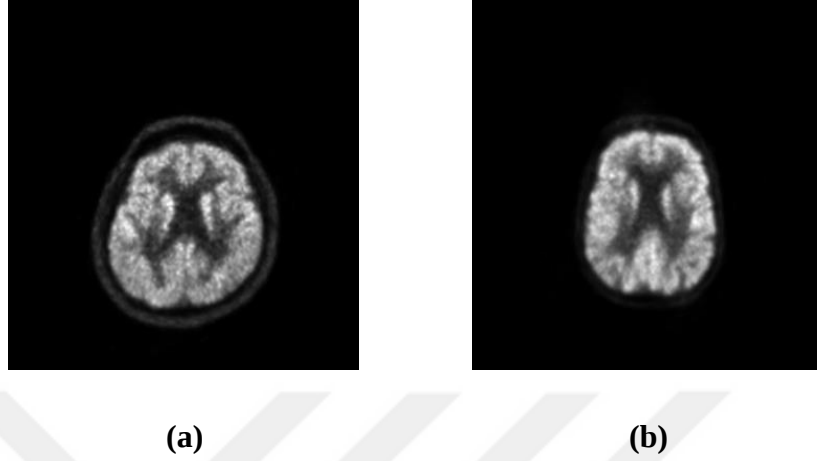
Keras, TensorFlow'un (veya Theano) modern derin öğrenmeye odaklanan, makine öğrenmesi sorunlarını çözmek için ulaşılabilir ve son derece üretken bir arayüzdür. Geliştiricilerin, sinir ağları için katmanlar oluşturmak gibi derin öğrenmenin ana kavramlarına odaklanmasını sağlarken, tensörlerin temel ayrıntılarına, şekillerine ve matematiksel ayrıntılarına dikkat etmelerini sağlar. Yüksek yinleme hızıyla makine öğrenmesi çözümleri geliştirmek için temel soyutlamalar ve yapı taşları sağlar. Keras, araştırmacılara ve mühendislere TensorFlow'un ölçeklenebilirlik ve platformlar arası özelliklerinden tam olarak faydalanmaları için yetki verir. TPU veya büyük GPU kümelerinde çalıştırılabilir ve Keras modelleri tarayıcıda veya mobil cihazlarda çalışacak şekilde dışa aktarılabilir (Brownlee 2016).

Tüm ağ eğitim işlemlerinde kullanılan kodlar, (2.2.0-rc3 sürümlü) TensorFlow kütüphanesi arkaplanında (2.3.0 sürümlü) Keras arayüzü ile Python 3.6 programlama dili ortamında yazılmıştır. Görüntü işleme, görselleştirme, bilimsel hesaplama, veri analizi ve makine öğrenmesi algoritmalarını sağlamak için çeşitli kütüphanelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle bu tez çalışmasında Matplotlib, NumPy, pandas, scikit-learn ve SciPy gibi bilimsel Python kitaplıkları kullanılmıştır.

3.8. Veri Seti Oluşturma

Bu tez çalışmasında ilk olarak derin öğrenme modelinin kurgulanması ve ön eğitimleri için ADNI veri setinden 128 Alzheimer Hastası (AH), 171 normal kontrol (NK) ve 539 Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB) hastası olmak üzere 838 kişiden alınmış PET görüntüleri elde edilmiştir (Association 2019). Daha sonra Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalının arşivinden PACS sistemi üzerinden temin edilen 34 AH ve 34 NK olmak üzere 68 kişiden alınmış 1360 beyin PET görüntüsü ile geliştirilen model eğitilerek test edilmiştir. Veri setine dahil edilen bu görüntüler 2015-2021 yılları arasında AH şüphesiyle PET görüntüsü çekilmiş hastalara ait DICOM formatındaki PET görüntüleridir. Bu format, hastanın adı, yaşı, cinsiyeti vb. gibi birçok önemli özneliği tek bir dosyada depolayabildiğinden tıbbi görüntüler için tercih edilmektedir. Ancak görüntü işleme veya sınıflandırma için en yaygın desteklenen dosya biçimi JPG veya PNG'dir ve derin öğrenme modellerinde bu formatlar kullanılmaktadır. Bu nedenle ilk önce 'pydicom' paketini kullanan bir Python kodu yazılarak ile 336*336 boyutundaki DICOM görüntüleri PNG formatına dönüştürülmüş (Şekil 3.17) ve aynı zamanda hastalara ait klinik rapor kartları da TXT formatında kaydedilmiştir. Daha sonra hasta rapor kartlarından elde edilen hasta etiketleri bir Excel çizelgesinde hasta ID'leri şeklinde sınıflandırılmıştır. AH teşhisi kesin olarak konulmuş hastalara ait beyin PET görüntüleri AH sınıfına, AH dışında bir hastalığı olan ya da sağlıklı kişilere ait görüntüler

de NK sınıfına kodlanmıştır. Çalışmanın güvenilirliğini artırmak amacıyla her hastadan 5'er, 10'ar, 15'er ve 20'şer görüntü seçilerek veri seti çoğaltılmış ve çalışma kapsamında bu veri setleriyle gerçekleştirilen derin öğrenme denemeleri sırasıyla A, B, C ve D şeklinde tanımlanmıştır.



Şekil 3.17. DICOM formatından PNG formatına dönüştürülmüş (a) Alzheimer hastasına; (b) AH bakımından sağlıklı kontrol grubundaki bireye ait PET görüntüleri

3.9. Yapılan Denemeler

Çalışma kapsamında derin öğrenme modelinin PET görüntüleri ile eğitilmesi ve Alzheimer hastalığının sınıflandırılması için çeşitli transfer öğrenme modelleri denenmiştir. Çalışmada DICOM formatından dönüştürülmüş PNG formatındaki beyin PET görüntülerinin önceden eğitilmiş Evrişimli Sinir Ağları (ESA) ile transfer öğrenme uygulanarak sınıflandırılması amaçlanmıştır.

İlk olarak derin öğrenme modellerinin başarısı ile görüntü kalitesi ve sayısı arasındaki ilişkiyi test etmek amacıyla ADNI veri tabanından alınmış beyin PET görüntüleri “.png” formatına dönüştürülerek ham halde ESA modelleriyle eğitilmiştir. Eğitimdeki başarının düşük çıkması sebebiyle bazı görüntü iyileştirme yolları denenmiştir. Veri tabanından alınmış görüntülerin çözünürlüğü yeterince iyi olmadığı için ImageJ programında görüntüler üzerinde veri büyütme, eşikleme (thresholding), keskinleştirme, maskeleme, filtreleme, histogram eşitleme ve normalizasyon gibi ön işleme algoritmaları denenerek eğitim başarısı artırılmaya çalışılmıştır (Schindelin vd. 2012). Çalışmanın model geliştirme ve ön eğitim aşamasında ADNI görüntüleriyle çalışılmış olması transfer öğrenme modelleriyle ve gerekli görüntü özellikleriyle ilgili yol gösterici olmuştur. Böylece klinikten alınan görüntüler ile en çok başarı sağlanacağı düşünülen ESA modelleri eğitilmiştir.

Önerilen yöntemde Akdeniz Üniversitesi Hastanesi arşivi PACS sisteminden alınan 68 kişiye ait 5'er, 10'ar, 15'er ve 20'şer görüntü ile elde edilen dört farklı veri seti (sırasıyla A, B, C ve D) üzerinde çalışılmıştır (Çizelge 3.1). ESA'yı beslemek amacıyla görüntülerden %80 (sırasıyla 272, 544, 816 ve 1088 görüntü içerecek şekilde) eğitim ve %20 (68, 136, 204 ve 272 görüntü ile) test olmak üzere rastgele seçilerek veri dağılımı yapılmıştır. Her bir veri seti farklı transfer öğrenme modelleri ile 100 devir sayısı (epoch) ve 32 yığın boyutu (batch size) kullanılarak eğitilmiştir. Eğitim veri setinde bulunan beyin

PET görüntüleri AH (AD) ve NK (CN) olmak üzere iki sınıf üzerinden eğitilerek sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 3.1. AH ve NK gruplarının veri setlerindeki dağılımı

Sınıflar	Hasta Sayısı	Hasta Başına Görüntü		Toplam Görüntü Sayısı
		Veri Seti	Sayısı	
Alzheimer Hastası (AH)	34	A	5	340
		B	10	680
		C	15	1020
		D	20	1360
Normal Kontrol (NK)	34	A	5	340
		B	10	680
		C	15	1020
		D	20	1360

Çizelgede belirtilen dört farklı veri seti ile önceden belirlenen sekiz farklı ESA'nın (DenseNet121, InceptionV3, MobileNet, MobileNetV2, ResNet50, ResNet101, VGG16 ve Xception) eğitimi yapılmıştır. ImageNet veri kümesiyle eğitilmiş ESA'ların eğitim ve test işlemleri 8 GB RAM bellekli 2.40 GHz Intel(R) Core i7-5500U CPU işlemcili bir bilgisayar ile Google Colab ortamında GPU desteğinden faydalanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan hiperparametreler Çizelge 3.2'de verilmiştir.

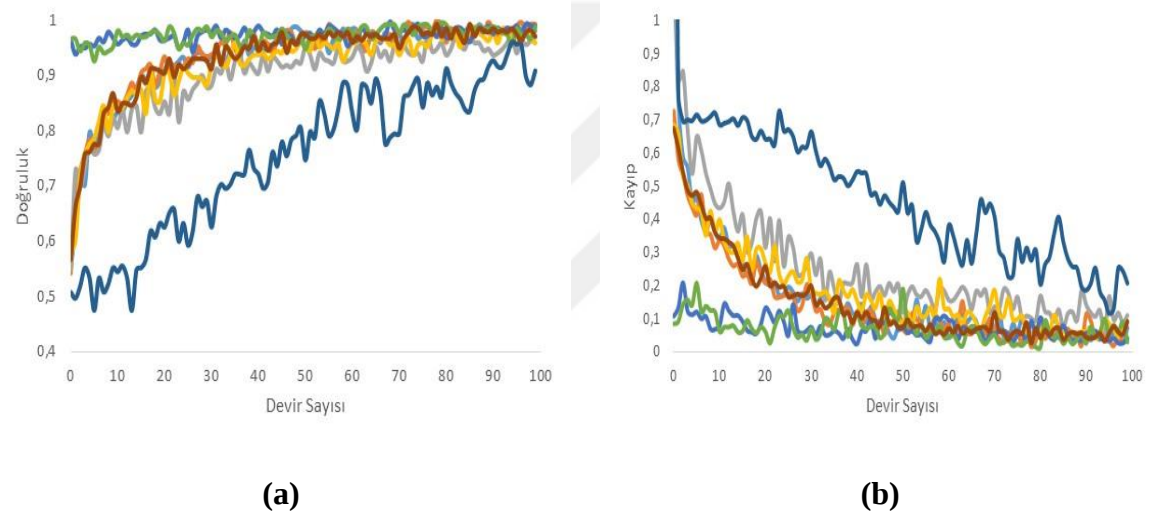
Çizelge 3.2. Derin öğrenme modellerinin hiperparametre ve değerleri

Hiperparametreler	Değerler
Optimizasyon Algoritması	Adam
Aktivasyon Fonksiyonu	Softmax
Öğrenme Hızı	0.0001
Devir Sayısı	100
Yığın Boyutu	32

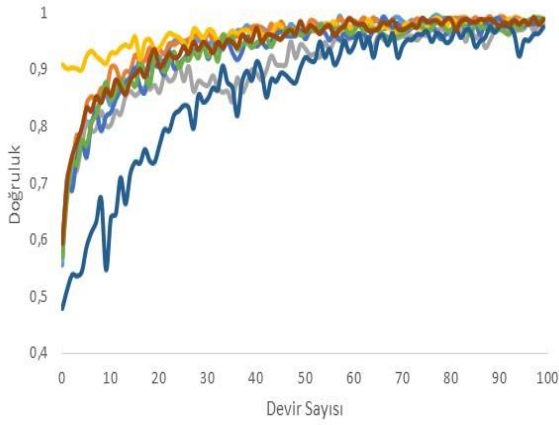
4. BULGULAR

4.1. Derin Öğrenme Mimarilerinin Eğitim ve Test Sonuçları

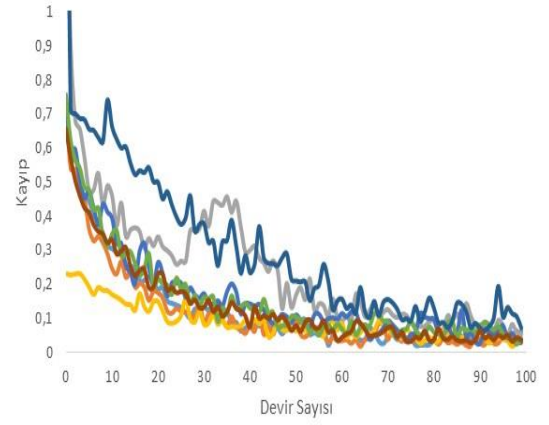
Bu tez çalışması kapsamında gerçekleştirilen eğitim işlemleri sırasında modellerin her devir (epoch) sayısında doğruluk değerlerinin ilerleyişini gösteren doğruluk grafikleri ve devir sayısına karşılık gelen kayıp değerlerinin ilerleyişini gösteren kayıp grafikleri Şekil 4.1-4’de verilmiştir. Doğruluk ve kayıp grafikleri incelendiğinde VGG16 mimarisi hariç diğer mimarilerde 60 devirden sonra daha düz bir çizgi haline geldiği ve dalgalanmaların azaldığı görülmüştür. A veri setinde ResNet50 ve ResNet101 hariç diğer mimarilerde doğruluk yaklaşık 0,50 ile başlayıp artan bir grafik göstermiştir. B veri setinde MobilenetV2 hariç diğer mimarilerde doğruluk yaklaşık 0,50 ile başlayıp artan grafik göstermiştir. Diğer veri setleri ise VGG16 mimarisi hariç diğer mimariler başlangıç ve artış değerleri bakımından birbirini izlemektedir. VGG16 mimarisi hem doğruluk hem kayıp grafiklerinde ciddi sapmalar göstermiştir.



