



**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DERİN ÖĞRENME İLE ALZHEİMER HASTALIĞININ TEŞHİSİ**

**Yağız NALÇAKAN**

**DANIŞMAN**

**Dr. Öğr. Üyesi Tolga ENSARİ**

**Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı**

**Bilgisayar Mühendisliği Programı**

**İSTANBUL, 2018**

Bu çalışma 16.01.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Bilgisayar Mühendisliğı Anabilim Dalı Bilgisayar Mühendisliğı Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

### Tez Jürisi

Dr. Öğr. Üyesi Tolga ENSARİ (Danışman)  
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa  
Mühendislik Fakültesi

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa DAĞTEKİN  
İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa  
Mühendislik Fakültesi

Dr. Öğr. Üyesi Sefer KURNAZ  
Altınbaş Üniversitesi  
Mühendislik ve Doęa Bilimleri Fakültesi



20.04.2016 tarihli resmi gazetede yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa'nın abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Lisansüstü Eğitim Enstitüsü'nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

## ÖNSÖZ

Bu tezi hazırlarken beni yönlendiren, bana destek olan, her aşamasında geri bildirimleri ile daha da iyi bir çalışmanın ortaya çıkmasını sağlayan değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Tolga Ensari'ye teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca beni lisans eğitimim sırasında bilimsel çalışmalar yapmaya yönlendiren, başta Prof.Dr. Yılmaz Kılıçaslan olmak üzere tüm hocalarıma, bu süreçte her zaman destekçim olan aileme, ilham kaynağım Şeyda Temel'e ve bana enerji veren Chomsky'e minnettarım.

Alzheimer üzerine yaptığım bu çalışmayı Alzheimer Hastalığı yüzünden kaybettiğim dedem Şevki Nalçakan'a ithaf ediyorum.

İSTANBUL, 2018

Yağız NALÇAKAN

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	iii
ŞEKİL LİSTESİ .....	iv
TABLO LİSTESİ .....	v
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ .....	vi
ÖZET .....	viii
SUMMARY .....	viii
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL KISIMLAR .....</b>	<b>3</b>
2.1. ALZHEİMER HASTALIĞI (AH) (ALZHEIMER'S DISEASE (AD)) .....	3
2.1.1. Alzheimer Hastalığı'nın Semptomları .....	5
2.1.2. Alzheimer Hastalığı'nın Beyinde Neden Olduğu Değişiklikler .....	5
2.2. DERİN ÖĞRENME YÖNTEMLERİ .....	7
2.2.1. Evrişimli Sinir Ağları (ESA) (Convolutional Neural Networks (CNN)) .....	8
2.2.1.1. <i>Evrişimli Sinir Ağları'nın katmanları ve çalışma prensipleri</i> .....	9
2.2.1.2. <i>3 Boyutlu Evrişimli Sinir Ağları (3D-CNN)</i> .....	13
2.2.2. Otokodlayıcı (OK) (Autoencoder (AE)) .....	13
2.2.2.1. <i>3 Boyutlu Otokodlayıcı (3D-AE)</i> .....	15
2.3. TIBBİ GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ .....	16
<b>3. MALZEME VE YÖNTEM .....</b>	<b>19</b>
3.1. ADNI VERİTABANI VE SEÇİLEN VERİ KÜMESİ .....	19
3.2. KULLANILAN YAZILIM DİLİ VE DONANIM .....	21
3.3. VERİ ÖN İŞLEME (DATA PRE-PROCESSING) .....	22
3.4. ÖNERİLEN YÖNTEM .....	23
3.4.1. Önerilen 3-boyutlu Evrişimli Sinir Ağı .....	23

<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>26</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ</b> .....	<b>27</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>29</b>
<b>EKLER</b> .....	<b>32</b>
<b>EK 1. ADNI kullanıcı sözleşmesi paylaşım şartı (İngilizce)</b> .....	<b>32</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>33</b>



## ŞEKİL LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 2.1:</b> Kıtalara göre 2015 yılındaki demans hastalarının sayısı .....	4
<b>Şekil 2.2:</b> Kıtalara göre 2015 yılından sonra demans hastalarının sayısındaki beklenen değişim.....	4
<b>Şekil 2.3:</b> Amiloid ve Tau proteininin sinir hücrelerindeki yapısı ve alzheimer hastası beyninin, normal beyinden farkı görseli.....	6
<b>Şekil 2.4:</b> Klasik evrışimsel sinir ağlarının mimarisi (Inik, 2017).....	10
<b>Şekil 2.5:</b> Evrişim katmanı örneği (Erkan, 2017). ....	10
<b>Şekil 2.6:</b> MRI verileri için bir 3-boyutlu ESA modeli örneği (Hosseini, 2016).....	13
<b>Şekil 2.7:</b> Rakam tanıma için otokodlayıcı mimarisi örneği. ....	14
<b>Şekil 2.8:</b> MR görüntüleri için oluşturulmuş bir otokodlayıcı mimarisi örneği. ....	15
<b>Şekil 2.9:</b> Radyografi(X-ray).....	16
<b>Şekil 2.10:</b> Manyetik Rezonans Görüntüsü.....	17
<b>Şekil 2.11:</b> Pozitron Emisyon Tomografisi görüntüsü .....	17
<b>Şekil 3.1:</b> Bir Alzheimer hastasının MRI görüntü kesitleri.....	21
<b>Şekil 3.2:</b> MRI ön işlem adımları. ....	23
<b>Şekil 3.3:</b> 3B-ESA mimarisi diyagramı. ....	24

## TABLO LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 2.1:</b> En çok kullanılan aktivasyon fonksiyonları.....	12
<b>Tablo 3.1:</b> ADNI’de yer alan hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı. ....	20
<b>Tablo 3.2:</b> Veri kümesinin AH-NK dağılımı. ....	20
<b>Tablo 3.3:</b> 3B-ESA mimarisi.....	24
<b>Tablo 4.1:</b> Önerilen 3B-ESA yönteminin literatürde yer alan yöntemler ile karşılaştırılması..	26

## SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

<b>Kisaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
<i>DL</i>	: Deep Learning
<i>AH</i>	: Alzheimer Hastalığı
<i>AD</i>	: Alzheimer's Disease
<i>MCI</i>	: Mild Cognitive Impairment
<i>NC</i>	: Normal Control
<i>NK</i>	: Normal Kontrol
<i>NN</i>	: Neural Networks
<i>AE</i>	: Autoencoder
<i>OK</i>	: Otokodlayıcı
<i>SVM</i>	: Support Vector Machine
<i>GM</i>	: Gri madde - Gray matter
<i>WM</i>	: Beyaz madde - White matter
<i>CSF</i>	: CerebroSpinal Fluid
<i>3D-AE</i>	: Three Dimensional Autoencoder
<i>ESA</i>	: Evrişimli Sinir Ağları
<i>3B-ESA</i>	: Üç Boyutlu Evrişimli Sinir Ağları
<i>CNN</i>	: Convolutional Neural Networks
<i>RNN</i>	: Recurrent Neural Networks
<i>3D-CNN</i>	: Three Dimensional Convolutional Neural Networks
<i>AC</i>	: Accuracy
<i>SEN</i>	: Sensitivity
<i>SPE</i>	: Specificity
<i>MR</i>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<i>MRI</i>	: Magnetic Resonance Imaging
<i>PET</i>	: Positrons Emission Tomography
<i>ADNI</i>	: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
<i>GAAIN</i>	: The Global Alzheimer's Association Interactive Network

## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS TEZİ

#### DERİN ÖĞRENME İLE ALZHEİMER HASTALIĞININ TEŞHİSİ

Yağız NALÇAKAN

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Tolga ENSARI

İnsanlığın ortalama yaşam ömrü teknolojinin gelişmesi ile birlikte artmaktadır. Ancak bu artış baş etmemiz gereken sorunları da beraberinde getirmektedir. Özellikle demans (bunama) günümüzün ve geleceğin en önemli problemlerinden biridir. Yayımlanan bir rapora göre şu anda dünyada 46.8 milyon demans hastası bulunmakta ve bu sayının 2050 yılında en az 132 milyonu bulması beklenmektedir. Demans'ın bu denli tehlikeli görülmesinin sebeplerinden biri Alzheimer Hastalığıdır. Alzheimer hastalığı, beynin yaşamsal fonksiyonları kontrol eden noktalarını etkileyerek hastanın ciddi sorunlar yaşamasına sebep olur ve ölümcül sonuçlara yol açabilmektedir. Alzheimer hastalığı bu kadar tehlikeli olmasına rağmen hala tedavisi bulunamamış bir hastalıktır. Bilgisayarların yüksek başarılı hesaplamalar yapma kapasitesinin artması ve bu sayede derin öğrenme alanında yapılan çalışmaların hız kazanması ile birlikte Alzheimer hastalığı hakkında da bir çok çalışma yapılmaktadır. Bu tez kapsamında Alzheimer hastalarına ve normal kontrol hastalarına dair ADNI veritabanından alınan MRI görüntüleri veri kümesi derin öğrenme yöntemlerinden üç boyutlu evrişimli sinir ağları için eğitim ve test verisi olarak kullanılarak Alzheimer hastalığının teşhisi için bir yapay zeka modeli önerildi ve model test verilerinde yüzde 90.6 doğruluk oranına ulaşmıştır.

Ocak 2019, 45 sayfa.

**Anahtar kelimeler:** Alzheimer Hastalığı, Derin Öğrenme, Evrişimsel Sinir Ağları, Konvolüsyonel Sinir Ağları.

## **SUMMARY**

### **M.Sc. THESIS**

#### **DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE WITH DEEP LEARNING**

**Yağız NALÇAKAN**

**Istanbul University-Cerrahpasa**

**Institute of Graduate Studies**

**Department of Computer Engineering**

**Supervisor: Asst.Prof.Dr. Tolga ENSARI**

The average life expectancy of humankind increases with the development of technology. However, this increase brings us the problems which we need to deal with. Especially dementia is one of the most important problems of our times and will be in the future. According to a report, there are currently 46.8 million dementia patients in the world and this number is expected to reach at least 132 million in 2050. One of the reasons why dementia is so dangerous is "Alzheimer's Disease". Alzheimer's disease affects the vital functions of the brain, causing the patient to experience serious problems and lead to fatal consequences. Although Alzheimer's disease is so dangerous, it is still untreated. With the increase in capacity of computers to perform high-performance calculations, thus accelerating the studies in the field of deep learning, a lot of work is done for Alzheimer's disease. Within the scope of this thesis, an artificial intelligence model for the diagnosis of Alzheimer's disease was proposed using the MRI images from the ADNI database as training and test data for the three dimensional convolutional neural networks from deep learning methods and model reached 90.6 percent accuracy rate with test data.

January 2019, 45 pages.

**Keywords:** Alzheimer's Disease, Convolutional Neural Networks, Deep Learning.

## 1. GİRİŞ

Geçtiğimiz yüzyıllara kıyasla son 25 yılda teknoloji üstel oranda gelişim gösterdi. Gelişimin bu denli yüksek hızda oluşu pozitif ve negatif sonuçları da beraberinde getirmektedir. Örneğin iklim alanındaki sorunların temelinde teknolojinin ve sanayinin bu denli çok gelişmesi yatmaktadır. Ayrıca sağlık alanında da gelişen teknolojinin yarattığı değişim kaynaklı bir çok yeni hastalık ortaya çıktı. Tüm bunlar gibi, farklı alanlarda da problemlere sebep olmasına rağmen teknolojinin gelişiminin insanlığa kattıkları tüm negatif sonuçlarını unutturacak kadar fazladır. Ayrıca teknoloji, kendi gelişimi ile yarattığı problemlere yine bu gelişimi sayesinde çare olabilecek araştırmalar yapılmasına da yol açmıştır.

Sürücüz araçlar, otonom sistemler, yapay zeka teknolojisi ile donatılmış cep telefonları, detaylı ve hayati başarı ile gerçekleştirmeyi sağlayan robotlar, geçmişte ölümcül olan bir çok hastalığın artık ortaya çıkmamasını sağlayan aşular-ilaçlar ve daha bir çok gelişme hayatlarımızı pozitif yönde geliştirdi ve hiç olmadığı kadar da değiştirdi. Gelecek de bu teknolojiler sayesinde özellikle de yapay zeka çalışmaları ile şekillenecektir.

