



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YAPAY ZEKA TEKNİKLERİ İLE MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLERİNDEN MULTİPL
SKLEROZ HASTALIĞININ TEŞHİSİ VE
GELECEKTEKİ AKTİVİTESİNİN TAHMİNİ**

Züleyha YILMAZ ACAR

DOKTORA TEZİ

Bilgisayar Mühendisliği Ana Bilim Dalı

Ağustos-2022
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Züleyha YILMAZ ACAR tarafından hazırlanan “*Yapay Zeka Teknikleri ile Manyetik Rezonans Görüntülerinden Multipl Skleroz Hastalığının Teşhisi ve Gelecekteki Aktivitesinin Tahmini*” adlı tez çalışması **15/08/2022** tarihinde aşağıdaki jüri tarafından **oy birliği** ile Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı’nda DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Başkan

Prof. Dr. Halife KODAZ

.....

Danışman

Prof. Dr. Fatih BAŞÇİFTÇİ

.....

Üye

Doç. Dr. Humar KAHRAMANLI ÖRNEK

.....

Üye

Doç. Dr. Emre AVUÇLU

.....

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Güzin ÖZMEN

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Sait GEZGİN
FBE Müdürü

Bu tez çalışması Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı (ÖYP) tarafından 2018 – OYP – 031 nolu proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

İmza

Züleyha YILMAZ ACAR

Tarih: 15.08.2022

ÖZET

DOKTORA TEZİ

YAPAY ZEKA TEKNİKLERİ İLE MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLERİNDEN MULTİPL SKLEROZ HASTALIĞININ TEŞHİSİ VE GELECEKTEKİ AKTİVİTESİNİN TAHMİNİ

Züleyha YILMAZ ACAR

**Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Bilgisayar Mühendisliği Ana Bilim Dalı**

Danışman: Prof. Dr. Fatih BAŞÇİFTÇİ

2022, 127 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Fatih BAŞÇİFTÇİ

Prof. Dr. Halife KODAZ

Doç. Dr. Humar KAHRAMANLI ÖRNEK

Doç. Dr. Emre AVUÇLU

Dr. Öğr. Üyesi Güzin ÖZMEN

Multipl Skleroz (MS) sinir hücrelerinin miyelin kılıflarında demiyelinizasyona sebep olan, sıklıkla genç erişkinlerde görülen, nörodejeneratif, kronik ve inflamatuvar bir nörolojik hastalıktır. MS tekrarlayan, genellikle nörolojik ataklarla seyreden ve potansiyel sakatlayıcı bir süreç izler. Bu sebeple MS'in erken, doğru teşhisi ve hastalığın seyrinin takibi tedavi şekillerine yön vererek; kişiselleştirilmiş planlar sayesinde MS'in doğal seyrinin değişmesi, atakları olabildiğince indigeme ve muhtemel sakatlayıcılığı yavaşlatmak için önemlidir. MS'in en belirgin biyobelirteci Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile izlenebilen, beyin beyaz madde dokusunda yer alan lezyonlardır. Lezyonlar hastalığın teşhisinde ve gelecekteki aktivitesinin seyrini izlemeye kullanılmaktadır. Son yıllarda yapay zeka yöntemleri tıbbi görüntüleme alanında gösterdiği başarılar sayesinde hastalığın tanısı, prognoz süreçleri, tedavi yöntemlerinin hastalık seyri üzerindeki etkisinin incelenmesi gibi çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır. Bu tez çalışmasında beyin MRG taramaları üzerinden MS'in tespiti ve gelecek aktivitesinin tahmini üzerine bir çalışma yürütülmüştür. Birçok MRG kesitinin incelenmesi lezyonların uzaysal dağılımı ve değişkenlik gösteren sayıları sebebiyle zahmetli ve zaman alıcı bir iştir. Aynı zamanda insan uzmanlar tarafından gerçekleştirilen analiz işlemleri potansiyel yorgunluklar sebebiyle hataya eğilimlidirler. İlk uygulama olarak MS'in teşhisinde derin öğrenme yöntemlerinden olan Konvolüsyonel Sinir Ağı (KSA) modeli sunulmuştur. Önerilen modelin MS lezyonlarının karakteristiğini en iyi şekilde temsil edebilecek kadar verimli çalışması, kolay uygulanabilir ve düşük eğitilebilir parametre sayısına sahip olması hedeflenmiştir. Önerilen KSA modeli MRG kesit bazlı ve birey bazlı olmak üzere iki farklı veri bölme yöntemine göre değerlendirilmiştir. Ayrıca aynı veri seti kullanılarak geleneksel makine öğrenmesi algoritmalarından ve transfer öğrenme tekniği ile önceden eğitilmiş derin öğrenme modellerinden sonuçlar elde edilmiştir. Önerilen KSA modeli kesit bazlı bölme yönteminde %98,0 doğruluk, %97,9 duyarlılık, %98,3 özgüllük, %98,2 kesinlik ve 0,9609 kappa katsayısı değerleri ile diğer sınıflandırma yöntemlerinden daha iyi performans göstermiştir. Birey bazlı veri bölme yöntemi ile elde edilen sonuçlarda ise doğruluk %90,3, duyarlılık %90,5, özgüllük %90,1, kesinlik %91,1 ve kappa katsayısı 0,8012 olarak ölçülmüş, önerilen KSA modeli en yüksek başarıya sahip model olmuştur. Diğer uygulama ise MS'in gelecekteki aktivite tahmini üzerinedir. MS ilerleyebildiği ve potansiyel sakatlayıcı olduğu için gelecekteki aktivitesinin öngörülmesi hastalığın progresyonunu geciktirebilecek

bir bilgidir. Tez çalışmasında MS'in gelecekteki aktivitesinin tahmini için ayırık dalgacık dönüşümü yönteminin üç boyutlu MRG verilerinden özniteliklerin çıkarılması için kullanılması önerilmiştir. On farklı dalgacık ailesi (SYM2, SYM4, SYM6, SYM8, DB2, DB4, DB6, Haar, COIF2 ve COIF3) kullanılarak öznitelik çıkarma işlemi yapılmış ve bu öznitelikler altı farklı geleneksel makine öğrenmesi algoritması kullanılarak sınıflandırılmıştır. Sonuçlara göre Destek Vektör Makineleri kullanıldığında SYM4, SYM8 ve Haar dalgacık aileleri F1-skor, doğruluk, duyarlılık metriklerinde %95,0 ve kappa katsayısında 0,8746, DB6 dalgacık ailesi kesinlik metriğinde %95,3 ve kappa katsayısında 0,8671 başarı elde etmiştir.

Anahtar Kelimeler: Derin Öğrenme, Gelecek Hastalık Aktivitesi, Geleneksel Makine Öğrenmesi, Multipl Skleroz, Yapay Zeka.



ABSTRACT

Ph.D THESIS

IDENTIFICATION OF MULTIPLE SCLEROSIS AND PREDICTION OF FUTURE ACTIVITY FROM MAGNETIC RESONANCE IMAGES BY ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNIQUES

Züleyha YILMAZ ACAR

**The Graduate School of Natural and Applied Science of Selçuk University
The Degree of Doctor of Philosophy in Computer Engineering**

Advisor: Prof. Dr. Fatih BAŞÇİFTÇİ

2022, 127 Pages

Jury

Prof. Dr. Fatih BAŞÇİFTÇİ

Prof. Dr. Halife KODAZ

Assoc. Prof. Dr. Humar KAHRAMANLI ÖRNEK

Assoc. Prof. Dr. Emre AVUÇLU

Assist. Prof. Dr. Güzin ÖZMEN

Multiple Sclerosis (MS) is a neurodegenerative, chronic, and inflammatory neurological disease, often seen in young adults, causing demyelination of the myelin sheaths of nerve cells. MS follows a recurrent, potentially disabling process, often with neurological attacks. Therefore, early and accurate identification of MS and monitoring of the course of the disease are important in changing the natural course of MS, reducing the attacks as much as possible and slowing down possible disability, owing to personalized plans by directing the treatment modalities. The most prominent biomarker of MS is lesions located in the white matter tissue of the brain, which can be observed with Magnetic Resonance Imaging (MRI). The lesions are used to identify the disease and to monitor the course of its future activity. In recent years, artificial intelligence methods have been used in various applications such as identification of the disease, prognosis processes, examining the effects of treatment methods on the course of the disease, owing to their success in the field of medical imaging. In this thesis, a study has been handled on the identification of MS and the prediction of the future activity of the disease through brain MRI scans. Examination of many MRI slices is a laborious and time-consuming task due to the spatial distribution of lesions and their varying numbers. At the same time, analysis processes performed by human experts are prone to error due to potential fatigue. As the first application, a Convolutional Neural Network (CNN) model, which is one of the deep learning methods, is presented for identification of MS. It is aimed that the proposed model should work efficiently enough to best represent the characteristics of MS lesions, be easily applicable and have a low number of trainable parameters. The proposed CNN model has been evaluated according to two different data splitting methods, MRI slice-based and patient-based. In addition, using the same data set, the results are obtained from traditional machine learning algorithms and pre-trained deep learning models used transfer learning technique. The proposed CNN model has an accuracy of 98.0%, a sensitivity of 97.9%, a specificity of 98.3%, a precision of 98.2% and kappa coefficient of 0.9609 outperforms other classification methods. In the results obtained by the patient-based data splitting method, the proposed CNN model with 90.3% accuracy, 90.5% sensitivity, 90.1% specificity, 91.0% precision and 0.8012 kappa coefficient are the model with the highest success. The other application is on future activity prediction of MS. Since MS can progress and is potentially disabling, prediction of its future activity is information that can delay disease progression. In the thesis

study, it is proposed to use the discrete wavelet transform method for the prediction of the future activity of MS to extract features from three-dimensional MRI data. The feature extraction is performed using ten different wavelet families (SYM2, SYM4, SYM6, SYM8, DB2, DB4, DB6, Haar, COIF2 ve COIF3) and these features are classified using six different traditional machine learning algorithms. According to the results, when Support Vector Machines are used, SYM4, SYM8 and Haar wavelet families have achieved classification success with 95.0% F1-score, accuracy, sensitivity metrics and 0.8746 kappa coefficient, and DB6 wavelet family has achieved classification success with 95.3% precision, and 0.8671 kappa coefficient.

Keywords: Artificial Intelligence, Deep Learning, Future Disease Activity, Traditional Machine Learning, Multiple Sclerosis.



ÖNSÖZ

Lisansüstü eğitimim ve çalışmalarım boyunca akademik bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, çözüm odaklı, ilgi ve desteğini her zaman hissettiğim saygıdeğer danışmanım Prof. Dr. Fatih BAŞÇİFTÇİ'ye tüm katkılarından dolayı içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarına değerli fikirleriyle katkı sağlayan, moral ve motivasyonu her zaman yanımda olan çok değerli hocalarım Doç. Dr. Humar KAHRAMANLI ÖRNEK ve Dr. Öğr. Üyesi Güzin ÖZMEN'e teşekkür ederim.

Çalışmam sırasında tıbbi bilgilerinden yararlandığım Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Ahmet Hakan EKMEKÇİ'ye katkılarından dolayı teşekkür ederim.

İhtiyaç duyduğum her an yanımda olan, görüş ve önerilerini benimle paylaşan değerli mesai arkadaşım Arş. Gör. Esra KAYA'ya teşekkür ederim.

Her koşulda her zaman yanımda olan, desteğini her daim hissettiğim kıymetli aileme, sevgili eşime ve yoğun çalışmalarımda beni sabırla bekleyen biricik kızım İpek'e sonsuz teşekkür ederim.

Züleyha YILMAZ ACAR
KONYA-2022

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
ÖNSÖZ	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER VE ÇİZELGELER LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xvi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Tezin Amacı ve Önemi	5
1.2. Tezin Organizasyonu	6
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	8
2.1. Yapay Zekanın Biyomedikal Uygulamaları	8
2.2. MS'in Teşhisi ile ilgili Çalışmalar.....	11
2.3. MS Alt Klinik Tiplerinin Sınıflandırılması ile ilgili Çalışmalar.....	13
2.4. MS'in Gelecekteki Hastalık Aktivitesinin Tahmini ile ilgili Çalışmalar	13
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	16
3.1. Multipl Skleroz Hastalığı.....	16
3.1.1. Multipl Skleroz hastalığının teşhisi	18
3.1.2. Multipl Skleroz hastalığının klinik seyri	20
3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	22
3.3. Makine Öğrenmesi.....	26
3.3.1. K-en yakın komşu	27
3.3.2. Karar ağaçları.....	28
3.3.3. Naive bayes.....	30
3.3.4. Rastgele orman	30
3.3.5. Destek vektör makineleri	31
3.3.6. Lojistik regresyon	33
3.4. Derin Öğrenme	34
3.5. Ayrık Dalgacık Dönüşümü	37
3.6. Performans Değerlendirme Metrikleri.....	40
3.7. Kullanılan Veri Setleri	44
3.7.1. Lüblıyana üniversitesi tıp merkezi kesitsel veri seti.....	44
3.7.2. MICCAI 2021 boylamsal veri seti.....	45
4. ÖNERİLEN YÖNTEMLER VE UYGULAMALARI	48
4.1. Multipl Skleroz'un Teşhisi	48
4.1.1. Veri setine uygulanan ön işlem adımları	49

4.1.2. Önerilen konvolüsyonel sinir ağı modeli.....	51
4.1.3. Kullanılan performans metrikleri.....	59
4.1.4. Önerilen konvolüsyonel sinir ağı modelinin analizi	59
4.1.5. Geleneksel makine öğrenmesi algoritmalarının uygulanması	63
4.1.6. Önceden eğitilmiş derin öğrenme modellerinin uygulanması	64
4.1.7. Kesit bazlı bölme ile elde edilen sonuçlar ve tartışma.....	67
4.1.8. Birey bazlı bölme ile elde edilen sonuçlar ve tartışma	73
4.1.9. Tartışma	76
4.2. Ayırık Dalgacık Dönüşümü Kullanılarak Multipl Skleroz'un Gelecek Aktivite Tahmini.....	77
4.2.1. Veri setine uygulanan ön işlem adımları	79
4.2.2. 3 boyutlu ayırık dalgacık dönüşümünün uygulanması	80
4.2.3. 3 boyutlu ayırık dalgacık dönüşümü ile sınıflandırma süreci.....	83
4.2.4. Elde edilen sonuçlar.....	85
4.2.5. Tartışma	93
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	95
5.1. Sonuçlar	95
5.2. Öneriler	100
KAYNAKLAR	102

ŞEKİLLER VE ÇİZELGELER LİSTESİ

Şekiller Listesi

Şekil 1.1. Sinir hücresi, (a) hasar görmemiş sinir hücresi, (b) miyelin kılıfı hasar görmüş sinir hücresi (Abrahams, 2016).....	2
Şekil 1.2. EDSS'nin şematik gösterimi	3
Şekil 3.1. Santral sinir sistemi	16
Şekil 3.2. Farklı MRG çekim teknikleri üzerinde MS lezyonları, (a) T1 ağırlıklı, (b) T2 ağırlıklı, (c) Sıvı Zayıflatılmış İnversiyon İyileşmesi (FLAIR), (d) lezyon maskesi (Mechrez ve ark., 2016).....	20
Şekil 3.3. Atak ve iyileşme gösteren MS tipinin engellilik şiddeti üzerinde etkisi (Rensel ve Gray, 2016b)	20
Şekil 3.4. İkincil ilerleyici MS tipinin engellilik şiddeti üzerinde etkisi (Rensel ve Gray, 2016b).....	21
Şekil 3.5. Birincil ilerleyici MS tipinin engellilik şiddeti üzerinde etkisi (Rensel ve Gray, 2016b).....	21
Şekil 3.6. İlerleyici atak gösteren MS tipinin engellilik şiddeti üzerinde etkisi (Rensel ve Gray, 2016b).....	22
Şekil 3.7. MRG'de görüntünün oluşması (Sprawls, 2000).....	23
Şekil 3.8. Farklı planlar üzerinden MRG beyin taramaları, (a) sagittal plan, (b) aksiyal plan, (c) koronal plan (Dandino ve Serai, 2016).....	24
Şekil 3.9. LÜTM veri setinden alınan bir MRG kesiti, (a) T1 ağırlıklı, (b) T2 ağırlıklı	25
Şekil 3.10. LÜTM veri setinden alınan bir MRG kesiti, (a) T1 ağırlıklı, (b) T2 ağırlıklı, (c) FLAIR	26
Şekil 3.11. Makine öğrenmesi uygulama alanı örnekleri (Sarıbacak, 2021).....	27
Şekil 3.12. k-EYK algoritmasının k değerine bağlı sınıflandırma süreci.....	28
Şekil 3.13. Karar ağaçları algoritması işleyişi	29
Şekil 3.14. Rastgele Orman algoritması işleyişi (Verikas ve ark., 2016).....	31
Şekil 3.15. DVM ile doğrusal ayırma.....	32
Şekil 3.16. DVM ile doğrusal olmayan ayırma	33
Şekil 3.17. Lojistik regresyon işleyişi	33
Şekil 3.18. Makine öğrenmesi ve derin öğrenme yaklaşımı süreçleri.....	34
Şekil 3.19. Algılayıcı yapısı	35

Şekil 3.20. Zaman sinyalleri, (a) sürekli zaman sinyali, (b) ayrık zaman sinyali.....	38
Şekil 3.21. 2B-ADD uygulama süreci	39
Şekil 3.22. 2B ADD yönteminin 2B MRG verisine uygulanması.....	39
Şekil 3.23. 3B-ADD uygulama süreci	40
Şekil 3.24. Karmaşıklık matrisi	41
Şekil 3.25. 5-kat çapraz doğrulama yöntemi	43
Şekil 3.26. LÜTM veri setinden iki farklı hastaya (a,b) ait bir MRG kesitinin T1, T2 ve FLAIR sekansları	45
Şekil 3.27. MICCAI 2021 veri setinden aktif (a) ve inaktif (b) iki hastaya ait ilk ve ikinci zaman noktasında alınan MRG kesitleri.....	46
Şekil 4.1. MS'in teşhisinde önerilen işleyiş	48
Şekil 4.2. Kafatası sıyırma işlemi (a) MRG kesiti, (b) beyin maskesi (c) beyin dokusu	49
Şekil 4.3. Histogram germe işlemi (a) kafatası sıyırma ön işlemi yapılmadan önce uygulanması (b) kafatası sıyırma ön işlemi yapıldıktan sonra uygulanması	51
Şekil 4.4. Önerilen KSA modelinin yapısı	52
Şekil 4.5. MS teşhisinde önerilen KSA modelinin işleyişi.....	52
Şekil 4.6. Önerilen KSA modelinin girdi ve çıktı boyutlarını içeren katman dizilimi...	53
Şekil 4.7. Doğrultulmuş doğrusal birim grafiği.....	54
Şekil 4.8. Önerilen KSA modelinin birinci konvolüsyon katmanı çıktısı	55
Şekil 4.9. Önerilen KSA modelinin birinci ortaklama katmanı çıktısı.....	56
Şekil 4.10. Seyreltme tekniği (a) standart ağ yapısı (b) seyreltilmiş ağ yapısı (Srivastava ve ark., 2014)	57
Şekil 4.11. Farklı konvolüsyon ve filtre sayılarının performans üzerindeki etkisi.....	61
Şekil 4.12. Küme normalizasyonu ve seyreltme tekniklerinin performanslarının karşılaştırılması.....	63
Şekil 4.13. Geleneksel makine öğrenmesi algoritmalarının uygulanış şeması.....	63
Şekil 4.14. Transfer öğrenme stratejisi	65
Şekil 4.15. VGG16 mimarisi	66
Şekil 4.16. VGG19 mimarisi	66
Şekil 4.17. Kesit bazlı veri seti bölme işlemi	68
Şekil 4.18. Geleneksel makine öğrenmesi algoritmalarının kesit bazlı bölme yöntemi ile elde ettiği sonuçlar	69
Şekil 4.19. Önceden eğitilmiş derin öğrenme modellerinin kesit bazlı bölme yöntemi ile elde ettiği sonuçlar	71

Şekil 4.20. Modelin eğitim ve test süreçlerine ait grafikler, (a) doğruluk grafiği, (b) kayıp grafiği.....	72
Şekil 4.21. Birey bazlı veri seti bölme işlemi.....	73
Şekil 4.22. Geleneksel makine öğrenmesi algoritmalarının birey bazlı bölme yöntemi ile elde ettiği sonuçlar	74
Şekil 4.23. Önceden eğitilmiş derin öğren modellerinin birey bazlı bölme yöntemi ile elde ettiği sonuçlar	76
Şekil 4.24. MS'in gelecek tahmini için önerilen işleyiş	79
Şekil 4.25. MICCAI 2021 veri setine uygulanan ön işlemler	80
Şekil 4.26. ADD uygulaması sonrası elde edilen sekiz alt bant	81
Şekil 4.27. Bir 3B MRG verisine on dalgacık ailesiyle 3B ADD uygulanması sonucu elde edilen verilerin ortanca MRG kesitleri.....	82
Şekil 4.28. Verilerin sınıflandırma sürecine hazırlanması	84
Şekil 4.29. Öznitelik sayılarının performans üzerindeki etkisi	86
Şekil 4.30. SYM dalgacık ailelerinin sınıflandırma performanslarına dair görsel gösterim	88
Şekil 4.31. DB dalgacık ailelerinin sınıflandırma performanslarına dair görsel gösterim	89
Şekil 4.32. Haar ve COIF dalgacık ailelerinin sınıflandırma performanslarına dair görsel gösterim	91
Şekil 4.33. Tüm dalgacık ailelerinin DVM algoritması ile elde ettiği F1-skor değerleri	92