Şekil 4.1. A veri seti ile eğitilmiş DenseNet121 (—), InceptionV3 (—), MobileNet (—), MobileNetV2 (—), ResNet50 (—), ResNet101 (—), VGG16 (—) ve Xception (—) derin öğrenme modellerinin (a) doğruluk ve (b) kayıp grafikleri

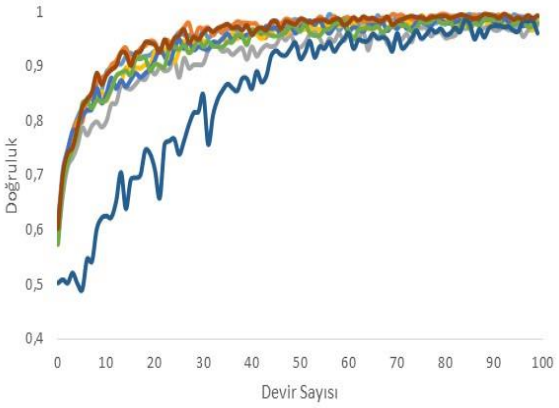


(a)

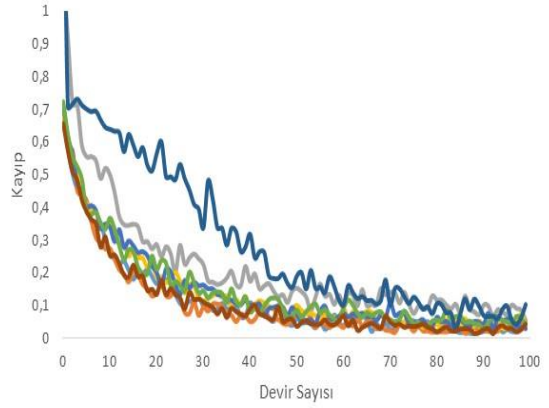


(b)

Şekil 4.2. B veri seti ile eğitilmiş DenseNet121 (—), InceptionV3 (—), MobileNet (—), MobileNetV2 (—), ResNet50 (—), ResNet101 (—), VGG16 (—) ve Xception (—) derin öğrenme modellerinin (a) doğruluk ve (b) kayıp grafikleri

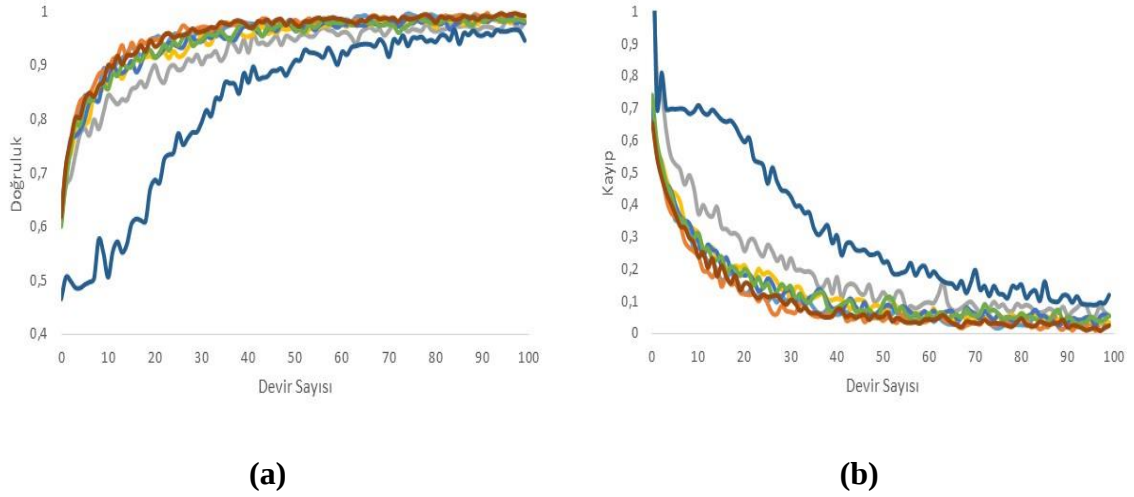


(a)



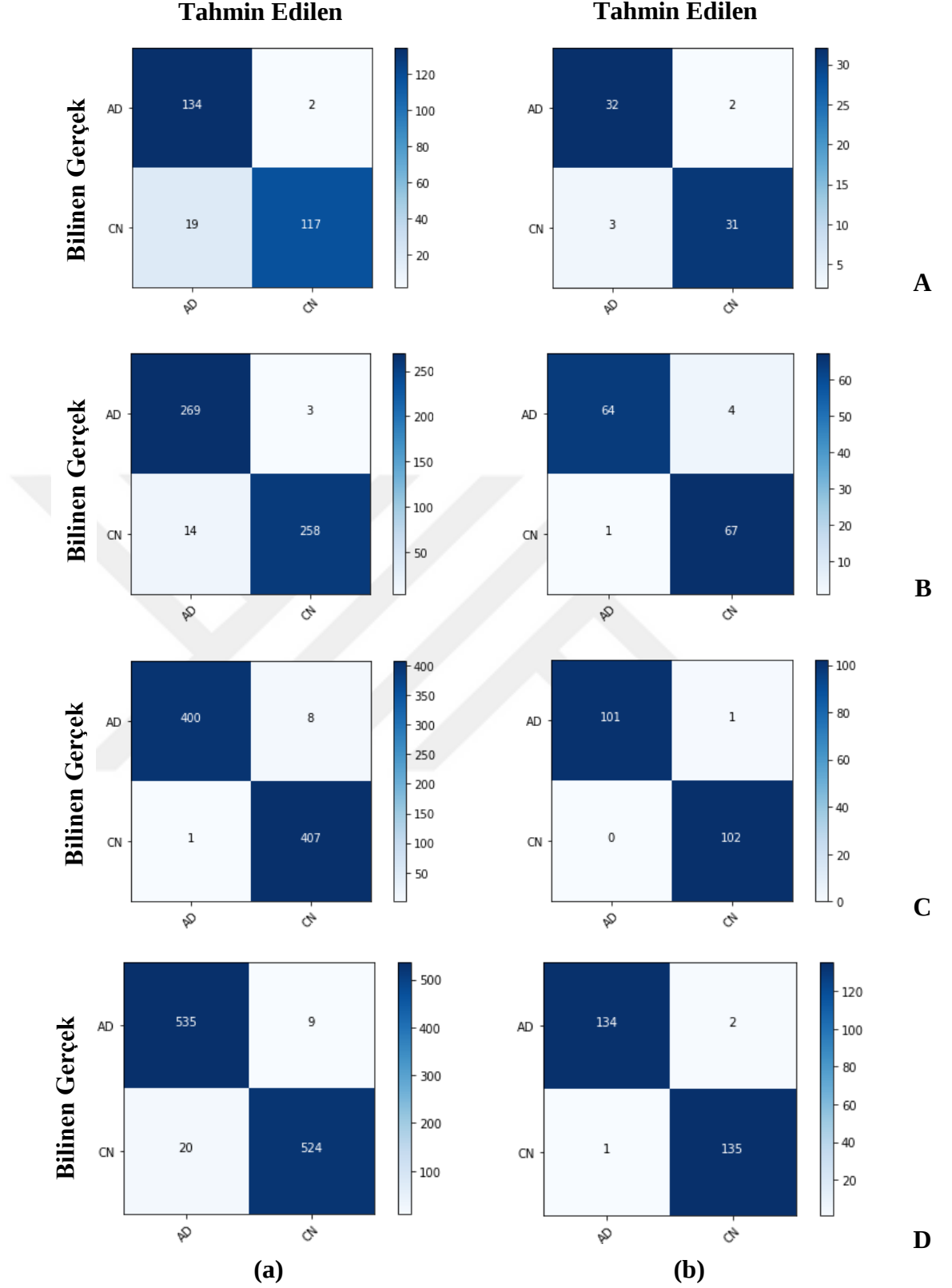
(b)

Şekil 4.3. C veri seti ile eğitilmiş DenseNet121 (—), InceptionV3 (—), MobileNet (—), MobileNetV2 (—), ResNet50 (—), ResNet101 (—), VGG16 (—) ve Xception (—) derin öğrenme modellerinin (a) doğruluk ve (b) kayıp grafikleri

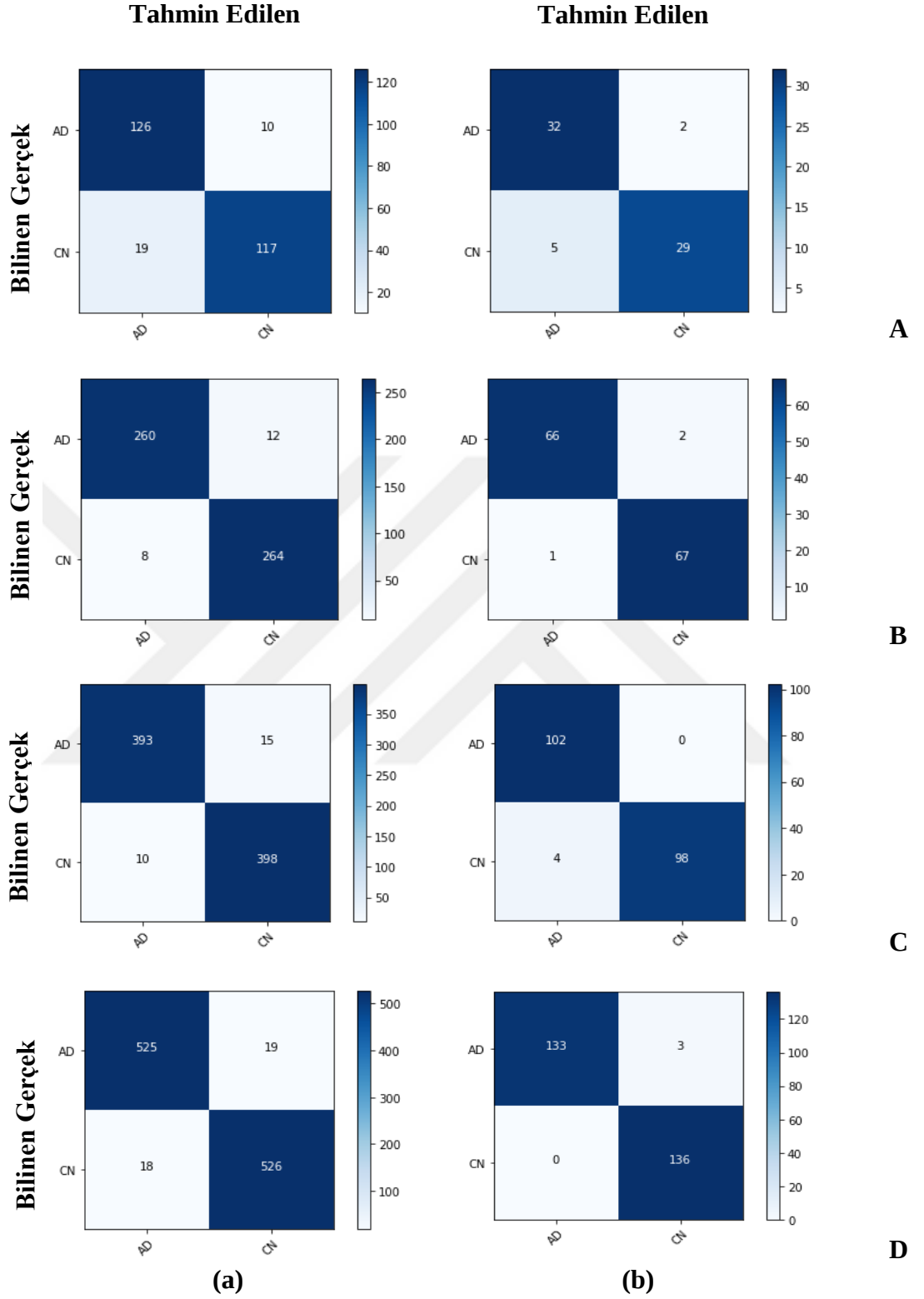


Şekil 4.4. D veri seti ile eğitilmiş DenseNet121 (—), InceptionV3 (—), MobileNet (—), MobileNetV2 (—), ResNet50 (—), ResNet101 (—), VGG16 (—) ve Xception (—) derin öğrenme modellerinin **(a)** doğruluk ve **(b)** kayıp grafikleri