Yapay zeka alanında yapılan çalışmalardan, özellikle yüksek performanslı hesaplama yapabilen sistemlerin gelişiminin artmasının ardından, başarılı sonuçlar elde edilmeye başlandı. Yapay zekanın bir alt kolu olan derin öğrenme yöntemleri gelişen teknolojinin ardından görüntü işleme ve metin işleme alanlarında yüksek başarılar elde etmektedir. Derin öğrenme yöntemlerinin bu başarısı, tıp alanındaki araştırmalarda da daha sıklıkla kullanılmasına sebep oldu.

Tıp alanında yapılan çalışmalar her yüzyılın odağında yer almıştır. İnsan hayatını etkileyen alanlarda yapılan bu çalışmalardan elde edilen başarılı sonuçlar sayesinde hayati sonucu olan bir çok hastalığı artık yaşamıyoruz. Geliştirilen aşular sayesinde geçmişin ölümcül hastalıkları şu an toplum için hiç bir sorun teşkil etmiyor. Günümüzde ise son zamanlarda yapılan çalışmalarda boyun ve göğüs kanseri ve lösemi hastalıklarının erken teşhisi ve tedavisi için başarılı sonuçlar elde edildi. Ayrıca yeni teknolojilerden biri olan 3 boyutlu yazıcılar sayesinde organlar ve cilt hücreleri üretilebiliyor (Mironov, 2003).

Daha onlarca örnek verilebilecek tıbbi gelişmeler, teknolojik gelişmelerin hızı arttıkça artacak gibi görünüyor. Gelecek yıllarda da bu örnekler gibi, tıp alanındaki gelişmelerin hızlanmasına da yapay zekanın çok büyük katkısının olacağını söyleyebiliriz. Çünkü yapay zeka modelleri insan zihninin anlık olarak çıkarımlar yapamadığı verilerden, başarılı çıkarımlar yapabiliyor ve bize bazı hastalıklar hakkında henüz farkında olmadığımız şeyler öğretebilmektedir.

Yapay zeka algoritmalarının çözüm olabileceği düşünülen hastalıklardan biri ve bu tez çalışmasının da konusu olan Alzheimer hastalığı (AH), beynin çeşitli bölgelerinde meydana gelen bozuklukların kişinin bilişsel yeteneklerini kaybetmesine sebep olan ve zamanla ilerleyen, henüz etkili bir tedavisi bulunmayan bir hastalıktır. Henüz herhangi bir ilaç tedavisi bulunmasa da, bir çok organizasyonun hasta verilerini bilim insanları ile paylaşması sayesinde bir çok araştırma yapılabilmektedir ve Alzheimer hastalığının nedeninin ve gelişim şeklinin anlaşılmasına ve çözüm yollarının geliştirilmesine sebep olacak başarılı sonuçlar ortaya konulabilmektedir.

Paylaşılan verilerin artması AH hakkında, yapay zeka algoritmalarının da bir çözüm üretebileceği düşüncesini beraberinde getirmektedir. Özellikle GAAIN<sup>1</sup> (The Global Alzheimer's Association Interactive Network) oluşumunun araştırmacılara açtığı veri tabanı sayesinde bir çok çalışma yapılmaktadır. GAAIN'in paylaştığı veriler dünya çapında 43 partnerden toplanan 453912 hastaya ait çeşitli tipte veriyi kapsıyor. Veriler içinde; genetik veriler, MRI (Magnetic Resonance Imaging) verileri, PET (Positron Emission Tomography) verileri gibi yapay zeka ve özellikle derin öğrenme algoritmaları için kullanılabilir yüz binlerce veri seti bulunmaktadır. Verinin fazlalığı ve çeşitliliği Alzheimer hastalığına dair yapay zeka algoritmaları ile başarılı çalışmalar yapılabileceğini göstermektedir.

---

<sup>1</sup> <http://www.gaain.org/>

## 2. GENEL KISIMLAR

Alzheimer hastalığının teşhisi için kullanılan farklı yöntemler bulunmaktadır. Bilişsel ve hafızaya dayalı testler, tıbbi görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ve hastanın medikal geçmişine ait verilerin bir bütün olarak değerlendirilmesi ile tanı konulabilir. Hastalığa dair en net bulgulara genelde çeşitli kimyasalların etkisi altında çekilmiş beyin görüntülerinden ulaşılabilmektedir. Alzheimer hastalığına dair detaylı bilgiye, derin öğrenme yöntemlerinin hastalığın tanısı için neden kullanılabileceğine ve tıbbi görüntüleme yöntemlerinden elde edilen görüntülerin neden veri kümesi olarak seçildiğine bu bölümde değinilmiştir.

### 2.1. ALZHEİMER HASTALIĞI (AH) (ALZHEIMER'S DISEASE (AD))

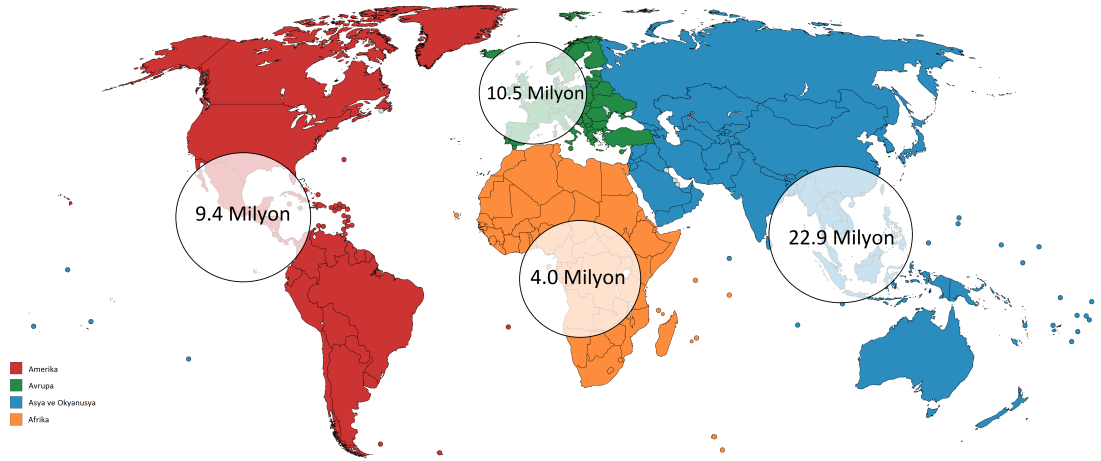
Alzheimer hastalığı, hafıza problemlerine neden olan demans hastalığının bir tipidir. Semptomları genellikle yavaş ortaya çıkar ve zamanla da daha kötü hale gelir ve kişinin günlük hayatına etki ederek, hayati sorunların ortaya çıkmasına sebep olur.

Alzheimer hastalığının genellikle nedeni olan demans, hafıza kaybı ve diğer bilişsel yetilerin kaybına sebep olan bir hastalıktır. Dünyada 2015 yılı itibari ile 46.8 milyon demans hastası bulunmaktadır (Şekil 2.1) ve bu sayıların 2050 yılında 131.5 milyonu bulması beklenmektedir<sup>1</sup> (Şekil 2.2). Demans hastalarının %60 ile %80 arasında bir kısmı Alzheimer hastalığına yakalanmaktadır<sup>1</sup>. Alzheimer hastalığının yaşlandıkça ortaya çıkacağı algısı ise doğru değildir. Hastalığın genellikle 65 yaş üstü hastalarda ortaya çıktığı doğrudur ancak 65 yaşın altında da, oransal olarak yüksek sayıda hastaya rastlanmaktadır.

Alzheimer hastalığı zamanla kötüleşir. Alzheimer, demans semptomlarının birkaç yıl içinde giderek kötüleştiği progresif bir hastalıktır. İlk aşamalarda hafıza kayıpları zayıftır, ancak geç-evre Alzheimer hastaları zamanla diyalog sürdürme ve çevreye cevap verme yetilerini kaybederler. Alzheimer Vakfı<sup>2</sup>'nin verilerine göre Alzheimer

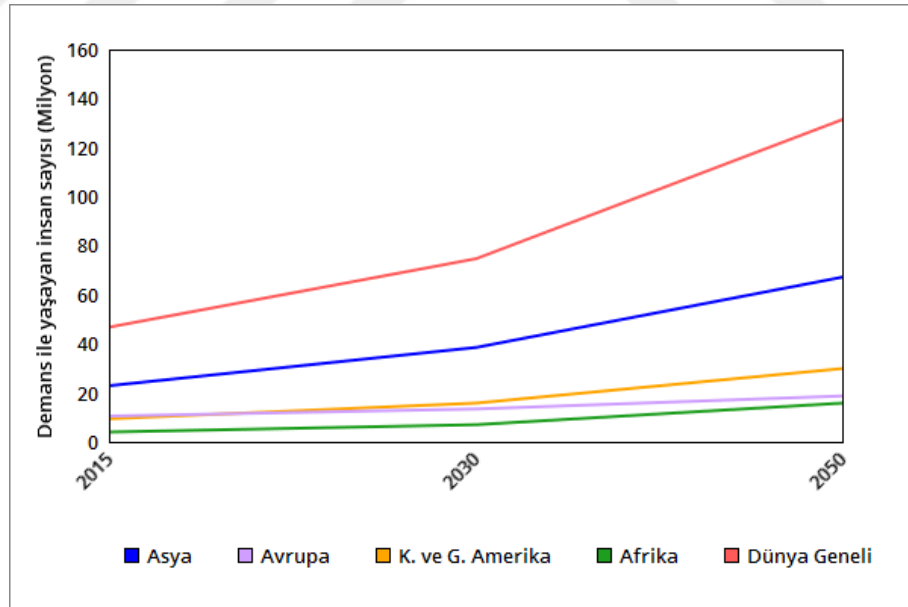
<sup>1</sup> <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers>

<sup>2</sup> <https://www.alz.org/>



Şekil 2.1: Kıtalara göre 2015 yılındaki demans hastalarının sayısı<sup>1</sup>.

hastalığı Amerika Birleşik Devletleri'nde hastalık kaynaklı ölüm nedenleri arasında altıncı sıradadır. Alzheimer hastaları, semptomları diğerlerine göre fark edilir hale geldikten sonra ortalama sekiz yıl yaşar, ancak yaş ve diğer sağlık durumlarına bağlı olarak hayatta kalma süresi dört ila 20 yıl arasında değişebilir.



Şekil 2.2: Kıtalara göre 2015 yılından sonra demans hastalarının sayısındaki beklenen değişim<sup>1</sup>.

Alzheimer hastalığının tedavisi için henüz geliştirilmiş bir yöntem veya ilaç yoktur, ancak semptomlarına dair tedaviler mevcut ve iyileştirici ve tamamen tedavi edici ilaçlar

<sup>1</sup> The Global Impact of Dementia - ALZ <https://www.alz.co.uk/sites/default/files/pdfs/global-impact-dementia-infographic.pdf>

bulmak için araştırmalar devam etmektedir. Mevcut Alzheimer tedavileri Alzheimer'ın ilerlemesini durduramasa da, demans semptomlarının kötüleşmesini geçici olarak yavaşlatabilir ve hastanın yaşam kalitesini arttırabilir. Bugün, hastalığı tedavi etmek, başlangıcını geciktirmek ve gelişmesini önlemek için daha iyi yollar bulmak için dünya çapında bir çaba var.

### **2.1.1. Alzheimer Hastalığı'nın Semptomları**

Tıpkı vücudumuzun geri kalanı gibi, beynimiz de yaşlandıkça değişir. Çoğumuz bazı şeyleri hatırlamada zorluk çektiğimizi, bazı anlarda yavaş düşündüğümüzü fark etmişizdir. Ancak, bu semptomların artması yani zihinlerimizin işleyiş biçimindeki ciddi hafıza kaybı, karışıklık ve diğer büyük değişiklikler beyin hücrelerinin başarısız olduğuna dair bir işaret olabilir.