Çizelgeler Listesi

Çizelge 1.1. Türkiye’de MS prevalansı ile ilgili çalışmalar	3
Çizelge 3.1. MS tanısında kullanılan 2017 yılına ait McDonald kriterleri (Thompson ve ark., 2018; Ünal ve ark., 2018)	19
Çizelge 4.1. Önerilen konvolüsyon sinir ağı modelinin hiper parametreleri.....	58
Çizelge 4.2. Farklı konvolüsyon katmanı ve filtre sayılarıyla oluşturulan konvolüsyonel sinir ağı modellerinin performans analizi	60
Çizelge 4.3. Küme normalizasyonu ve seyreltme tekniklerinin performanslarının karşılaştırılması.....	62
Çizelge 4.4. Geleneksel makine öğrenmesi algoritmalarının parametre ayarları.....	64
Çizelge 4.5. ResNet50 ve ResNet101 mimarisi	67
Çizelge 4.6. Geleneksel makine öğrenmesi algoritmalarının kesit bazlı bölme yöntemi ile elde ettiği sonuçlar	68
Çizelge 4.7. Önceden eğitilmiş derin öğrenme modellerinin kesit bazlı bölme yöntemi ile elde ettiği sonuçlar	69
Çizelge 4.8. Geleneksel makine öğrenmesi algoritmalarının birey bazlı bölme yöntemi ile elde ettiği sonuçlar	73
Çizelge 4.9. Önceden eğitilmiş derin öğrenme modellerinin birey bazlı bölme yöntemi ile elde ettiği sonuçlar	74
Çizelge 4.10. Önerilen konvolüsyonel sinir ağı modelinin kappa metriği performansları	77
Çizelge 4.11. Tez çalışmasında kullanılan dalgacık aileleri, sembolleri ve çeşitleri	81
Çizelge 4.12. Tez çalışmasında kullanılan dalgacık aileleri ve LLL alt bantlarının boyutları	82
Çizelge 4.13. Geleneksel makine öğrenmesi algoritmalarının parametre ayarları.....	85
Çizelge 4.14. SYM dalgacık aileleriyle elde edilen sınıflandırma sonuçları	87
Çizelge 4.15. DB dalgacık aileleriyle elde edilen sınıflandırma sonuçları	88
Çizelge 4.16. Haar ve COIF dalgacık aileleriyle elde edilen sınıflandırma sonuçları ...	90
Çizelge 4.17. Dalgacık ailelerinin F1-skor metriği üzerinde skrolama metodu ile karşılaştırılması.....	91
Çizelge 4.18. Dalgacık ailelerinin kappa metriği üzerinden karşılaştırılması	94
Çizelge 5.1. Önerilen konvolüsyonel sinir ağı modeli ve literatürde bulunan diğer yöntemlerin performanslarının karşılaştırılması	98

Çizelge 5.2. MS'in gelecekteki aktivitesinin tahmini için literatürde bulunan diğer yöntemler ile performans karşılaştırması.....	100
--	-----



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

b	: Bias sabiti
B	: Boyut
DB	: Daubechies
e	: Epsilon
COIF	: Coiflet
H	: Yüksek frekans bileşeni
L	: Düşük frekans bileşeni
SYM	: Symlet

Kısaltmalar

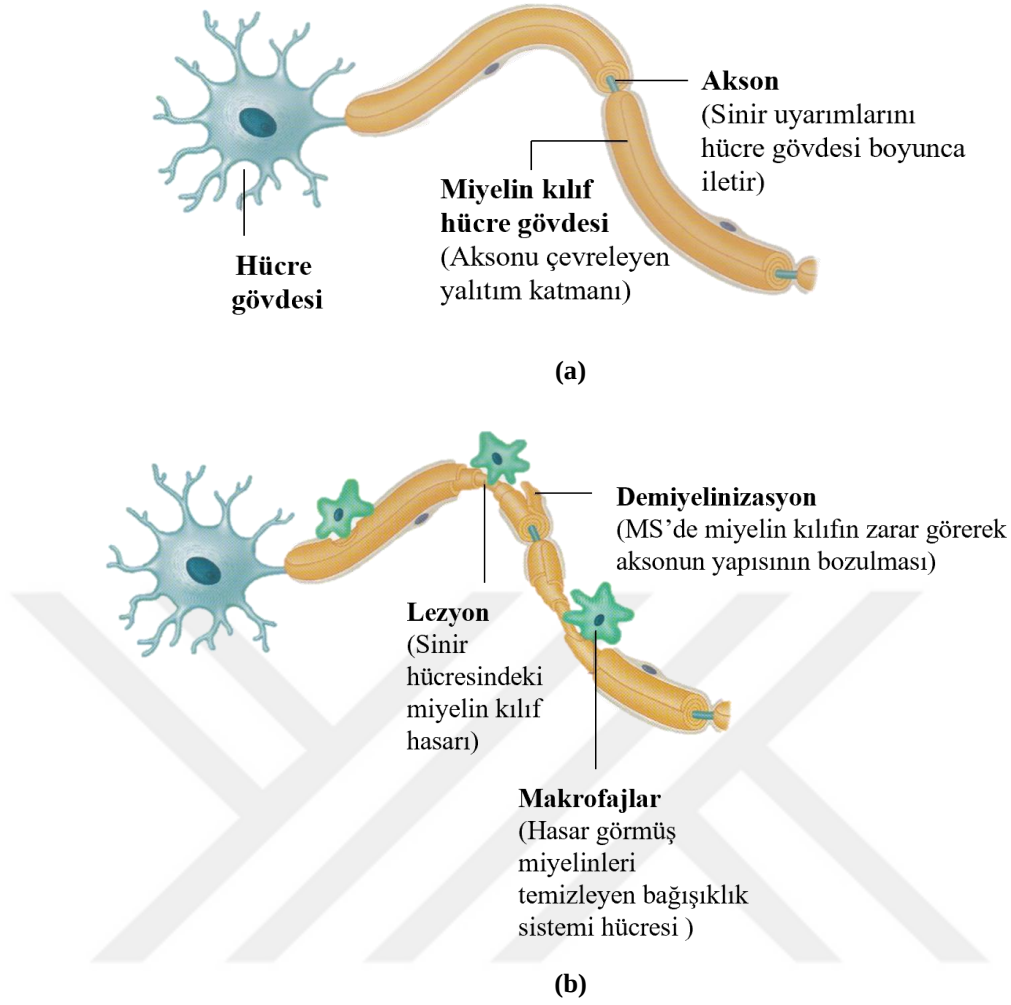
AH	: Alzheimer Hastası
AİMS	: Atak ve İyileşme Gösteren Multipl Skleroz
BİMS	: Birincil İlerleyici Multipl Skleroz
BM	: Beyaz Madde
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DÖ	: Derin Öğrenme
DVM	: Destek Vektör Makinesi
EAKA	: Eğri Altında Kalan Alan
EDMUS	: Avrupa Multipl Skleroz Veritabanı (European Database for Multiple Sclerosis)
EDSS	: Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale)
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyogram
EPS	: Eğitilebilir Parametre Sayısı
FLAIR	: Sıvı Zayıflatılmış İnversiyon İyileşmesi (Fluid Attenuation Inversion Recovery)
fMRG	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GM	: Gri Madde
HBB	: Hafif Bilişsel Bozukluk
iHBB	: İlerleyen Hafif Bilişsel Bozukluk

İİMS	: İkincil İlerleyici Multipl Skleroz
k-EYK	: k-En Yakın Komşu
KİS	: Klinik İzole Sendrom
KN	: Küme Normalizasyonu
KKMS	: Klinik Olarak Kesin Multipl Skleroz
KSA	: Konvolüsyonel Sinir Ağı
LR	: Lojistik Regresyon
LÜTM	: Ljubljana Üniversitesi Tıp Merkezi
MICCAI	: Tıbbi Görüntü Hesaplama ve Bilgisayar Destekli Müdahale (Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention)
MÖ	: Makine Öğrenmesi
MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
NK	: Normal Kontrol
OFSEP	: Fransız Multipl Skleroz Gözlemevi (Observatoire Français de la Sclérose en Plaques)
OKB	: Oligoklonal Band
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RELU	: Doğrultulmuş Doğrusal Birim (Rectified Linear Unit)
ResNet	: Residual Network
RO	: Rastgele Orman
sHBB	: Stabil Hafif Bilişsel Bozukluk
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TBA	: Temel Bileşen Analizi
TS	: Tekrar Süresi
USG	: Ultrasonografi
VA	: Varyans Analizi
YS	: Yankı Süresi
YSA	: Yapay Sinir Ağı

1. GİRİŞ

Nörolojik hastalıklar Santral Sinir Sisteminde (SSS) bulunan sinir hücrelerinde meydana gelen bozukluklar veya kayıplar sonucu ortaya çıkan hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Sinir hücrelerinin gördüğü hasar beyinden gelen uyarıların iletilmesinde aksamalara ya da kesilmelere sebep olur. Beyin aktivitesinde yaşanan kayıp neticesinde hareketsel, bilişsel, dilsel, işitsel ve/veya görsel sorunlar ortaya çıkmaktadır. Alzheimer, Parkinson, Multipl Skleroz (MS) ve Epilepsi en sık görülen nörolojik hastalıklardır. Nörolojik hastalıkların tanı ve teşhis sürecinde uluslararası kriterler belirlenirken nörogörüntüleme tekniklerine dayanan bulguların katkısı gittikçe artmaktadır. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) beynin karmaşık anatomisi ve işleyişini çözümleyen nörogörüntüleme tekniklerindendir. Yüksek performanslı hesaplama araçları ise nörolojik anormalliklerin tespiti, analizi, yorumlanması ve gelecek ile ilgili fikir sahibi olmayı mümkün kılmaktadır. Bu tez çalışmasında nörolojik hastalıklar arasından Multipl Skleroz üzerinde çalışılmıştır. Multipl Skleroz'un muhtemel engelliliğe sebep olması ve genç erişkinlerde görülmesinden dolayı, hastalığın erken teşhisi ve gelecekle ilgili aktivite tahmini hastalığın seyrini değiştirmek için oldukça önemlidir.

Multipl Skleroz, genellikle genç erişkinlerde görülen sinir hücrelerinin demiyelinizasyonu (*sinir hücrelerinin etrafını çevreleyen miyelin kılıflarının hasar görmesi*) sonucu ortaya çıkan, nörodejeneratif (*sinir hücrelerinin ilerleyici kaybı ile giden ve bu kayba bağlı olarak sinir sistemi fonksiyonlarının yitimine neden olan bir grup hastalık*), kronik ve inflamatuvar (*iltihaplı*) bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır (Thakur ve ark., 2019). MS'de sinir hücrelerini çevreleyen miyelin kılıfları zarar görmektedir. Bu hasar çoğunlukla beynin beyaz madde dokusu hücrelerinde oluşmaktadır. Miyelin kılıfları zarar görmüş hücreler topluluğu lezyon olarak isimlendirilmektedir. MS hastalığı beyaz maddedeki lezyonların varlığı ile karakterize edilmektedir. Miyelin kılıfı hasar görmüş bir sinir hücresi Şekil 1.1'de gösterilmiştir.



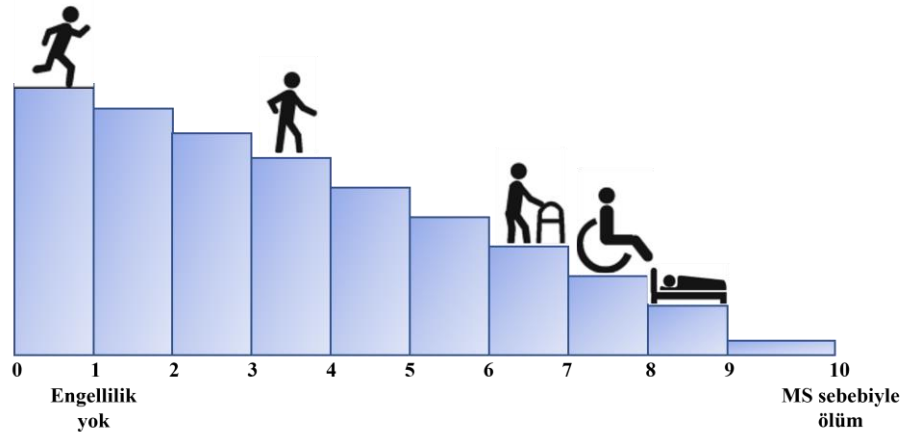
Şekil 1.1. Sinir hücresi, (a) hasar görmemiş sinir hücresi, (b) miyelin kılıfı hasar görmüş sinir hücresi (Abrahams, 2016)

MS hastalığında hasar gören sinir hücrelerinin mekânsal ve hacimsel farklılıklarına göre hastalar birbirinden farklı nörolojik semptomlar yaşayabilirler. MS'li bir kişi güçsüzlük, görme bozukluğu, işitme kaybı, mesane problemleri, vertigo, yorgunluk veya depresyon gibi birçok belirtilere sahip olabilmektedir. MS genellikle kadınlarda ve sıklıkla genç erişkinlerde görülürken, diğer taraftan yine de her yaşta görülebilen bir nörolojik hastalıktır. Türkiye'de genel prevalans (*bir hastalığın toplumda görülme sıklığı*) ile ilgili çalışma olmamakla beraber, bölgesel prevalans olarak ele alınan bazı çalışmalara ait sonuçlar Çizelge 1.1'de gösterilmiştir. Hastalığın seyri kişilere göre değişkenlik göstermektedir. Kimi hastalarda semptomlar kısa sürede nüksederken, kimi hastalar için bu durum uzun yıllar almaktadır. Semptomların nüksetme zamanlarına dair sebepler çoğunlukla bilinmemektedir.

Çizelge 1.1. Türkiye’de MS prevalansı ile ilgili çalışmalar

Çalışma Yılı	Bölge	Prevalansı	Kadın/Erkek Oranı	Hastalığın Ortalama Başlangıç Yaşı
2006 (Türk Börü ve ark., 2006)	Maltepe (İstanbul)	101,4/100,000	2,3	31,7 ± 8,7
2011 (Çelik ve ark., 2011)	Edirne	33,9/100,000	2,55	29,2 ± 8,5
2017 (Akdemir ve ark., 2017)	Orta Karadeniz	43,2/100,000	2,42	29,3 ± 7,6
2018 (Gökçe ve ark., 2019)	Sivas	288/100,000	1,38	27
2018 (Börü ve ark., 2018)	Karabük Akçakoca (Düzce)	95,9/100,000 46,1/100,000	1,53	30,8 ± 9,1
2021 (Bölük ve ark., 2021)	Kandıra (Kocaeli) Gevye (Sakarya)	58,5/100,000 33,1/100,000	2,5	26,7 ± 8,4

MS’de nörolojik muayeneler ile engelliliğin değerlendirilmesi için Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDSS) kullanılmaktadır. Şekil 1.2’de hastaların fiziksel süreç seyrinin EDSS skoru ile ilişkilendirildiği şematik gösterim bulunmaktadır. Tekrarlayan ve potansiyel sakatlayıcı olan bu hastalığın erken ve doğru teşhisi, erken tedavi ile atakları en aza indirmek ve MS’in doğal seyrini değiştirerek engelliliğe ilerlemeyi yavaşlatmak için oldukça önemlidir (Rolak, 1996). MRG; MS’i tanımlayarak diğer demiyelinizan hastalıklardan ayırt etmek, MS’in en belirgin biyobelirteci olan lezyonları doğru teşhis etmek, hastalığın seyrini izlemek ve tedavi sürecini belirlemek için yaygın olarak kullanılan bir nörogörüntüleme tekniğidir (Klawiter, 2013). MS’i tanımlayan güncel kriterler, hastalığın tanısını koymadan önce mutlaka ayırıcı tanı tetkiki olarak MRG çekilmesini önermektedir (Ünal ve ark., 2018).



Şekil 1.2. EDSS’nin şematik gösterimi

Diğer taraftan, MS ilerleyebildiği ve tekrarlayabildiği için hastalığın gelecekteki aktivitesini tahmin etmek bir başka araştırma konusudur. Hastalığın gelecekteki aktivitesi yeni MS lezyonlarının belirmesi ya da var olan lezyonların genişlemesi ile ilişkilendirilmektedir (Smolders ve ark., 2019; Zeng ve ark., 2020). Temel MRG taramaları ışığında gelecekte yeni lezyonların ortaya çıkıp çıkmayacağını bilmek MS uzmanları için oldukça değerli bir bilgidir. Bu bilgi erken tedavinin progresyonunu (*ilerleme, kötüleşme*) geciktirerek, klinik prognoz (*bir hastalığın seyri hakkında tahmini ve iyileşme şansı olup olmadığı anlamında kullanılan tıbbi terim*) ve MRG aktivitesinde olumlu gelişmeler yaşandığını göstermektedir (Kappos, 2004; Kavaliunas ve ark., 2017). Ayrıca MS'in aktivitesinin öngörülmesi tedavi yöntemleri açısından süreçleri aydınlatarak, ilaç türlerini ve yüklerini değiştirebilecek bir bilgidir.

MRG tarayıcıları tarafından elde edilen görüntüler 2 boyutlu ve 3 boyutlu olabilirken, farklı amaçlar için birden fazla farklı çekim teknikleriyle elde edilirler. Klinik çalışmalarda kullanılmak üzere üretilmiş bu MRG verileri oldukça yüksek boyutlu verilerdir. Tıbbi görüntü analizinde yüksek boyutlu veri setlerinin analizi, yorumlanması, anlaşılır ve amaçlara hitap etmesi için verimli bir şekilde modellenmesi önemlidir (Yoo, 2018). Mevcut durumda çok büyük boyutlardaki bu tıbbi verilerin analizi insan uzmanlar tarafından gerçekleştirilmektedir. Bununla birlikte, insan uzmanların bilgisini gerektiren önemli tıbbi kararlar aynı uzmanın aynı çalışmayı farklı zamanlarda analiz etmesinden kaynaklanan gözlem içi değişkenliğe, ve aynı çalışmanın farklı uzmanlar tarafından analiz edildiğinde ortaya çıkan gözlemler arası değişkenliğe eğilimlidir.

Son yıllarda Yapay Zeka (YZ) teknikleri gerek endüstriyelde gerek dijital teknolojilerde önemini gösterirken, tıbbi görüntüleme uygulamalarıyla hastalıkların hızlı tanı ve prognoz süreçleri, tedavinin hastalık üzerindeki etkisinin incelenmesi, hastalığın ilerleyişinin takibi gibi klinik uygulamalarda kullanılmak üzere dönüşümler gerçekleştirmiştir (Nabizadeh ve ark., 2022). Makine öğrenmesi ve derin öğrenme nöroradyoloji tekniklerinde en sık kullanılan yapay zeka yöntemleridir (Kaka ve ark., 2021). Bu yöntemler büyük boyutlu ve karmaşık verilerden anlamlı ve gizli örüntülerin keşfinde kullanılarak öğrenme ve tahmin yeteneği sunarlar. Diğer taraftan öğrenme ve tahmin yeteneğinin yüksek olması güçlü donanım ve yazılım paketlerinin ve fazla sayıda verinin kullanılmasıyla mümkündür. Belirtilen gereksinimler daha iyi performans sağlamak için gerekli olmakla birlikte, etiketli verilerin elde edilmesi

zahmetli ve zaman alıcı, son teknoloji güçlü analitik platformların kullanılması ise pahalı bir iştir (Yoo, 2018).

Makine Öğrenmesi (MÖ) yöntemi bir veri seti üzerinden karmaşık yapıların matematiksel modeller kullanılarak öğrenmesi, tahmin yapabilmesi ve karar verebilmesidir. Yüksek boyutlu veri setlerinin ortaya çıkardığı zorluklarla başa çıkabilmek, aynı zamanda gizli örüntülerin ortaya çıkmasında etkili bir yöntemdir. Geleneksel makine öğrenmesi yöntemleri insan uzmanlar tarafından belirlenen öznitelikleri kullanmaktadır. Diğer taraftan Derin Öğrenme (DÖ) verilerden önceden özellik çıkarma süreçlerine duyulan zaruriyeti ortadan kaldırarak ham veriler üzerinden uçtan uca öğrenme yapabilen bir yöntemdir. DÖ bu özelliği ile karmaşık tıbbi görüntülerin analizinde sıklıkla kullanılan bir yöntem haline gelmiştir (Tsuneki, 2022).

1.1. Tezin Amacı ve Önemi

Bu tez çalışmasında, Manyetik Rezonans Görüntüleme taramaları üzerinden Multipl Skleroz hastalığının tespiti ve hastalığın gelecek aktivitesinin tahmin edilmesi amaçlanmıştır. MS lezyonlarını saptamak, incelemek ve sınıflandırmak için birçok MRG kesitinin incelenmesi, lezyonların değişken sayısı ve uzaysal dağılımı nedeniyle karmaşık, zahmetli ve zaman alıcı bir iştir (Esposito ve De Pietro, 2011). Ayrıca insan uzmanlar tarafından yapılan bu işlemler her zaman hataya eğilimli olan görevlerdir. Bu tez çalışması kapsamında, ilk uygulama olarak, MS'in teşhisi için bir derin öğrenme modeli sunulmuştur. Önceden herhangi bir lezyon segmentasyon işlemi yapmadan, 2 boyutlu tam beyin MRG taraması üzerinden MS'in ayırıcı tanı kriteri olan MS lezyonunu varlık ve yokluk bilgisi üzerinden otomatik olarak tespit edebilen bir Konvolüsyonel Sinir Ağı (KSA) modeli önerilmiştir. Önerilen modelin MS lezyon karakteristiğini çözebilecek kadar verimli çalışması, basit ve kolay uygulanabilir, hesaplama maliyetini düşürmek için düşük eğitilebilir parametre sayısına sahip olması hedeflenmiştir. Önerilen KSA modelinin performansı değerlendirilirken sonuçlar veri setini bölme şekillerine göre iki farklı şekilde elde edilmiştir. Bunlardan biri veri setinin kesit bazlı bölünmesidir. Bu yöntemle göre tüm hastalara ait 2 boyutlu MRG taramaları tek bir veri seti olarak hazırlanmakta ve tüm veriler rastgele eğitim ve test verileri olarak bölünmektedir. Diğer bölme yöntemi ise birey bazlı bölmedir. Bu yöntem örneklem dışı test yöntemi olarak da bilinmekle birlikte bir bireye ait tüm MRG taramalarının yalnızca eğitim veya yalnızca test setinde bulunmasını sağlayan bir bölme

yöntemidir. Modeli eğitmek ve test etmek için kullanılan MRG taramaları farklı bireylere ait olmaktadır. Önerilen KSA modelinin performansı 5-kat çapraz doğrulama yöntemi kullanılarak iki farklı bölme yöntemi üzerinden elde edilirken, diğer taraftan dört farklı geleneksel makine öğrenmesi algoritması ve beş farklı önceden eğitilmiş derin öğrenme modeli ile sonuçlar elde edilerek önerilen KSA modeli ile performans karşılaştırmaları yapılmıştır.