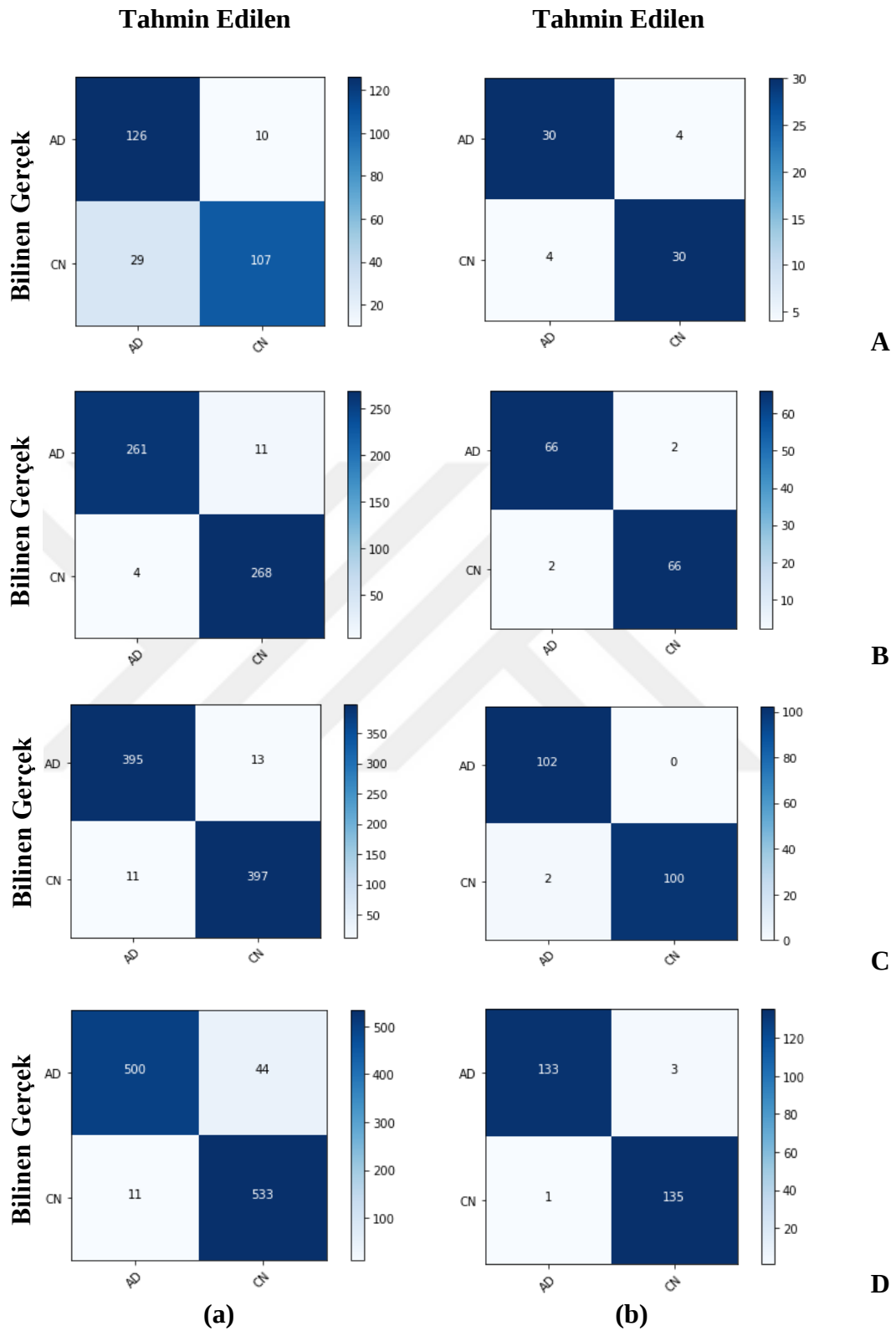
Çalışmada ele alınan A, B, C ve D veri setlerinin transfer öğrenme modelleri ile eğitim başarısının değerlendirilmesi amacıyla her model ve veri seti için ayrı ayrı iki sınıflı (AH ve NK) ve 2*2 boyutlu karmaşıklık matrisleri oluşturulmuştur. Şekil 4.5’de DenseNet121; Şekil 4.6’da InceptionV3; Şekil 4.7’de MobileNet; Şekil 4.8’de MobileNetV2; Şekil 4.9’da ResNet50; Şekil 4.10’da ResNet101; Şekil 4.11’de VGG16; Şekil 4.12’de Xception mimarisi için A, B, C ve D veri setlerinin eğitim ve test verileri ile elde edilen karmaşıklık matrisleri verilmiştir.



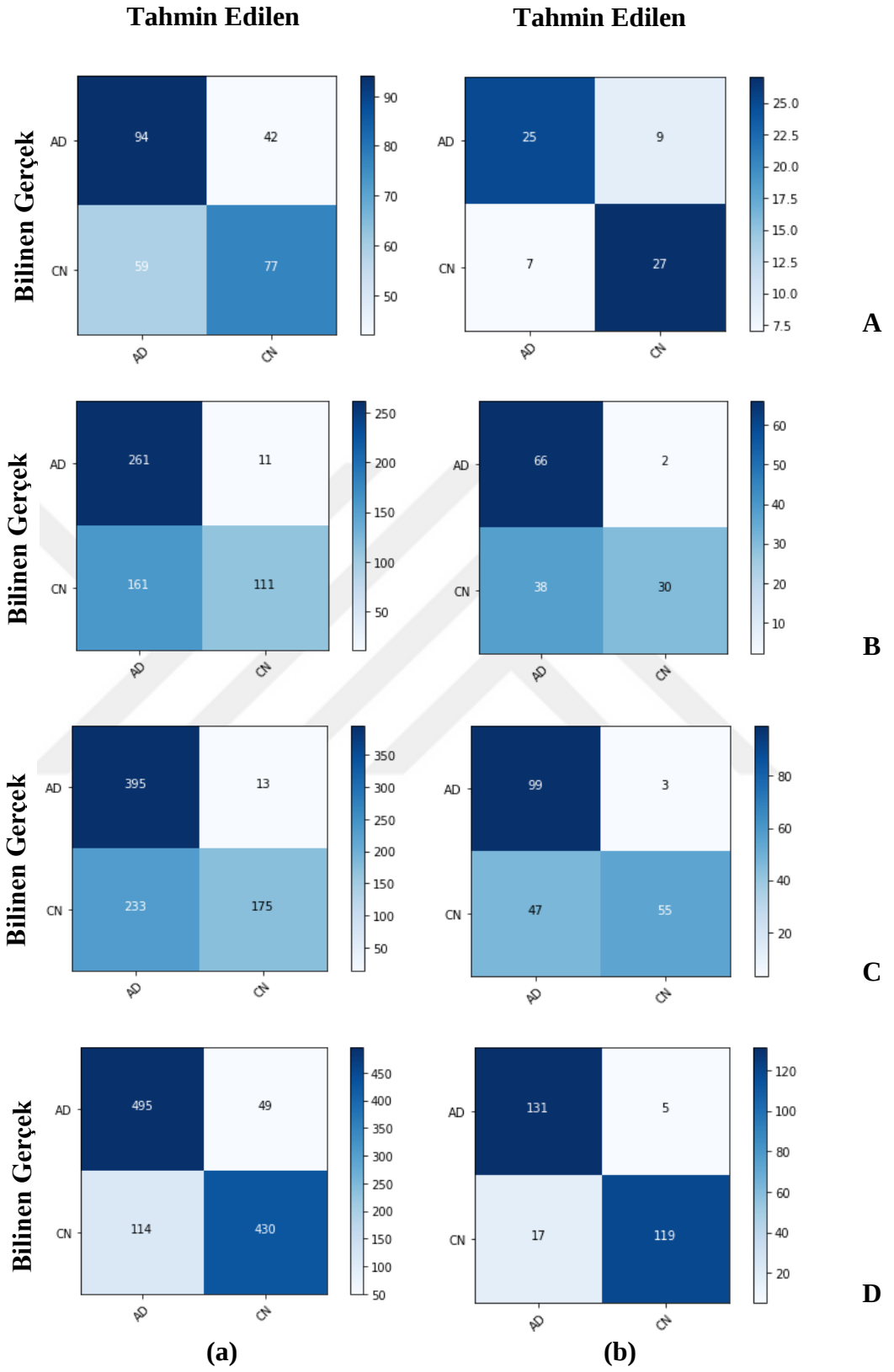
Şekil 4.5. DenseNet121 mimarisi için A, B, C ve D veri setlerinin **(a)** eğitim ve **(b)** test veri sonuçları ile elde edilen karmaşıklık matrisleri



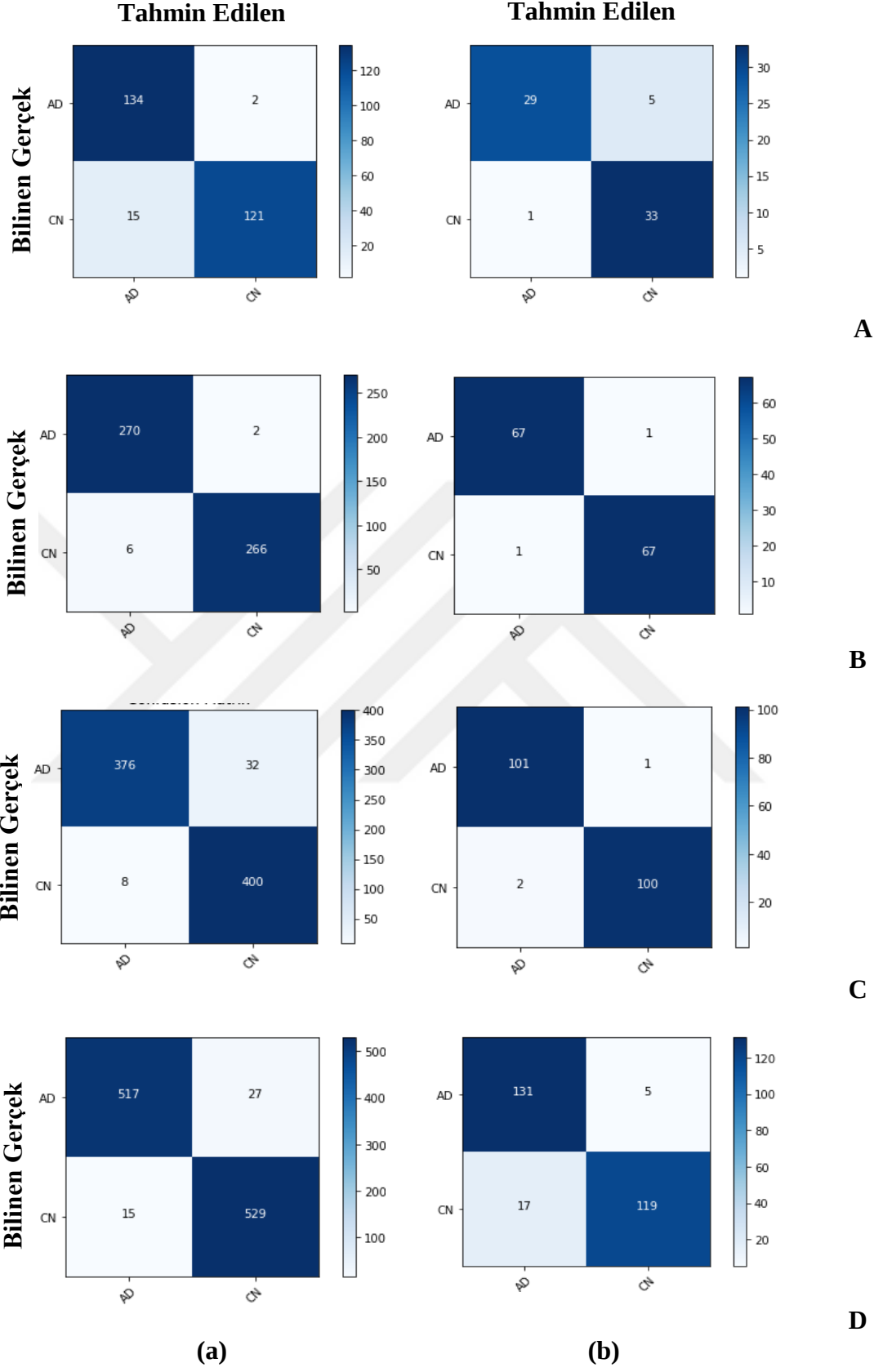
Şekil 4.6. InceptionV3 mimarisi için A, B, C ve D veri setlerinin **(a)** eğitim ve **(b)** test veri sonuçları ile elde edilen karmaşıklık matrisleri