Alzheimer'ın en sık görülen belirtisi yeni öğrenilen bilgileri hatırlamakta güçlütür çünkü Alzheimer hastalığının yarattığı değişiklikler genellikle beynin öğrenmeyi etkileyen kısımda başlar. Alzheimer'ın beyin yoluyla ilerlemesi, yönelim bozukluğu, ruh hali ve davranış değişiklikleri de dahil olmak üzere giderek şiddetli belirtilere yol açmaktadır; olaylar, zaman ve mekan hakkında kafa karışıklığı; aile, arkadaşlar, doktorlar ve bakıcılar hakkında asılsız şüpheler; daha ciddi hafıza kaybı ve davranış değişiklikleri; konuşma, yutma ve yürüme güçlüğü gibi.

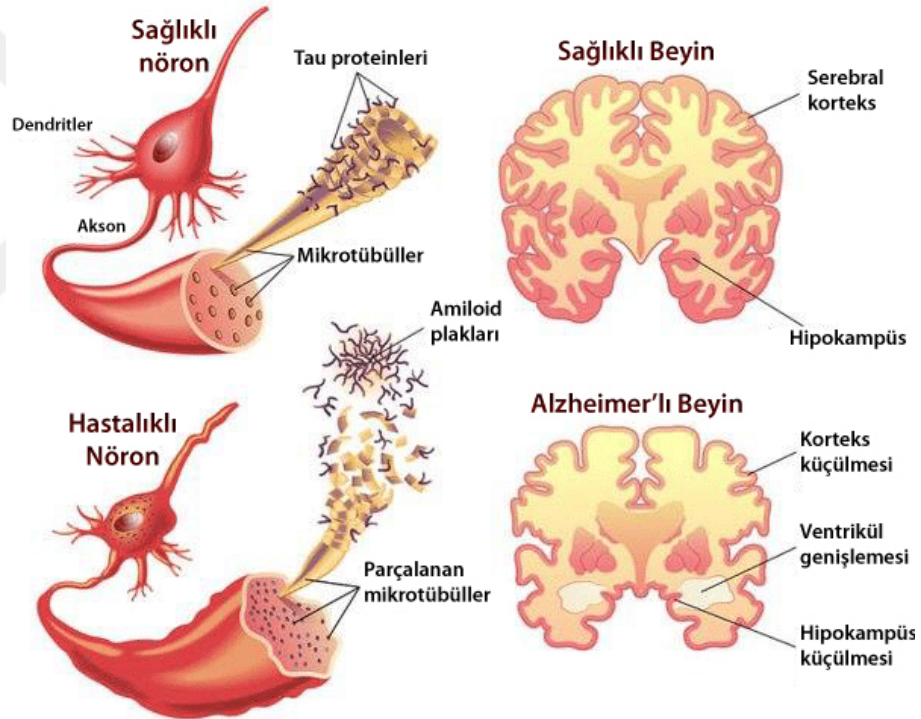
### **2.1.2. Alzheimer Hastalığı'nın Beyinde Neden Olduğu Değişiklikler**

Beynimizde yaklaşık 100 milyar nöron (sinir hücresi) bulunmaktadır. Her sinir hücresi sinir ağları sayesinde birbirine bağlıdır. Farklı nöron grupları, farklı özel görevlere sahiptir. Bazıları düşünme ile, bazıları öğrenme ve hatırlama ile ve bazıları da görme, hissetme, koku alma gibi duyu organlarına dair özellikler için görevlidir. Tüm bu görevleri yerine getirebilmek için beyin hücreleri küçük fabrikalar gibi çalışır. Bazı besinler alır, enerji üretir, beyin için gerekli yapıları inşa eder ve atıklardan kurtulurlar. Hücreler ayrıca bilgileri işleyip depolar ve diğer hücrelerle iletişim kurar. Her şeyin çalışmasını sağlamak, büyük miktarlarda yakıt ve oksijenin yanı sıra koordinasyonu da gerektirir.

Araştırmalar, Alzheimer hastalığının beyin hücrelerinin görevlerini yerine getirmesini engellediğini gösteriyor ancak bunun nasıl başladığı ve nasıl gerçekleştiği üzerine hala net

bir sonuç elde edilemedi. AH'nın neredeyse her hücresi birbiri ile bağlantılı olan beyinde yarattığı bu problem, beynin kendi içinde ve vücudun diğer bölgelerinde de problemlere neden oluyor. Hasar yayılırken, hücreler işlerini yapma yeteneklerini kaybederler ve sonunda ölürlere ve beyinde geri döndürülemez değişikliklere neden olurlar.

Son araştırmalar bu beyin hücreleri ölümlerinden iki anormal yapının sorumlu olduğunu gösteriyor (Ittner, 2011; Roberson, 2007). Bu iki yapı *plaklar (plaques)* ve *yumaklardır (Tangles)* (Şekil 2.3). Plaklara *beta-amiloid* plaklar da denilebilir. Amiloid, protein parçalarıdır ve vücutta doğal olarak üretilir. Vücutta, büyük proteinleri, bazı enzimler ile küçük parçalara ayırırlar. Bu protein parçaları beyin hücrelerinde de bulunurlar. Beta-amiloidler bu enzimlerin proteinleri parçalaması sonucu oluşurlar ve yapışkandırlar.



**Şekil 2.3:** Amiloid ve Tau proteininin sinir hücrelerindeki yapısı ve Alzheimer hastası beyninin, normal beyinden farkı görseli.

Proteinler parçalandıkça daha fazla oluşurlar ve birbirlerine yapışarak beta-amiloid plakları oluştururlar. İşte bu plaklar nöron hücrelerinin arasında oluştuğunda impulsun (sinyal) iletimine engel olabilir. Bu olasılık bilim insanlarının beta-amiloid plakların Alzheimer hastalığına neden olabileceği tezini ortaya atmalarına sebep olmuştur. Yumaklar (düğümler) ise, nöronların içindedirler. Nöronlarda hücre çekirdeğinden aksona doğru uzanan mikrotübüller bulunur. Mikrotübüller besin maddelerinin ve diğer tip

moleküllerin iletimi için kullanılır. Bu iletimde mikrotübüllerin birbirine bağlanması ile görevli kısaca *tau* denilen özel bir protein bulunur. Alzheimer hastalarında bu tau proteinlerinin bozulmaya uğradığı görünmüştür. Bunun sonucunda artık mikrotübüller bir arada duramadığından tau proteinleri birbirine karışırlar. Bu bozulmadan sonra oluşan yapıya yumak denir.

Plak ve yumaklara her yaşlanan bireyin beyinde rastlanır ancak Alzheimer hastalarında bu yapılara daha çok rastlanmaktadır. Özellikle beyin zarından başlayarak yayılmaya başladıkları ve öğrenme ve hafıza ile ilgili olan temporal lobda daha fazla oluştukları gözlemlenmiştir. Hastalık yayılıp daha çok nöron etkilendikçe, düşünme ve planlamanın yapıldığı ön loba doğru ilerler ve sonra konuşma ve iletişim becerilerinin bulunduğu temporal lobu büyük oranda ele geçirir. Ardından, mekan algısının olduğu pariyetal loba doğru ilerler. Alzheimer hastalığının son aşamasında, bu plaklar ve yumaklar beyin zarının yani korteksin büyük bölümüne yayılır ve çok büyük zarar verir. Gerçekleşen çok sayıda hücre ölümünden dolayı, beyin önemli ölçüde küçülür. Fakat bu bir genellemedir, Alzheimer her hastada farklı hızda seyrettiği için plakların ve yumakların yayılma hızı da hastadan hastaya büyük farklılıklar gösterir.

Alzheimer hastalığının beyinde bu tip değişikliklere sebep olması, *MRI* ve *PET* tarama görüntülerine yansır. Bu yüzden hastalığın tanısı için en çok kullanılan yöntemlerdendirler. Aynı zamanda bu veri, bu teze de temel olmuştur. Derin öğrenme algoritmaları sayesinde bu veriler kullanılarak *AH* tanısı için başarılı sonuçlar elde edilebilecektir.

## 2.2. DERİN ÖĞRENME YÖNTEMLERİ

Derin öğrenme yöntemlerinin temeli yapay sinir ağlarıdır. Yapay sinir ağları insan beyninin verileri işleyiş ve veriler hakkında verdiği kararları çıktı olarak veren nöronlardan esinlenilerek ortaya atılmıştır. Girdiler, ağırlıklı veri yolları üzerinden farklı nöron katmanlarında işlenerek çıktıya dönüştürülürler. Bu süreç girdi veriden öznitelikler elde edilmesini sağlamaktadır. Yapay sinir ağlarının daha fazla nöron ve daha fazla gizli katman bulunduran karmaşık hallerine derin öğrenme denir.

Derin öğrenme yöntemleri, bilgisayarların deneyimlerden öğrenmesini ve dünyayı veriye

dair bir kavram hiyerarşisi olarak algılamasını sağlayan makine öğrenimi yöntemleridir. Bilgisayar deneyimlerden bilgi topladığından, ihtiyaç duyulan tüm bilgileri belirten bir uzmana gerek yoktur. Veri temelli bu kavram hiyerarşisi, daha basit kavramlardan yola çıkarak oluşturduğu karmaşık bir yapıdır. Bu yapıyı bir grafik olarak ifade etmek isteseydik, bu yapı çok sayıda katman içeren derin bir yapı olurdu (LeCun, 2015).

Bu yöntem sayesinde son yıllarda, konuşma tanıma, nesne tanıma, nesne algılama, ilaç keşfi ve genomik gibi diğer birçok alanda son teknoloji örneği modeller geliştirilmiştir. Derin öğrenme, bir makinenin, büyük veri kümelerindeki karmaşık yapıyı, alt katmandan en üst katmana kadar tüm parametreleri geri yayılım algoritması (Backpropagation Algorithm) ile ayarlayarak keşfetmesini sağlar. Derin öğrenme yöntemlerinden son zamanda en çok çalışma üretilen sinir ağı olan derin evrişimli sinir ağları (Convolutional Neural Networks (CNN)); görüntü, video, konuşma ve ses işlemede büyük gelişmeler yaratırken, özyinelemeli sinir ağları (Recurrent Neural Networks (RNN)) ise metin ve konuşma gibi sıralı (ordinal) verilere ışık tuttu (LeCun, 2015). Ayrıca gözetimsiz (unsupervised) derin öğrenme yöntemlerinden biri olan otokodlayıcılar (Autoencoders) da sınıfları belirsiz olan görüntülerin işlenmesine dair problemlerde (örn. el yazısı tanıma) başarılı sonuçlar elde etti.

Bu tezde incelenen probleme dair veri, görüntü (image) yani MRI görüntüleri olduğu için ve bu görüntüler çok boyutlu matrisler ile ifade edileceğinden dolayı, derin öğrenme yöntemlerinin kullanılmasının en doğru tercih olacağına karar verilmiştir. Literatürde, AH araştırmalarında, ESA ve otokodlayıcı yöntemleri MRI, PET ve MRI-PET verileri için ayrı ayrı kullanılmıştır. Liu, S. (2014) ve diğ. çalışmalarında otokodlayıcı kullanarak 65 AH ve 77 normal kontrol (NK) hastasına ait MRI verileri ile %87.76 doğruluk oranına ulaşmıştır ayrıca Gupta (2013) ve diğ. 755'er adet AH ve NK MRI verisi ile otokodlayıcı ve ESA yöntemlerini birlikte kullanarak %93.8 doğruluk oranına ulaşırken, Payan (2015) aynı veri kümesi ile otokodlayıcı ve 3-boyutlu ESA yöntemlerini birlikte kullanarak %95.39 doğruluk oranı elde etmiştir.