Tez çalışması kapsamında yapılan bir diğer uygulama ise MS'in gelecekteki aktivite tahminidir. MS, ilerleyebildiği ve doğal sürecinde sakatlık durumunun ilerleme ihtimallerini barındırdığı için MS'in ilerleyişinin öngörülmesi erken tedavi ile progresyonu (*ilerleme, kötüleşme*) geciktirme ve MRG aktivitelerinde olumlu gelişmeler sağlamaktadır. Bu motivasyon ile 3 boyutlu MRG verileri üzerinden öznitelik çıkarma işlemi ardından geleneksel makine öğrenmesi algoritmalarıyla sınıflandırma yapılan bir işleyiş önerilmiştir. 3 boyutlu tam beyin MRG taramalarından uzamsal ve spektral konumların öznitelik çıkarımı için 3 boyutlu Ayrık Dalgacık Dönüşümü (ADD) yöntemi kullanılmıştır. ADD hem frekans hem zamanda analiz yaparak önemli özniteliklerin çıkarılması için kullanılan bir dönüşümdür ve bu tez çalışmasında 3 boyutlu MRG taramalarında lezyonların MRG kesitleri arasındaki ilişki bilgisinin koruyarak öznitelik çıkarma yöntemi olarak kullanılmıştır. MS'in gelecek aktivitesi tahmininde ayırt edici öznitelikleri çıkarabilecek en uygun dalgacık ailelerini bulmak için on dalgacık ailesi üzerinde performans değerlendirmesi yapılmıştır. Sonuçlar 5-kat çapraz doğrulama ve birey bazlı bölme yöntemi kullanılarak altı farklı geleneksel makine öğrenmesi algoritması üzerinde test edilmiştir. Nihai olarak MS'in gelecek aktivite tahmini yapılması, 3 boyutlu MRG verilerinin kullanılması, 3 boyutlu verilerin büyük boyutlarıyla başa çıkabilmek adına özellik çıkarıcı olarak ADD yönteminin uygulanması ve farklı dalgacık ailelerinin farklı geleneksel makine öğrenmesi algoritması kullanılarak performans değerlendirmeleri gerçekleştirilmiştir.

1.2. Tezin Organizasyonu

Tezin ikinci bölümünde yapay zeka yöntemleri kullanılan biyomedikal uygulamaları, MS'in teşhisi, alt tiplerinin sınıflandırılması ve gelecek aktivitesi ile ilgili yapılan çalışmalar Kaynak Araştırması başlığı altında analiz edilmiştir. Üçüncü bölümde MS ve MRG ile ilgili genel bilgilere yer verilmiş, yapay zeka ve tezde kullanılan yapay zeka yöntemleri olan Makine Öğrenmesi ve Derin Öğrenme

yöntemleri açıklanmıştır. Ayrıca tezde kullanılan Ayırık Dalgacık Dönüşümü, performans değerlendirme kriterleri ve kullanılan veri setleriyle ilgili bilgilere yer verilmiştir. Dördüncü bölümde MS'in teşhisi ve MS'in gelecek aktivite tahmini ile ilgili tez çalışması kapsamında yapılan çalışmalar anlatılmıştır. Son olarak beşinci bölümde sonuçların değerlendirilmesi ve önerilere yer verilmiştir.



2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Literatür araştırmaları birkaç başlık altında analiz edilmiştir. Öncelikle yapay zekanın çeşitli biyomedikal uygulamalarına dair çalışmalara yer verilmiştir. Ardından bu tez çalışmasının konusu olan MS'i teşhis eden çalışmalar araştırılmış, literatüre katkıları, kullandıkları yöntemler analiz edilmiştir. Daha sonra MS'in evrelerinin saptandığı sınıflandırma çalışmalarına yer verilmiştir. Son olarak MS'in gelecek aktivitesini tahmin eden çalışmalar analiz edilerek özetlenmiştir.

2.1. Yapay Zekanın Biyomedikal Uygulamaları

Bu tez çalışmasında yapay zeka teknikleri olarak geleneksel makine öğrenmesi algoritmaları ve derin öğrenme kullanılmıştır. Kaynak araştırma yaparken geleneksel makine öğrenmesi ve derin öğrenme yöntemlerinin çeşitli biyomedikal uygulamaları incelenmiştir.

Shoeb ve Guttag Elektroensefalografi (EEG) verileri üzerinden epilepsi hastalarının epileptik nöbet başlangıcı tespitinde makine öğrenmesi yaklaşımı üzerine bir çalışma yapmıştır. Nöbeti beynin diğer elektriksel aktivitelerinden ayırma işleminde beynin elektriksel aktivitelerine dair spektral ve uzamsal öznitelikleri tek bir öznitelik vektörü olarak kullanılmıştır. Önerilen yaklaşım Destek Vektör Makinesi (DVM) sınıflayıcısı üzerinde test edilmiştir (Shoeb ve Guttag, 2010).

Ravan ve ark. EEG verilerini kullanarak bebeklerde yaş tahmini üzerine bir çalışma yapmıştır. EEG verilerine ADD yöntemini uygulayarak çıkarılan özniteliklere özellik seçimi adımı uygulandıktan sonra DVM, Bulanık C-Ortalamlar ve Sinir Ağlarında giriş verileri olarak kullanılmıştır (Ravan ve ark., 2011).

Shahin ve ark. COVID-19 virüsünü tespit edip tanımlamak için bir makine öğrenme çerçevesi sunmuştur. BT akciğer taramaları üzerinden yapılan COVID-19 pozitif veya negatif şeklindeki sınıflandırma çalışmasında DVM, k-ortalama kümeleme ve radyal temel işlev makine öğrenme tekniklerini birleştirdikleri bir yapı önerilmiştir (Shahin ve ark., 2022).

Hosseinpour ve ark. MS'in gri ve beyaz madde alt patolojik tiplerinin sınıflandırılmasında MRG doku analizi özniteliklerini kullanarak bir makine öğrenmesi yaklaşımı sunmuştur. Sınıflandırıcı olarak Rastgele Orman (RO) algoritması kullanılmıştır (Hosseinpour ve ark., 2022).

Knuth ve ark. fonksiyonel MRG taramaları üzerinden tümör segmentasyonu üzerine bir çalışma yapmıştır. Rektum kanseri otomatik segmentasyonu amacı için voksel bazında sınıflandırma modeli önerilmiştir. İlgilenilen vokselin yoğunluğu ve komşulukları yoğunluklarına göre sıralanarak öznitelik vektörü olarak belirlenmiştir. Sınıflayıcı olarak DVM, lineer diskriminant analizi, kuadratik diskriminant analizi ve uyarlamalı güçlendirme yöntemi kullanılmıştır (Knuth ve ark., 2022).

Spanhol ve ark. tarafından yapılan çalışmada açık erişimli veri setinden yararlanarak göğüs kanseri histopatolojik görüntüleri sınıflandırılmıştır. Bunun için derin öğrenmenin KSA metodu kullanılmıştır. Nesnelerin renkli görüntülerini sınıflandırmak için tasarlanmış AlexNet'te mevcut bir KSA mimarisini kullanılmış ve bunun histopatolojik görüntülerin sınıflandırmasına uyarlanabileceği gösterilmiştir. Ayrıca, düşük çözünürlük için tasarlanmış KSA mimarisini değiştirmeden bu dokulu görüntülerin yüksek çözünürlüğüyle başa çıkmayı sağlayan rastgele veya sürgülü bir pencere mekanizması ile elde edilen yamaların çıkarılmasına dayalı olarak KSA mimarisini eğitmek için çeşitli stratejiler önerilmiştir. Yöntemlerini geleneksel yöntemler ile karşılaştırdıklarında çalışma ile geliştirilmiş doğruluk değerleri elde edilmektedir (Spanhol ve ark., 2016).

Liu ve ark. akciğer nodülü sınıflandırması için yoğun evrişimli ikili ağaç ağları önermiştir. Orijinal bilgisayarlı tomografi görüntüleri ile nodülün iyi huylu veya kötü huylu teşhisi problemi incelenmekte ve yoğun evrişimsel ikili ağaç ağı adlı yeni bir baştan sona derin öğrenme mimarisi sunulmaktadır. Yöntem, akciğer nodüllerinin farklı seviyelerde özelliklerini ayıklamak için konvolüsyonel ikili ağaca yoğun şekilde bağlı mekanizmayı korumakla beraber, daha yoğun bir blok seviyesine güçlendirilerek ve çok ölçekli özellikler kullanılarak zenginleştirilmiştir. Deneysel sonuçlar, yöntemin mevcut konvolüsyonel ikili ağacın performansını büyük ölçüde arttırdığını ve en gelişmiş yaklaşımlarla karşılaştırıldığında akciğer nodülü sınıflandırma görevinde daha yüksek doğruluklar elde edildiğini göstermiştir (Liu ve ark., 2018).

Kiral-Kornek ve ark. büyük veri ve derin öğrenme kullanarak epileptik nöbet tahmini isimli bir çalışma yapmıştır. Çalışmada bir nöbet danışma sisteminden elde edilen hastaların EEG verileri, psödoprospektif nöbet tahmin çalışmasının bir parçası olarak analiz edilmektedir. İlk olarak, sinyalleri ayırt etmek için derin bir öğrenme sınıflandırıcısı eğitilmiştir. Bu çalışma, derin öğrenmenin düşük güç tüketimi ve güvenilir, uzun vadeli performansa sahip, giyilebilir, gerçek zamanlı, her zaman açık ve

hastaya özgü nöbet uyarı sistemi için temel oluşturabileceğini göstermiştir (Kiral-Kornek ve ark., 2018).

Tiwari ve ark. derin öğrenme kullanarak alt tip kan hücrelerinin tespitini gerçekleştirmiştir. Bu çalışma, kan teşhisinde zorlu problemlerden biri olan kan hücresi sınıflandırma problemini ele almak için derin bir öğrenme modeli geliştirmeyi amaçlamıştır. Kan hücresi görüntülerini hücrelerin alt türlerine otomatik olarak sınıflandırmak için KSA tabanlı bir çerçeve oluşturulmuştur. Deneyler alt tipleriyle birlikte toplamda 13 bin kan hücre görüntüsünden oluşan bir veri seti üzerinde gerçekleştirilmiş, sonuçlar önerilen modelin değerlendirme parametreleri açısından diğer çalışmalara kıyasla daha iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir (Tiwari ve ark., 2018).

Ge ve ark. tarafından Alzheimer Hastalarını (AH) Normal Kontrollerden (NK) ayıracak hastalık teşhisi çalışmasında MRG taramaları KSA modeli ile sınıflandırılmıştır. AH tespitinde önceki çalışmaların bütün beyin taramalarından küresel özellik öğrenmeye dayandığı, fakat Gri Madde (GM), Beyaz Madde (BM) ve Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) gibi farklı doku bölgelerinin AH durumunda farklılıklar gösterdiği belirtilmiştir. Bu sebeple çalışmada her biri ayrı doku bölgelerine (GM, BM ve BOS) ve ardından özellik füzyonlarına uygulanan birkaç paralel 3 boyutlu çok ölçekli KSA yöntemi önerilmiştir. Özelliklerin boyutlarını azaltmak ve aşırı öğrenmeyi engellemek için, sınıflandırmadan önce bir özellik artırma ve boyut küçültme yöntemi kullanılmıştır. Açık erişimli veri seti görüntüleri üzerinden test ettikleri yöntem ile AH ve NK sınıflandırılmasında en iyi %94,74, ortalama %89,51 doğruluk değeri elde edilmiştir (Ge ve ark., 2019).

Cui ve ark. AH teşhisinde MR görüntülerinin sınıflandırılmasını derin öğrenme yöntemlerinden olan tekrarlayan sinir ağları ile gerçekleştirmiştir. AH teşhisinde yapısal MRG taramalarının boylamsal analizi için KSA ve tekrarlayan sinir ağları kombinasyonuna dayanan bir sınıflandırma çerçevesi sunulmuştur. KSA mimarisi sınıflandırma görevinde MRG taramalarının mekânsal özelliklerini öğrenmek için inşa edilmiştir. Tekrarlayan sinir ağları mimarisi ise AH teşhisi için boylamsal özelliklerin çıkarılmasında KSA çıktıları üzerine inşa edilmiştir. Açık erişimli veri seti görüntüleri üzerinden test ettikleri yöntem ile AH ve NK sınıflandırılmasında %91,33, AH erken evresi olan stabil hafif bilişsel bozukluk ve ilerleyen hafif bilişsel bozukluk sınıflandırılmasında ise %71,71 doğruluk değeri elde edilmiştir (Cui ve Liu, 2019).

2.2. MS'in Teşhisi ile ilgili Çalışmalar

Bu bölümde MS'in teşhisiyle ilgili çalışmalar incelenmiştir. Zhang ve ark. MRG görüntüleri üzerinden MS'i teşhis eden makine öğrenmesi yöntemi önermiştir. En yüksek doğruluğun beyin görüntülerden özellik çıkarıcı olarak durağan dalgacık entropisi ve makine öğrenmesi algoritması olarak k-En Yakın Komşu (k-EYK) sınıflayıcısı kullanıldığında elde edildiği belirtilmiştir (Zhang ve ark., 2016).

Wang ve ark. hastalığın teşhisinde özellik çıkarıcı olarak biortogonal dalgacık dönüşümü ve çekirdek Temel Bileşen Analizinin (TBA) kullanımının ve makine öğrenmesi algoritması olarak Lojistik Regresyon (LR) sınıflayıcısının en iyi kombinasyonu sağladığı belirtilmiştir. %97,76 doğruluk değerine ulaşıldığı raporlanmıştır (Wang ve ark., 2016).

Wu ve Lopez ise lezyonlu MRG görüntülerinin sınıflandırılmasında Haar dalgacık dönüşümü, TBA ve LR sınıflayıcısının bir kombinasyonunu önermiştir. Dalgacık dönüşümüne ait farklı ayırma seviyelerinin performans üzerindeki etkisi analiz edilmiştir. %89,72 doğruluk değerine ulaşılmıştır (Wu ve Lopez, 2017).

Zhang ve ark. MS'i parametrik Doğrultulmuş Doğrusal Birim (RELU) ve ağ modellerinde seyreltme tekniğinin kombinasyonu ile oluşturdukları bir KSA modeliyle teşhis etmiştir. Model yedi konvolüsyon, 3 tam bağlantılı katmandan oluşmak üzere toplam on katmanlı bir derin KSA modelidir. Beyin MRG taramaları üzerinde test edilen çalışmada %98,23 doğruluk değerine ulaşılmıştır. Seyreltme tekniğinin kullanılmasının kullanmamaya kıyasla %0,88, parametrik RELU tekniğinin sıradan RELU'ya kıyasla %1,92 ve sızdırılan RELU'ya kıyasla %1,48 oranında iyileşme sağladığı raporlanmıştır (Zhang ve ark., 2018).

Wang ve ark. olasılıksal ortaklama, küme normalizasyonu ve seyreltme tekniklerinden yararlanılan bir KSA modeli ile MS'in teşhisini gerçekleştirmiştir. Model on dört katmanlı bir modeldir. Tam beyin MRG taramalarının yer aldığı veri setlerini kullanarak elde ettikleri sonuçlara göre %98,77 doğruluk değerine ulaşılmıştır (Wang ve ark., 2018).

Eitel ve ark. katman bazında alaka yayılımı ve KSA modeline dayanan bir derin öğrenme çerçevesi sunmuştur. Önerilen model önce AH'den oluşan bir veri seti ile eğitilerek transfer öğrenme yapıp, ardından MS ve sağlıklı kontrollere ait veri setleriyle tekrar eğitim yapılmıştır. Daha sonra katman bazında alaka yayılımı ile MRG verileri voksel bazında ısı haritalarıyla görselleştirilmiştir. MS teşhisinde MS

lezyonların ayırıcı tanı olduğu doğrulanmıştır. Önerdikleri model ile %87,04 doğruluk değeri elde edilmiştir (Eitel ve ark., 2019). Soltani ve Nasri dört konvolüsyon, iki ortaklama, üç RELU katmanından oluşan, ağ parametrelerini azaltmak için tam bağlantılı katman yerine konvolüsyon katmanı kullandıkları bir KSA modeli sunmuştur. Bulanıklaştırma ve farklı kontrastların sonuçlar üzerindeki etkisi incelenmiştir. Önerdikleri yöntemin beyin MRG görüntülerinden oluşan veri seti üzerinde %99,66 doğruluk değeri elde ettiği bildirilmiştir (Soltani ve Nasri, 2020).

Lopatina ve ark. MS'in tanısında radyolojik sinyal bilgilerini içeren duyarlılık ağırlıklı görüntüleme görüntüleri için girdi olarak kullanılan KSA modeli önermiştir. Önerdikleri model konvolüsyon, RELU, ortaklama ve tam bağlantı katmanlarından oluşmaktadır. Veri seti üzerine ısı haritalama yöntemi uygulayarak MS'in damarlar ve bitişik vokseller üzerinde anlamlı bir şekilde yoğunluk farklılıkları oluşturduğu gözlenmiştir (Lopatina ve ark., 2020).

Alijamaat ve ark. Haar dalgacık dönüşümü yöntemi kullanarak görüntülerin spektral bilgileri ile sınıflandırma yapmıştır. Önerilen model, KSA modeli ve 2 boyutlu ayırık Haar dalgacık dönüşümünün bir birleşimidir. 2 boyutlu MRG görüntülerinden oluşan veri seti üzerinde %99,05 doğruluk değeri elde edilmiştir (Alijamaat ve ark., 2020).

MS teşhisinde MRG verileri dışında farklı tip veriler kullanarak hastalığın teşhisini yapan çalışmalar da bulunmaktadır. Saccà ve ark. fonksiyonel MRG (fMRG) dizileri üzerinden MS'in teşhis edilmesine dair bir çalışma yapmıştır. Dinlenme durumuna ait fMRG dizilerine Bağımsız Bileşen Analizi uygulayarak farklı makine öğrenme algoritmalarında performans karşılaştırması yapılmıştır. Rastgele Orman (RO) ve DVM sınıflayıcıları ile %85,7 doğruluk değeri elde edilmiştir (Saccà ve ark., 2019).

Azarmi ve ark. yine fMRG verileri üzerinden MS'i keşfeden beyin ağını oluşturmak için etkili bir bağlantı ölçümü önermişlerdir. En iyi öznelik alt kümesini seçtikten sonra DVM sınıflayıcısı kullanılan çalışmada, %95 doğruluk değeri elde edildiği bildirilmiştir (Azarmi ve ark., 2019).

Karaca ve ark. ise elektroensefalografi (EEG) sinyallerini kullanarak MS'i teşhis etmiştir. EEG sinyallerine farklı frekanslarda sürekli dalgacık dönüşümü yöntemi uygulanmış ve sinyallere ait öznelikler belirlenmiştir. Özneliklerin etkinliği çeşitli makine öğrenmesi algoritmalarıyla test edilmiştir. K-EYK algoritmasıyla %80 doğruluk değeri elde edildiği raporlanmıştır (Karaca ve ark., 2021).

2.3. MS Alt Klinik Tiplerinin Sınıflandırılması ile ilgili Çalışmalar

MS'in teşhisi yanında MS'in alt klinik tiplerinin teşhisi literatürde çalışılan araştırma alanları arasında bir başkasıdır. Marzullo ve ark. MS'in dört alt klinik tipini sınıflandırmak için graf yapılı sinir ağları yöntemi önermiştir. Klinik İzole Sendrom (KİS), Atak ve İyileşme Gösteren MS (AİMS), İkincil İlerleyici MS (İİMS) ve Birincil İlerleyici MS (BİMS) tiplerinin sınıflandırılması yapılmıştır. Beyin bağlantılarının ağırlıklandırılmış graf yapısı ile modellendiğinde klinik tiplerin ayrımının yapılabildiği raporlanmıştır (Marzullo ve ark., 2019).

Ion-Mărgineanu ve ark. MRG öznitelikleri, lezyon yükleri ve klinik özniteliklerin bir kombinasyonu ile makine öğrenme algoritmalarını kullanarak MS'in dört alt klinik tipini sınıflandırmıştır. Sınıflandırılan MS tipleri KİS, AİMS, BİMS ve İİMS alt tipleridir. Elde edilen sonuçlar AİMS'in BİMS'ten ayırt edilmesinde MRG özniteliklerinin, AİMS'in İİMS'ten ayırt edilmesinde lezyon yükleri özneliğinin önemli rol oynadığını bildirmiştir (Ion-Mărgineanu ve ark., 2017).

Kocevar ve ark. da MS'in dört alt klinik tipinin sınıflandırılması ile ilgili çalışma yapmıştır. Difüzyon tensör görüntüleme ile ilişkili olan yapısal beyin bağlantı analizinin MS klinik profillerini ayırmada etkili sonuçlar elde ettiği belirtilmiştir (Kocevar ve ark., 2016).