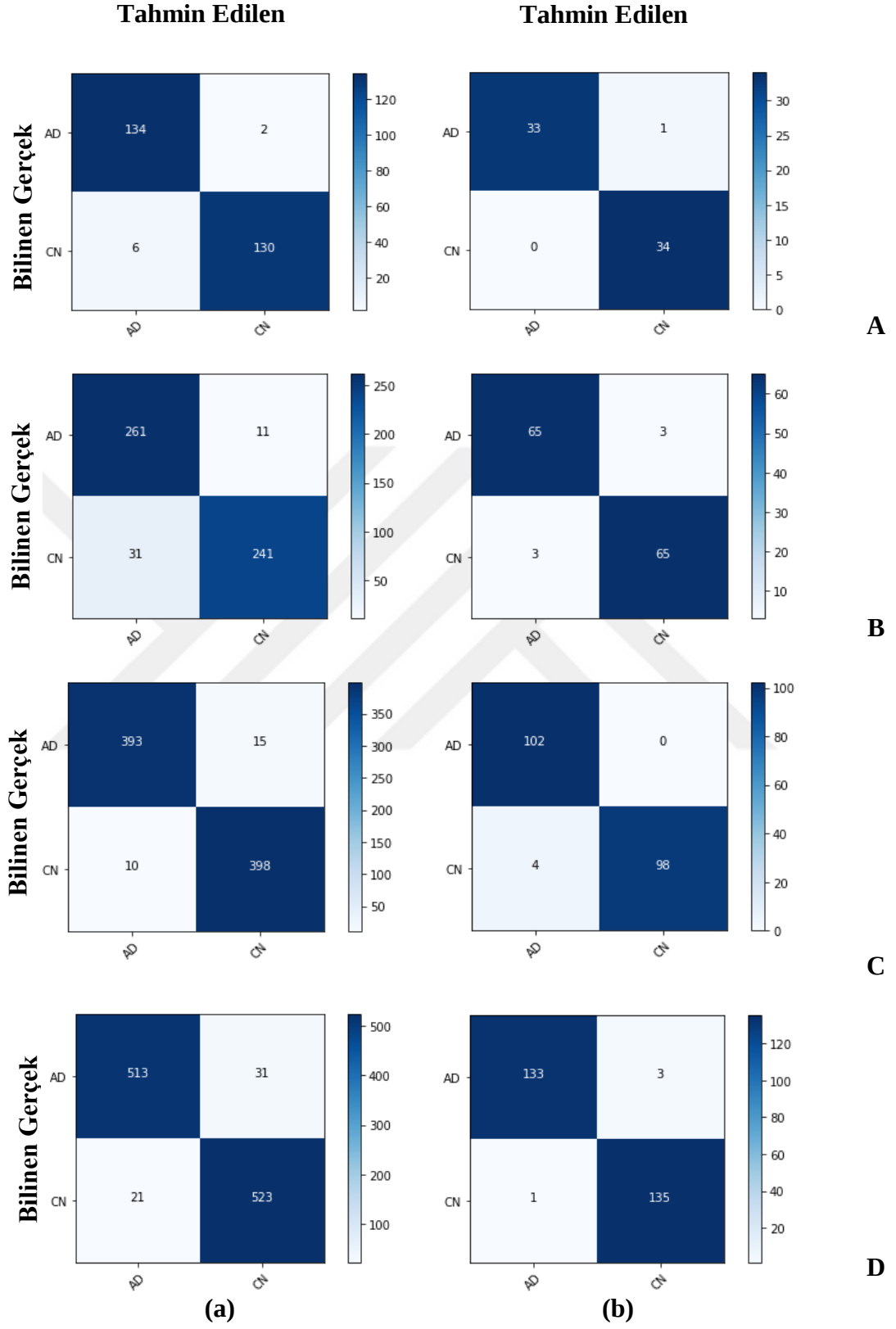
Şekil 4.7. MobileNet mimarisi için A, B, C ve D veri setlerinin **(a)** eğitim ve **(b)** test veri sonuçları ile elde edilen karmaşıklık matrisleri



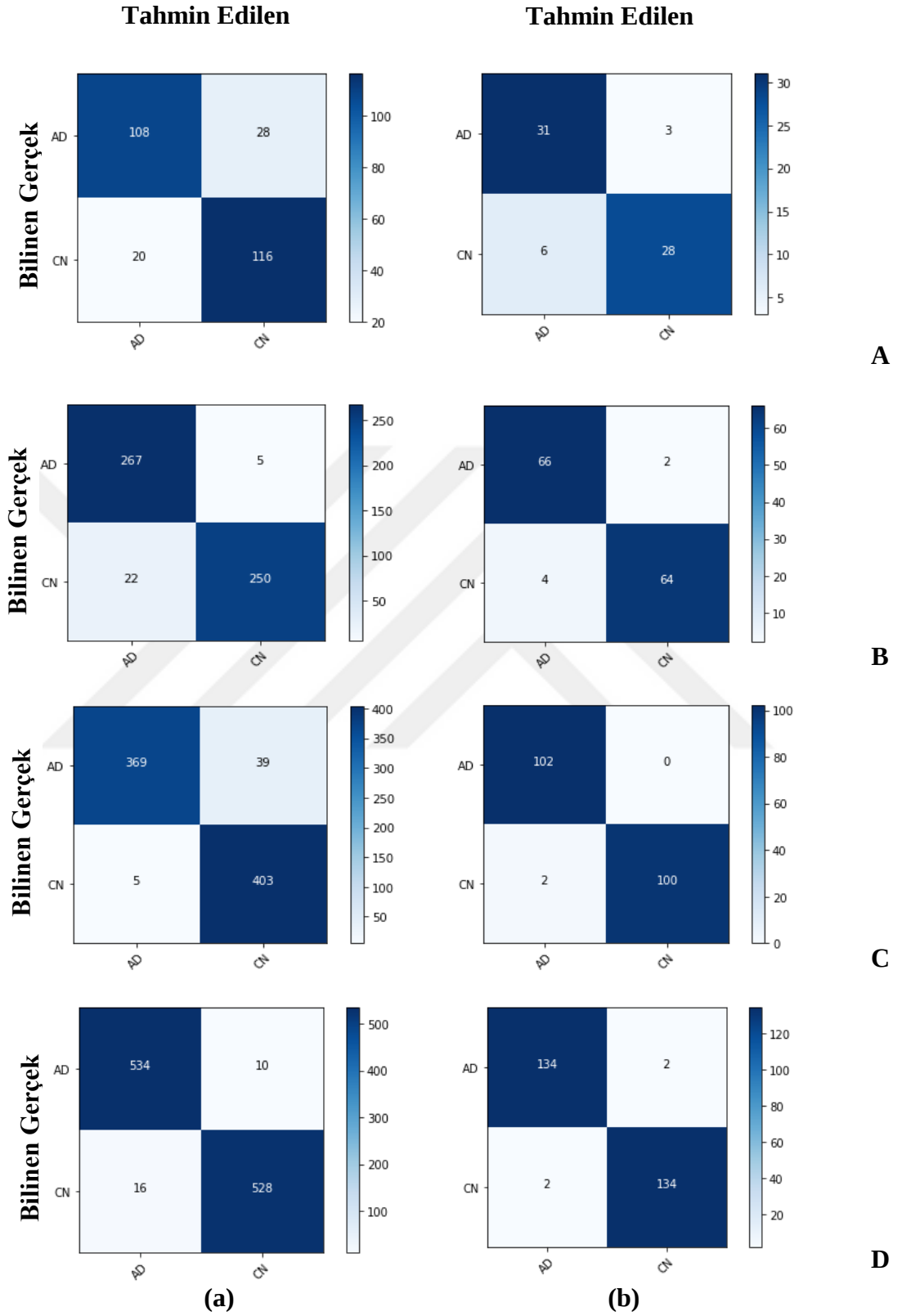
Şekil 4.8. MobileNetV2 mimarisi için A, B, C ve D veri setlerinin **(a)** eğitim ve **(b)** test veri sonuçları ile elde edilen karmaşıklık matrisleri



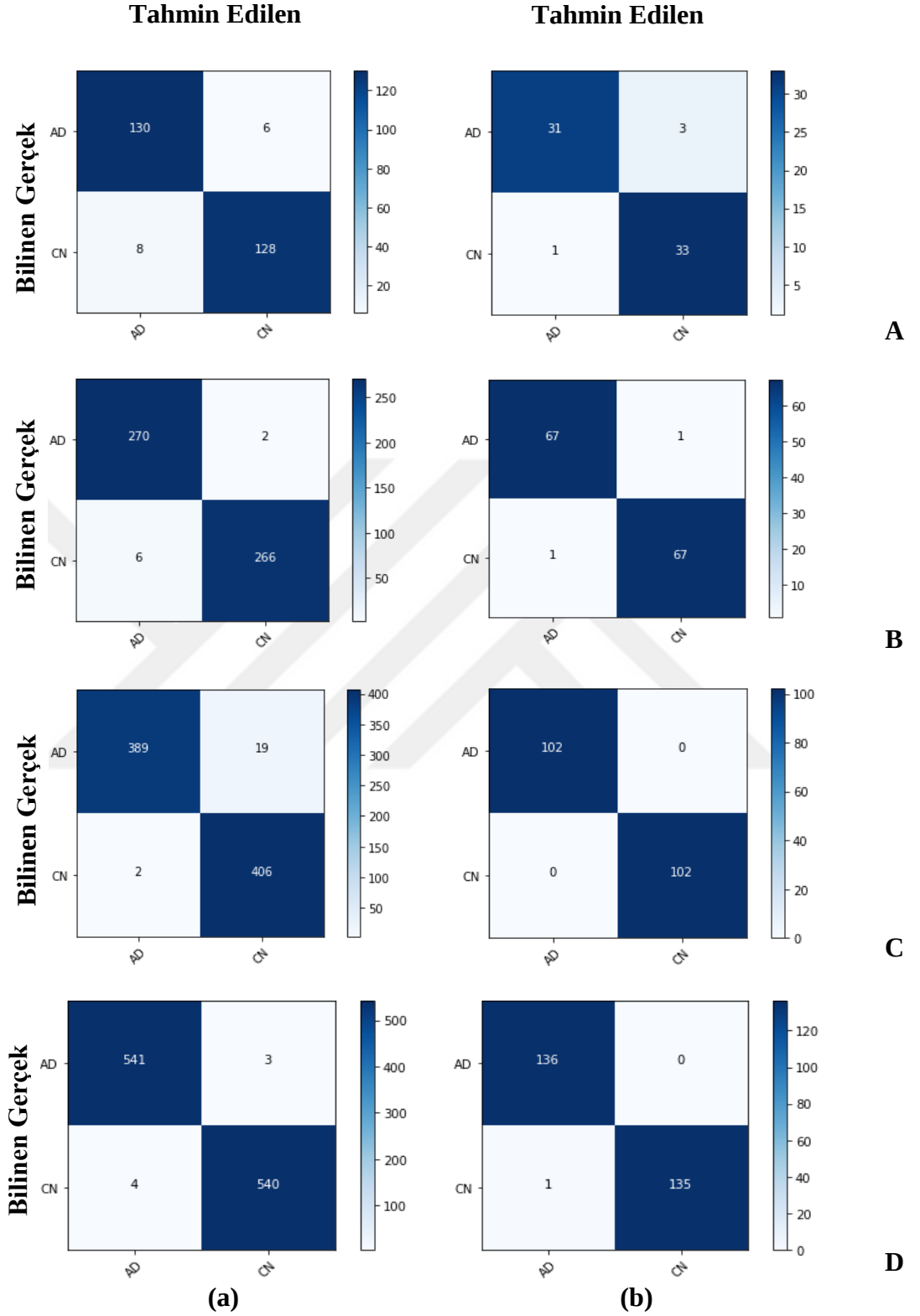
Şekil 4.9. ResNet50 mimarisi için A, B, C ve D veri setlerinin **(a)** eğitim ve **(b)** test veri sonuçları ile elde edilen karmaşıklık matrisleri



Şekil 4.10. ResNet101 mimarisi için A, B, C ve D veri setlerinin **(a)** eğitim ve **(b)** test veri sonuçları ile elde edilen karmaşıklık matrisleri



Şekil 4.11. VGG16 mimarisi için A, B, C ve D veri setlerinin **(a)** eğitim ve **(b)** test veri sonuçları ile elde edilen karmaşıklık matrisleri



Şekil 4.12. Xception mimarisi için A, B, C ve D veri setlerinin **(a)** eğitim ve **(b)** test veri sonuçları ile elde edilen karmaşıklık matrisleri

Şekil 4.5-12’de verilen karmaşıklık matrisleri incelendiğinde eğitim veri setinin tespit başarısının test veri setine göre daha düşük çıktığı gözlenmiştir. Xception, InceptionV3, ResNet50, ResNet101 ve DenseNet121 mimarilerinin AH’li beyin görüntüleri ve AH bakımından sağlıklı beyin görüntülerini tespit etmede diğer mimarilere göre daha iyi başarı gösterdiği söylenebilir. MobileNetV2 diğer mimarilerle kıyaslandığında dört farklı veri setinde de en düşük başarıyı göstermiştir. Eğitim sonuçları incelendiğinde Xception mimarisinin test verilerinin tahmininde AH’nı %100 hassasiyetle tespit ettiği görülmüştür. A, B, C ve D veri setlerine bakıldığında MobileNet, AH’li beyin görüntülerini tespit etmede B ve C veri setlerinde diğerlerine göre daha başarılıdır. MobileNetV2 ise en yüksek başarıyı D veri setinin eğitiminde göstermiştir. ResNet50, B veri setini tahmin etmede hem diğer veri setlerine hem de mimarilere göre en yüksek başarıyı göstermiştir. ResNet101, en yüksek başarıyı A veri setinin eğitiminde göstermiştir. InceptionV3’nin diğer veri setlerine kıyasla en iyi başarı gösterdiği veri seti C olmuştur. Xception mimarisi en iyi tespitlerini B ve D veri setlerinde yapmış olup tüm mimariler arasından en başarılısı olmuştur. VGG16 modeli eğitim veri setlerini tahmin etmede düşük başarı göstermiş olmasına rağmen özellikle C ve D test veri setlerinin AH tespitinde başarılı olduğu söylenebilir. DenseNet121 ise C’nin hem eğitim veri setinde hem de test veri setinde diğer mimarilere göre yüksek başarı göstermiştir.