### **2.2.1. Evrişimli Sinir Ağları (ESA) (Convolutional Neural Networks (CNN))**

Derin öğrenme yöntemlerinden biri olan Evrişimli Sinir Ağları (Convolutional Neural Networks (CNN)), genellikle görüntü işlemede kullanılan ve temelinde ileri-beslemeli

yapay sinir ağırları bulunan güçlü bir yöntemdir. Geliştirilmesinde hayvan görsel korteksi ile nöronların arasındaki bağlantı örüntüsünden ilham alınmıştır (Matsugu, 2003). Bireysel kortikal nöronlar, sadece reseptiv alan (receptive field) olarak bilinen görsel alandan (visual field) gelen uyarılara (stimuli) yanıt verirler. Buradan yola çıkarak, ESA algoritması, sinir ağındaki belirli ve birbiriyle alakalı nöronların ağırlık değerlerini (weights) paylaşarak, öğrenmenin daha başarılı gerçekleşmesini hedefler.

ESA algoritması, diğer görüntü sınıflandırma algoritmalarına kıyasla nispeten az ön işleme (pre-processing) ihtiyaç duyarlar. Bu, ağı geleneksel algoritmalarda el yapımı olan filtreleri öğreneceği anlamına gelir. Özellik tasarımında ön bilgiye ve insan çabasına karşı olan bu bağımsızlık büyük bir avantajdır.

Görüntü ve video tanıma, öneri sistemleri, görüntü sınıflandırması, medikal görüntü analizi ve doğal dil işleme gibi alanlarda uygulamaları vardır.

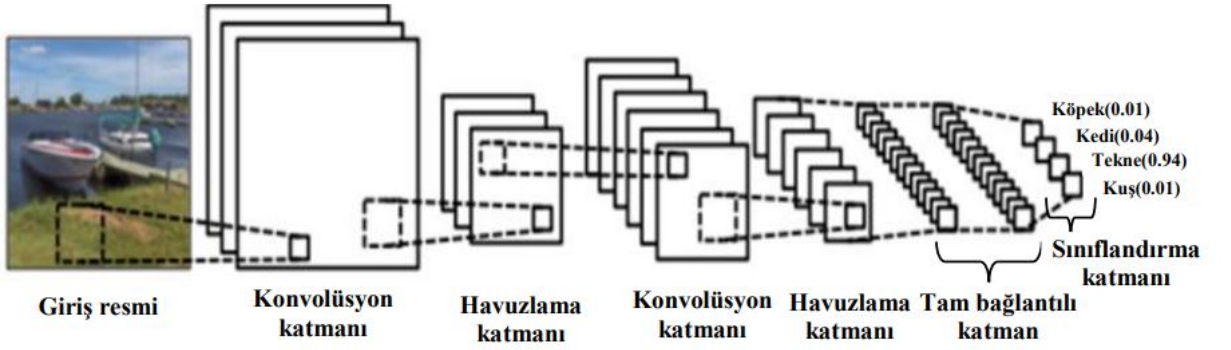
### **2.2.1.1. Evrişimli Sinir Ağları'nın katmanları ve çalışma prensipleri**

Klasik Evrişimli Sinir Ağları'nda dört adet katman bulunur. Bunlar:

- Giriş (Input) katmanı
- Evrişim (Konvolüsyon - Convolutional (CONV)) katmanı
- Örnekleme (Havuzlama - Pooling (POOL)) katmanı
- Tam Bağlantılı (Fully-connected) katmandır (Şekil 2.4).

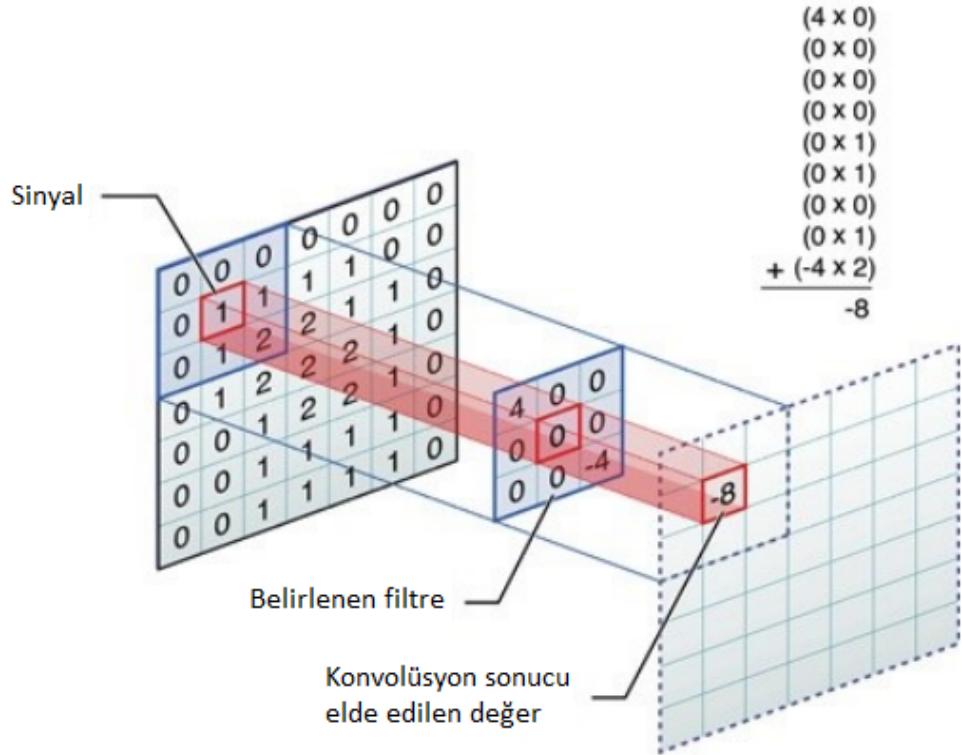
Giriş katmanı ESA'nın ilk katmanıdır ve bu katmanda yer alan nöronlar sayesinde veri ham olarak ağa aktarılır. Bu katmanda yer alacak nöron sayısı ve giriş görüntü boyutu, modelin başarısına etki eden sayılardan olduklarından dolayı optimize edilmesi gereken hiperparametreler arasında yer alırlar.

Evrişim (Dönüşüm) katmanı, ESA'nın çalışma prensibini oluşturan katmandır. Bu evrişim (dönüşüm) işlemi, tasarlayıcı tarafından belirlenen boyuttaki bir filtrenin girdi görüntüsü üzerinde başlangıç köşesinden en son köşesine kadar hareket ettirilmesi işlemidir. Filtreler 2x2, 3x3 veya 5x5 gibi farklı boyutlarda seçilebilir. Filtreler, bir önceki katmandan gelen görüntülere konvolüsyon işlemi uygulayarak bir çıkış verisi oluştururlar ve bu



Şekil 2.4: Klasik evrişimsel sinir ağlarının mimarisi (Inik, 2017).

işlem sonucunda bir Özellik (Aktivasyon) Haritası (Feature/Activation map) oluşur. Yani aktivasyon haritası her filtrenin veride keşfettiği örüntülerin bir haritasıdır. ESA'ların eğitimi esnasında bu filtrelerin katsayıları, eğitim kümesindeki her öğrenme yinemesiyle değişir. Böylelikle model, özelliklerin belirlenmesi için, verinin hangi bölgelerinin önem taşıdığını belirlemiş olur (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: Evrişim katmanı örneği (Erkan, 2017).

Özellik haritasındaki birimler, görüntünün farklı kısımlarında aynı işlemi gerçekleştirmek üzere kısıtlanır. Bir konvolüsyon katmanı genellikle çeşitli özellik haritalarından (farklı ağırlık vektörleri ile) oluşur, bu sayede görüntünün aynı kesitinden farklı farklı özellikler çıkarılabilir. İlk gizli katmanda bir özellik tespit edildikten sonra, o özelliğin alanı önemsiz hale gelir ancak aktivasyon haritasındaki diğer özellikler sayesinde o alanlar da önemsenir. Bu nedenle, her bir konvolüsyon katmanı, yerel ortalama (local averaging) ve bir alt örnekleme (subsampling) yapan, özellik haritasının çözünürlüğünü azaltan ve çıkışın kayma (shifts) ve çarpıtmalara (distortions) karşı hassasiyetini azaltan ek bir katman tarafından takip edilir (LeCun, 1995). Evrişim katmanlarında yapılan işlemler nedeniyle ağ doğrusal bir yapıdadır ve bu doğrusal yapı içinde yer alan negatif değerleri sıfıra çekebilmek için evrişim katmanı çıktılarını bir fonksiyona verilir. Bu fonksiyona aktivasyon fonksiyonu denir. Aktivasyon fonksiyonu genellikle doğrusal olmayan bir fonksiyon seçilir. Yapay sinir ağlarının bir özelliği olan “doğrusal olmama” aktivasyon fonksiyonlarının doğrusal olmama özelliğinden gelmektedir. Aktivasyon fonksiyonu seçilirken dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta ise fonksiyonun türevinin kolay hesaplanabilir olmasıdır. Geri beslemeli ağlarda aktivasyon fonksiyonunun türevi de kullanıldığı için hesaplamaların yavaşlamaması için türevi kolay hesaplanır bir fonksiyon seçilir. Tablo 2.1’de yapay sinir ağlarında kullanılan aktivasyon fonksiyonları listelenmiştir.

Aktivasyon fonksiyonu sayesinde doğrusal olmayan hale getirilen değerler bir sonraki evrişim katmanına girdi olarak verilmeden önce boyut küçültme işlemi için havuzlama (pooling) katmanına verilir. Bu işlemin ardından belirli ölçüde bir bilgi kaybı oluşur. Bu bilgi kaybı gelecek katmanların yükünün azaltılmasını sağlar ve aşırı öğrenmenin (overfitting) oluşmamasını sağlar. Havuzlama işleminde de belirlenen farklı filtreler kullanılarak matristeki değerlerin genellikle maksimum olanları (max-pooling) alınır ve matris boyutu küçültülmüş olur. Havuzlama katmanını her ESA modeli kullanmayabilir.

ESA mimarisinde sırasıyla evrişim katmanı, aktivasyon fonksiyonu ve havuzlama katmanından sonra tam bağlantılı katman (fully-connected layer) gelir. Bu katman kendinden önceki katmanın tüm alanlarına bağlıdır. Bu yüzden tam bağlantılı katman adını alır. Farklı mimarilerde bu katmanın sayısı değişebilir.

Tam bağlantılı katmandan sonra ise seyreltme (dropout) katmanı girdileri işler. ESA’nın

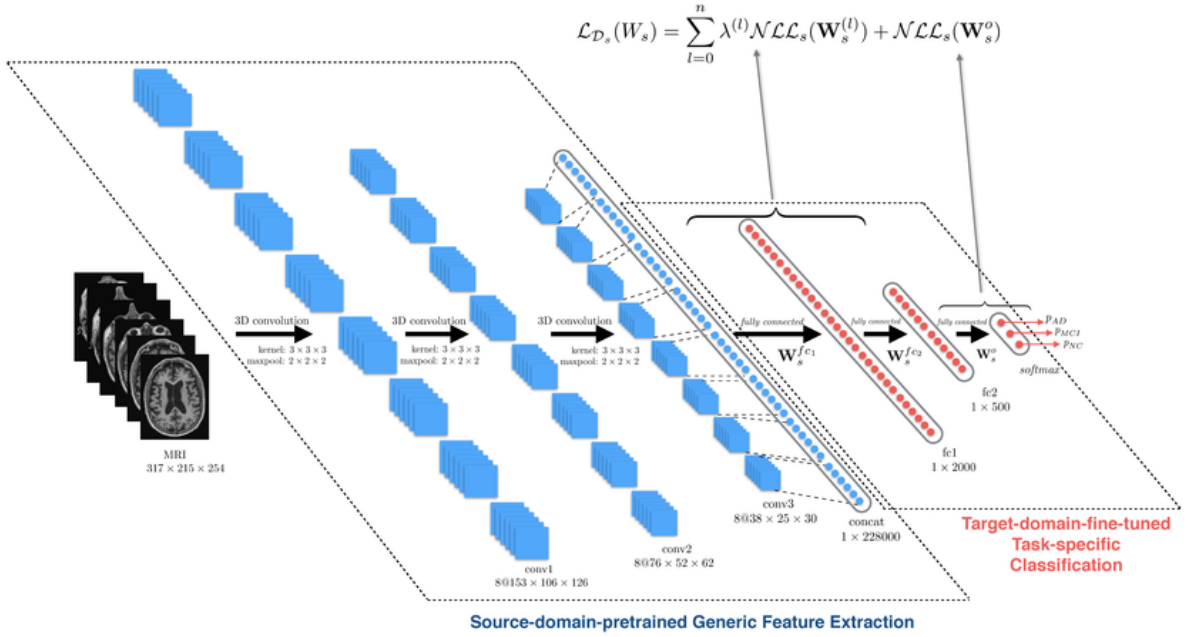
**Tablo 2.1:** En çok kullanılan aktivasyon fonksiyonları.