Weygandt ve ark. MRG görüntüleri üzerinden erken ve geç başlangıçlı pediatrik MS'in teşhisi için çalışma yapmıştır. Erken başlangıçlı pediatrik MS'i sağlıklı kontroller ayırmada beyaz madde lezyonlarının, geç başlangıçlı pediatrik MS'ten ayırmada ise gri madde varyasyonlarının önemli rol oynadığı bilgisine varılmıştır (Weygandt ve ark., 2015).

2.4. MS'in Gelecekteki Hastalık Aktivitesinin Tahmini ile ilgili Çalışmalar

Tez çalışmanın bir diğer motivasyonu MS'in gelecek aktivitesinin tahminidir. Erken tanı veya hastalığın seyri ile ilgili öngörüler, hastaya özel tedavi süreçlerinin oluşturulması için esastır. Son olarak bu konu ile ilgili literatür taraması yapılmıştır. MS'in gelecekteki aktivitesi literatürde birkaç farklı şekilde ele alınmaktadır. Bunlar şöyle sıralanır: MS'in farklı klinik alt tipleri arasındaki dönüşüm, EDSS skorundaki değişiklik ve yeni veya genişleyen lezyon varlığı şeklindedir.

Wottschel ve ark. DVM sınıflandırıcısı kullanılarak KİS'ten Klinik Olarak Kesin MS'e (KKMS) dönüşüm tahmini için bir yaklaşım önermiştir. Öznelik olarak lezyon öznelikleri, klinik ve demografik karakteristikler kullanılmıştır. MRG verileri üzerinden 1 yıllık öngöründe %71,4 doğruluk, 3 yıllık öngöründe ise %68 doğruluk değeri elde edilmiştir. Kullanılan özneliklerin bireysel yerine kombinasyon şeklinde kullanılmasının daha yüksek doğruluk verdiği belirtilmiştir (Wottschel ve ark., 2015).

Kitzler ve ark. KİS'ten KKMS'e dönüşümü tahmin etmek için kantitatif MRG verileri üzerinde lezyon miyelinasasyonunun bir analizini yapmıştır. 3, 6 ve 12. aylarda MRG takipleri yapılmış, KKMS'e dönüşümde beyaz madde lezyonlarındaki miyelin ölçümlerinin belirleyici olduğu bildirilmiştir. (Kitzler ve ark., 2018).

Bendfeldt ve ark. KİS'ten KKMS'e dönüşüm tahmininde demografik ve klinik bilgiler, lezyonların geometrik özellikleri, gri maddenin tüm beyin hacmine oranı özneliklerini kullanmıştır. 2 yıllık öngörünün yapıldığı çalışmada %70,4 en yüksek doğruluk değerine demografik ve klinik bilgiler ile lezyonların geometrik özelliklerinin kombinasyonu ile DVM sınıflayıcı üzerinde ulaşılmıştır (Bendfeldt ve ark., 2019).

Zhang ve ark. ise KİS'ten MS'e dönüşümü 3 yıllık öngörü ile tahmin etmiştir. RO sınıflayıcı üzerinde lezyonun şekilsel öznelikleri sınıflandırıldığında %84,5 doğruluk elde edildiği, şekilsel özneliğin dönüşüm tahminine güçlü bir katkı sağladığı, diğer yandan lezyon yoğunluk özneliklerinin sonuçları iyileştirmediği belirtilmiştir (Zhang ve ark., 2019).

Yoo ve ark. KİS'ten KKMS'e dönüşümü tahmin etmek için bir KSA modeli önermiştir. Modelin girdileri, MRG ikili lezyon maskeleri ve kullanıcı tanımlı radyolojik ve klinik ölçümlerdir. Öklid mesafe dönüşümü ile lezyon bilgi yoğunluğu artırılarak önerilen model ile 2 yıl içindeki hastalık dönüşümü %75 doğruluk değeri ile tahmin edilmiştir. Diğer yandan sadece lezyon hacmi özneliği kullanıldığında %65 doğruluk elde edilmiştir (Yoo ve ark., 2019).

EDSS, MS hastalarının nörolojik yetersizliklerini belirlemeye yönelik bir ölçektir. Literatürde hastalığın ilerlemesini EDSS skorundaki değişiklik olarak tanımlayan çalışmalar da mevcuttur. Pinto ve ark. klinik bilgileri kullanarak hastalık ilerlemesini tahmin etmek için bir makine öğrenimi çerçevesi önermiştir. İİMS'e dönüşüm ile hastalık şiddeti belirleyici olan EDSS skorunun artmasıyla ilgili tahmin yapılmıştır. Ziyaretlerdeki ortalama EDSS puanı 3.0'dan büyükse hastalıkta ilerleme olduğu varsayılmıştır. 2 yıllık öngöründe İİMS'e dönüşüm tahmininde Eğri Altında

Kalan Alan (EAKA) değeri 0.86, hastalık şiddeti ilerleme tahmininde ise EAKA değeri 0.89 olarak belirtilmiştir (Pinto ve ark., 2020).

Tousignant ve ark. başlangıç EDSS skoruna bağlı olarak 1,5, 1,0 ve 0,5'lik artışları hastalık ilerleme kriteri olarak belirlemiştir. Başlangıçtan 1 yıl sonrası ilerlemeyi tahmin çalışmalarında MRG verilerine dayalı EDSS skoru tahmini için bir derin öğrenme çerçevesi önerilmiştir. Farklı çekim teknikleriyle elde edilmiş MRG taramaları birlikte kullanıldığında 0,66 EAKA değeri elde edilirken, modele lezyon maskelerine sahip MRG verileri eklendiğinde 0,701 EAKA değeri elde edildiği belirtilmiştir (Tousignant ve ark., 2018).

Law ve ark. 2 yıl içinde başlangıç EDSS skoru 5.5 veya daha az olan hastalarda 1.0 veya daha fazla bir artış varsa, başlangıç EDSS skoru 6.0 ve üzerinde olan hastalarda ise 0.5 veya daha fazla bir artış olduğuna hastalığın ilerlediğini varsaymaktadır. Önerilen tahmine dayalı model, makine öğrenmesi algoritmalarında test edilmiştir. Karar Ağaçları (KA) sınıflayıcı ile en yüksek %61,8 EAKA değeri elde edildiği bildirilmiştir (Law ve ark., 2019).

Son olarak, gelecekteki hastalık aktivitesini gelecekteki lezyon aktivitesi olarak tanımlayan yaklaşımlar literatür analizinde incelenmiştir. Doyle ve ark. hastalığın ilerlemesini lezyon büyümesi veya yeni lezyonların ortaya çıkması olarak tanımlanmıştır. Lezyon aktivitesi tahmini için MRG verilerinden çıkarılan lezyonların özneteliklerini kullanarak 2 yıllık öngörü sağlayan bir makine öğrenme çerçevesi önermiştir. RO sınıflayıcı kullanıldığında %70 duyarlılık, %58 özgüllük değerlerinin elde edildiği raporlanmıştır (Doyle ve ark., 2017).

Sepahvand ve ark. gelecekteki hastalık aktivitesi için bir KSA çerçevesi önermiştir. Hastalık aktivitesi, yeni veya büyüyen lezyonların varlığı olarak tanımlanmıştır. Lezyon etiketlerinin otomatik segmentasyonu için bir segmentasyon KSA ağı ve MS'i aktif/inaktif şeklinde sınıflayacak farklı MRG taramalarını ve çıkarılan lezyon maskelerin kullanan tahmin ağı önerilmiştir. Sadece MRG taramaları kullanılarak hastalık gelecek aktivitesi yapıldığında %26,31, kendi önerdikleri segmentasyon ağını kullanarak modele girdi olarak lezyon maskeleri eklendiğinde %58,95 doğruluk değeri, modele girdi olarak kendi önerdikleri ağ yerine uzmanlar tarafından çıkarılan lezyon maskeleri eklendiğinde ise %80,21 doğruluk değeri elde edilmiştir (Sepahvand ve ark., 2019).

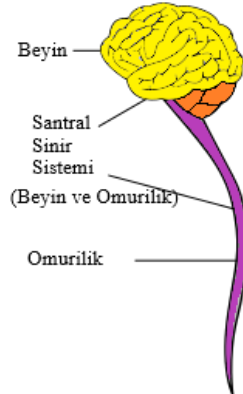
3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu bölümde öncelikle üzerinde tez çalışmalarının yapıldığı Multipl Skleroz hastalığı ve manyetik rezonans görüntüleme hakkında bilgiler yer almaktadır. Ardından tahmin çalışmalarında kullanılan makine öğrenmesi ve derin öğrenme konularına yer verilmiştir. Devamında tez çalışmasında 3 boyutlu verilerden öznetelik çıkarmak için kullanılan ayırık dalgacık dönüşümü, önerilen ve kullanılan sınıflayıcıların performanslarını değerlendirmek için kullanılan metrikler ve kullanılan veri setleri hakkında bilgiler yer almaktadır.

3.1. Multipl Skleroz Hastalığı

Multipl Skleroz bir Santral Sinir Sistemi (SSS) hastalığıdır. Sinir hücrelerinin demiyelinizasyonu sonucu ortaya çıkan, sıklıkla genç yetişkinlerde görülen nörodejeneratif ve iltihaplı bir hastalıktır (Ünal ve ark., 2016; Thakur ve ark., 2019). Multipl skleroz isminde bulunan ‘multipl’ yani çoklu terimi hastalığın SSS’nin birden çok yerinde bulunmasından dolayı gelmektedir. Hastalıkta hasar gören dokuların sertleşmesinden dolayı Yunancada sertleşme anlamına gelen ‘skleroz’ terimi kullanılmaktadır. Bu sebeple multipl skleroz ‘çoklu sertleşme’ olarak da açıklanabilir (Küçük, 2010).

SSS sinir sisteminin en büyük bölümüdür. Beyin ve omurilikten oluşan bu sistem Şekil 3.1 ile gösterilmiştir. MS hastalığı en çok beyni etkilese de, SSS’nin farklı bölgelerini farklı zamanlarda etkileyerek sebep olduğu iltihaplar ile çok çeşitli semptom ve bulgulara neden olmaktadır (Milo ve Miller, 2014).



Şekil 3.1. Santral sinir sistemi

MS'e sıklıkla 20-40 yaşları aralığında rastlanmaktadır. Dünya çapında ele alındığında hastalığın Kuzey Amerika, Kanada, Kuzey ve merkezi Avrupa, İtalya bölgelerinde yüksek prevalansa sahip olduğu, Doğu Avrupa, Güney Amerika, Kuzey Avustralya, Kuzey Akdeniz bölgelerinde orta, Afrika, Asya ve Meksika bölgelerinde ise düşük prevalansa sahip olduğu görülmektedir (Kurtzke, 2005).

SSS'de sinir hücrelerini çevreleyen miyelin hücreleri bulunmaktadır. Protein ve yağlardan oluşan bu hücreler beyin ve vücudun kalan kısmı ile hızlı ve kesintisiz iletişimi sağlar. MS geliştiğinde miyelin hücreleri zarar görerek sinir uyarılarının akışı bozulmaktadır. Akış bozulmasının sonucu olarak beyin ya da omurilikten vücuda iletilecek mesajların iletim hızında yavaşlama veya ulaşım noktasına ulaşılamama gibi problemlerle karşılaşmaktadır. SSS'nin miyelin hücrelerinde meydana gelen demiyelinizasyon sonucunda patolojik olarak karşılaşılan lezyonlar görülmektedir. Lezyonların sıklıkla görüldüğü yerler beyinde beyaz madde, beyin sapı, omuriliktir. Lezyonlar aktif ya da inaktif durumda olabilmektedir (Kasap, 2018).

MS'in meydana gelme sebebi ise halen bilinmemektedir. Fakat genetik olarak yatkın bireylerde aşağıda belirtilen çeşitli çevresel risk faktörlerinin MS'in oluşma sebepleri arasında olduğu gösterilmektedir (Rensel ve Gray, 2016a):

- *Ultra viyole radyasyonu ve doğum mevsimi:* Güneş ışığının ultra viyole radyasyonuna maruz kalınması ile ilgili bir durumdur. Örneğin kuzey yarım kürede Nisan ayında doğanların MS gelişim riskinin, Ekim ayında doğanlara göre önemli oranda yüksek olduğu görülmektedir.
- *D vitamini düzeyleri:* Düzenli olarak D vitamini takviyesi alanların MS'e yakalanma riskinin düşük olduğu gözlenmektedir. Eğer MS hastalığı gelişirse ilerlemenin yavaş seyrettiği gözlenmektedir.
- *Epstein-Barr virüsü:* Tükürük yoluyla geçen bir DNA virüsüdür. MS gelişim riski ile Epstein-Barr virüsü arasında bir ilişki olduğu görülmektedir.
- *Sigara içmek:* Sigara içenlerin hiç sigara içmeyenlere göre MS olma riski daha yüksektir. Erkek içicilerin kadınlara göre hastalığa yakalanma riskinin oldukça yüksek olduğu gözlenmiştir.
- *Göç etmek:* Bir bireyin MS hastalığı görülme oranının yüksek olduğu bölgeden düşük olduğu bölgeye göç etmesi, yaş ve yetişkinlik düzeyi gibi durumların MS ile oldukça ilgili olduğu gözlenmiştir. Bu gözlem çevresel faktörlerin MS riskine katkıda bulunduğunun bir göstergesi sayılmaktadır.

MS hastalarında SSS tahribatlarına bağlı olarak farklı sıklıklarda ortaya çıkabilecek belirtiler bulunmaktadır. Belirtiler atak ya da remisyon şeklinde görülebilir. Ayrıca belirtilerin süreleri, çok sık yaşanması ya da oldukça seyrek nüksetmesi gibi farklılıklar gösterebilir. MS belirtileri şöyle sıralanabilir (Ünal ve ark., 2018; Society, 2019):

- *Ekstremitelerde güçsüzlük:* Üst ve alt uzuvların kaslarında yaşanan güçsüzlük belirtisidir. Kasları uyaran sinirlerin tahribatı kaynaklı da olabilmektedir. Oldukça sık görülen bir belirtidir.
- *Diplopi, görme bulanıklığı:* Ağrılıda seyredebilen, çift görme ve görme bulanıklığı problemleridir. Sık görülen belirtiler arasındadır.
- *Parestezi:* Yüzde, vücutta ya da uzuvlarda meydana gelen karıncalanma, uyuşma ya da iğnelenme hissidir.
- *Mesane problemleri:* Sık karşılaşılan belirtiler arasındadır. İdrar yolu enfeksiyon riski bulunmaktadır. Kullanılacak ilaçlar sayesinde üstesinden gelinebilir bir problem olarak görülmektedir.
- *Yorgunluk:* MS hastalarının çoğunluğunda görülmektedir. Evde ya da işteki çalışma temposunu önemli ölçüde etkilemektedir. En yaygın belirtilerden biridir.
- *Ataksi:* Hareketlerdeki koordinasyon kaybı ve yetersiz gövde kontrolü ile kendini gösteren hareket bozukluğu belirtisidir.
- *Depresyon:* MS'lilerde en riskli depresyon çeşidi olan klinik depresyon sıkça rastlanılan belirtiler arasındadır. Depresyon, benzer hastalıklara göre MS'li hastalarda daha yaygın görülmektedir.
- *Vertigo:* Denge problemi ile beraber gelen belirtide MS'liler kendilerinin veya etraflarının döndüğüne dair hislere sahip olabilirler.
- *İşitme kaybı:* Daha az yaygın belirtiler arasındadır.
- *Dizartri:* Konuşma bozukluğudur. Daha az sıklıkta karşılaşılan bir belirtidir. Genellikle hastalığın ileri evrelerinde görülmektedir.

3.1.1. Multipl Skleroz hastalığının teşhisi

Multipl Skleroz hastalığı başlığında anlatılan belirtilerden bir ya da birkaçı ile hekime başvuran hastalar için bazı tetkikler istenmektedir. Bu tetkikler beyin veya

omuriliğe ait manyetik rezonans görüntüleme (MRG), zarar görmüş sinirlerdeki miyelin kılıfların varlığını tespit etmek için ileti hızı ölçme tekniği olarak kullanılan uyarılmış yanıtlar ve Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) içindeki oligoklonal band (OKB) incelemesi olabilir (Alışar, 2019).

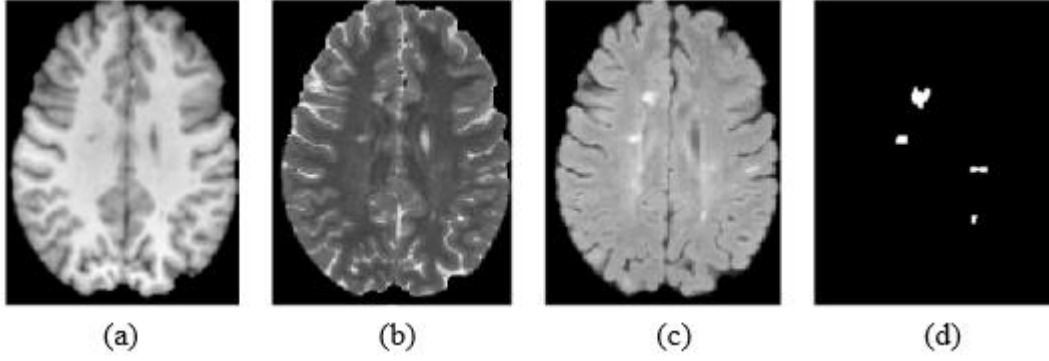
Bir sınıflandırma sistemi olan McDonald kriterleri hastalığın tanısının daha erken konularak gerekli tedavilerin başlanabilmesini sağlayan klinik ve laboratuvar unsurları içermektedir (Murray, 2006). Amerika Ulusal MS Derneği, Profesör W. Ian McDonald başkanlığında toplanarak tanı kriterlerini revize etmektedir. 2017 yılına ait güncel McDonald kriterleri Çizelge 3.1’de belirtilmiştir.

Çizelge 3.2. MS tanısında kullanılan 2017 yılına ait McDonald kriterleri (Thompson ve ark., 2018; Ünal ve ark., 2018)

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥ 2 atak	≥ 2	Yok
≥ 2 atak	1+ öyküde başka bir alandaki lezyona ait atak	Yok
≥ 2 atak	1	SSS’de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ile mekânda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥ 2	Ek bir klinik atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS’de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ile mekânda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2’si - MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥ 1 lezyon - Spinal kordda ≥ 2 lezyon - BOS-spesifik OKB varlığı

McDonald tanı kriterleri ile MS’de tanı için MRG tetkikinin etkisi arttırılmıştır. 2017 yılındaki revize kriterleri ile hastalara mutlaka beyin ve/veya omurilik MRG çekilmesi önerilmiştir.

Çalışmalar MRG tetkikinin MS’in karakterize edilmesinde kullanılan en hassas paraklinik araç olduğunu göstermektedir (Trip ve Miller, 2005; Ge, 2006; Wattjes ve ark., 2015; Auger ve Rovira, 2020; Meftahi ve ark., 2020; Haacke ve ark., 2022). MRG sayesinde hastalığın erken teşhisi, hastalığın ilerleyişinin öngörülmesi, klinik çalışmalarda tedavi yanıtının izlenmesi mümkündür (Auger ve Rovira, 2020). Şekil 3.2’de farklı MRG çekim teknikleri üzerinde MS lezyonlarının görünümü gösterilmiştir.

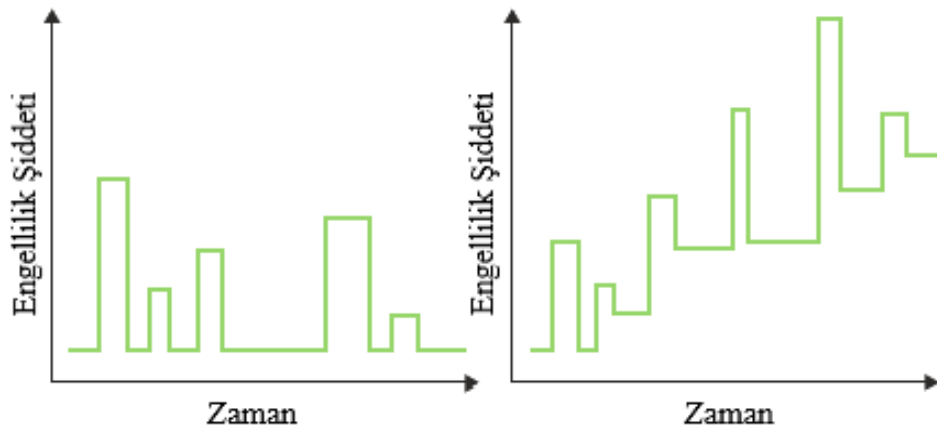


Şekil 3.2. Farklı MRG çekim teknikleri üzerinde MS lezyonları, (a) T1 ağırlıklı, (b) T2 ağırlıklı, (c) Sıvı Zayıflatılmış İnverson İyileşmesi (FLAIR), (d) lezyon maskesi (Mechrez ve ark., 2016)

3.1.2. Multipl Skleroz hastalığının klinik seyri

MS'in klinik seyrinde alt tipleri şu şekilde özetlenebilir (Rensel ve Gray, 2016b):

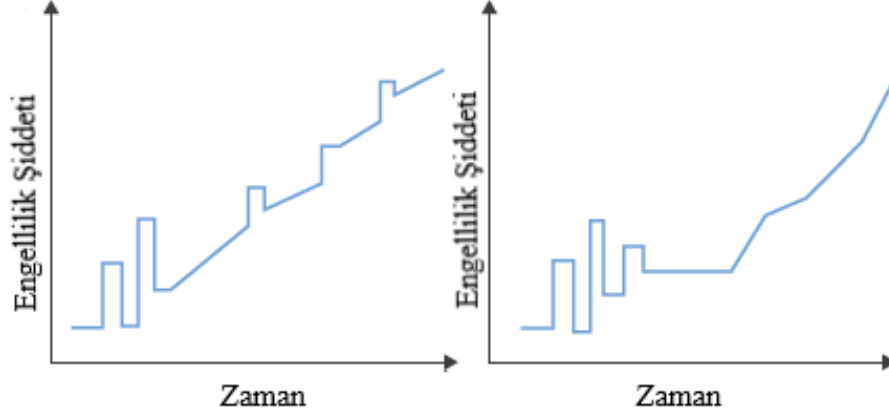
1) Atak ve İyileşme Gösteren Tip: MS'in en sık görülen formlarından biridir. Akut nörolojik atakları ile karakterize edilmektedir. Hastalığın erken döneminde ataktan sonra kısmen ya da tamamen iyileşme gerçekleşmektedir. Atak ve iyileşme gösteren MS tipi engellilik şiddetinin zamana bağlı grafiği Şekil 3.3 ile gösterilmiştir.