Farklı veri setleri için yapılan eğitimler sonucunda elde edilmiş modellerin çalışma süreleri, doğruluk ve kayıp değerleri Çizelge 4.1-4’de gösterilmiştir. Karmaşıklık matrisleri kullanılarak Denklem 3.3 ile kesinlik, Denklem 3.4 ile duyarlılık ve Denklem 3.5 ile F1 skorları hesaplanmış ve sonuçlar çizelgelere kaydedilmiştir.

Çizelge 4.1. A veri seti için derin öğrenme mimarilerinin başarı oranları (E: eğitim; T: test)

Modeller	Çalışma Süreleri (sn)	Doğruluk		Kayıp		Kesinlik		Duyarlılık		F1 Skoru	
		E	T	E	T	E	T	E	T	E	T
DenseNet121	600	0.92	0.93	0.15	0.96	0.93	0.93	0.92	0.93	0.92	0.93
InceptionV3	500	0.89	0.90	0.14	0.94	0.90	0.90	0.89	0.90	0.89	0.90
MobileNet	400	0.86	0.88	0.25	0.86	0.86	0.88	0.86	0.88	0.86	0.88
MobileNetV2	400	0.63	0.76	0.18	0.94	0.63	0.77	0.63	0.76	0.63	0.76
ResNet50	600	0.94	0.91	0.07	1.7	0.94	0.92	0.94	0.91	0.94	0.91
ResNet101	1000	0.97	0.99	0.07	1.55	0.97	0.99	0.97	0.99	0.97	0.99
VGG16	850	0.82	0.87	0.48	0.55	0.82	0.87	0.82	0.87	0.82	0.87
Xception	1050	0.95	0.94	0.15	0.97	0.95	0.94	0.95	0.94	0.95	0.94

Çizelge 4.2. B veri seti için derin öğrenme mimarilerinin başarı oranları (E: eğitim; T: test)

Modeller	Çalışma Süreleri (sn)	Doğruluk		Kayıp		Kesinlik		Duyarlılık		F1 Skoru	
		E	T	E	T	E	T	E	T	E	T
DenseNet121	1200	0.97	0.96	0.12	0.53	0.97	0.96	0.97	0.96	0.97	0.96
InceptionV3	1200	0.96	0.98	0.11	0.66	0.96	0.98	0.96	0.98	0.96	0.98
MobileNet	700	0.97	0.97	0.25	0.69	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97	0.97
MobileNetV2	700	0.68	0.71	0.09	2.7	0.76	0.79	0.68	0.71	0.66	0.68
ResNet50	1300	0.99	0.99	0.16	1.18	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99
ResNet101	2200	0.92	0.96	0.15	0.75	0.93	0.96	0.92	0.96	0.92	0.96
VGG16	800	0.95	0.96	0.30	0.38	0.95	0.96	0.95	0.96	0.95	0.96
Xception	2200	0.99	0.99	0.13	0.83	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99

Çizelge 4.3. C veri seti için derin öğrenme mimarilerinin başarı oranları (E: eğitim; T: test)

Modeller	Çalışma Süreleri (sn)	Doğruluk		Kayıp		Kesinlik		Duyarlılık		F1 Skoru	
		E	T	E	T	E	T	E	T	E	T
DenseNet121	1000	0.99	1	0.11	0.31	0.99	1	0.99	1	0.99	1
InceptionV3	800	0.99	0.99	0.10	0.33	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99	0.99
MobileNet	800	0.97	0.99	0.21	0.33	0.97	0.99	0.97	0.99	0.97	0.99
MobileNetV2	750	0.70	0.75	0.14	2.2	0.78	0.81	0.70	0.75	0.70	0.75
ResNet50	1000	0.95	0.99	0.14	0.43	0.95	0.99	0.95	0.99	0.95	0.99
ResNet101	3310	0.97	0.98	0.14	0.80	0.97	0.98	0.97	0.98	0.97	0.98
VGG16	3100	0.95	0.99	0.29	0.27	0.95	0.99	0.95	0.99	0.95	0.99
Xception	1600	0.97	1	0.11	0.32	0.98	1	0.97	1	0.97	1

Çizelge 4.4. D veri seti için derin öğrenme mimarilerinin başarı oranları (E: eğitim; T: test)

Modeller	Çalışma Süreleri (sn)	Doğruluk		Kayıp		Kesinlik		Duyarlılık		F1 Skoru	
		E	T	E	T	E	T	E	T	E	T
DenseNet121	1250	0.97	0.99	0.10	0.28	0.97	0.99	0.97	0.99	0.97	0.99
InceptionV3	1900	0.97	0.99	0.09	0.23	0.97	0.99	0.97	0.99	0.97	0.99
MobileNet	1100	0.95	0.99	0.19	0.32	0.95	0.99	0.95	0.99	0.95	0.99
MobileNetV2	1050	0.85	0.92	0.13	1.7	0.86	0.92	0.85	0.92	0.85	0.92
ResNet50	2400	0.96	0.99	0.13	0.59	0.96	0.99	0.96	0.99	0.96	0.99
ResNet101	4200	0.95	0.99	0.13	0.37	0.95	0.99	0.95	0.99	0.95	0.99
VGG16	3100	0.98	0.99	0.32	0.29	0.98	0.99	0.98	0.99	0.98	0.99
Xception	4300	0.99	1	0.10	0.22	0.99	1	0.99	1	0.99	1

Çizelge 4.1-4 incelendiğinde AH ve NK beyin görüntülerinin sınıflandırılmasında hem eğitim hem de test veri setinde en yüksek başarıyı A veri seti için sırasıyla ResNet101, Xception ve ResNet50; B veri seti için Xception, ResNet50, DenseNet121 ve MobileNet; C veri seti için DenseNet121, InceptionV3, Xception ve ResNet101; D veri seti için ise Xception, DenseNet121, InceptionV3 ve VGG16 mimarilerinin gösterdiği görülmektedir. MobileNet mimarisi farklı veri setlerinde yüksek eğitim doğruluğu vermesine rağmen test başarıyı düşüktür. Benzer şekilde MobileNetV2 mimarisi hem eğitim doğruluğu hem test başarıyı için düşük sonuçlar vermiştir. ResNet50 mimarisi test veri setlerini tahmin etmede yüksek başarı göstermiş fakat C ve D eğitim veri setlerinin doğruluğu test veri setine kıyasla daha düşüktür. ResNet101 mimarisi tüm eğitim veri setlerinde test veri setlerine göre daha düşük doğruluk göstermiştir. InceptionV3 mimarisi A veri seti hariç tüm veri setleri için en yüksek doğruluk gösteren mimariler arasındadır. VGG16 mimarisi A veri seti hariç düşük doğruluk göstermemesine rağmen karmaşıklık matrislerine bakıldığında yanlış negatif ve yanlış pozitif değerleri fazla çıkmıştır. DenseNet121 mimarisi eğitim ve test veri setlerinde birbirine yakın ve yüksek doğruluklar göstermiştir. Kesinlik, duyarlılık ve F1 skoru değerleri incelendiğinde ise en yüksek başarımlar A veri seti için ResNet101, Xception ve ResNet50; B veri seti için Xception, ResNet50 ve InceptionV3; C veri seti için DenseNet121, Xception ve InceptionV3; D veri seti için Xception, InceptionV3 ve DenseNet121 göstermiştir.

Şekil 4.1-4'de verilen doğruluk ve kayıp grafikleri incelendiğinde eğitimler esnasında MobileNet, MobileNetV2, ResNet50, ResNet101, Xception, InceptionV3 ve DenseNet121 mimarilerinin 60 devirden sonra doğruluk oranındaki artışı durma derecesinde azalttıkları ve düz bir eğriye yaklaşık olarak ilerledikleri gözlenmektedir. Fakat VGG16 mimarisi, eğitimi diğerlerine göre daha geç tamamlamış, eğitim sırasında devir sayılarına karşılık doğruluk ve kayıp değerlerinde büyük dalgalanmalar göstermiştir.

Tüm bu sonuçlar bir bütün olarak değerlendirildiğinde çalışmadaki farklı sayılarda veri setlerinin eğitiminde ve test işlemlerinde kullanılan transfer öğrenme modelleri içerisinde en yüksek başarıyı sırasıyla Xception, DenseNet121, InceptionV3, ResNet50 ve ResNet101 göstermiştir. Mimarilerin eğitim ve test süreleri incelendiğinde Xception ve ResNet101 modellerinin yüksek başarımlar göstermesine rağmen görece daha yavaş çalıştığı gözlenmiştir. MobileNet ve MobileNetV2 modelleri diğer mimarilere kıyasla yüksek başarımlar göstermese de en hızlı çalışan mimariler olmuştur. VGG16 mimarisi eğitim ve test sürelerinin uzun olması ve başarımlarının düşük olması gibi iki önemli dezavantaja sahiptir. DenseNet121, hem yüksek başarımlar göstermesi hem de hızlı çalışması sebebiyle diğer mimarilere göre daha avantajlı görülmektedir. A, B, C ve D veri setlerinin eğitimleri karşılaştırıldığında en yüksek başarımlar C ve D veri setinin eğitiminde elde edilmiştir. Böylece görüntü sayısındaki artışın mimari başarımlarını olumlu yönde etkilediği görülmüştür.

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında beyin PET görüntüleri üzerinden Alzheimer hastalığının derin öğrenme yardımıyla tespiti ve sınıflandırılması amaçlanmıştır. Sınıflandırma işlemi için farklı derin öğrenme yöntemlerinden ESA mimarileri ve transfer öğrenme kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan hasta verileri Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı PACS sistemi arşivinden retrospektif olarak alınmıştır. Hastaların AH ve NK olarak sınıflandırılması için her hastanın PET görüntü kesitleri içinden rastgele seçilerek oluşturulan dört farklı veri seti kullanılmıştır. Böylece görüntü sayısı ve çeşidine bağlı olarak eğitim başarısında meydana gelen değişiklikler izlenebilmiştir. Eğitimlerde DenseNet121, InceptionV3, MobileNet, MobileNetV2, ResNet50, ResNet101, VGG16 ve Xception ağ mimarileri ve ImageNet transfer öğrenme modeli kullanılmıştır.

Literatürdeki çalışmalarda beyin PET ve MR görüntüleri üzerinden AH teşhisi için makine öğrenmesi ve derin öğrenme yöntemlerinin kullanıldığı görülmüştür. İncelenen AH teşhisi ve sınıflandırma çalışmalarında yumuşak dokuları iyi görüntüleyebilmesi sebebiyle genellikle beyin MR görüntülerinin kullanılmaktadır. Ancak PET görüntüleri beyindeki metabolik aktivite hakkında bilgi veren fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olduğundan, AH lezyonlarının dağılımını haritalamada bu modalitenin daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu ve bu sebeple MR ile kesin teşhisi konulamamış hastalara FDG-PET yönteminin uygulandığı bilinmektedir. Çalışmalarda kullanılan veri setleri öncelikle ADNI veri tabanından alınmış görüntülerle oluşturulmuş (Association 2019) ve derin öğrenme modeli bu verilere uygulanmıştır. Çalışma sonuçları ile standart makine öğrenmesi algoritmaları ve sıfırdan eğitilmiş ESA'ların transfer öğrenme kullanılan ESA'lara kıyasla daha düşük başarı elde ettiği görülmüştür. Transfer öğrenme yönteminin kullanıldığı çalışmalardaki başarının artırılmasında ImageNet veri tabanının sunduğu etiketlenmiş veri havuzunun etkili olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmada literatürdeki çalışmalardan farklı olarak veri sayısına bağlı model başarısının değişiminin izlenmesi veri havuzundaki çeşitliliğin modelin güvenilirliğini nasıl etkilediği hakkında bilgi sunulmasını sağlamıştır. Veri sayısı artırılırken beyin tam anlamıyla çerçevelenmediği görüntülerin de eklenmesine rağmen model başarısında artış gözlenmiştir. Kontrol grubu görüntülerine AH haricinde bir nörodejeneratif hastalığı bulunan bireylere ait görüntülerin de eklenmesi AH ile AH bakımından sağlıklı beyin (NK) ayrımının transfer öğrenme modelleriyle mümkün olabileceğini göstermiştir. PET görüntülerinden AH teşhisi için sekiz farklı mimarinin kullanılması, çalışmanın literatürdeki diğer çalışmalara göre daha geniş kapsamlı ve yönlendirici olmasını sağlamıştır.

Lu ve ark. 2018 yılında yapmış oldukları çalışmada (Lu vd. 2018) AH'nın erken teşhisi için FDG-PET görüntüleri ile Çok Ölçekli Derin Sinir Ağı (DSA) (MDNN) tabanlı analizini gerçekleştirmişlerdir. Çalışma sonucunda, NK ile AH sınıflandırmasında ortalama %93.58 doğruluk, %91.54 duyarlılık ve %95.06 özgüllük elde edilmiştir. pHBB ve sHBB sınıflandırmasında ortalama %81.55 doğruluk, %73.33 duyarlılık ve %83.83 özgüllük elde edilmiştir. NK ile AH'den transfer öğrenmeli pHBB ve sHBB sınıflandırmasında ortalama %82.51 doğruluk, %81.36 duyarlılık ve %82.85 özgüllük elde edilmiştir. Bu çalışma, farklı doğrulama ayarlarına sahip birden fazla

sınıflandırıcının bir araya getirilmesinin önerilen yöntemi daha kararlı hale getirebileceğini ve sınıflandırma performansını iyileştirebileceğini göstermiştir.