Aktivasyon Fonksiyonu	Formülü	Çalışma Prensibi
Doğrusal(Linear) A.F.	$f(x) = A \cdot x$ (A bir sabit sayı)	Doğrusal problemler çözmek için doğrusal bir aktivasyon fonksiyonu olarak seçilebilir. Toplama fonksiyonundan çıkan sonuç belirli bir katsayı ile çarpılarak hücrenin çıktısı hesaplanır.
Adım(Step) A.F.	$f(x) = \begin{cases} 1, & x > \text{eşik değeri için} \\ 0, & x \leq \text{eşik değeri için} \end{cases}$	Gelen girdinin belirlenen bir eşik değerin altında veya üstünde olmasına göre çıktı 1 veya 0 verilir.
Sigmoid A.F.	$f(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}}$	Sürekli ve türevlenebilir bir fonksiyondur. Doğrusal olmayışı dolayısı ile çok tercih edilir. Her girdi değeri için 0 ile 1 arasında bir çıktı üretir.
Tanjant Hiperbolik(Tanh) A.F.	$f(x) = \tanh(x) = \frac{e^x - e^{-x}}{e^x + e^{-x}}$	Sigmoid fonksiyonuna benzer bir fonksiyondur. Sigmoid fonksiyonundan farklı olarak Tanh fonksiyonunda çıktı -1 ile 1 arasındadır.
ReLU A.F.	$f(x) = \begin{cases} 0, & x < 0 \text{ için} \\ x, & x \geq 0 \text{ için} \end{cases}$	Değer 0'dan küçük ise hep 0 çıktısı üretir, 0'dan büyük ve eşit değerler için ise girdi değeri çıktı olarak verilir.
Sinüs A.F.	$f(x) = \sin(x)$	Öğrenilmesi istenen verinin sinüs fonksiyonuna uygun dağılım gösterdiği durumlarda kullanılır.

işlediği veri genellikle büyük veri olduğundan dolayı, ağ aşırı öğrenme veya ezberleme yapabilir. Bunun önüne geçmek için bu katman kullanılarak nöronların arasındaki düğümlerin bazıları rastgele kaldırılır.

Tüm bu katmanlarda işlenen veriler en son katman olan sınıflandırma (classification) katmanına aktarılır ve ESA işlenen veri için bir sınıf kararı verir.

### 2.2.1.2. 3 Boyutlu Evrişimli Sinir Ağları (3D-CNN)



Şekil 2.6: MRI verileri için bir 3-boyutlu ESA modeli örneği (Hosseini, 2016).

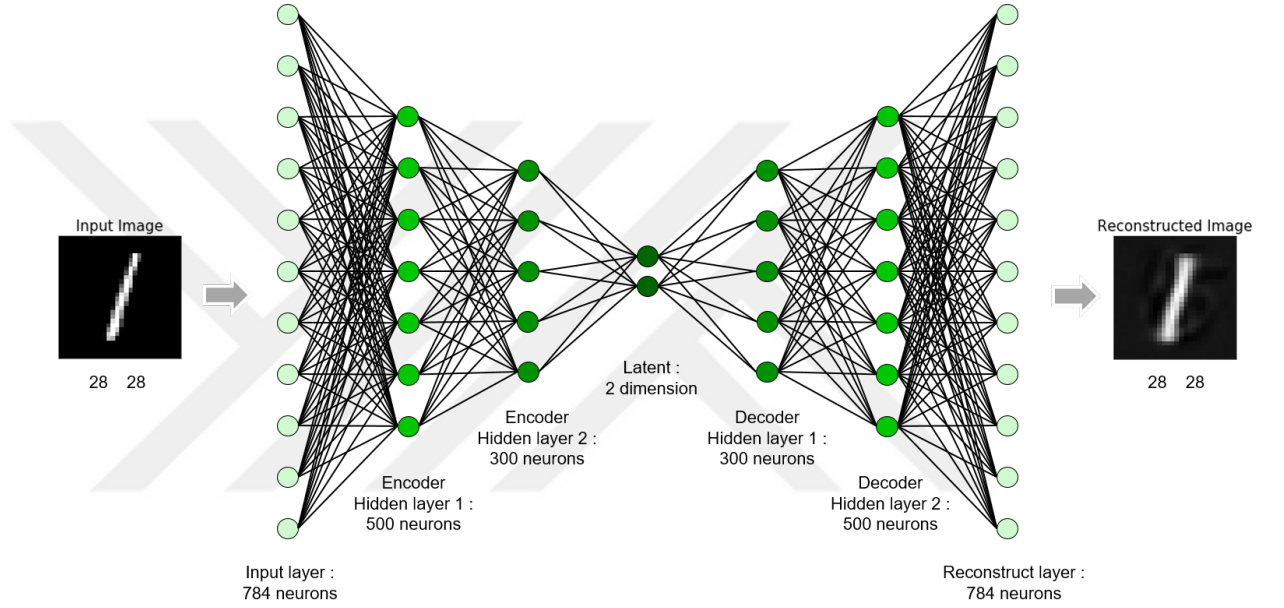
Evrişimli sinir ağlarının boyutlu yapılarda da iyi sonuçlar verdiği çeşitli çalışmalarda görülmüştür (Ji, 2013; Karpathy, 2014). Evrişim katmanında uygulanan filtreler 3 boyutlu olarak tanımlanırlar. Problemin çeşitine ve verinin boyutlarına göre bu üçüncü boyut zaman, z ekseni, derinlik (depth) gibi metrikler olabilir. Bu tezin verisi olan 3 boyutlu görüntüleme yöntemi verilerinden öznelik çıkarmak için 3 boyutlu ESA algoritmaları çeşitli çalışmalarda başarılı sonuçlar elde etmiştir (Cheng, 2017; Li, 2017; Payan, 2015).

### 2.2.2. Otokodlayıcı (OK) (Autoencoder (AE))

Bir otokodlayıcı, denetimsiz (unsupervised) bir şekilde verimli veri örüntülerini öğrenmek için kullanılan yapay sinir ağlarından biridir (Liou, 2008). Bir otokodlayıcının amacı, boyutsal indirgeme için bir dizi veriden, bir gösterim (kodlama) öğrenmektir.

Son zamanlarda, otokodlayıcı kavramı, veri üretme modellerini (generative models) öğrenmek için daha yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Diederik, 2013). 2010'lardaki en güçlü yapay zeka modellerinden bazıları, derin sinir ağlarının içine yığılmış seyrek otokodlayıcıları içeriyordu.

Mimari olarak otokodlayıcılar, giriş ve çıkış katmanlarında eşit sayıda nörona ve bunları birleştiren birden fazla gizli katmana sahip olan çok katmanlı algılayıcı (Multi Layer Perceptron) benzeri sinir ağlarıdır.



**Şekil 2.7:** Rakam tanıma için otokodlayıcı mimarisi örneği.

Bir otokodlayıcı kodlayıcı (encoder) ve çözücü (decoder) isimli iki bölümden oluşur ve  $\phi$  ve  $\psi$ , şeklinde ifade edilebilirler.

$$\phi : \mathcal{X} \rightarrow \mathcal{F}$$

$$\psi : \mathcal{F} \rightarrow \mathcal{X}$$

$$\phi, \psi = \arg \min_{\phi, \psi} \|X - (\psi \circ \phi)X\|^2$$

Basit bir adet gizli katmanı olan bir otokodlayıcıyı düşünürsek, otokodlayıcının kodlayıcı bölümü  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^d = \mathcal{X}$  girdi olarak alır ve  $\mathbf{z} \in \mathbb{R}^p = \mathcal{F}$ :  $\mathbf{z} = \sigma(\mathbf{W}\mathbf{x} + \mathbf{b})$  fonksiyonu ile eşleştirir.

Bu  $\mathbf{z}$  görüntüsü genellikle kod (code) veya gizli değişkenler (latent variables), gizli temsil (latent representation) olarak adlandırılır. Buradaki,  $\sigma$  sigmoid veya ReLU gibi bir aktivasyon fonksiyonu olabilir.  $\mathbf{W}$  ağırlık matrisi ve  $\mathbf{b}$  de yanlılık (bias) vektörüdür. Bu aşamadan sonra çözücü bölümünde ise otokodlayıcı aşağıdaki formülü kullanarak  $\mathbf{z}$ 'yi  $\mathbf{x}$  ile aynı biçimde olan  $\mathbf{x}'$ 'e dönüştür:

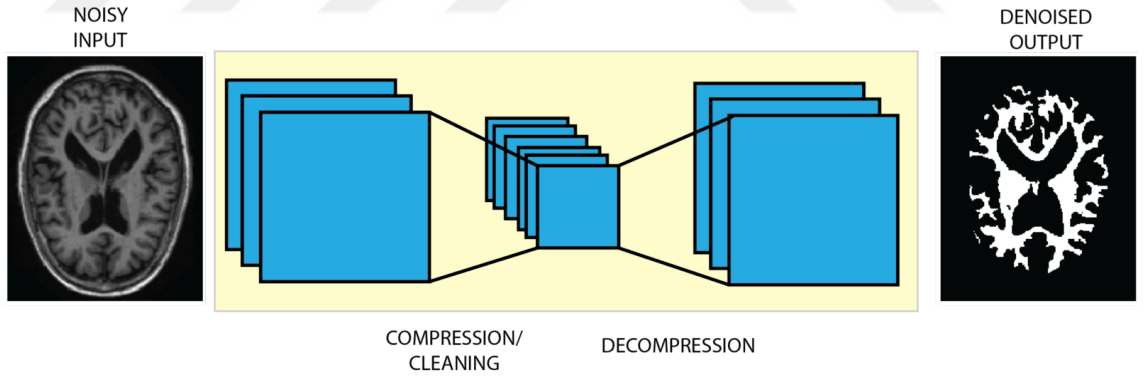
$$\mathbf{x}' = \sigma'(\mathbf{W}'\mathbf{z} + \mathbf{b}')$$

Otokodlayıcılar aynı zamanda geri çatma (reconstruction) hatalarını da azaltmak için eğitilirler:

$$\mathcal{L}(\mathbf{x}, \mathbf{x}') = \|\mathbf{x} - \mathbf{x}'\|^2 = \|\mathbf{x} - \sigma'(\mathbf{W}'(\sigma(\mathbf{W}\mathbf{x} + \mathbf{b})) + \mathbf{b}')\|^2$$

$\mathbf{x}$ : Ortalaması alınmış eğitim verisi parçası.

### 2.2.2.1. 3 Boyutlu Otokodlayıcı (3D-AE)



Şekil 2.8: MR görüntüleri için oluşturulmuş bir otokodlayıcı mimarisi örneği.

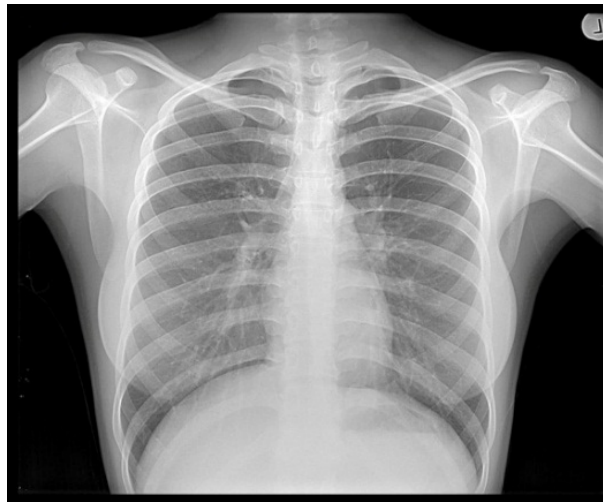
3 boyutlu evrişimli sinir ağlarında olduğu gibi üçüncü bir boyuttan söz edilebilen veriler ile çalışılıyorsa ve verilerden öznitelik çıkarımı denetimsiz şekilde yapılacaksa, 3 boyutlu otokodlayıcılar ile başarılı sonuçlar elde edilebiliyor (Bhatkoti, 2016). Veri kümemizde yer alan alzheimer hastası veya normal kontrol hastalarından alınmış 3 boyutlu görüntülerin içinden denetimsiz yöntemler ile öznitelik çıkarıp bir 3 boyutlu ESA ile ortak bir modelde kullanmak, çok boyutlu verilerden yüksek oranda öznitelik elde etmeyi sağlayabilir.