Şekil 3.3. Atak ve iyileşme gösteren MS tipinin engellilik şiddeti üzerinde etkisi (Rensel ve Gray, 2016b)

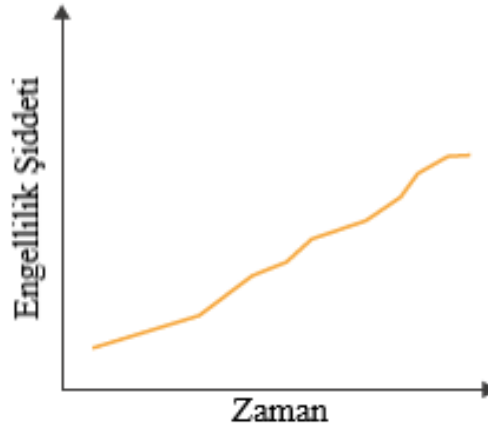
2) İkincil İlerleyici Tip: Atak ve iyileşme gösteren MS tipi ile başlayan hastalığın ilerlemesi ile ikincil ilerleyici MS tipi görülmektedir. İkincil ilerleyici MS tipinde nöroaksonal kayıp sebebiyle hastalığın bu tipinin ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hastalığın ileri yaşlarda başlamış olması, ilk ve ikinci atakların sık

aralıkla görülmesi, yüksek ve artan MS lezyon yükünün bulunması ikincil ilerleyici MS tipine dönüşüm için olası risk faktörleri arasında gösterilmektedir. İkincil ilerleyici MS tipi engellilik şiddetinin zamana bağlı grafiği Şekil 3.4 ile gösterilmiştir.



Şekil 3.4. İkincil ilerleyici MS tipinin engellilik şiddeti üzerinde etkisi (Rensel ve Gray, 2016b)

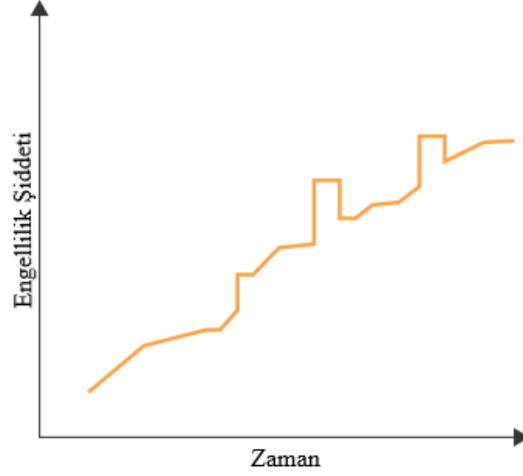
3) Birincil İlerleyici Tip: MS'li hastaların yaklaşık %10-15'inde görülen bir tiptir. Kendini ataklardan ziyade, fonksiyonel kayıpların kademeli olarak ilerlemesi ile göstermektedir. Birincil ilerleyici MS tipi, atak ve iyileşme gösteren MS tipine göre daha geç başlangıç yaşına sahiptir. Birincil ilerleyici MS tipi engellilik şiddetinin zamana bağlı grafiği Şekil 3.5 ile gösterilmiştir.



Şekil 3.5. Birincil ilerleyici MS tipinin engellilik şiddeti üzerinde etkisi (Rensel ve Gray, 2016b)

4) İlerleyici Atak Gösteren Tip: Bu tip hastalarda fonksiyonel kayıpların seyri devam ederken tekrarlayan ataklar öyküsü bulunmayabilir. Diğer yandan bazı hastalarda akut MS lezyonları görülebilir. Bu sebeple birincil ve ikincil ilerleyici MS

tipinden ayırt edilmelidir. İlerleyici atak gösteren MS tipi engellilik şiddetinin zamana bağlı grafiği Şekil 3.6 ile gösterilmiştir.



Şekil 3.6. İlerleyici atak gösteren MS tipinin engellilik şiddeti üzerindeki etkisi (Rensel ve Gray, 2016b)

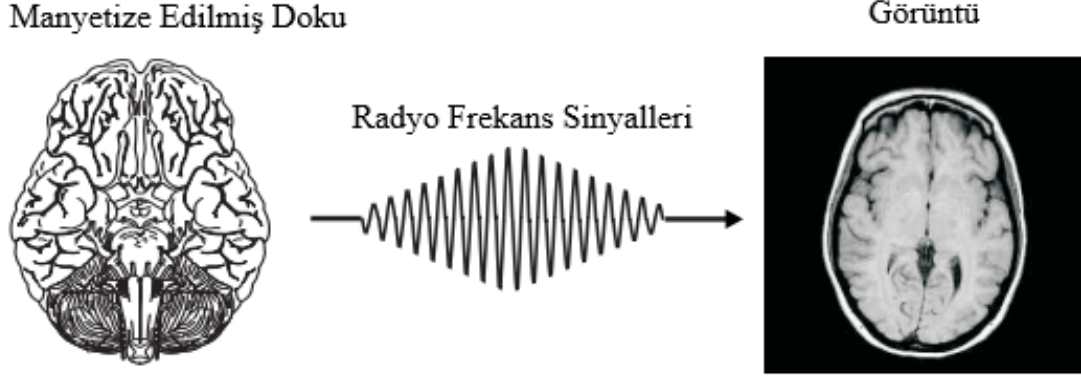
MS’de prognoz ve tedavi sürecini yönetebilmek oldukça önemlidir. MS’in klinik alt tiplerinin tanımlanması bu süreçlerin yönlendirilmesini sağlamaktadır. Hastaları tedavi yöntemlerinin muhtemel yan etkilerinden korumak adına hastaya özgü analiz gerçekleştirilmelidir.

3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) 1970’lerden beri insan vücudunun anatomisini, hastalık ya da anormalliklerin varlığı, ya da farklı biyolojik işlevleri ayrıntılı bir şekilde görselleştirmek için manyetik alan ve radyo frekansı sinyallerini kullanan tıbbi bir görüntüleme işlemidir (Sprawls, 2000). Nöroloji ve beyin cerrahisinde en sık tercih edilen nörogörüntüleme tekniğidir.

İnsan vücudunda düzensiz yönelimde bulunan protonlar (hidrojenler) bulunmaktadır. MRG görüntüsü almak için MRG tarayıcısı içinden geçilirken bu serbest protonlar tarayıcının manyetik alanına hizalanırlar. Daha sonra MRG tarayıcısı bir kalp atışı gibi bir dizi radyo frekans darbeleri göndererek protonların rezonans yaratmasıyla hepsinin aynı fazda dönmesini sağlar. MRG’de görüntünün oluşması bu protonların gevşedikçe MRG tarayıcısı tarafından algılanan radyo frekans sinyalleri yaymasıyla gerçekleşmektedir (Lloyd-Jones, 2017). MRG tarayıcısının manyetize ettiği

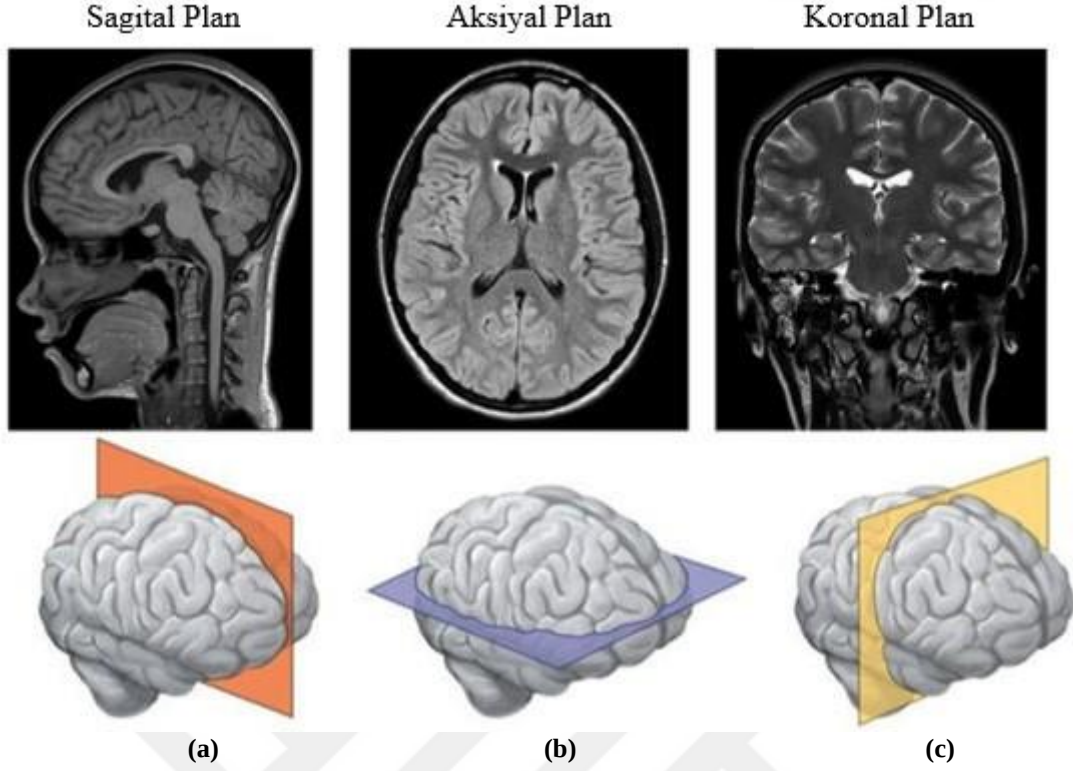
dokunun radyo frekans sinyalleri ile görüntüye dönüştürülmesi Şekil 3.7’de resmedilmektedir.



Şekil 3.7. MRG’de görüntünün oluşması (Sprawls, 2000)

Dijital görüntülerin elde edilmesi güçlü bilgisayarların gelen sinyalleri yükselterek görüntülere çevirmesiyle gerçekleşmektedir. Farklı düzlemlerde elde edilen bir dizi görüntü sırası ise radyo frekansı darbelerin zamanlamasını değiştirerek mümkündür. Böylelikle hastalık veya anormalliklerin tespiti, elde edilen bir dizi görüntünün analiz edilmesiyle sağlanır (Abrahams, 2016).

Geleneksel olarak MRG ile görüntü dizilerinin analizi üç farklı plan üzerinden yapılabilmektedir: Sagittal plan, Aksiyal plan ve Koronal plan. Şekil 3.8 (a) Sagittal plan üzerinden MRG taraması sonucu elde edilen beyin MRG verisidir. Sagittal plan üzerinden tarama yapılırken vücut sağ ve sol bölümlere ayrılır. Şekil 3.8 (b) Aksiyal plan üzerinden MRG taraması sonucu elde edilen beyin MRG verisidir. Aksiyal plan ile tarama yapılırken vücut baştan ayağa şeklinde tanımlanan yukarıdan aşağıya doğru birbirinden ayrılmaktadır. Şekil 3.8 (c) ise Koronal plan üzerinden MRG taraması sonucu elde edilen beyin MRG verisidir. Koronal plana göre tarama yapılırken vücut ön ve arka olarak bölümlere ayrılacak şekilde taranmaktadır (Prince ve Links, 2006).

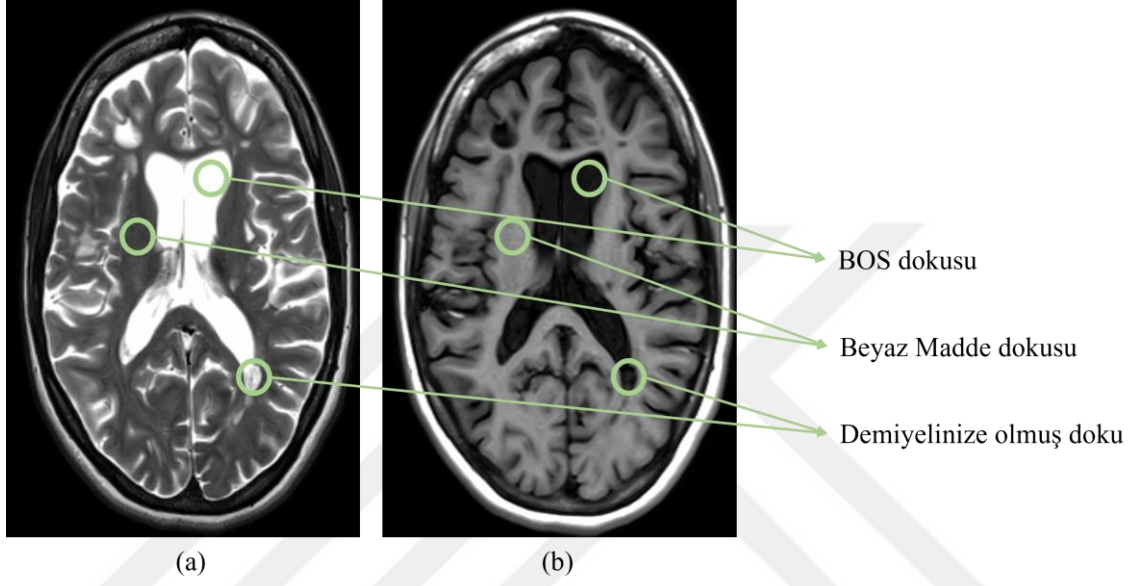


Şekil 3.8. Farklı planlar üzerinden MRG beyin taramaları, (a) sagittal plan, (b) aksiyal plan, (c) koronal plan (Dandino ve Serai, 2016)

MRG tarayıcıları tarafından görüntü oluşturulurken bir dizi radyo frekans darbeleri gönderilerek protonların rezonans yaratması sağlanmakta, ardından gevşemesiyle ortaya çıkan radyo frekans sinyalleri görüntüleme için kullanılmaktadır. Manyetizasyon sonrası gevşeme süresi ise kontrast oluşturmak yani normal ve patolojik dokuların ayırt edilebilmesi için kullanılan bir farklılıktır. Bu durumda MRG’de görüntü oluşumu kontrast dokuların proton yoğunluğu ve gevşeme süreleriyle ilişkilidir (Sprawls, 2000).

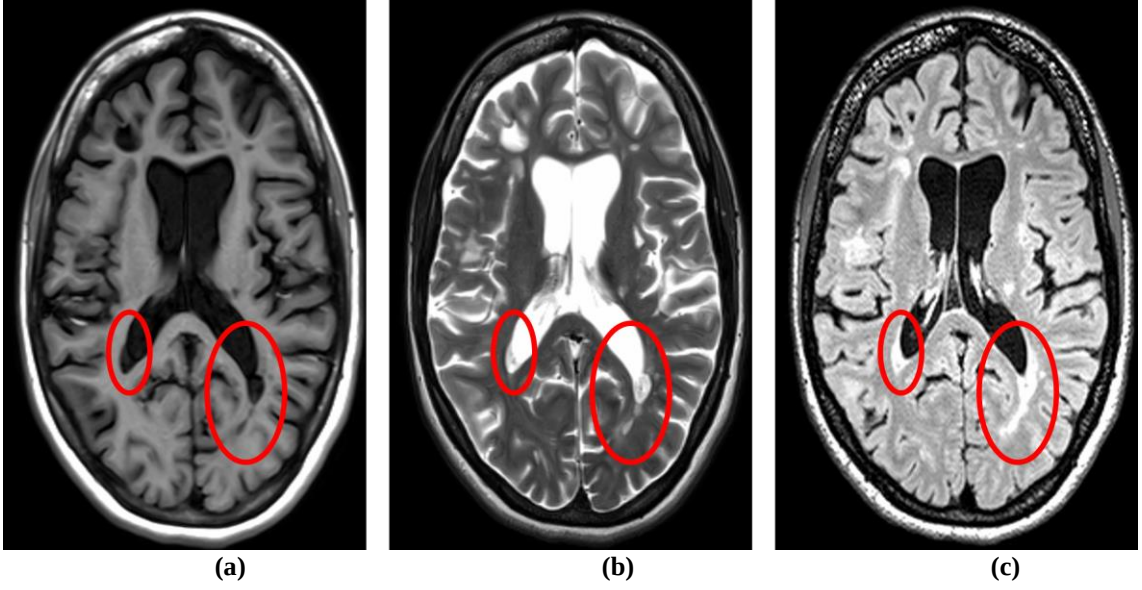
Kontrastlı görüntüler doku karakteristiklerine göre üç farklı şekilde elde edilebilir: Proton ağırlıklı, T1 ağırlıklı ve T2 ağırlıklı görüntüler. Görüntülenecek dokular yoğun proton içeriğine sahip ise manyetizasyon sonrasında yoğun radyo frekans sinyalleri üreterek parlak bir görünüme sahip olmaktadır. Bu kontrasta sahip görüntülere proton ağırlıklı görüntüler denilmektedir. Yeterince mıknatıslanmayan dokular görüntüde görünmezler. MRG’de aynı kesite uygulanan ardışık darbe dizileri arasındaki süre Tekrar Süresi (TS) olarak adlandırılmaktadır. Radyo frekans darbesinin üretilmesi ile yankı sinyalinin alınması arasındaki süre ise Yankı Süresi (YS) olarak adlandırılmaktadır (Preston ve Shapiro, 2009). T1 ağırlıklı görüntüler kısa TS ve YS süreleri ile elde edilirler. Diğer taraftan T2 ağırlıklı görüntüler ise uzun TS ve YS

süreleri ile elde edilirler. BOS dokusu T1 ağırlıklı görüntülerde karanlık, T2 ağırlıklı görüntülerde parlak görünmektedir. Beyaz madde dokusu T1 ağırlıklı görüntülerde aydınlık, T2 ağırlıklı görüntülerde ise karanlık görünmektedir. Demiyelinizasyon yönünden bakıldığında ise T1 ağırlıklı görüntülerde bu dokular karanlık görünürken, T2 ağırlıklı görüntülerde parlak görünmektedir. Şekil 3.9’da T2 ve T1 ağırlıklı görüntülerin özellikleri yer almaktadır.



Şekil 3.9. LÜTM veri setinden alınan bir MRG kesiti, (a) T1 ağırlıklı, (b) T2 ağırlıklı

MRG’de BOS sinyali ile birlikte kan akışının etkilerinin bastırılmasıyla geleneksel T2 ağırlıklı görüntülere kıyasla MS lezyonlarının iyileştirildiği görüntü ise Sıvı Zayıflatılmış İnversiyon İyileşmesi (FLAIR) MRG taramalarıdır. FLAIR taramaları T2 ağırlıklı görüntülere benzer olmakla birlikte çok daha uzun TS ve YS süreleriyle elde edildiği için BOS dokusunu daha koyu, anormallikleri daha parlak göstermektedir. Patolojiye oldukça duyarlı bir sekanstır. FLAIR taramaları MS’in teşhisinde en ayırıcı biyobelirteç olan MS lezyonlarının en iyi ayırt edilebildiği MRG sekansı olarak kullanılmaktadır (Keçeli ve ark., 2017). T1 ağırlıklı, T2 ağırlıklı ve FLAIR sekanslarına ait MRG görüntüleri Şekil 3.10’da gösterilmiştir. Kırmızı ile işaretlenmiş bölgeler MS lezyonu etiketidir.



Şekil 3.10. LÜTM veri setinden alınan bir MRG kesiti, (a) T1 ağırlıklı, (b) T2 ağırlıklı, (c) FLAIR

3.3. Makine Öğrenmesi

Makine Öğrenmesi (MÖ) yapay zekanın bir alt dalıdır. Belirli bir görevi yerine getirmek için veri kümesine ait örüntülerin ilişkilerini tanımlayarak öğrenme yapabileceği, karar alıp yeni bir veri için tahminde bulunabileceği bir sistem bütünüdür (Pirim, 2006). MÖ, büyük ve heterojen veri kümelerinden anlamlı bilgiyi bulma, analiz etme ve tahmin yapma aşamalarında devreye girmektedir. Bu görev işleyiş sürecinde öğrenme aşaması, deneyimlerden öğrenerek geleceğe yönelik tahminlerin çıkarılması şeklindedir. Amaç girdi verilerinden yararlı çıktılar üretmek için eğitilebilecek matematiksel modeller oluşturmaktır. Model oluşturma'nın temel amacı ise öğrendikleri uzmanlıklarını genelleştirmek ve yeni, ilk kez görülen veriler için tahminler oluşturmaktır (Lundervold ve Lundervold, 2019).