Ding ve ark. 2019 yılında yapmış oldukları çalışmada (Ding vd. 2019) beyinde Alzheimer hastalığının gelişimini FDG-PET ile alınmış beyin görüntüleri üzerinden tespit etmek üzere bir derin öğrenme modeli geliştirmişlerdir. InceptionV3 tabanlı evrişimli bir sinir ağı modelini görüntülerin %90'ı ile eğitmişler, kalan %10 görüntü ile de ağın bağımsız testini gerçekleştirmişlerdir. Eğitim sonucunda test verileri için AUC değerini 0,98, hassasiyeti %57 ve özgüllüğü de %91 elde etmişlerdir. Çalışma sonucuna göre derin öğrenme algoritması ile Alzheimer hastalığının başarılı bir şekilde erken teşhisinin mümkün olduğunu ifade etmişlerdir.

Yang ve Liu 2020 yılında yapmış oldukları çalışmada (Yang ve Liu 2020) AH risklerini beyin 18F-FDG PET görüntüleri üzerinden derin öğrenme modeline dayanarak tahmin etmişlerdir. Araştırmada ESA ağ yapısı, sinirsel bilişsel makine ve ileri yayılma ve geri yayılma (BP) algoritmasının kombinasyonu ile eğitilmiş ve AlexNet modeli derin evrişimli ağ modeli olarak kullanılmıştır (Lu vd. 2019). Araştırmada, conv3, conv4 ve conv5'in özellikleri çıkarılmış ve tahmin sonuçlarına göre conv3 sınıflandırması HBB tahmininde iyi sonuçlar vermiş, doğruluk, duyarlılık ve özgüllüğün sırasıyla %78.56, %91.02 ve %77.63 olduğu çalışmada oluşturulan modelin HBB teşhisinde kullanılabileceği gösterilmiştir.

Jo ve ark. 2020 yılında yapmış oldukları çalışmada (Jo vd. 2020) AH sınıflandırması yapmak için tau PET taramalarını kullanarak bilgilendirici özellikleri belirlemek için derin öğrenmeye dayalı bir model geliştirmişlerdir. AH'nin NK'dan sınıflandırılması için bir 3B ESA modeli kullanılmıştır. AH'nin sınıflandırılması sonucu model, ortalama %90.8 doğruluk ve beş kat çapraz doğrulama ile %2 standart sapma sağlamıştır. Çalışmanın sonucunda geliştirilen derin öğrenme modelinin, tau birikimine bağlı olarak NK'ye karşı AH hastalarının sınıflandırılması, HBB'li yaşlı bireylerin görüntülerine uygulandığında AH'ye benzerliğine göre tau dağılımının puanlanması ve AH'nin klinik öncesi aşamasında hastalığın erken teşhisi için faydalı olabileceği görülmüştür.

Bu tez çalışmasında mimarileri ve görüntü işleme algoritmalarını test etmede yararlanılan ADNI veri setini kullanan çalışmaların sayısı oldukça fazladır. Bu çalışmalar makine öğrenmesi ve derin öğrenme yöntemleri ile PET veya MR görüntüleri üzerinden AH teşhisi ve sınıflandırmasını içermektedir. Payan ve Montana (Payan ve Montana 2015) beynin MR görüntülerine dayalı olarak AH durumunu tahmin edebilen seyrek otomatik kodlayıcılar ve 3B ESA gibi derin öğrenme yöntemlerini kullanmışlardır. Üç yollu sınıflandırma sonucunda 2B ve 3B ESA mimarilerinde sırasıyla %85.53 ve %89.47 doğruluk elde edilmiştir. AH ile NK sınıflandırmasında 2B ve 3B ESA mimarilerinde sırasıyla %95.39 ve %95.39 doğruluk elde edilmiştir. AH ile HBB sınıflandırmasında 2B ve 3B ESA mimarilerinde sırasıyla %82.24 ve %86.84 doğruluk elde edilmiştir. HBB ile NK sınıflandırmasında 2B ve 3B ESA mimarilerinde sırasıyla %90.13 ve %92.11 doğruluk elde edilmiştir. Sarraf ve Tofighi (Sarraf ve Tofighi 2016) AH gelişimini fMR görüntüleri üzerinden bir derin öğrenme/evrişimli sinir ağı (ESA) kullanarak sınıflandırmışlardır. Çalışmada ESA mimarisine dayanan LeNet-5 modeli kullanılmıştır. LeNet-5 modeli, Alzheimer verilerini NK'dan başarıyla tanımış ve çalışma sonucunda %96.8588 ortalama doğruluk değeri elde edilmiştir. Hon ve Khan (Hon ve Khan 2017)

transfer öğrenme yoluyla, yani VGG16 ve Inception kullanılarak, MR görüntüleri üzerinden bir AH tanı problemine adaptasyonunu araştırmışlardır. Sıfırdan eğitilmiş VGG16 ağı, önceden eğitilmiş VGG16 ağı ve InceptionV4 ağı arasında ortalama doğruluklar karşılaştırılmıştır. Sıfırdan eğitilmiş ağ %74.12, VGG16 transfer öğrenme ağ %92.3, InceptionV4 transfer öğrenme ağ ise %96.25 ortalama doğruluğa sahiptir. Farooq ve ark. (Farooq vd. 2017) MR taramaları üzerinden AH teşhisi ve sınıflandırması için çok modlu bir derin evrişimli sinir ağı (ESA) geliştirmişlerdir. Ağlar, GoogleNet ve ResNet modelleri ile eğitildikten sonra test edilerek dört yöllü sınıflandırma yapılmıştır. GoogleNet ile yapılan AH, HBB, geç HBB (GHBB) ve NK sınıflandırılmasında %98.88'lik yüksek doğruluk elde edilmiştir. ResNet-18 ve ResNet-152 ile yapılan sınıflandırmada sırasıyla % 98.01 ve % 98.14 doğruluk elde edilmiştir. Lin ve ark. (Lin vd. 2018) MR görüntüleri üzerinden HBB-AH ikilisinin doğru tahmini için ESA'ya dayalı bir derin öğrenme modeli tasarlamışlardır. Yalnızca ESA ile sınıflandırma yapıldığında doğruluklar sırasıyla %88.79, %68.68, %73.04, %72.75 elde edilmiştir. ESA ve FreeSurfer tabanlı özelliklerin kombinasyonu ile dönüştürücülerin/dönüştürücü olmayanların sınıflandırılması sonucu %79.9 doğruluk, %84 duyarlılık, %74.8 özgüllük ve %86.1 AUC değeri elde edilmiştir. Suk ve Shen (Suk ve Shen 2013) AH/HBB sınıflandırması için yığınlanmış bir otomatik kodlayıcı ile derin öğrenmeye dayalı özellik gösterimi yapmışlardır. MR, PET ve BOS'daki düşük seviyeli özelliklerden SAE derin öğrenme modeli ile özellik çıkarımı gerçekleştirilmiştir. Seçilmiş çok modlu özellik bilgisi çok çekirdekli bir destek vektör makinesi (SVM) ile birleştirilmiştir. Çalışma sonucunda önerilen yöntemle AH, HBB ve GHBB tanısı için sırasıyla %95.9, %85.0 ve %75.8 doğruluk elde edilmiştir. Shi ve ark. (Shi vd. 2017) AH'nın doğru ve erken teşhisi için MR ve PET görüntüleri üzerinden oluşturdıkları multimodal yığınlanmış derin polinom ağları (DPA) (MM-YDPA), DPA ve YDPA modelleri ile sınıflandırma yapmışlardır. MM-YDPA algoritması, DPA ve YDPA algoritmaları ile karşılaştırıldığında, AH'ye karşı NK sınıflandırmasında %97.13 doğruluk, %95.93 duyarlılık, %98.53 özgüllük ve 0.972 AUC değeri ile en iyi performansı göstermiştir. Zhang ve ark. (Zhang vd. 2019) AH'nın yardımcı teşhisi için klinisyenin teşhis sürecini simüle eden çok modlu bir derin öğrenme modeli oluşturmuşlardır. Önerilen yöntemin duyarlılığı, özgüllüğü, doğruluğu ve AUC değeri sırasıyla %97.39, %84.27, %88.25 ve 0.8864'e ulaşmıştır.

Bu tez çalışmasında klinikten alınan beyin PET görüntüleriyle oluşturulmuş dört veri seti, sekiz farklı önceden eğitilmiş ESA'lar üzerinden transfer öğrenme ile sınıflandırılmıştır. Sınıflandırma sonucunda %99 eğitim doğruluğu, kesinliği ve duyarlılığı ile en yüksek başarıyı D veri setinde Xception mimarisi göstermiştir. Eğitimler sonucunda test verilerinde %100 test doğruluğu, kesinliği ve duyarlılığı ile en yüksek başarıyı Xception ve DenseNet121 mimarileri göstermiştir. Xception mimarisinin diğer mimarilere göre yavaş çalışması sebebiyle DenseNet121 mimarisi hem eğitim sürelerinin kısalığı hem de yüksek başarıyı göstermesi sebebiyle ön plana çıkmaktadır. Eğitilen dört veri setinin sonuçlarına bakıldığında veri setlerindeki görüntü sayısı ile ilişkili model başarısında kayda değer bir artışın gözlenmesi görüntü sayısını artırmanın çalışmanın güvenilirliğini artıracaklarını göstermiştir. Çalışmada yukarıda belirtilen literatür çalışmalarına göre yüksek model başarısı ve sınıflandırma performansı elde edilmesinin sebebi AH ve NK'yı temsil eden görüntülerin artırılarak eğitilmesi, uygun ESA mimarileriyle transfer öğrenme yönteminin uygulanması ve eğitimlerde uygun hiperparametre değerlerinin kullanılmasıdır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada beyin PET görüntüleri ile eğitilen ESA kullanılarak Alzheimer hastalığının teşhisi ve sınıflandırılması konusu ele alınmıştır. Çalışmada kullanılan beyin PET görüntüleri ADNI veri tabanı ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı arşivinden PACS sistemi üzerinden alınmıştır. ADNI veri tabanından alınmış ham görüntüler DICOM formatından PNG formatına dönüştürülerek ImageJ’de segmentasyon, keskinleştirme, maskeleme, filtreleme, histogram eşitleme ve normalizasyon gibi görüntü ön işleme yöntemleriyle işlendikten sonra eğitim için ağa verilmiştir. Böylece eğitim sonucuna bakılarak görüntü ön işleme algoritmalarının ve transfer öğrenme mimarilerinin PET görüntülerini sınıflandırmadaki etkinliği test edilmiştir. Daha sonra çalışma kapsamında derlenen klinik verilerle model eğitimi öncesinde görüntü formatı bir Python kodu ile DICOM formatından görüntü işleme için desteklenen dosya biçimlerinden olan PNG formatına dönüştürülmüştür. Çalışmada dört farklı veri seti kullanılmıştır. Veri setleri her hastadan seçilen görüntü sayısı artırılarak oluşturulmuştur. Böylelikle görüntü sayısı artıkcça eğitim doğruluğundaki değişiklikler izlenebilmiştir. Hastalardan alınan kesitlerin artırılması, veri setlerinde beynin farklı açılardan alınmış görüntülerinin bulunmasına ve çeşitliliğe sebep olmuştur. Veri setlerine teşhisi zor beyin kesitlerinin girmesi ile eğitim doğruluğunun düşeceği düşünülürken artış sağladığı görülmüştür. En yüksek eğitim doğrulukları A veri seti için 0.97, B veri seti için 0.99, C veri seti için 0.99 ve D veri seti için 0.99 olmuştur. En yüksek test doğrulukları A veri seti için 0.99, B veri seti için 0.99, C veri seti için 1 ve D veri seti için 1 olmuştur.

Çalışmada kullanılan sekiz farklı (DenseNet121, InceptionV3, MobileNet, MobileNetV2, ResNet50, ResNet101, VGG16, Xception) önceden eğitilmiş ESA mimarisi ile transfer öğrenme yöntemi uygulanmıştır. Çalışma sonucunda eğitim verilerinde en yüksek başarıyı Xception, DenseNet121, InceptionV3 ve ResNet50 mimarileri göstermiştir. Bu üç mimariden en yüksek doğruluğu, kesinliği, duyarlılığı ve F1 skorunu B ve C veri setlerinin eğitiminde %99 başarı ile Xception mimarisi vermiştir. C veri setinin eğitiminde DenseNet121 ve InceptionV3 mimarileri de %99 doğruluk, kesinlik, duyarlılık ve F1 skoru vermiştir. Mimarilerin eğitim sürelerine bakıldığında DenseNet121 mimarisinin Xception mimarisine göre daha hızlı öğrendiği görülmüştür. Eğitilen mimariler arasından test verilerinde en yüksek doğruluğu, kesinliği, duyarlılığı ve F1 skorunu C ve D veri setlerinin eğitiminde %100 başarı ile Xception mimarisi ve C veri setinin eğitiminde %100 başarı ile DenseNet121 mimarisi göstermiştir. Çalışma sonuçlarına bakıldığında veri sayılarının artışına bağlı olarak model başarılarının arttığı gözlenmiştir. A veri setinde 340 görüntü olması eğitimlerin hızlı gerçekleşmesini sağlamış fakat modellerin doğruluğu diğer veri setleriyle kıyaslandığında daha düşüktür. D veri setinde 1360 görüntü olması eğitimin daha uzun sürmesine sebep olmuş ama diğer veri setlerine kıyasla modellerin başarıları ve güvenilirliği önemli derecede artmıştır. Genel itibarla modeller ve veri setleri karşılaştırıldığında Xception mimarisinin başarıları ön plana çıkmış fakat eğitim sürelerinin uzunluğu dezavantajı olmuştur. En hızlı eğitim gerçekleştiren mimariler MobileNet ve MobileNetV2 olmuştur. MobileNet mimarisi diğer mimarilerle kıyaslandığında iyi bir başarı sıralamasına sahiptir ama MobileNetV2 mimarisi bütün veri setlerinde en düşük başarıyı göstermiştir. VGG16 mimarisi, eğitim sürelerinin uzunluğu, A ve B mimarilerindeki gösterdiği eğitim doğruluğunun düşüklüğü gibi dezavantajlara sahiptir.