### 2.3. TIBBİ GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ

Vücutta hastalığın varlığını, durumunu ve gelişimini incelemek için farklı kimyasal ve fiziksel yöntemleri kullanarak üretilmiş çeşitli tıbbi görüntüleme teknikleri vardır. Bu yöntemler genellikle elektromanyetik, parçacık radyasyonu veya akustik radyasyondur. Bu yöntemleri iki gruba toplamak mümkündür.

1. Hastalığın olmasından şüphelenilen bölge veya hastalık bölgesi bir radyasyon ile aydınlatılır. Hastanın anatomik yapısıyla etkileşime giren radyasyonun dağılımı sayesinde bölgenin görüntüsü elde edilir.
2. Hastanın ilgilenilen bölgesinden doğal olarak yayılan radyasyon (termal radyasyon gibi) veya nükleer tıpta kullanılan radyasyon gibi bir radyasyon, uygun sistemler sayesinde alınır ve görüntü elde edilir.

Günümüzde farklı tipte tıbbi görüntüler üreten çeşitli sistemler vardır. Bunlardan biri olan Radyografi, X- ışınlarının değişik ortamlarda değişik oranlarda soğurulması özelliğinden yararlanır. Bir X- ışını üreten tüpün oluşturduğu X- ışını demeti vücut içerisinden geçerken katettiği ortamın fiziksel yoğunluğu, atomik yapısı, X- ışınının enerjisi ve katettiği yola bağlı olarak soğurulur ve saçınır. Vücudu geçen X- ışınları, X- ışınlarına duyarlı bir film üzerine düşürülmeleri halinde bir görüntü oluşur (Şekil 2.10).



Şekil 2.9: Radyografi(X-ray)

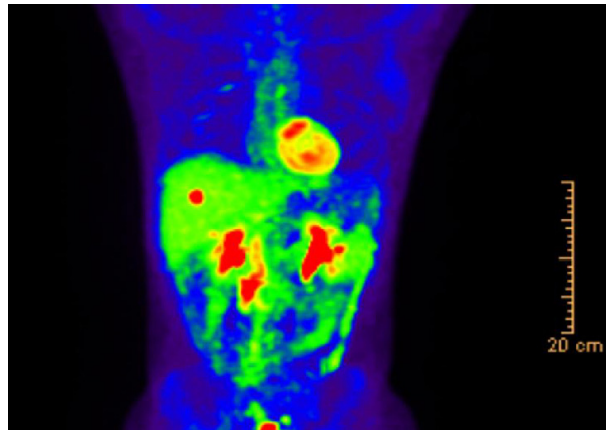
Bir diğer sistem ise Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR - Magnetic Resonance Imaging (MRI))'dir. MR görüntüyü oluşturmak için doku içinde yer alan hidrojen

atomlarının yoğunluğunu ve hareketlerini kullanır. MR sistemlerinde radyasyon kullanılmaz, manyetik alan kuvveti sayesinde doku içindeki hidrojenlerin protonları uyarılır ve geri dönen sinyaller görüntüye dönüştürülür. Sistemin yarattığı manyetik alanın aralık değerine (Tesla) göre sistemlerin oluşturdukları görüntüler detaylanır. Günümüzde 1, 1.5, 3 ve 4 Tesla manyetik aralığında çekim yapan MR sistemleri bulunmaktadır (Şekil 2.11).



Şekil 2.10: Manyetik Rezonans Görüntüsü

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET - Positron Emission Tomography(PET)) ise bir nükleer görüntüleme yöntemidir. Vücutta problemin olduğu bölge ile etkileşmesi için içinde zayıf bir radyoaktif madde ( $^{18}\text{F}$ ) bulunan şeker bileşeni ( $^{18}\text{F}$ -FDG) hastaya damardan enjekte edilir ve hastalıklı bölge normal hücrelerden daha fazla bu bileşeni kullanacağı için görüntünün alındığı cihaz olan PET-Tarayıcı (PET-Scanner)'da daha belirgin hale gelir (Şekil 2.12).



Şekil 2.11: Pozitron Emisyon Tomografisi görüntüsü

MRI görüntüleri Şekil 2.11'de de görülebileceği gibi X-Ray görüntülerinden daha detaylı

ve yüksek kaliteli görüntülerdir. PET görüntüleri ise belirli bir kimyasal kullanılarak çekildiği için, Şekil 2.12'deki gibi, o kimyasal ile etkileşime giren bölgeleri daha baskın renkli olarak gösterir ve hastalığın yayılma şekli hakkında daha iyi bilgi edinmeyi sağlayabilmektedir.



### 3. MALZEME VE YÖNTEM

Alzheimer hastalığı için henüz tam bir tedavi bulunamamasından dolayı, hastalığa dair farklı tipteki veriler çeşitli topluluklar tarafından açık olarak paylaşılıyor. Bu topluluklardan şu anda en büyüğü olan *GAAIN*<sup>1</sup> (The Global Alzheimer's Association Interactive Network) topluluğunun araştırmacılara açtığı veri tabanı, dünya çapında 43 partnerden toplanan 453912 hastaya ait çeşitli tipte veriyi kapsıyor. Veriler içinde; genetik veriler, kan testi verileri, bilişsel test verileri, MRI (Magnetic Resonance Imaging) verileri, PET (Positron Emission Tomography) verileri gibi yapay zeka ve özellikle derin öğrenme algoritmaları için kullanılabilir yüz binlerce veri kümesi bulunuyor.

Bu topluluğun en büyük katkı sağlayıcılarından biri olan *ADNI*<sup>2</sup> (The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative), Güney Kaliforniya Üniversitesi (University of Southern California)'nin Nörogörüntüleme Laboratuvarı (Laboratory of Neuro Imaging) altında 2004 yılında 20 şirketin 23 milyon dolar yatırımı ile kurulan ve Alzheimer Hastalığı üzerinde çalışmalar yapmaktadır.

*ADNI*'nin sağladığı ve bu tezde kullanılan verilere ulaşmak için, araştırma fikrinin detayları ve imzalı kullanım ve gizlilik formu ile *ADNI*'ye başvurmak gerekiyor. Başvuru kabulünün ardından veri tabanı sistemi olan *IDA* (LONI Image Data Archive) üzerinden çeşitli tipte veriye ulaşılabiliyor.

Bu tezde, *ADNI* veri tabanından alınan MRI görüntü verileri, 3-boyutlu evrişimli sinir ağı ve 3-boyutlu otokodlayıcı algoritmalarını içeren bir derin öğrenme modeli için veri kümesi olarak kullanılmıştır.

#### 3.1. ADNI VERİTABANI VE SEÇİLEN VERİ KÜMESİ

*ADNI* veritabanı içinde şu anda çeşitli yaş gruplarından 3.002 hastanın verisi mevcut. Her hastanın her tipte verisi maalesef bulunmuyor. *ADNI*'de yer alan hastaların yaş

<sup>1</sup> <http://www.gaain.org/>

<sup>2</sup> <http://adni.loni.usc.edu/>

dağılımlarına dair grafik Tablo 3.1’de verilmiştir. NK: Normal kontrol (Normal Control), MCI: Hafif bilişsel bozukluk (Mild Cognitive Impairment), EMCI: Erken evre MCI (Early MCI), LMCI: Geç evre MCI (Late MCI), AH: Alzheimer hastası (Alzheimer’s Disease) ifade etmektedir.

**Tablo 3.1:** ADNI’de yer alan hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı.

Yaş Aralığı	NK	MCI	EMCI	LMCI	AH
19-29	1	0	0	0	0
30-39	0	0	0	0	0
40-49	0	0	0	0	0
50-59	18	22	18	10	20
60-69	224	115	133	53	76
70-79	396	260	137	95	185
80-89	104	131	51	25	107
89-Üstü	5	2	1	2	10

ADNI verileri derin öğrenme yöntemleri ile kullanılacağı için veri kümesi olarak MRI görüntü verileri seçildi. Seçilen veri kümesine dair sayısal bilgiler Tablo 3.2’de verilmiştir.

**Tablo 3.2:** Veri kümesinin AH-NK dağılımı.

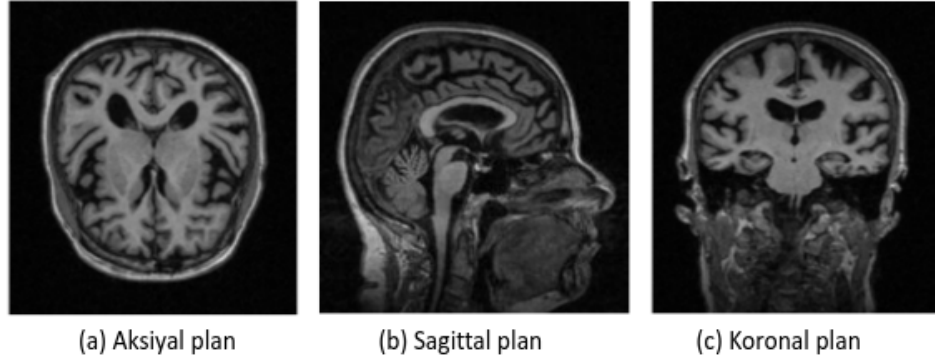
Sınıf	Görüntü Sayısı (E/K)	MRI görüntü sayısı (%)
AH	299(149/150)	40.63%
NK	437(207/230)	59.38%
Toplam	736	100%

MRI görüntülerini üreten makineler farklı standartlarda çalışıyor olduklarından dolayı bazı karmaşık ön işlemlerden geçirilmeleri gerekiyor. ADNI verilerde bu ön işlemlerden bazılarını gerçekleştirmiş durumdadır. MRI verilerinde ADNI tarafından gerçekleştirilen ön işlemler:

Gradwrap: Gradyan doğrusal olmayanlığa (Gradient non-linearity) bağlı olarak görüntü geometrisi bozulmasının düzeltilmesidir.

B1 Kalibrasyonu: RF (radyo frekansı) iletimi yapılırken stabil olmayan bir kafa sargısı ve daha stabil bir gövde sargısı ile görüntü alımı gerçekleştirildiğinde ortaya çıkan görüntü yoğunluğu düzensizliğini kalibre etmek için kullanılır.

N3 (Non-parametric Non-uniform intensity Normalisation): Görüntüde oluşabilen sinyal düzensizliği kaynaklı gürültüleri ortadan kaldırmak için kullanılan bir yöntemdir.



**Şekil 3.1:** Bir Alzheimer hastasının MRI görüntü kesitleri.

Derin öğrenme modeli eğitilirken ve test edilirken 246 hastanın 1 yıl boyunca ilk ziyaret, 6. ay ziyareti ve 12. ay ziyaretinde çekilmiş MRI 1.5Tesla görüntüleri kullanıldı. Bu görüntülerin hepsi, çoğu MRI cihazının üretmiş olduğu NiFTI dosya tipindedir ve 3 boyutlu (256x256x166 ve 192x192x160) görüntülerdir. Her görüntü cihazın tipine bağlı olarak 256 veya 192 aksiyal plan, 166 veya 160 sagittal plan ve 256 veya 192 koronal plan kesitinden (slice) oluşmaktadır. Bu yüzden 3-boyutlu matrisleri işleyebilecek ve öznetelik çıkarabilecek bir yöntem önerildi.