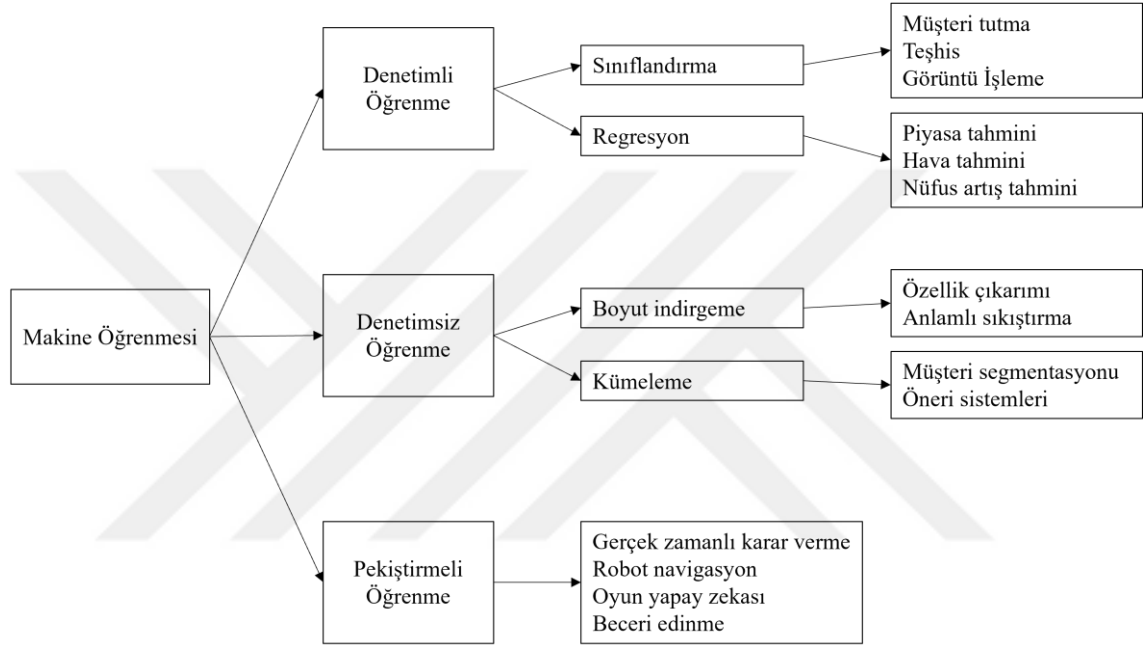
Makine öğrenmesi yöntemleri öğrenme stratejilerine göre üç grupta incelenmektedir: denetimli öğrenme, denetimsiz öğrenme ve pekiştirmeli öğrenme (Atalay ve Çelik, 2017).

- **Denetimli öğrenme** stratejisine göre giriş verileri ve çıkış verileri arasındaki ilişki analiz edilmektedir. Bir modelin girdi verilerinden oluşan vektörlerin hedefteki çıktıyı doğru şekilde verebilmesi için eğitilmesi amaçlanır. Yeni girdi verisi için en yakın çıkış bilgisi üretilmektedir.
- **Denetimsiz öğrenme**, çıktı bilgileri bilinmeden sadece girdi verilerinin aralarındaki ilişkisini keşfetmeye çalışan öğrenme modelidir. Birbiri ile ortak

özellikleri olan giriş verileri kümelenmekte, yeni gelen bir veri kendisine en yakın ilişkili kümeye dahil edilmektedir.

- **Pekiştirmeli öğrenmede** ise giriş verisi hedefteki çıktı bilgisine ulaşmak için ödül ve ceza olarak isimlendirilen değerlendirme kriterini kullanmaktadır.

Makine öğrenmesi uygulama alanlarına dair örnekler Şekil 3.11’de gösterilmiştir.



Şekil 3.11. Makine öğrenmesi uygulama alanı örnekleri (Sarıbacak, 2021)

Tez kapsamında k-En Yakın Komşu, Karar Ağaçları, Naive Bayes, Rastgele Orman, Destek Vektör Makineler ve Lojistik Regresyon sınıflayıcıları geleneksel makine öğrenmesi algoritmaları olarak kullanılmıştır.

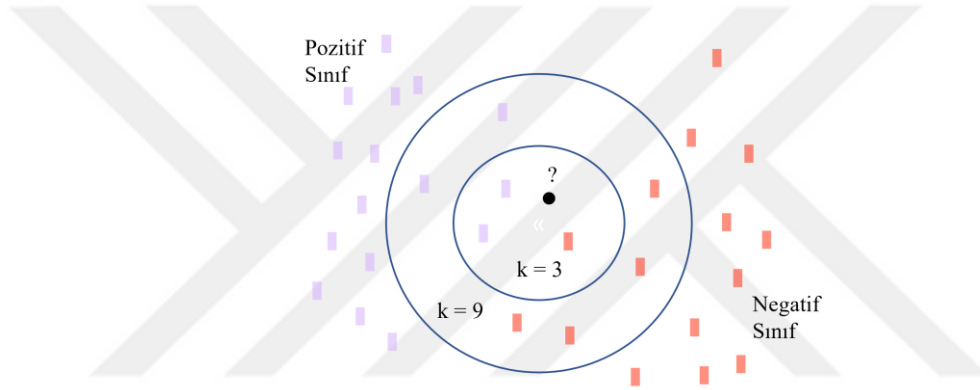
3.3.1. K-en yakın komşu

k-En Yakın Komşu (k-EYK) algoritması sınıflandırmada basit ve kolay gerçekleştirilebilir özelliğinden dolayı yaygın kullanılan denetimsiz öğrenme modeliyle öğrenen bir geleneksel makine öğrenmesi algoritmasıdır. Bir veri sınıflandırılırken her bir örnek ile olan uzaklıkları hesaplanmaktadır. Daha sonra k değeri kadar en yakın komşusundan hangi sınıfa ait örnek daha fazla ise veri o sınıfa dahil edilmektedir (Han ve ark., 2012a). Sürekli değişkene sahip problemler için yakınlık/uzaklık metriği olarak

Öklit, Minkowski, Manhattan mesafeleri kullanılmaktadır. Tez çalışmasında sürekli değişkenler için en sık kullanılan uzaklık metriği olan Öklit mesafesi kullanılmıştır. N boyutlu iki örnek arasındaki Öklit mesafesi Eşitlik 3.1 ile hesaplanmaktadır.

$$d(x,y) = \sqrt{\sum_{i=1}^N (x_i - y_i)^2} \quad (3.1)$$

k-EYK algoritmasının k değerine bağlı olarak yeni bir veriyi sınıflandırma işleyişi Şekil 3.12’de verilmiştir.



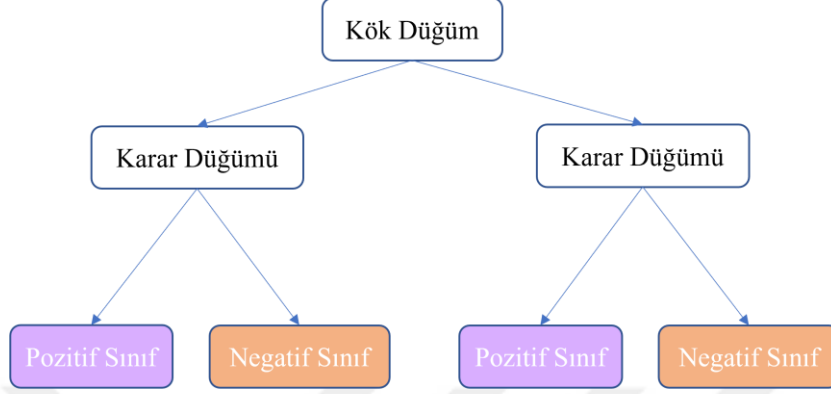
Şekil 3.12. k-EYK algoritmasının k değerine bağlı sınıflandırma süreci

Şekil 3.12’ye göre k-EYK algoritmasında k değeri 3 olarak ayarlanırsa yeni veri (siyah nokta) Pozitif sınıfa ait olacak şekilde sınıflandırılacaktır. Eğer k değeri 9 olarak ayarlanırsa, yeni veri Negatif sınıfa ait olacak şekilde sınıflandırılacaktır.

3.3.2. Karar ağaçları

Karar Ağaçları (KA) ağaç ve dallanma yapılarıyla oluşan denetimli öğrenme modeliyle öğrenen bir geleneksel makine öğrenmesi algoritmasıdır. Bir kök düğümü ile başlayan KA yapısı yaprak düğümler aracılığıyla dallanmaktadır. KA algoritmaları basit kurallar çerçevesinde oluşturularak, istatistiksel bir olasılık göstermektedirler. Sınıf etiketlerinin bilinmediği bir X örnek grubunda bulunan öznelilikler kök düğümünden başlayarak test edilirler. Test sonucuna göre alt düğümler boyunca ilerleyerek nihai sınıflandırma sonucuna ulaşırlar (Nisbet ve ark., 2018).

KA algoritması parametre ayarı ve uzmanlık gerektirmediği, istatistiksel ve keşifsel bir yöntem olduğu için tercih edilen bir geleneksel makine öğrenmesi algoritmasıdır. KA işleyişine ait görsel gösterim Şekil 3.13'te gösterilmiştir.



Şekil 3.13. Karar ağaçları algoritması işleyişi

Tez çalışmasında karar ağaçlarının oluşturulması için kullanılan algoritma adımları aşağıda listelenmiştir:

Adım 1: Her bir özneliğe ait bilgi kazancı hesaplanır.

Adım 2: Bilgi kazancı en büyük olan öznelik kök düğüm olarak belirlenir.

Adım 3: Kök düğüm olarak belirlenen özneliğe göre veri seti bölümlenir.

Adım 4: Veri setini bölecek öznelik kalmayıncaya kadar Adım 1-3 arası işlemler özyinelemeli olarak devam eder.

Algoritma adımlarında yer alan bilgi kazancı özneliğinin ne kadar bilgi içerdiğini ifade etmektedir. Bilgi kazancı hesabı için önce veri setinin entropi ölçümü yapılmaktadır. Entropi hesabı Eşitlik 3.2 ile verilmiştir.

$$\text{Entropi} = - \sum_{i=1}^N P_i \log_2 P_i \quad (3.2)$$

Eşitlik 3.2’de bulunan N toplam sınıf sayısını, P_i ifadesi her sınıfın gerçekleşme olasılığını ifade etmektedir. Veri setinin entropi değeri bulunduğundan sonra her bir özneliğinin bilgi kazancı hesaplanmaktadır. Bilgi kazancına ait hesaplama Eşitlik 3.3 ile verilmiştir.

$$\text{Bilgi Kazancı}(A) = \text{Entropi}(S) - \text{Entropi}(A) \quad (3.3)$$

Eşitlik 3.3'te bulunan S veri setini, A ise bir özniteliği temsil etmektedir. Veri setinde bulunan A özniteliğine ait Bilgi Kazancı değeri hesaplanmaktadır. En büyük değere sahip öznitelik kök düğüm olarak belirlenmektedir.

3.3.3. Naive bayes

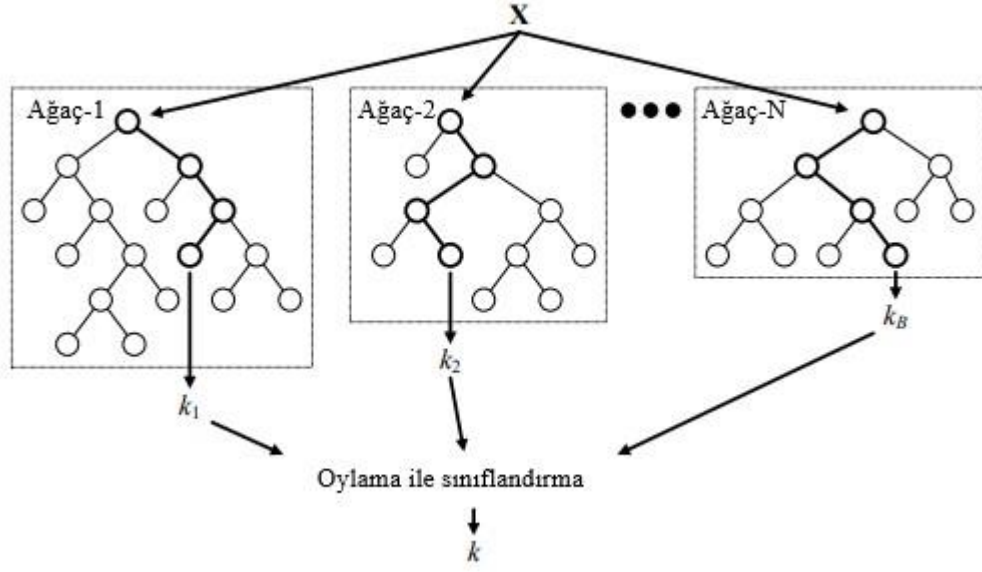
Naive Bayes (NB) sınıflayıcısı olasılıksal teoremi kullanarak sınıflandırma yapan bir geleneksel makine öğrenmesi algoritmasıdır. NB sınıflayıcısında hedef özniteliğin sınıflara ait olma olasılığı bulunmaktadır. N tane özniteliğe sahip bir X vektörünün hangi C_m sınıfına ait olduğuna bulabilmek için $P(C_m|X)$ olasılıksal değeri hesaplanır (Han ve ark., 2012b). Bu değer Eşitlik 3.4'te yer aldığı şekilde hesaplanmaktadır.

$$P(C_m|X) = \frac{P(X|C_m) \times P(C_m)}{P(X)} \quad (3.4)$$

Eşitlik 3.4'te yer alan $P(X|C_m)$ ifadesi C_m sınıfına ait bir örneğin X vektöründen olma olasılığını ifade etmektedir. $P(C_m)$ ifadesi C_m sınıfındaki eleman sayısının tüm eleman sayısına oranıdır. $P(X)$ ifadesi herhangi bir örneğin X vektöründe olma olasılığıdır. NB algoritmasında X vektörünün sınıfı, en yüksek $P(C_m|X)$ olasılığına sahip C_m sınıfı olarak seçilmektedir.

3.3.4. Rastgele orman

Rastgele Orman (RO) algoritması birden fazla ağaç yapısı kullanan, uygulaması basit ve esnek olan, denetimli öğrenme modeliyle öğrenen bir geleneksel makine öğrenmesi algoritmasıdır. RO algoritmasında N adet karar ağacı bulunmaktadır. Her bir karar ağacı rastgele bir özniteliği seçerek kendi içinde kurallar çerçevesinde seçtiği özniteliğin bölünmeyi belirlemesi ile oluşturulmaktadır. Yeni bir örneğin sınıfı ise her karar ağacından alınan oylar arasından en yüksek değere ulaşan sınıf olmaktadır (Breiman, 2001). RO algoritmasına dair işleyiş Şekil 3.14'te gösterilmiştir.



Şekil 3.14. Rastgele Orman algoritması işleyişi (Verikas ve ark., 2016)

RO algoritması esnek yapısı, hiper parametre ayarı yapmadan kullanılabilen basitlik ve yüksek sınıflandırma başarıları sebebiyle yaygın kullanımı olan bir geleneksel makine öğrenmesi algoritmasıdır.

3.3.5. Destek vektör makineleri

Destek Vektör Makineleri (DVM) veriyi iki ya da daha fazla sınıfı ayırmak için en uygun fonksiyonun tahminini denetimli öğrenme modelini kullanarak yapan bir geleneksel makine öğrenmesi algoritmasıdır. DVM’de sınıflandırma işleminde iki gruba en iyi şekilde ayıracak bir düzlem belirlenir. Daha sonra her iki gruba en yakın destek vektörleri belirlenir. DVM’de grupları birbirinden ayıracak en uygun düzlemin seçilmesi amaçlanmaktadır. Seçilecek düzlemin destek vektörlerine maksimum uzaklıkta olması hedeflenmektedir (Karakoyun ve Hacibeyoğlu, 2014).

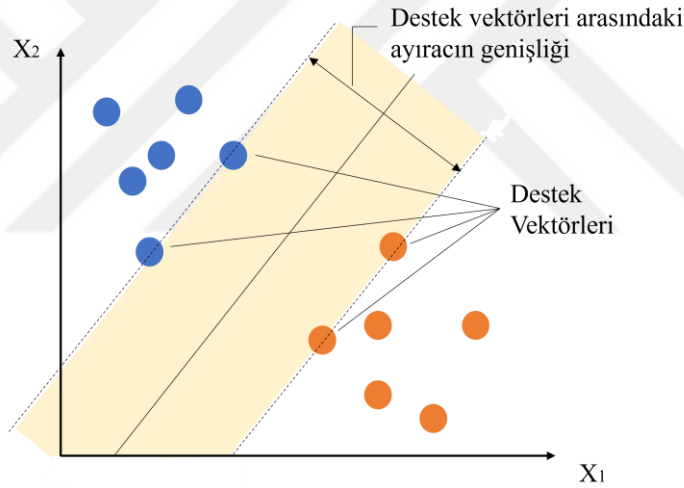
(x_i, y_i) etiketli veri tiplerinde n veri sayısı olmak üzere $i=1,2,...,n$ ve $y_i \in \{-1, +1\}$ olmak üzere iki sınıflı bir veri seti olduğu varsayıldığında, sınıfları ayıracak hiper düzlemi bulan denklem Eşitlik 3.5 ile verilmiştir.

$$w \times x_i + b = 0 \quad (3.5)$$

Eşitlik 3.5'e göre w ağırlık vektörünü, b ise Bias sabitini ifade etmektedir. Belirtilen eşitliğe göre hiper düzlem bulunduktan sonra iki sınıflı $y_i \in \{-1, +1\}$ sınıflarına ait veriler ayrılırken Eşitlik 3.6 denklemi kullanılmaktadır.

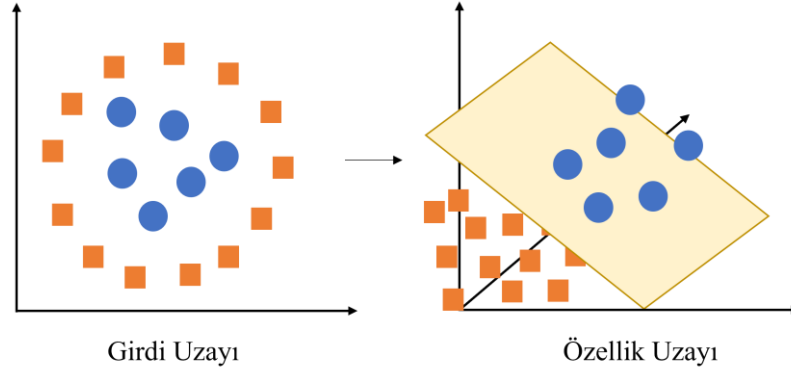
$$\begin{aligned} \text{Eğer } w \times x_i + b &\geq +1 & \text{ise } y_i &= +1 \\ \text{Eğer } w \times x_i + b &\leq -1 & \text{ise } y_i &= -1 \end{aligned} \quad (3.6)$$

Eşitlik 3.6'da yer alan denklemlere göre seçilen iki hiper düzlem arasındaki ayırıcın genişliğinin maksimum yapılması hedeflenmektedir. DVM'de iki boyutlu uzayda çalışılıyorsa doğrusal olarak, üç boyutlu uzayda çalışılıyorsa düzlemsel olarak, çok boyutlu uzayda çalışılıyorsa hiper düzlemsel olarak ayırma işlemi yapılmaktadır (Güran ve ark., 2014). Şekil 3.15 ile DVM ile doğrusal olarak ayırma işlemi gösterilmektedir.



Şekil 3.15. DVM ile doğrusal ayırma

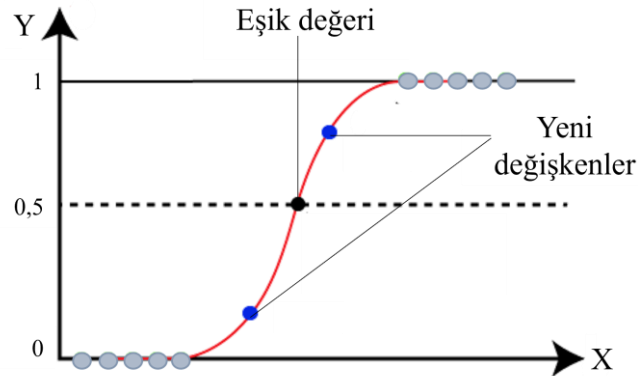
Doğrusal olarak ayrıştırılamayan bir veri kümesinde ise kullanılan çekirdek fonksiyonları sayesinde ayırma işlemi verilerin yüksek boyutlu uzaya taşınmasıyla yapılmaktadır. Şekil 3.16 ile DVM ile doğrusal olmayan grupların hiper düzleme taşınmasıyla ayrılma işlemi gösterilmektedir.



Şekil 3.16. DVM ile doğrusal olmayan ayırma

3.3.6. Lojistik regresyon

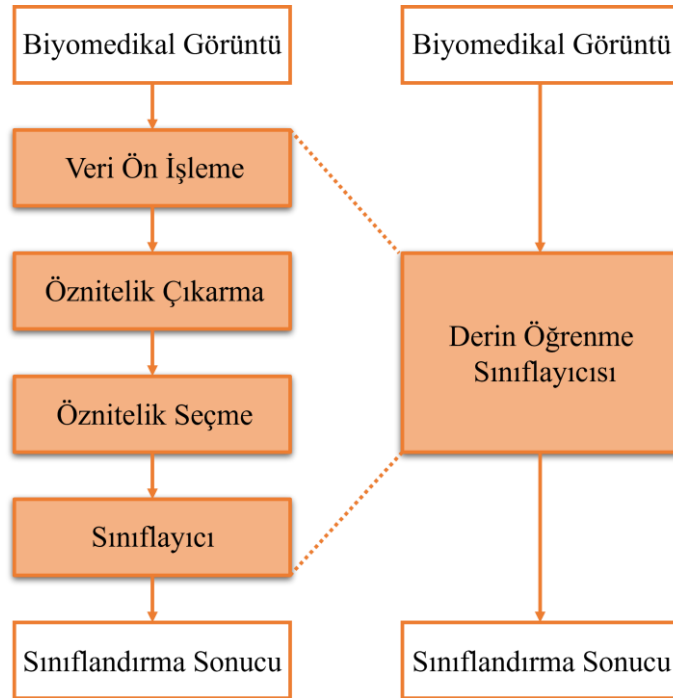
Lojistik Regresyon (LR) doğrusal sınıflandırma problemlerinde kullanılan bir veya daha fazla bağımlı ve bağımsız değişkene sahip veri setinin ilişkilerini tanımlayabilmek için kullanılan, istatistiksel olasılık tahmini yapan bir geleneksel makine öğrenmesi yöntemidir (Belyadi ve Haghighat, 2021). Kategorik bağımlı değişkenlerin sınıflandırılması yanında, bağımlı ve bağımsız değişkenlerin ilişkisini modelleyen eğri bulunmaya çalışılmaktadır. Doğrusal regresyon $(-\infty, +\infty)$ aralığında değerler ürettiğinden kategorik değişkenler için bu değerlere Logit dönüşümü uygulanmaktadır. Bu dönüşüme göre elde edilen değerler $[0,1]$ aralığına çekilmektedir. Böylelikle kategorik değişkenlerin olasılıksal tahmin değerleri ifade edilir. Daha sonra uygulanacak bir eşik değeri ile birlikte kategorik değişken bir sınıfa dahil edilmektedir. LR işleyişi Şekil 3.17 ile gösterilmiştir.