İleriki çalışmalarda MR görüntüleri içeren verilerle eğitilen transfer öğrenme mimarilerinin eğitim ve sınıflandırma başarıları değerlendirilebilir. PET görüntülerine kıyasla AH tespit başarısının ne oranda değiştiği gözlemlenebilir. Bu çalışmada kullanılan mimarilere ek olarak yeni mimarilerin eğitimi yapılarak eğitim başarıları izlenebilir. Görüntüler üzerinde maskeleme ve etiketleme yapılarak transfer öğrenme mimarilerinin etiketlenmiş beyin görüntüleri üzerindeki etkinliği değerlendirilebilir. Klinikten alınan veriler üzerinde görüntü ön işleme yöntemleri uygulanarak sınıflandırma başarısındaki değişim gözlemlenebilir. Grad-CAM gibi yöntemlerle ağırlıklı PET görüntüleri üzerinde hangi özellikleri öğrendiğinin ortaya konulacağı çalışmalar yapılabilir (Selvaraju vd. 2016). Klinikten alınan PET görüntüleri üzerinde yeniden boyutlandırma işlemleri yapılarak sınıflandırma başarısındaki değişim izlenebilir. Böylece farklı yöntemlerin denenmesinin derin öğrenme yöntemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesinde, hastalık teşhisi ve sınıflandırılması için hangi yöntemlerin ön plana çıktığının belirlenmesinde literatüre önemli bir katkısı olacaktır.



7. KAYNAKLAR

- Aa, V., Sb, G. 2017. Deep neural networks for image classification. *Deep Learning for Image Processing Applications*, 31: 27.
- Afshari, S., BenTaieb, A., Hamarneh, G. 2018. Automatic localization of normal active organs in 3D PET scans. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 70: 111-118.
- Aisen, P. S., Petersen, R. C., Donohue, M. C., Gamst, A., Raman, R., Thomas, R. G., Beckett, L. A. 2010. Clinical Core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: progress and plans. *Alzheimer's & Dementia*, 6(3): 239-246.
- Albawi, S., Mohammed, T. A., Al-Zawi, S. 2017. *Understanding of a convolutional neural network*. Paper presented at the 2017 International Conference on Engineering and Technology (ICET).
- Almkvist, O. 1996. Neuropsychological features of early Alzheimer's disease: preclinical and clinical stages. *Acta Neurologica Scandinavica*, 94(S165): 63-71.
- Alwani, M., Chen, H., Ferdman, M., Milder, P. 2016. *Fused-layer CNN accelerators*. Paper presented at the 2016 49th Annual IEEE/ACM International Symposium on Microarchitecture (MICRO).
- Association, A. s. 2015. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 11(3): 332-384.
- Association, A. s. 2019. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 15(3): 321-387.
- Bailly, M., Destrieux, C., Hommet, C., Mondon, K., Cottier, J.-P., Beaufils, E., Voisin, T. 2015. Precuneus and cingulate cortex atrophy and hypometabolism in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: MRI and 18F-FDG PET quantitative analysis using FreeSurfer. *BioMed research international*, 2015.
- Barrett, P., Hunter, J., Miller, J. T., Hsu, J.-C., Greenfield, P. 2005. *matplotlib--A Portable Python Plotting Package*. Paper presented at the Astronomical data analysis software and systems XIV.
- Barthel, H., Schroeter, M. L., Hoffmann, K.-T., Sabri, O. 2015. *PET/MR in dementia and other neurodegenerative diseases*. Paper presented at the Seminars in nuclear medicine.
- Basaia, S., Agosta, F., Wagner, L., Canu, E., Magnani, G., Santangelo, R., Initiative, A. s. D. N. 2019. Automated classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using a single MRI and deep neural networks. *NeuroImage: Clinical*, 21: 101645.
- Bengio, Y. 2012. Practical recommendations for gradient-based training of deep architectures. In. *Neural networks: Tricks of the trade* ed., Vol., Springer. pp. 437-478.
- Berger, A. 2003. How does it work?: Positron emission tomography. *BMJ: British Medical Journal*, 326(7404): 1449.
- Bhuvaneswari, V., Priyadharshini, M., Deepa, C., Balaji, D., Rajeshkumar, L., Ramesh, M. 2021. Deep learning for material synthesis and manufacturing systems: a review. *Materials Today: Proceedings*, 46: 3263-3269.
- Bouwman, F., Schoonenboom, S., van Der Flier, W., Van Elk, E., Kok, A., Barkhof, F., Scheltens, P. 2007. CSF biomarkers and medial temporal lobe atrophy predict dementia in mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging*, 28(7): 1070-1074.

- Brownlee, J. 2016. Deep learning with Python: develop deep learning models on Theano and TensorFlow using Keras: Machine Learning Mastery.
- Cai, L., Gao, J., Zhao, D. 2020. A review of the application of deep learning in medical image classification and segmentation. *Annals of translational medicine*, 8(11).
- Castellani, R. J., Lee, H.-g., Zhu, X., Perry, G., Smith, M. A. 2008. Alzheimer disease pathology as a host response. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 67(6): 523-531.
- Chang, C.-C., Lin, C.-J. 2011. LIBSVM: a library for support vector machines. *ACM transactions on intelligent systems and technology (TIST)*, 2(3): 1-27.
- Cheng, D., Liu, M. 2017. *Combining convolutional and recurrent neural networks for Alzheimer's disease diagnosis using PET images*. Paper presented at the 2017 IEEE International Conference on Imaging Systems and Techniques (IST).
- Cheng, J., Huang, W., Cao, S., Yang, R., Yang, W., Yun, Z., Feng, Q. 2015. Enhanced performance of brain tumor classification via tumor region augmentation and partition. *PloS one*, 10(10): e0140381.
- Chitradevi, B., Srimathi, P. 2014. An overview on image processing techniques. *International Journal of Innovative Research in Computer and Communication Engineering*, 2(11): 6466-6472.
- Cohen, A. D., Klunk, W. E. 2014. Early detection of Alzheimer's disease using PiB and FDG PET. *Neurobiology of disease*, 72: 117-122.
- Coupé, P., Eskildsen, S. F., Manjón, J. V., Fonov, V. S., Collins, D. L., Initiative, A. s. D. N. 2012. Simultaneous segmentation and grading of anatomical structures for patient's classification: application to Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 59(4): 3736-3747.
- Cui, J., Gong, K., Guo, N., Wu, C., Meng, X., Kim, K., Xu, B. 2019. PET image denoising using unsupervised deep learning. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 46(13): 2780-2789.
- Currie, G. 2019. Intelligent imaging: anatomy of machine learning and deep learning. *Journal of nuclear medicine technology*, 47(4): 273-281.
- Czakov, J., Drapejkowski, F., Zurek, G., Giedziun, P., Zebrowski, J., Dyrka, W. 2016. Machine learning methods for accurate delineation of tumors in PET images. *arXiv preprint arXiv:1610.09493*.
- De Leon, M., Convit, A., DeSanti, S., Golomb, J., Tarshish, C., Rusinek, H., Wisniewski, H. 1995. The hippocampus in aging and Alzheimer's disease. *Neuroimaging Clinics of North America*, 5(1): 1-17.
- Deng, L., Hinton, G., Kingsbury, B. 2013. *New types of deep neural network learning for speech recognition and related applications: An overview*. Paper presented at the 2013 IEEE international conference on acoustics, speech and signal processing.
- Dey, A. 2016. Machine learning algorithms: a review. *International Journal of Computer Science and Information Technologies*, 7(3): 1174-1179.
- Ding, Y., Sohn, J. H., Kawczynski, M. G., Trivedi, H., Harnish, R., Jenkins, N. W., Mari Aparici, C. 2019. A deep learning model to predict a diagnosis of Alzheimer disease by using 18F-FDG PET of the brain. *Radiology*, 290(2): 456-464.
- Dougherty, G. 2009. Digital image processing for medical applications: Cambridge University Press. 309-338.
- Erickson, B. J., Kitamura, F. 2021. Magician's corner: 9. Performance metrics for machine learning models. *Radiology: Artificial Intelligence*, 3(3).

- Farooq, A., Anwar, S., Awais, M., Rehman, S. 2017. *A deep CNN based multi-class classification of Alzheimer's disease using MRI*. Paper presented at the 2017 IEEE International Conference on Imaging systems and techniques (IST).
- Fazekas, F., Alavi, A., Chawluk, J. B., Zimmerman, R. A., Hackney, D., Bilaniuk, L., Jamieson, D. G. 1989. Comparison of CT, MR, and PET in Alzheimer's dementia and normal aging. *Journal of Nuclear Medicine*, 30(10): 1607-1615.
- Fleisher, A. S., Houston, W. S., Eyler, L. T., Frye, S., Jenkins, C., Thal, L. J., Bondi, M. W. 2005. Identification of Alzheimer disease risk by functional magnetic resonance imaging. *Archives of Neurology*, 62(12): 1881-1888.
- Friston, K. J. 2003. Statistical parametric mapping. In. *Neuroscience databases ed., Vol.*, Springer. pp. 237-250.
- Gal, Y., Ghahramani, Z. 2016. A theoretically grounded application of dropout in recurrent neural networks. *Advances in neural information processing systems*, 29: 1019-1027.
- George, A. E., de Leon, M. J., Stylopoulos, L. A., Miller, J., Kluger, A., Smith, G., Miller, D. C. 1990. CT diagnostic features of Alzheimer disease: importance of the choroidal/hippocampal fissure complex. *American journal of Neuroradiology*, 11(1): 101-107.
- Ginat, D. T., Gupta, R. 2014. Advances in computed tomography imaging technology. *Annual review of biomedical engineering*, 5: 1-17.
- Gönen, M., Alpaydın, E. 2011. Multiple kernel learning algorithms. *The Journal of Machine Learning Research*, 12: 2211-2268.
- Graupe, D. 2019. Principles of artificial neural networks: basic designs to deep learning Vol: 8: World Scientific.
- Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L., Menon, V. 2004. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(13): 4637-4642.
- He, K., Zhang, X., Ren, S., Sun, J. 2016. *Deep residual learning for image recognition*. Paper presented at the Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition.
- Hon, M., Khan, N. M. 2017. *Towards Alzheimer's disease classification through transfer learning*. Paper presented at the 2017 IEEE International conference on bioinformatics and biomedicine (BIBM).
- Ingham, J. 1982. Books and reading development: The Bradford book flood experiment: ERIC.
- Jagust, W., Thisted, R., Devous, M., Van Heertum, R., Mayberg, H., Jobst, K., Borys, N. 2001. SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical-pathologic study. *Neurology*, 56(7): 950-956.
- Jiang, J., Sun, Y., Zhou, H., Li, S., Huang, Z., Wu, P., Initiative, N. 2018. Study of the influence of age in 18F-FDG PET images using a data-driven approach and its evaluation in Alzheimer's disease. *Contrast media & molecular imaging*, 2018.
- Jo, T., Nho, K., Risacher, S. L., Saykin, A. J. 2020. Deep learning detection of informative features in tau PET for Alzheimer's disease classification. *BMC bioinformatics*, 21(21): 1-13.
- Johnson, K. A., Fox, N. C., Sperling, R. A., Klunk, W. E. 2012. Brain imaging in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(4): a006213.