### 3.2. KULLANILAN YAZILIM DİLİ VE DONANIM

Derin öğrenme çalışmalarının son zamanlarda artmasında açık kaynak olarak paylaşılan yazılım kütüphanelerinin, açık derslerin ve veri setlerinin etkisi yadsınamayacak kadar çoktur. Google, Microsoft, Amazon, Nvidia gibi büyük teknoloji firmalarının makine öğrenmesi ve derin öğrenmeye dair geliştirdikleri yazılımları ve kütüphaneleri açık kaynak olarak paylaştı. Bu sayede yapay zeka alanındaki çalışmaların önceki yıllara göre çok daha arttığını söyleyebiliriz.

Paylaşılan kütüphanelerin farklı yazılım dilleri ile kullanılabilen halleri bulunsa da, aralarından Python dilinin makine öğrenmesi ve derin öğrenme alanında daha çok kullanılmasından dolayı bu çalışma geliştirilirken Python<sup>1</sup> dili kullanıldı. Kütüphaneler içinden de normal paket yönetim sistemlerinden indirilenlerden daha hızlı olan Anaconda<sup>2</sup> altyapısından edinilen Google kütüphanesi Tensorflow ve bu kütüphane

<sup>1</sup> <https://www.python.org/>

<sup>2</sup> <https://www.anaconda.com/blog/developer-blog/tensorflow-in-anaconda/>

üzerine yazılmış bir çatı (framework) olan Keras<sup>1</sup> kütüphanesi kullanıldı.

Derin öğrenme uygulamaları karmaşık matris hesaplamalarından yararlandığından dolayı, donanım olarak yüksek başarılı hesaplamalar yapabilen bilgisayarlara ihtiyaç duyuyoruz. Bu yüzden son zamanlarda sadece derin öğrenme uygulamalarında kullanılması için GPU (Grafik İşlemci Ünitesi - Graphics Processing Unit) aygıtları üretiliyor. Bu çalışma kapsamında Nvidia GeForce GTX 1080Ti GPU'ya sahip bir iş istasyonu (workstation) kullanıldı.

### 3.3. VERİ ÖN İŞLEME (DATA PRE-PROCESSING)

Veri öğrenme modeline verilmeden önce gerçekleştirilen ön işlemler başarı oranına doğrudan etki eder. Bu nedenle veriler üzerinde yer alan gürültüleri azaltmak, veride öznitelik bulunmadığına emin olunan alanları çıkartmak gibi farklı ön işlemler uygulanır.

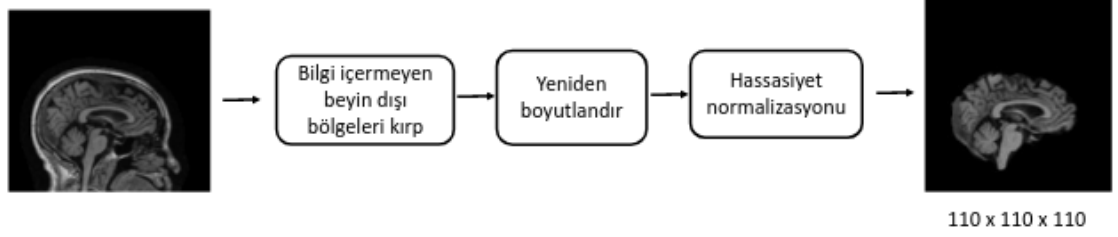
ADNI verisindeki MRI cihazının getirdiği bazı gürültülerin nasıl temizlendiğine Bölüm 3.1'de değinilmiştir. İşlenmiş verilerin üzerinde de literatürde farklı ön işlemler önerilmiştir. Gunawardena *ve diğ.* (2017) çalışmalarında 3 boyutlu yapısal MRI (structural MRI) verisini 2 boyutlu matrislere dönüştürdükten sonra sırasıyla gürültü azaltma (noise reduction), normalizasyon (normalisation), keskinleştirme (sharpening), kenar algılama (edge detection) ve segmentasyon (segmentation) ön işlemlerini uygulamışlardır ve yüzde 95 duyarlılık ve yüzde 98 özgüllük değerlerine ulaşmışlardır. Glozman *ve diğ.* (2016) çalışmalarına MCI belirtileri gösteren hasta gruplarını da ekleyerek, sMRI, FDG-PET ve AV45-PET verileri ile transfer öğrenimi yaklaşımını kullanmışlardır. Çalışmada ön işlem olarak, 3-boyutlu görüntüler NiBabel<sup>2</sup> yazılımı kullanılarak aksiyal, koronal ve sagittal olmak üzere 3 farklı grupta 2-boyutlu 227x227 ölçüsünde matrisler haline getirilmişlerdir. Suk *ve diğ.* (2014) sMRI ve FDG-PET görüntülerini kullanarak yaptıkları çalışmalarında, ADNI'nin yaptığı üç ön işlemden sonra, sMRI verilerini FSL paketi içindeki FAST<sup>3</sup> yazılımını (Zhang, 2001) kullanarak GM (gri madde - gray matter), WM (beyaz madde - white matter) ve CSF (CerebroSpinal Fluid) olmak üzere üç ayrı gruba segmente ettikten sonra, tüm görüntüler HAMMER

<sup>1</sup> <https://keras.io/>

<sup>2</sup> <http://nipy.org/nibabel/>

<sup>3</sup> <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>

(Shen, 2002) kullanılarak beyin atlası koordinat standartı olan MNI koordinat uzayına (Kabani, 1998) normalize ederek 64x64x64 tipinde 3-boyutlu matrisler ile çalışmışlardır.



Şekil 3.2: MRI ön işlem adımları.

Literatürde yer alan yöntemlerin, önerilen sisteme benzerliği ve başarı oranına katkıları göz önünde bulundurularak, veri kümesi üç farklı ön işlem aşamasından geçirildi. İlk adımda FreeSurfer<sup>1</sup> programı kullanılarak bilgi içermeyen beyin dışı kısımlar kırıldı, ikinci olarak her görüntü 110x110x110 boyutuna yeniden boyutlandırıldı ve son olarak da yine FreeSurfer programı ile hassasiyet normalizasyonu (intensity normalization) uygulandı (Şekil 3.2).

### 3.4. ÖNERİLEN YÖNTEM

MRI görüntüleri çok yüksek çözünürlüklü görüntüler olduklarından dolayı çok fazla detayı içinde barındırırlar. Ayrıca bu görüntüler büyük matrisler olduklarından dolayı normal 2-boyutlu görüntülerden daha fazla bilgi içerdiklerini söyleyebiliriz. Bu yüzden, görüntülerden en fazla sayıda özneliği elde edebilmek için bir 3 boyutlu ESA önerildi.

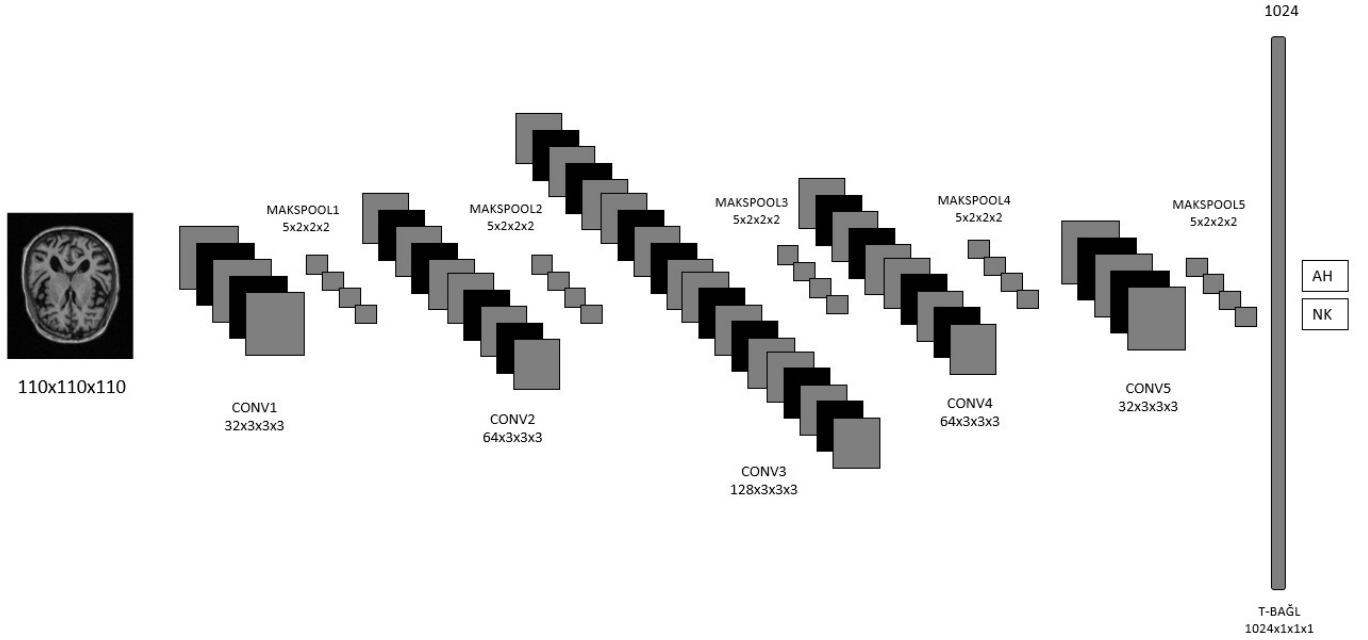
#### 3.4.1. Önerilen 3-boyutlu Evrişimli Sinir Ağı

Bölüm 2.2.1.2'de yüzeysel olarak anlatılan 3-boyutlu ESA, MRI gibi çok boyutlu verilerden öznelik çıkarmada başarılıdır. Bu yüzden bir 3B-ESA modeli kullanıldı. Bu model, 5 evrişim katmanı, 5 maksimum havuzlama katmanı ve 1 tam bağlantılı katmandan oluşmaktadır (Tablo 3.3).

<sup>1</sup> <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>

Tablo 3.3: 3B-ESA mimarisi.

Katman adı	Filtre boyutu	Filtre sayısı
GİRDİ	-	-
CONV1	3x3x3	32
MAKSPool1	2x2x2	5
CONV2	3x3x3	64
MAKSPool2	2x2x2	5
CONV3	3x3x3	128
MAKSPool3	2x2x2	5
CONV4	3x3x3	64
MAKSPool4	2x2x2	5
CONV5	3x3x3	32
MAKSPool5	2x2x2	5
T-BAĞL	1x1x1	1024
ÇIKTI	-	-



Şekil 3.3: 3B-ESA mimarisi diyagramı.

Evrişim katmanınınında 3x3x3 filtreler kullanıldı ve filtre adetleri de sırasıyla 32, 64, 128, 64 ve 32 olarak belirlendi. Maksimum havuzlama işlemi her 2x2x2'lik alana uygulandı ve *Tanh* fonksiyonu, aktivasyon fonksiyonu olarak seçildi. Aşırı öğrenmenin gerçekleşmesini engellemek için her maksimum havuzlama katmanı ile evrişim katmanı arasında 0.8 seyreltme (dropout) ölçütü uygulandı. Sınıf kararını alabilmek için de

çıkıtı katmanında *Softmax katmanı* kullanıldı. Ayrıca geri yayılım algoritması olarak da *AdaDelta* seçildi (Şekil 3.3).



#### 4. BULGULAR

Önerilen yöntem olan 3-boyutlu evrişimli sinir ağı (3B-ESA) ile ön işlemden geçirilen MRI görüntüleri işlenerek elde edilen Alzheimer hastası (AH) - normal kontrol (NK) sınıflandırmasına dair bulgular Tablo 4.1’de verilmiştir.