Şekil 3.17. Lojistik regresyon işleyişi

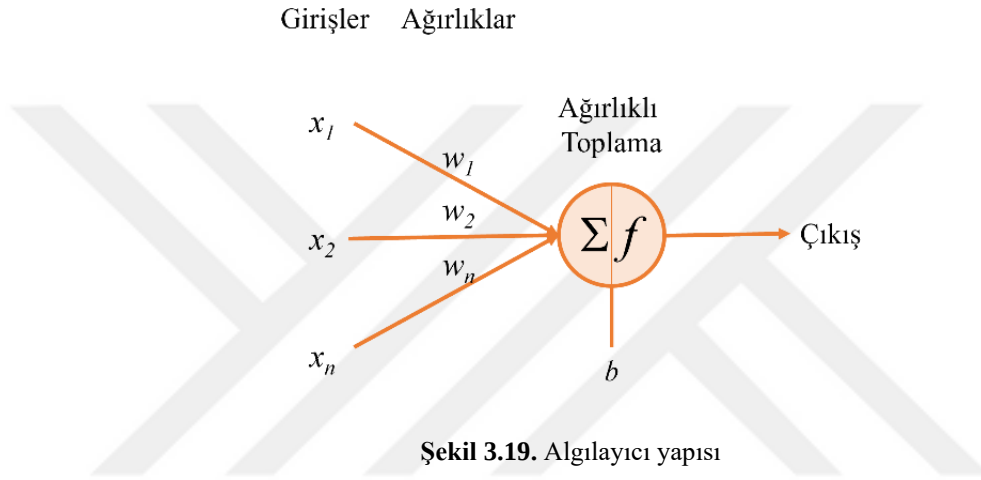
3.4. Derin Öğrenme

Biyomedikal verilerdeki karmaşık yapı ve işlevler, denekler arası değişkenliklerin tanımlamaları ve analizleri yüksek düzeyli ve olabildiğince otomatikleştirilmiş görüntü analiz yöntemlerine olan ihtiyacı arttırmıştır (Kim ve ark., 2020). Son yıllarda Derin Öğrenme karmaşık yapıdaki biyomedikal verilerden hiyerarşik ve gizli öznitelik temsillerinin ortaya çıkarılmasında kullanılan yaygın bir yöntem olmuştur (Akkus ve ark., 2017; Jyotiyana ve Kesswani, 2020). Tıbbi görüntüleme araçları içerdikleri gürültüler, ihtiyaç fazlası bilgilerin yer alması gibi sebeplerden insan uzmanların analiz yapmasını zorlaştırmaktadır. Geleneksel olarak insan uzmanlara tıbbi kararlarında destek olmak amacıyla kullanılan YZ yöntemleri tıbbi verilerin özniteliklerini kullanarak bir modelleme yapıp, yeni bir veri için geleceğe yönelik tahminde bulunmayı amaçlamaktadır. Geleneksel yöntem olarak kullanılan MÖ algoritmalarında verilerin ayırt edici özniteliklerinin çıkarılması işlemi el yapımı öznitelik çıkarma mühendisliği olarak tanımlanan insan uzmanlar tarafından yapılan bir işlemdir (Kim ve ark., 2020). Geleneksel MÖ yöntemlerinin aksine, DÖ yöntemi verilerden el yapımı öznitelik çıkarmayı ortadan kaldırıp, ham verilerin düşük seviye özniteliklerinden yüksek seviye öznitelikleri türetmektedir. Makine Öğrenmesi ve Derin Öğrenme metotlarının işleyişleri Şekil 3.18’de gösterilmiştir.



Şekil 3.18. Makine öğrenmesi ve derin öğrenme yaklaşımı süreçleri

Derin öğrenmenin tarihinin ilk yapay sinir hücresi tasarımı kurma fikri ile 1943'lere dayandığı görülmektedir. McCulloch ve Pitts sinir hücrelerinin arasındaki ilişkiyi basitleştirip matematiksel olarak formülize ederek ilk yapay sinir ağı modellemesini sunmuştur (McCulloch ve Pitts, 1943). Daha sonra sinir hücrelerinin davranışlarını sergileyen, girdileri alıp toplama ve çıkarma işlemleriyle çıktılar üreten ilk tek katmanlı sinir ağı Algılayıcı (Perceptron) ismiyle 1958 yılında Frank Rosenblatt tarafından oluşturulmuştur (Rosenblatt, 1958). Algılayıcı yapısı Şekil 3.19 ile gösterilmiştir.



Algılayıcı yapısında yer alan *Çıkış* birimi ağırlıklı toplama işleminin bir aktivasyon fonksiyonundan geçirilmesi ile üretilen ifadedir. Ağırlıklı toplama girişlerin ağırlıklarla çarpılarak toplanmasıdır. Bu işlem $\Sigma(x_1.w_1 + x_2.w_2 + \dots + x_n.w_n + b)$ olarak ifade edilir. Denkleminde yer alan b sapma değeridir. Ağırlıklı toplama ifadesi bir eşik değeri kullanan doğrusal bir f aktivasyon fonksiyonundan geçirilerek çıkış değerini üretmektedir.

1960 yılına gelindiğinde Henry J. Kelley kontrol teorisi (*sistemlerin davranışlarını ve geri besleme ile nasıl değiştiğini inceleyen mühendislik dalıdır*) temelinde sürekli geri yayılım algoritmasını modellemiştir (Kelley, 1960). 1975 yılında Kunihiro Fukushima görsel desenlerin tanınmasında kullanılmak üzere çok katmanlı “Neocognitron” isimli yapay sinir ağı modelini tanıtmıştır. El yazısının tanınması ve öğrenilmesini üzerine çalışarak bilgisayarların görsel verilerdeki örüntüyü tanınmasını sağlamıştır (Fukushima, 1975). 1986 yılında Rumelhart, Hinton ve William geri yayılım algoritması sürecini detaylı şekilde ele almıştır (Rumelhart ve ark., 1986).

1989 yılında Yann LeCun geri yayılım algoritması ve KSA ile birlikte kullanarak el yazısı tanıma ile pratikte ilk uygulamayı sunmuştur. 2009 yılına gelindiğinde Stanford Üniversitesinden Yapay Zeka Profesörü Fei-Fei Li ve ekibi internet ortamından bulunan milyonlarca veriyi etiketleme işlemi yaparak ImageNet (Deng ve ark., 2009) isimli erişime açık ve ücretsiz bir veri tabanı oluşturmuştur. Tüm bu gelişmelerle birlikte dünyada donanımsal alt yapıların güçlenmesi hızla devam etmiştir. Grafik işlemci ünitelerinin hızı önemli ölçüde arttığından büyük veriyle KSA ağlarının eğitime olanak sağlanmıştır.

2012 yılında ImageNet veri tabanının kullanıldığı yarışmada görsel örüntülerin tanınmasında AlexNet (Krizhevsky ve ark., 2012) ismiyle önerilen derin öğrenme mimarisi birinci olmuştur. Böylelikle Derin Öğrenme popüleritesini oldukça arttırmıştır. 2014 yılında ImageNet-2014 yarışmasında AlexNet'e benzeyen fakat daha derin mimarilere sahip olan farklı katman sayılarına sahip VGG mimarileri (Simonyan ve Zisserman, 2015) önerilmiştir. VGG16 (16 katmanlı) ve VGG19 (19 katmanlı) isimli derin öğrenme mimarileri daha yüksek başarı göstermeleri sebebiyle aralarında en sık kullanılan mimariler olmuştur. 2014 yılında aynı yarışmada GoogleNet (Inception) isimli bir derin öğrenme mimarisi önerilmiştir. Daha derin bir ağ yapısına sahip olan bu mimaride başlangıç (inception) modülü adını verdikleri farklı filtre boyutları kullanılarak boyut ve eğitilebilir parametre sayısını azaltma amaçlanmıştır. Ayrıca modülleri art arda konumlandırmak yerine paralel bağlantı yapısı oluşturmuştur (Szegedy ve ark., 2015). 2015 yılındaki yarışmada farklı katman sayılarında, daha derin mimariye sahip, aynı zamanda kalıntı modülü olarak adlandırılan bir yöntem ile “Artık Ağlar” anlamına gelen ResNet (Residual Network) mimarileri önerilmiştir. Bu mimari derinleşen ağlarda kaybolan gradyan sorununa çözüm olarak önerilmiştir. Kalıntı modülünde girdi görüntüsü bağlantı atlama ile birkaç bağlantı atlayarak tekrar çıktıya bağlanmaktadır (He ve ark., 2016).

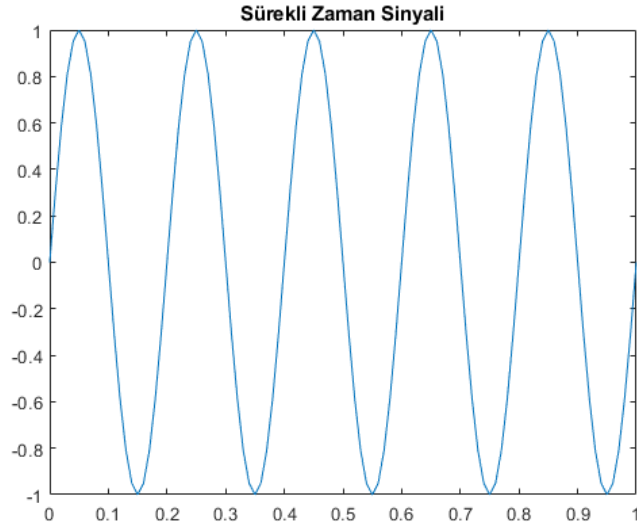
Bu tez çalışmasında MS'in teşhisinde bir KSA derin öğrenme modeli önerilmiştir. Ayrıca aynı veri seti üzerinde, ImageNet veri tabanı ile önceden eğitilmiş VGG16, VGG19, InceptionV3 (GoogleNet versiyonu), ResNet50 ve ResNet101 derin öğrenme modellerinin elde ettiği sonuçlar raporlanmıştır.

Derin Öğrenme modellerinin öğrenme sürecini tamamlayabilmesi ve yüksek doğruluk değerlerine ulaşabilmesi için veri boyutlarının oldukça yüksek ve çeşitli olması gerekmektedir. Özellikle tıbbi verilerde doğru etiketlenmiş büyük boyutlu veri kümeleri oldukça azdır. Bununla birlikte veri kümelerinin büyük boyutluluğu

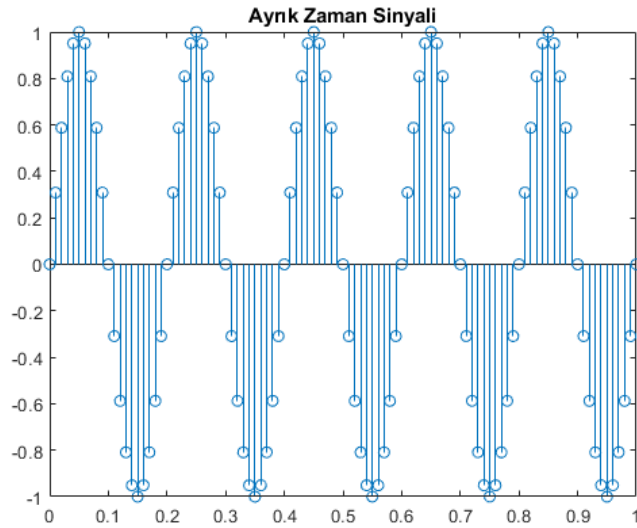
modellerin eğitimi için yüksek hesaplama maliyetleri getirmektedir. Yüksek sistem konfigürasyonları gerektiren verilerin işlenmesi için ise güçlü grafik işlemci ünitelerine ihtiyaç duyulmaktadır (Jyotiya ve Kesswani, 2020). Ayrıca içerdiği hiperparametrelerin ince ayarı DÖ modellerin performansında oldukça etkilidir. Bu sebeple modeller oluşturulurken gelişmiş optimizasyon tekniklerinin uygulanması gerekebilir. Son olarak, DÖ modellerinin gerçek dünya problemleri üzerinde gerçekleşmesi uygulama alanlarına göre analiz, doğrulama ve değerlendirme açılarından farklılıklar göstermektedir. Tüm bu durumlar DÖ modellerinin yaygın kullanımına engel olan kısıt durumları olarak varlığını sürdürmektedir.

3.5. Ayırık Dalgacık Dönüşümü

Sinyaller bilgi içeren, zaman ve boyut gibi değişkenlere bağlı olarak matematiksel fonksiyonlarla ifade edilebilen niceliklerdir (O'Shea ve ark., 2011). Sinyaller sürekli veya ayırık, analog veya dijital, gerçek veya kompleks, deterministik veya rastgele, tek veya çift, periyodik veya periyodik olmayan, enerji veya güç olarak sınıflandırılmaktadır (Hsu, 1995). Sürekli zaman sinyali sonsuz sayı kümesine sahip, zamanın sürekli bir fonksiyonudur. t bir sürekli değer ise, $s(t)$ sürekli zaman sinyali fonksiyonu olarak gösterilmektedir. Sürekli zaman sinyalleri zamanın herhangi bir anında bir değere sahiptir. Ayırık zaman sinyali ise sonlu sayı kümesine sahip ayırık bir zaman serisidir. t ayırık bir değer ise, $s(t)$ ayırık zaman sinyali fonksiyonu olarak gösterilmektedir. Örnekleme yoluyla sürekli zaman sinyalleri ayırık zaman sinyallerine dönüştürülebilir. Sürekli ve ayırık zaman sinyallerine ait görseller Şekil 3.20'de gösterilmiştir.



(a)



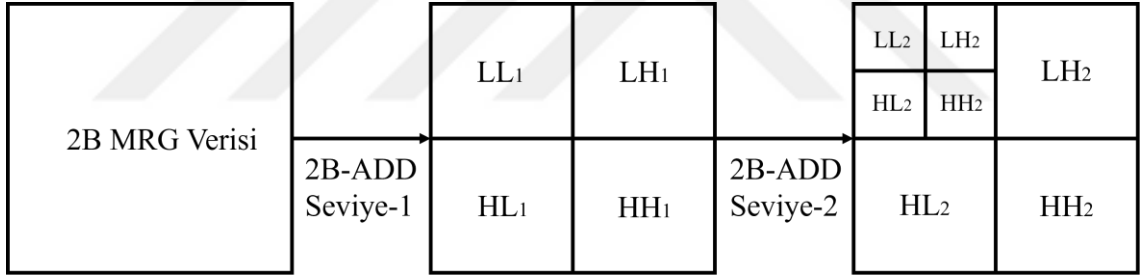
(b)

Şekil 3.20. Zaman sinyalleri, (a) sürekli zaman sinyali, (b) ayrık zaman sinyali

EEG veya EKG gibi biyomedikal sinyaller bir boyutlu sinyallere örnek olarak verilebilir. Ultrasonografi (USG) görüntüleri 2 boyutlu, Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve MRG taramaları hem 2 boyutlu hem 3 boyutlu biyomedikal sinyallere örnek olarak verilebilir (Najarian ve Splinter, 2012). Doğada sinyallerin çoğu sürekli haldedir. İçerdikleri bilgilere, sinyallerin dijital formlara dönüştürülmesiyle güçlü ve hızlı dijital algoritmalar kullanılarak erişilir. Ancak sinyallerin içerdikleri gürültüler sebebiyle temiz ve doğru bilgiye doğrudan ulaşmak zordur. Bununla birlikte sinyallerin karmaşık yapısı sebebiyle basit yapılarda temsillerinin oluşturulması veya modellenmesi sinyal işlemede bir gerekliliktir. Sinyallerin bir dizi sürekli frekanslardan oluşan temsilleri ve bu temsillerin fonksiyonlarla ifade edilmesi Dalgacık Dönüşümü olarak

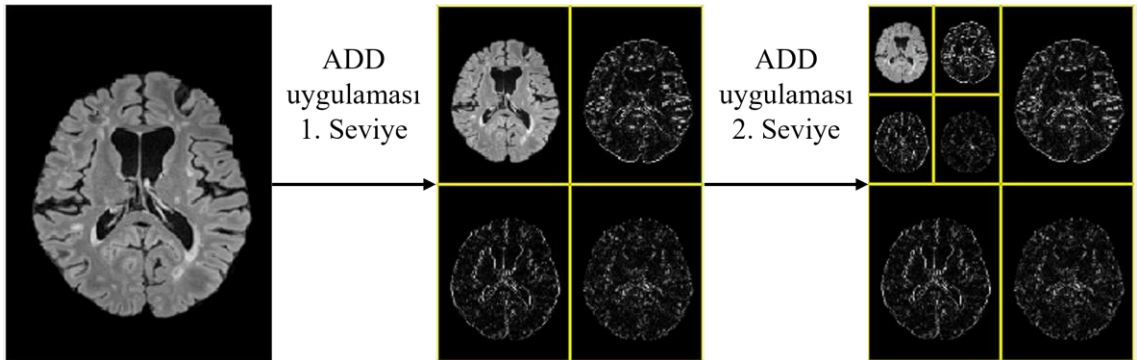
isimlendirilmektedir. Ayırık Dalgacık Dönüşümü (ADD) durağan olmayan (*sinyalin ortalama değer gibi istatistiksel özelliklerinin aynı kalmaması, zamanla değişmesidir*) sinyallerin analizinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Sundararajan, 2015).

ADD sinyallerin çoklu çözünürlük analizlerini yaparken alçak (L) ve yüksek (H) geçiren filtreleri kullanmaktadır (Mallat, 1989; Özmen ve Özşen, 2018). Sinyalin alçak geçiren filtre ile yaklaşım bileşeni, yüksek geçiren filtre ile detay bileşenleri elde edilmektedir. Sinyale dalgacık dönüşümünün farklı ayrıştırma seviyelerini uygulamak mümkündür. Her yeni uygulamada, filtreleme işlemi yaklaşık katsayılara uygulanmaktadır. Böylece yeni detaylar ve yaklaşık katsayılar elde edilmektedir. ADD işlemi 2 boyutlu (2B) MRG taramalarına uygulandığında, ADD MRG görüntülerinin satırlarından ve sütunlarından öznitelikleri çıkarmaktadır (Shukla ve ark., 2022). 2B görüntüye tek seviyeli ADD uygulandığında dört alt bant elde edilmektedir. LL yaklaşım ve LH, HL ve HH detay bileşenleridir. ADD'nin seviye sayısı arttırılmak istenirse LL alt bantlarına yeni ADD işlemleri uygulanmaktadır. 2 seviyeli 2B-ADD'nin uygulama süreci Şekil 3.21'de gösterilmiştir.



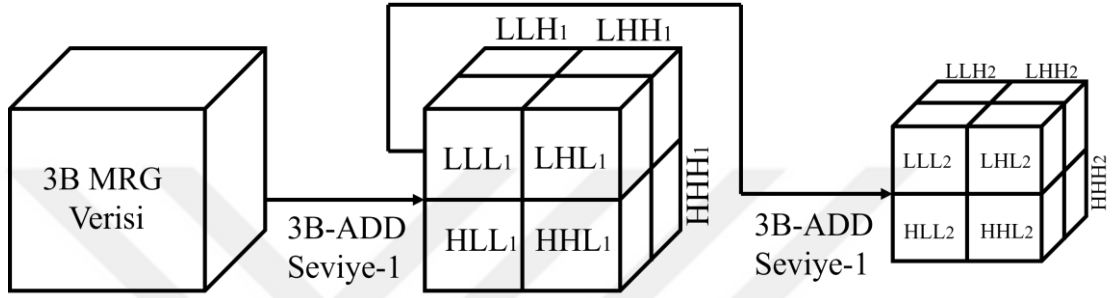
Şekil 3.21. 2B-ADD uygulama süreci

2B ADD yöntemi 2B MRG kesitine uygulandığında görüntüden elde edilen alt bantlar Şekil 3.22'de gösterilmiştir.



Şekil 3.22. 2B ADD yönteminin 2B MRG verisine uygulanması

ADD yöntemi 3 boyutlu veriler üzerine uygulanırken 3 boyutlu (3B) ADD yöntemi kullanılmaktadır. ADD ile 3B MRG verilerinde MRG kesitleri arasındaki satır, sütun ve kesit ilişkileri korunmaktadır. Birinci seviye 3B-ADD yöntemi uygulanırken bir hacimden sekiz alt bant elde edilmektedir. Bu alt bantlar yaklaşım bileşeni olarak LLL alt bandı ve detay bileşenler olarak LLH, LHL, LHH, HLL, HLH, HHL ve HHH alt bantlarından oluşmaktadır. 2 seviyeli 3B-ADD'yi uygulama süreci Şekil 3.23'te gösterilmiştir.



Şekil 3.23. 3B-ADD uygulama süreci

Bu tez çalışmasında Ayrık Dalgacık Dönüşümü MS'in gelecek aktivite tahmini için öznitelik çıkarma yöntemi olarak kullanılmıştır. Symlet, Daubechies, Haar ve Coiflets dalgacık ana fonksiyonları kullanılmak üzere on farklı dalgacık ailesinin 3B MRG taramalarından öznitelikler çıkarma performansları analiz edilmiştir.

3.6. Performans Değerlendirme Metrikleri

Tez çalışmasında MRG verileri üzerinden MS'in teşhisi ve gelecekteki aktivitesinin tahmini için önerilen yöntemlerin değerlendirmeleri performans değerlendirme metrikleri üzerinden yapılmıştır. Performansı değerlendirmek için öncelikle karmaşıklık matrisleri elde edilmektedir. Karmaşıklık matrisi Şekil 3.24'te gösterilmiştir.