- Kattenborn, T., Leitloff, J., Schiefer, F., Hinz, S. 2021. Review on Convolutional Neural Networks (CNN) in vegetation remote sensing. *ISPRS Journal of Photogrammetry and Remote Sensing*, 173: 24-49.
- Kaur, T., Gandhi, T. K. 2019. *Automated brain image classification based on VGG-16 and transfer learning*. Paper presented at the 2019 International Conference on Information Technology (ICIT).
- Kim, K. G. 2016. Book review: Deep learning. *Healthcare informatics research*, 22(4): 351.
- Kingma, D. P., Ba, J. 2014. Adam: A method for stochastic optimization. *arXiv preprint arXiv:1412.6980*.
- Kivistö, J., Soininen, H., Pihlajamäki, M. 2014. Functional mri in alzheimer's disease. In. *Advanced brain neuroimaging topics in health and disease-methods and applications ed., Vol., IntechOpen*. pp.
- Kotsiantis, S. B., Zaharakis, I., Pintelas, P. 2007. Supervised machine learning: A review of classification techniques. *Emerging artificial intelligence applications in computer engineering*, 160(1): 3-24.
- Krizhevsky, A., Sutskever, I., Hinton, G. E. 2012. Imagenet classification with deep convolutional neural networks. *Advances in neural information processing systems*, 25: 1097-1105.
- Krizhevsky, A., Sutskever, I., Hinton, G. E. 2017. ImageNet classification with deep convolutional neural networks. *Communications of the ACM*, 60(6): 84-90.
- LeCun, Y., Bottou, L., Bengio, Y., Haffner, P. 1998. Gradient-based learning applied to document recognition. *Proceedings of the IEEE*, 86(11): 2278-2324.
- Lin, W., Tong, T., Gao, Q., Guo, D., Du, X., Yang, Y., Qu, X. 2018. Convolutional neural networks-based MRI image analysis for the Alzheimer's disease prediction from mild cognitive impairment. *Frontiers in neuroscience*, 12: 777.
- Lipton, Z. C., Elkan, C., Narayanaswamy, B. 2014. Thresholding classifiers to maximize F1 score. *arXiv preprint arXiv:1402.1892*.
- Lu, D., Popuri, K., Ding, G. W., Balachandar, R., Beg, M. F., Initiative, A. s. D. N. 2018. Multiscale deep neural network based analysis of FDG-PET images for the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Medical image analysis*, 46: 26-34.
- Lu, D., Weng, Q. 2007. A survey of image classification methods and techniques for improving classification performance. *International journal of Remote sensing*, 28(5): 823-870.
- Lu, S., Lu, Z., Zhang, Y.-D. 2019. Pathological brain detection based on AlexNet and transfer learning. *Journal of computational science*, 30: 41-47.
- Lundervold, A. S., Lundervold, A. 2019. An overview of deep learning in medical imaging focusing on MRI. *Zeitschrift für Medizinische Physik*, 29(2): 102-127.
- Marcus, D. S., Fotenos, A. F., Csernansky, J. G., Morris, J. C., Buckner, R. L. 2010. Open access series of imaging studies: longitudinal MRI data in nondemented and demented older adults. *Journal of cognitive neuroscience*, 22(12): 2677-2684.
- Marcus, D. S., Wang, T. H., Parker, J., Csernansky, J. G., Morris, J. C., Buckner, R. L. 2007. Open Access Series of Imaging Studies (OASIS): cross-sectional MRI data in young, middle aged, nondemented, and demented older adults. *Journal of cognitive neuroscience*, 19(9): 1498-1507.
- McKinney, W. 2012. Python for data analysis: Data wrangling with Pandas, NumPy, and IPython: " O'Reilly Media, Inc.". 433.

- Minati, L., Edginton, T., Grazia Bruzzone, M., Giaccone, G. 2009. Reviews: current concepts in Alzheimer's disease: a multidisciplinary review. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*®, 24(2): 95-121.
- Mosconi, L. 2005. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 32(4): 486-510.
- Müller, A. C., Guido, S. 2016. Introduction to machine learning with Python: a guide for data scientists: " O'Reilly Media, Inc."
- Nair, V., Hinton, G. E. 2010. *Rectified linear units improve restricted boltzmann machines*. Paper presented at the Icml.
- Nordberg, A. 2004. PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 3(9): 519-527.
- O'Brien, J. T., Firbank, M. J., Davison, C., Barnett, N., Bamford, C., Donaldson, C., Lloyd, J. 2014. 18F-FDG PET and perfusion SPECT in the diagnosis of Alzheimer and Lewy body dementias. *Journal of Nuclear Medicine*, 55(12): 1959-1965.
- Oliphant, T. E. 2006. A guide to NumPy Vol: 1: Trelgol Publishing USA.
- Oren, O., Gersh, B. J., Bhatt, D. L. 2020. Artificial intelligence in medical imaging: switching from radiographic pathological data to clinically meaningful endpoints. *The Lancet Digital Health*, 2(9): e486-e488.
- Ott, B. R., Noto, R. B., Fogel, B. S. 1996. Apathy and loss of insight in Alzheimer's disease: a SPECT imaging study. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 8(1): 41-46.
- Pan, S. J., Yang, Q. 2009. A survey on transfer learning. *IEEE Transactions on knowledge and data engineering*, 22(10): 1345-1359.
- Park, H., Kim, K. 2019. Comparisons among Machine Learning Models for the Prediction of Hypercholesterolemia Associated with Exposure to Lead, Mercury, and Cadmium. *International journal of environmental research and public health*, 16(15): 2666.
- Payan, A., Montana, G. 2015. Predicting Alzheimer's disease: a neuroimaging study with 3D convolutional neural networks. *arXiv preprint arXiv:1502.02506*.
- Pedraza, A., Gallego, J., Lopez, S., Gonzalez, L., Laurinavicius, A., Bueno, G. 2017. *Glomerulus classification with convolutional neural networks*. Paper presented at the Annual conference on medical image understanding and analysis.
- Pedregosa, F., Varoquaux, G., Gramfort, A., Michel, V., Thirion, B., Grisel, O., Dubourg, V. 2011. Scikit-learn: Machine learning in Python. *The Journal of Machine Learning Research*, 12: 2825-2830.
- Petersen, R. C., Aisen, P., Beckett, L. A., Donohue, M., Gamst, A., Harvey, D. J., Toga, A. 2010. Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI): clinical characterization. *Neurology*, 74(3): 201-209.
- Ravishankar, H., Sudhakar, P., Venkataramani, R., Thiruvankadam, S., Annangi, P., Babu, N., Vaidya, V. 2016. Understanding the mechanisms of deep transfer learning for medical images. In. *Deep learning and data labeling for medical applications ed., Vol., Springer*. pp. 188-196.
- Russakovsky, O., Deng, J., Su, H., Krause, J., Satheesh, S., Ma, S., Bernstein, M. 2015. Imagenet large scale visual recognition challenge. *International journal of computer vision*, 115(3): 211-252.

- Salas-Gonzalez, D., Górriz, J. M., Ramírez, J., López, M., Álvarez, I., Segovia, F., Puntonet, C. G. 2009. *Analysis of Brain SPECT Images for the Diagnosis of Alzheimer Disease Using First and Second Order Moments*. Paper presented at the International Work-Conference on the Interplay Between Natural and Artificial Computation.
- Sarraf, S., Sun, J. 2016. Functional brain imaging: A comprehensive survey. *arXiv preprint arXiv:1602.02225*.
- Sarraf, S., Tofighi, G. 2016. Classification of alzheimer's disease using fmri data and deep learning convolutional neural networks. *arXiv preprint arXiv:1603.08631*.
- Scheltens, P. 2009. Imaging in Alzheimer's disease. *Dialogues in clinical neuroscience*, 11(2): 191.
- Schindelin, J., Arganda-Carreras, I., Frise, E., Kaynig, V., Longair, M., Pietzsch, T., Schmid, B. 2012. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nature methods*, 9(7): 676-682.
- Schnöckel, U., Hermann, S., Stegger, L., Law, M., Kuhlmann, M., Schober, O., Schäfers, M. 2010. Small-animal PET: A promising, non-invasive tool in pre-clinical research. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 74(1): 50-54.
- Schowengerdt, R. A. 2012a. Techniques for image processing and classifications in remote sensing: Academic Press. 248.
- Schowengerdt, R. A. 2012b. Techniques for image processing and classifications in remote sensing: Academic Press. 248.
- Selvaraju, R. R., Das, A., Vedantam, R., Cogswell, M., Parikh, D., & Batra, D. 2016. Grad-CAM: Why did you say that?. *arXiv preprint arXiv:1611.07450*.
- Shanmugamani, R. 2018. Deep Learning for Computer Vision: Expert techniques to train advanced neural networks using TensorFlow and Keras: Packt Publishing Ltd. 290.
- Shi, J., Zheng, X., Li, Y., Zhang, Q., Ying, S. 2017. Multimodal neuroimaging feature learning with multimodal stacked deep polynomial networks for diagnosis of Alzheimer's disease. *IEEE journal of biomedical and health informatics*, 22(1): 173-183.
- Silverman, D. H., Mosconi, L., Ercoli, L., Chen, W., Small, G. W. 2008. *Positron emission tomography scans obtained for the evaluation of cognitive dysfunction*. Paper presented at the Seminars in nuclear medicine.
- Simonyan, K., Zisserman, A. 2014. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition. *arXiv preprint arXiv:1409.1556*.
- Singh, S., Srivastava, A., Mi, L., Caselli, R. J., Chen, K., Goradia, D., Wang, Y. 2017. *Deep-learning-based classification of FDG-PET data for Alzheimer's disease categories*. Paper presented at the 13th International Conference on Medical Information Processing and Analysis.
- Sinha, P. K. 2012. Image Acquisition and Preprocessing for Machine Vision Systems: SPIE. 1-13.
- Sivanandam, S., Deepa, S. 2008. Genetic algorithm optimization problems. In. Introduction to genetic algorithms ed., Vol., Springer. pp. 165-209.
- Storey, P. 2006. Introduction to magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Magnetic resonance imaging*: 3-57.

- Suk, H.-I., Shen, D. 2013. *Deep learning-based feature representation for AD/MCI classification*. Paper presented at the International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention.
- Sutton, R. S. 1992. Introduction: The challenge of reinforcement learning. In. *Reinforcement Learning ed., Vol., Springer*. pp. 1-3.
- Szegedy, C., Liu, W., Jia, Y., Sermanet, P., Reed, S., Anguelov, D., Rabinovich, A. 2015. *Going deeper with convolutions*. Paper presented at the Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition.
- Szegedy, C., Reed, S., Erhan, D., Anguelov, D., Ioffe, S. 2014. Scalable, high-quality object detection. *arXiv preprint arXiv:1412.1441*.
- Terry, R., Masliah, E. 1994. Synaptic pathology in the pathogenesis of Alzheimer dementia. In. *New Trends in the Diagnosis and Therapy of Alzheimer's Disease ed., Vol., Springer*. pp. 1-8.
- Tokuchi, R., Hishikawa, N., Sato, K., Hatanaka, N., Fukui, Y., Takemoto, M., Abe, K. 2016. Differences between the behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 369: 278-282.
- Varghese, T., Sheelakumari, R., James, J. S., Mathuranath, P. S. 2013. A review of neuroimaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Neurology Asia*, 18(3): 239.
- Villemagne, V. L., Burnham, S., Bourgeat, P., Brown, B., Ellis, K. A., Salvado, O., Maruff, P. 2013. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*, 12(4): 357-367.
- Visa, S., Ramsay, B., Ralescu, A. L., Van Der Knaap, E. 2011. Confusion matrix-based feature selection. *MAICS*, 710: 120-127.
- Wang, L., Guo, S., Huang, W., Qiao, Y. 2015. Places205-vggnet models for scene recognition. *arXiv preprint arXiv:1508.01667*.
- Wang, Z., Hu, Y., Chia, L.-T. 2010. *Image-to-class distance metric learning for image classification*. Paper presented at the European Conference on Computer Vision.
- Weiner, M. W., Aisen, P. S., Jack Jr, C. R., Jagust, W. J., Trojanowski, J. Q., Shaw, L., Beckett, L. A. 2010. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative: progress report and future plans. *Alzheimer's & Dementia*, 6(3): 202-211. e207.
- Weiskopf, N., Sitaram, R., Josephs, O., Veit, R., Scharnowski, F., Goebel, R., Mathiak, K. 2007. Real-time functional magnetic resonance imaging: methods and applications. *Magnetic resonance imaging*, 25(6): 989-1003.
- Xu, J., Qiu, C. 2018. Worldwide economic costs and societal burden of dementia. In. *Biomarkers for Preclinical Alzheimer's Disease ed., Vol., Springer*. pp. 3-13.
- Yang, Z., Liu, Z. 2020. The risk prediction of Alzheimer's disease based on the deep learning model of brain 18F-FDG positron emission tomography. *Saudi journal of biological sciences*, 27(2): 659-665.
- Zhang, F., Li, Z., Zhang, B., Du, H., Wang, B., Zhang, X. 2019. Multi-modal deep learning model for auxiliary diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurocomputing*, 361: 185-195.
- Zhu, X., Goldberg, A. B. 2009. Introduction to semi-supervised learning. *Synthesis lectures on artificial intelligence and machine learning*, 3(1): 1-130.

- Anonim 1: Alzheimer Hastalarının Beynine Yakından Bir Bakış. *Nöroloji*.
<https://noroblog.net/2018/03/29/alzheimer-hastalarinin-beynine-yakindan-bir-bakis/> [Son erişim tarihi: 10.01.2022]
- Anonim 2: Narkhede S. 2018. Understanding AUC - ROC Curve.
<https://towardsdatascience.com/understanding-auc-roc-curve-68b2303cc9c5>
[Son erişim tarihi: 09.01.2022]



ÖZGEÇMİŞ

Esra SİVRİKAYA

ÖĞRENİM BİLGİLERİ

Yüksek Lisans 2019-2022	Akdeniz Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı, Antalya
Lisans 2015-2019	Düzce Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Düzce

MESLEKİ VE İDARİ GÖREVLER

Stajyer 06/2018-07/2018	Pulcuoğlu Medikal Hizmetler Sanayi Şirketi, Ankara
Stajyer 07/2017-08/2017	Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Konya