**Tablo 4.1:** Önerilen 3B-ESA yönteminin literatürde yer alan yöntemler ile karşılaştırılması.

Method	Model	Veri Seti	ACC %	SEN %	SPE %
Liu, M. (2012)	SRC Ensemble	198AH+229NK	90.80	86.32	94.76
Gupta (2013)	SAE + CNN	755AH+755NK	93.80	<b>92.67</b>	<b>94.92</b>
Liu, S. (2014)	SAE	65AH+77NK	87.76	88.57	87.22
Janousova (2012)	SVM	198AH+231NK	87.9	84.8	90.5
Tong (2014)	mi-Graph	198AH+234NK	89.0	78.8	92.2
Payan (2015)	SAE + 3D-CNN	755AH+755NK	95.39	-	-
Hon (2017)	Inception V4	100AH+100NK	<b>96.25</b>	-	-
Önerilen yöntem	3B-ESA	299AH+437NK	90.6	82.7	89.1

Diğer yöntemler içerisinde en yüksek doğruluk oranını %96.25 ile Inception V4 ağıнын transfer öğrenimi yöntemi ile Alzheimer hastalığı sınıflandırma problemine uyarlanması ile üretilen model elde etmiştir (Hon, 2017). Janousova (2012), MRI verilerini 2 boyutlu matris kesitleri haline getirerek SVM algoritması ile işlemiş ve %87.9 doğruluk oranı elde ederken, Gupta (2013), seyrek otokodlayıcı (SAE) ve ESA algoritmalarını yanyana kullanarak %93.8 doğruluk oranı elde etmiştir. Literatürde, önerilen yönteme en çok benzeyen ve 3-boyutlu ESA yanında seyrek otokodlayıcı (SAE) kullanan Payan (2015), daha fazla veri ve daha fazla öznitelik ile modelini eğitmiştir. Tez çalışması kapsamında önerilen yöntemle, Tong (2014), Janousova (2012), ve Liu, S. (2014) makalelerinde elde edilen sonuçlardan daha iyi sonuç elde edilmiştir.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapay zeka alanındaki gelişmelerin hız kazanması kesinlikle insanlığın yararına olacaktır. Şimdiye kadar hayatın her alanına pozitif yönde kattıklarının yanına, açık kaynak verinin daha da yaygınlaşması ve bilim insanlarının çalışmaları sayesinde gelecekte de bir çok yeni teknolojiyi ekleyecektir. İnsanlığın hayat standartlarının iyileştirilmesinde, yaşam süresinin artmasını sağlamada da büyük bir rol oynayacaktır.

Büyük verinin belirli standartlara getirilip bilim insanları ile paylaşılması yapay zekanın gelişmesini sağladı. Veri kümeleri paylaşılmaya devam ettikçe yapay zeka daha çok probleme çözüm bulacak. Bu tezin temel aldığı tıp alanındaki veri kümeleri çok olmasına rağmen henüz çözümsüz durumda olan bir çok problem bulunuyor. Henüz çoğu kansere bir tedavi önerebilmiş değiliz ayrıca erken teşhisinde dahi başarılı olamadığımız kanser ve çeşitli hastalık türleri bulunuyor. Alzheimer hastalığı bu hastalıklardan biri.

Alzheimer hastalığının erken teşhisi, gelişimi ve tedavisi üzerine çalışmalar yürütülüyor olmasına rağmen henüz etkili bir çözüm bulunamadı. Bu nedenle kurulan çeşitli topluluklar bölgeleri genelinden topladıkları alzheimer hastalığına dair çeşitli tipte veriyi bilim insanları ile paylaşıyor.

Bu çalışmada da ADNI topluluğunun açık kaynak olarak paylaştığı Alzheimer Hastalığı verileri kullanıldı. AH ve NK hastalarına ait MRI görüntüleri çeşitli ön işlemlerden geçirildi ve tasarlanan 3-boyutlu evrişimli sinir ağı kullanılarak bireyin alzheimer hastası olup olmadığına dair sınıflandırması gerçekleştirildi. Önerilen 3 boyutlu evrişimli sinir ağı yöntemi %90.6 doğruluk oranına ulaşmıştır.

Yöntemin geliştirilmesi için, literatürdeki örneklerden yola çıkarak şunlar önerilebilir: 3B-ESA yanında bir otokodlayıcı ile aynı MRI görüntülerinden daha fazla öznelik elde edilmesi, daha fazla veri ile modelin eğitilmesi, kullanılan derin öğrenme kütüphanelerinden(Keras, Tensorflow) başka kütüphaneler kullanılması (Theano, Caffe, MxNet).

Alzheimer hastalığına dair tıbbi alanda aktif olarak kullanılacak bir yöntem önermek

çok daha önemli olacaktır. Bu nedenle bu tezde önerilen yöntem, Alzheimer hastalığına dair tüm verileri (MRI, PET, CSF, genetik veriler, hastalık geçmişi) kullanılabilir bir hale gelecek şekilde geliştirilmeli ve erken teşhis için de kullanılabilmesi için veri kümesine Hafif bilişsel bozukluk (Mild Cognitive Impairment (MCI)) sahibi hastaların verileri de eklenmesi ile daha kapsamlı bir yöntem haline getirilmesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.



## KAYNAKLAR

- Bhatkoti, P., Paul, M., 2016, Early diagnosis of Alzheimer's disease: A multi-class deep learning framework with modified k-sparse autoencoder classification, *International Conference on Image and Vision Computing New Zealand (IVCNZ)*, pp. 1-5.
- Cheng, D., Liu, M., 2017, CNNs based multi-modality classification for AD diagnosis. *10th International Congress on Image and Signal Processing, BioMedical Engineering and Informatics (CISP-BMEI)*, pp. 1-5.
- Diederik P.K., Welling, M., 2013, Auto-Encoding Variational Bayes, arXiv:1312.6114.
- Erkan, E., Kurnaz, I., 2017, Uygulama, U. E. Derin Öğrenme ile Motor Hayal Hareketlerinin Analizi. *EMO Dergi*.
- Glozman, T., Liba, O., 2016, Hidden Cues: Deep Learning for Alzheimer's Disease Classification, CS331B project final report.
- Gunawardena, K. A. N. N. P., Rajapakse, R. N., Kodikara, N. D., 2017, Applying convolutional neural networks for pre-detection of alzheimer's disease from structural MRI data. *24th International Conference on Mechatronics and Machine Vision in Practice (M2VIP)* ipp. 1-7.
- Gupta, A., Ayhan, M., Maida, A. , 2013, Natural image bases to represent neuroimaging data, *International conference on machine learning(ICML)*, pp. 987-994.
- Hon, M., Khan, N., 2017, Towards Alzheimer's disease classification through transfer learning. *arXiv preprint*, arXiv:1711.11117.
- Hosseini-Asl, E., Gimel'farb, G., El-Baz, A., 2016, Alzheimer's Disease Diagnostics by a Deeply Supervised Adaptable 3D Convolutional Network, *arXiv preprint* arXiv:1607.00556.
- Ittner, L. M., Götz, J., 2011, Amyloid- $\beta$  and tau — a toxic pas de deux in Alzheimer's disease, *Nature Reviews Neuroscience*, 12(2), 67.
- İnik, Ö., Ülker, E., 2017, Derin Öğrenme ve Görüntü Analizinde Kullanılan Derin Öğrenme Modelleri, *GBAD*, ISSN: 2146-8168.
- Janousova, E., Vounou, M., Wolz, R., Gray, K. R., Rueckert, D., Montana, G., 2012, Biomarker discovery for sparse classification of brain images in Alzheimer's disease. *Annals of the BMVA*.
- Ji, S., Xu, W., Yang, M., Yu, K., 2013, 3D convolutional neural networks for human action recognition. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 35(1), 221-231.

- Kabani, N. J., MacDonald, D. J., Holmes, C. J., Evans, A. C., 1998, 3D anatomical atlas of the human brain, *Neuroimage*, 7(4), S717.
- Karpathy, A., Toderici, G., Shetty, S., Leung, T., Sukthankar, R., Fei-Fei, L., 2014, Large-scale video classification with convolutional neural networks, *In Proceedings of the IEEE conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, (pp. 1725-1732).
- LeCun, Y., Bengio, Y., 1995, Convolutional networks for images, speech, and time series. *The handbook of brain theory and neural networks*, 3361(10).
- LeCun, Y., Bengio, Y., Hinton, G., 2015, Deep learning, *Nature*, 436, 521(7553).
- Li, F., Cheng, D., Liu, M., 2017, Alzheimer's disease classification based on combination of multi-model convolutional networks. *IEEE International Conference on Imaging Systems and Techniques*, pp. 1-5.
- Liou, C.Y., Huang, J., Yang, W., 2008, Modeling word perception using the Elman network, *Neurocomputing*, 71, (16–18)(3150).
- Liu, M., Zhang, D., Shen, D., 2012, Ensemble sparse classification of Alzheimer's disease, *NeuroImage*, 60(2), 1106-1116.
- Liu, S., Liu, S., Cai, W., Pujol, S., Kikinis, R., Feng, D., 2014, Early diagnosis of Alzheimer's disease with deep learning. *IEEE 11th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, pp. 1015-1018.
- Matsugu, M., Mori, K., Mitari, Y., Kaneda, Y., 2003, Subject independent facial expression recognition with robust face detection using a convolutional neural network. *Neural Networks*, 16(5-6), 555-559.
- Mironov, V., Boland, T., Trusk, T., Forgacs, G., Markwald, R. R., 2003, Organ printing: computer-aided jet-based 3D tissue engineering, *TRENDS in Biotechnology*, 21(4), 157-161.
- Roberson, E. D., Scarce-Levie, K., Palop, J. J., Yan, F., Cheng, I. H., Wu, T., Mucke, L., 2007, Reducing endogenous tau ameliorates amyloid  $\beta$ -induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model, *Science*, 316(5825), 750-754.
- Payan, A., Montana, G., 2015, Predicting Alzheimer's disease: a neuroimaging study with 3D convolutional neural networks. *arXiv preprint*, arXiv:1502.02506.
- Shen, D., Davatzikos, C., 2002, HAMMER: hierarchical attribute matching mechanism for elastic registration, *IEEE transactions on medical imaging*, 21(11), 1421-1439.
- Suk, H. I., Lee, S. W., Shen, D., 2014, Hierarchical feature representation and multimodal fusion with deep learning for AD/MCI diagnosis. *NeuroImage*, 101, 569-582.
- Tong, T., Wolz, R., Gao, Q., Guerrero, R., Hajnal, J. V., Rueckert, D., 2014, Multiple instance learning for classification of dementia in brain MRI, *Medical image analysis*, 18(5), 808-818.

Zhang, Y., Brady, M., Smith, S., 2001, Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE transactions on medical imaging*, 20(1), 45-57.



## **EKLER**

### **EK 1. ADNI kullanıcı sözleşmesi paylaşım şartı (İngilizce)**

Data used in the preparation of this article were obtained from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database ([adni.loni.usc.edu](http://adni.loni.usc.edu)). The ADNI was launched in 2003 as a public-private partnership, led by Principal Investigator Michael W. Weiner, MD. The primary goal of ADNI has been to test whether serial magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET), other biological markers, and clinical and neuropsychological assessment can be combined to measure the progression of mild cognitive impairment (MCI) and early Alzheimer's disease (AD). For up-to-date information, see [www.adni-info.org](http://www.adni-info.org).

## ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Yağız NALÇAKAN
Doğum Yeri	Edirne
Doğum Tarihi	15.01.1993
Uyruğu	<input checked="" type="checkbox"/> T.C. <input type="checkbox"/> Diğer:
Telefon	0212 604 01 00
E-Posta Adresi	yagiznalcakan@gmail.com
Web Adresi	https://ynalcakan.github.io



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Trakya Üniversitesi
Fakülte	Mühendislik Fakültesi
Bölümü	Bilgisayar Mühendisliği
Mezuniyet Yılı	2015

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri
Anabilim Dalı	Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı
Programı	Bilgisayar Mühendisliği Programı
Mezuniyet Tarihi	2019

Makale ve Bildiriler	
<p>Nalçakan Y., Ensari, T., ve Diğerleri., Digital Data Forgetting: A Machine Learning Approach – The Second International Symposium on Multidisciplinary Studies and Innovative Technologies. Ankara, Turkey, Oct.,19-21, 2018.</p>	
<p>Nalçakan, Y., Ensari, T., Decision of Neural Networks Hyperparameters with a Population-based Algorithm – The 4th International Conference on Machine Learning, Optimization, and Data Science. Tuscany, Italy, Sept. 13-16, 2018.</p>	
<p>Ensari, T., Günay, M., Nalçakan, Y. and Yıldız,E., Machine Learning for Wireless Communications (Book Chapter), IGI Global Pub., 2019 [In press].</p>	