		Tahmin Edilen Sınıf	
		Pozitif	Negatif
Gerçek Sınıf	Pozitif	Doğru Pozitif (DP)	Yanlış Negatif (YN)
	Negatif	Yanlış Pozitif (YP)	Doğru Negatif (DN)

Şekil 3.24. Karmaşıklık matrisi

Şekil 3.24'te yer alan karmaşıklık matrisi terimlerinin tanımları aşağıda listelenmiştir:

- DP, pozitif olarak nitelendirilen bir verinin pozitif olarak doğru bir şekilde tanımlandığı anlamına gelir.
- YP, negatif olarak nitelendirilen bir verinin pozitif olarak yanlış bir şekilde tanımlandığı anlamına gelir.
- DN, negatif olarak nitelendirilen bir verinin negatif olarak doğru bir şekilde tanımlandığı anlamına gelir.
- YN, pozitif olarak nitelendirilen bir verinin negatif olarak yanlış bir şekilde tanımlandığı anlamına gelir.

Karmaşıklık matrisi oluşturulduktan sonra performans değerlendirme metrikleri hesaplanmaktadır. Çalışmada Doğruluk, Duyarlılık, Özgüllük, Kesinlik, F1-skor ve Cohen'in kappa katsayısı (Cohen, 1960) kriterleri kullanılmıştır.

Doğruluk, Duyarlılık, Özgüllük, Kesinlik, F1-skoru kriterlerine dair denklemler Eşitlik (3.7) – (3.11) ile verilmiştir.

$$\text{Doğruluk} = (DP + DN) / (DP + DN + YP + YN) \quad (3.7)$$

$$\text{Duyarlılık} = DP / (DP + YN) \quad (3.8)$$

$$\text{Özgüllük} = DN / (DN + YP) \quad (3.9)$$

$$\text{Kesinlik} = DP / (DP + YP) \quad (3.10)$$

$$F1 - \text{skor} = 2 \times (\text{Kesinlik} \times \text{Duyarlılık}) / (\text{Kesinlik} + \text{Duyarlılık}) \quad (3.11)$$

Doğruluk, toplam tahmin sayısı arasından doğru tahmin oranını göstermektedir. Duyarlılık, yöntemin pozitif sınıfı doğru bir şekilde tanımlama yeteneğini göstermektedir. Özgüllük, yöntemin negatif sınıfı doğru bir şekilde tanımlama yeteneğini göstermektedir. Kesinlik, doğru şekilde tanımlanan pozitif tahminlerin toplam pozitif tahminlere oranını ifade etmektedir. F1-skor ise kesinlik ve duyarlılık kriterlerinin harmonik ortalamasıdır.

Doğruluk metriği modelin genel değerlendirmesi için kullanılmaktadır. Olabildiğince yüksek olması hedeflenmektedir. Sınıflandırıcı modelin duyarlılık, özgüllük ya da kesinlik metriklerinin her birinde yüksek olması beklenmektedir. Modelin duyarlılık değeri yüksek ise pozitif sınıf, özgüllük değeri yüksek ise negatif sınıf yüksek oranda doğru olarak sınıflandırılmıştır. Amaçlanan modelin her iki metrikte yüksek sonuçlar elde etmesidir. Modelin yalnızca tek metrikte yüksek sonuçlar elde etmesi yalnızca tek sınıfı tanımada daha duyarlı olduğunu göstermektedir.

Veri setinin dengesiz olduğu problemlerde doğruluk metriği genel değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. Modelin tek sınıfa daha duyarlı olup olmadığı hakkında bilgi vermemektedir. Bu durumda F1-skor metriğinden yararlanılır. F1-skor, veri setinde dengesizlik durumu olduğu durumlarda modelin duyarlılık ve kesinlik değerlerini kullanıp, çok yönlü değerlendirme yaparak modelin genel performansını belirtmektedir.

Cohen'in kappa katsayısı iki değerlendircinin arasındaki uyumun güvenilirliğini ölçen bir testtir. Uyumun negatif yönlü, rastgele veya pozitif yönlü olması hakkında bilgi vermektedir. Kappa hesabı için kullanılan denklemler Eşitlik (3.12) – (3.16) ile verilmiştir.

$$P_o = \frac{DP + DN}{DP + DN + YP + YN} \quad (3.12)$$

$$P_{\text{pozitif}} = \left(\frac{DP + YN}{DP + DN + YP + YN} \right) \times \left(\frac{DP + YP}{DP + DN + YP + YN} \right) \quad (3.13)$$

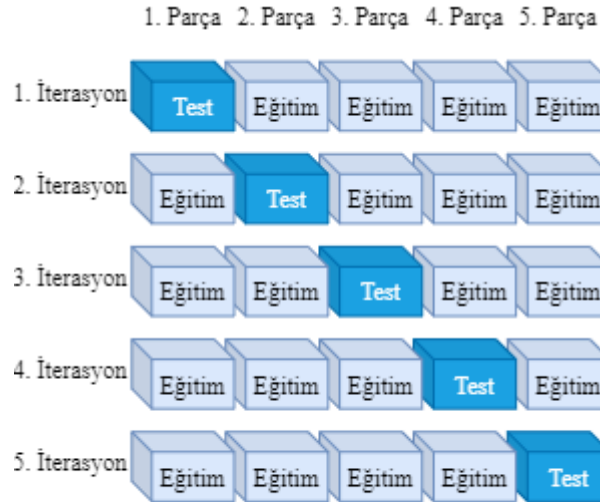
$$P_{\text{negatif}} = \left(\frac{YP + DN}{DP + DN + YP + YN} \right) \times \left(\frac{YN + DN}{DP + DN + YP + YN} \right) \quad (3.14)$$

$$P_e = P_{\text{pozitif}} + P_{\text{negatif}} \quad (3.15)$$

$$\text{Kappa} = \frac{P_o - P_e}{1 - P_e} \quad (3.16)$$

Kappa katsayısı hesaplanırken önce Eşitlik 3.12 ile değerlendiricilerin uyuşma olasılığı olan P_o değeri hesaplanır. Daha sonra Eşitlik 3.13 ve 3.14 kullanılarak, Eşitlik 3.15 ile değerlendiricilerin rastgele uyuşma olasılıkları olan P_e değeri bulunmaktadır. Son olarak Eşitlik 3.16 ile kappa katsayısı hesaplanmaktadır. Kappa değerinin 0 olması rastgele bir uyum (uyumsuzluk) olduğunu ifade ederken, -1 değeri negatif yönde bir uyum, +1 değeri ise pozitif yönde bir uyumu ifade eder. Sınıflayıcı modellerin +1 değerine yakın kappa sonuçları alması beklenmektedir.

Sonuçlar elde edilirken doğrulama yöntemi olarak k-kat çapraz doğrulama kullanılmıştır. K-kat çapraz doğrulama yöntemi modelin sınıflandırma başarısını göstermek için etkili bir yöntemdir (Zhang ve ark., 2021). Yönteme göre, veriler k-parçaya bölünmektedir. K iterasyon boyunca eğitim verileri için k-1 parçalar, test verileri için 1-parça kullanılır. Sınıflandırıcıların tahmin başarısı, k-katlarından elde edilen ortalama değerlerdir. Tez çalışmasında veri setleri boyutları dikkate alınarak k değeri 5 olarak ayarlanmıştır. 5-kat çapraz doğrulama yönteminin gösterimi Şekil 3.25'te gösterilmiştir.



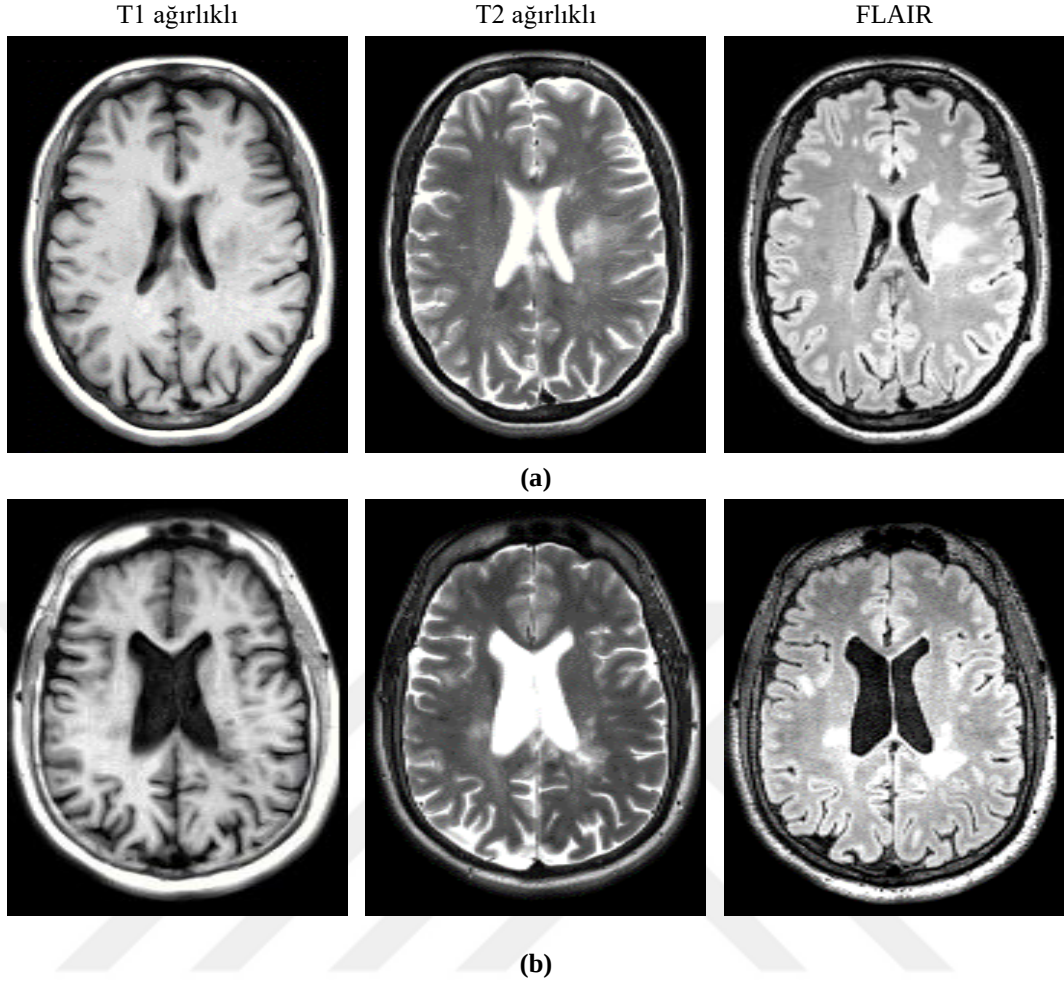
Şekil 3.25. 5-kat çapraz doğrulama yöntemi

3.7. Kullanılan Veri Setleri

Bu tez çalışmasında MS'in teşhisi ve MS'in gelecekteki aktivitesinin tahmini yapılmıştır. Bu kapsamda MS'in teşhisinde deneklerin tek bir zaman noktasına ait MRG taramalarının (kesitsel) olduğu bir veri seti kullanılmıştır. MS'in gelecek aktivite tahmininde ise iki zaman noktasına ait MRG taramalarının (boylamsal) olduğu bir veri seti kullanılmıştır.

3.7.1. Lüblıyana üniversitesi tıp merkezi kesitsel veri seti

Kullanılan veri seti Lüblıyana Üniversitesi Tıp Merkezi'nden (LÜTM) alınan 30 MS hastasının tek bir zaman noktasına ait MRG taramalarını (kesitsel veri) içeren açık erişimli bir veri setidir (Lesjak ve ark., 2018). Veri seti içeriğinde T1 ağırlıklı, T2 ağırlıklı ve FLAIR sekanslarına ait MRG taramaları bulunmaktadır. Ayrıca veri seti beyin maskesi ve MS lezyon segmentasyonlarının bulunduğu lezyon maskesi içermektedir. Beyin maskesi beynin sınırlarını, lezyon maskesi ise uzmanlar tarafından oluşturulmuş lezyon bulunan MRG kesitlerindeki lezyon segmentasyonlarını göstermektedir. LÜTM veri setinde bulunan tüm MRG taramaları yeniden hizalama yapılmış ve Bias gürültüsünden arındırılmış verilerdir. Veri setinde bulunan iki hastanın T1 ağırlıklı, T2 ağırlıklı ve FLAIR sekanslarına ait aksiyal plandaki MRG kesitleri Şekil 3.26'da paylaşılmıştır.



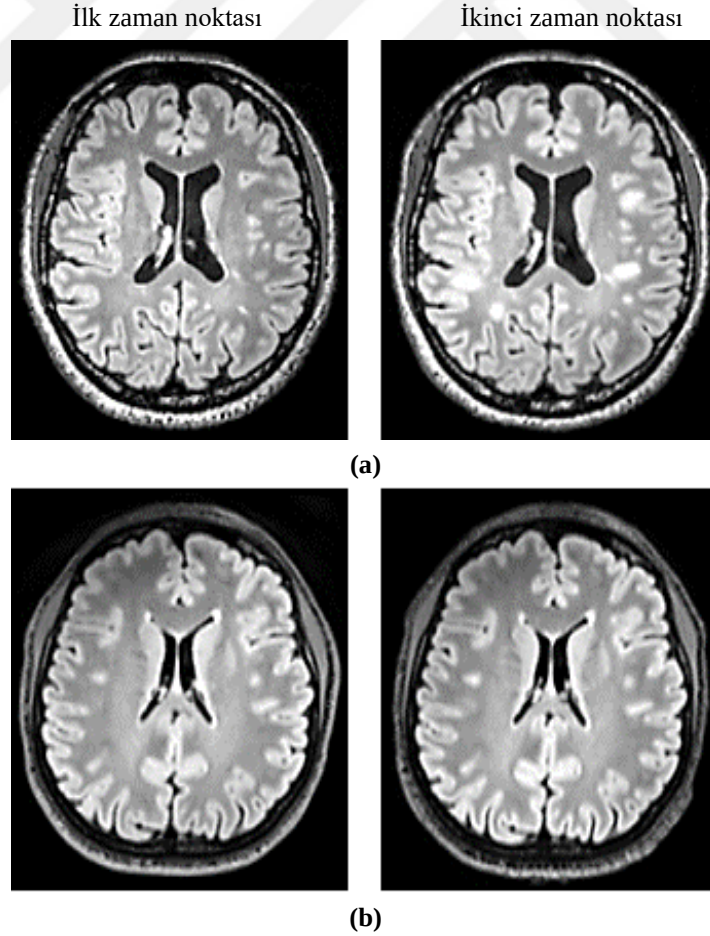
Şekil 3.26. LÜTM veri setinden iki farklı hastaya (a,b) ait bir MRG kesitinin T1, T2 ve FLAIR sekansları

Şekil 3.26’da iki farklı hastaya ait (a ve b) MRG taramaları yer almaktadır. Her hastanın bir MRG kesitine ait T1, T2 ağırlıklı ve FLAIR sekanslarına dair görüntüleri gösterilmiştir. Bu tez çalışmasında MS teşhisi için hastaların FLAIR MRG taramaları kullanılmıştır. FLAIR sekansı MS lezyonlarına ait en ayırt edici bilgileri içeren sekans olması sebebiyle seçilmiştir (Keçeli ve ark., 2017).

3.7.2. MICCAI 2021 boylamsal veri seti

MICCAI 2021 veri seti, 2021 düzenlenen Uluslararası Tıbbi Görüntü Hesaplama ve Bilgisayar Destekli Müdahale Konferansı’nda (MICCAI 2021) yeni lezyon segmentasyonu yarışması için yayınlanmış bir veri setidir. Veriler, Fransız MS kayıt kuruluşu olan Fransız Multipl Skleroz Gözlemevi (OFSEP) çerçevesinde katılımcı nörologlar tarafından oluşturulmuştur (Vukusic ve ark., 2020). Klinik verileri ileriye dönük olarak Avrupa Multipl Skleroz Veritabanı (EDMUS) yazılımında toplanmıştır

(Confavreux ve ark., 1992). Hastaların MRG verileri bakım protokolünün bir parçası olarak sağlanmıştır. Nominal veriler, Shanoir platformunda (NeuroImagingResources, shanoir.org) aktarım ve depolamadan önce MRG verilerinden silinmiştir. Veri seti 40 hastaya ait birinci ve ikinci zaman noktasında alınan MRG taramalarını (boylamsal veri) içermektedir. MICCAI 2021 veri setinde bulunan her iki zaman noktasına ait tüm MRG taramaları yeniden hizalama yapılmış verilerdir. İkinci zaman noktasında alınan MRG taramaları ilk zaman noktasından 1 ila 3 yıl sonra alınmış taramalardır. MICCAI 2021 veri setinde yer alan 40 hastanın her birine ait 3 boyutlu FLAIR MRG taramaları, beyin maskeleri ve lezyon maskeleri bulunmaktadır. Lezyon maskeleri ikinci zaman noktası ile ilk zaman noktasına ait MRG taramalarının arasındaki lezyon farklılıklarını göstermektedir. Bazı hastalar ikinci zaman noktasında yeni lezyon oluşturmazken, bazı hastalarda yeni lezyon/lezyonların oluştuğu görülmektedir. Bu takip için uzmanların nihai kararı ile oluşturulan lezyon maskesi kullanılmaktadır. Şekil 3.27 MICCAI 2021 veri setinden iki farklı hastaya ait MRG kesitlerini göstermektedir.



Şekil 3.27. MICCAI 2021 veri setinden aktif (a) ve inaktif (b) iki hastaya ait ilk ve ikinci zaman noktasında alınan MRG kesitleri

Tez çalışmasında yeni lezyon oluşumu gösteren hastalar aktif hasta, yeni lezyon oluşumu göstermeyen hastalar inaktif hasta olarak isimlendirilmiştir. Şekil 3.27 (a) ikinci zaman noktasında yeni MS lezyonu gözlenen aktif hastaya ait farklı zamanlarda alınan aynı MRG kesitini göstermektedir. Şekil 3.27 (b) ise ikinci zaman noktasında yeni MS lezyonu gözlenmeyen inaktif hastaya ait farklı zamanlarda alınan aynı MRG kesitini göstermektedir.

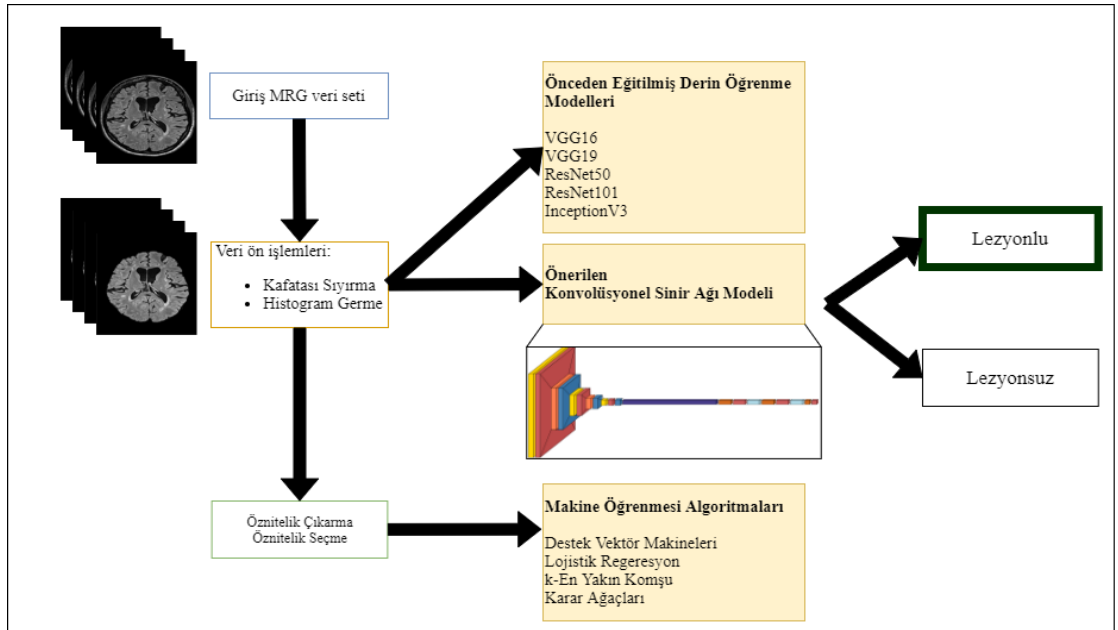
Bu tez çalışmasında MICCAI 2021 tarafından paylaşılan, iki zaman noktasına ait 3 boyutlu FLAIR MRG taramaları ve lezyon maskeleri bulunan 40 hasta MS'in gelecekteki aktivitesinin tahmini için kullanılmıştır.



4. ÖNERİLEN YÖNTEMLER VE UYGULAMALARI

4.1. Multipl Skleroz'un Teşhisi

Tez çalışması kapsamında ilk olarak MRG verileri üzerinden Multipl Skleroz tanımlaması yapılmıştır (Yılmaz Acar ve ark., 2022a). Beyaz madde lezyonları MS'in en ayırt edici biyobelirteci olduğundan dolayı MRG kesitlerinin lezyonlu ve lezyonsuz olarak sınıflandırılmasıyla hastalığın tanımlanması yapılmaktadır. Çalışmada LÜTM kesitsel veri seti kullanılmıştır. Çalışma akışına göre öncelikle veri seti MS lezyonu içeren ve lezyon içermeyen MRG kesitleri olarak iki sınıfa ayrılmıştır. Lezyon içeren sınıftan 971 MRG kesiti, lezyon içermeyen sınıftan 593 MRG kesiti hazırlanmıştır. Daha sonra tüm MRG kesitlerine kafatası sıyırma ve histogram germe ön işlem adımı uygulanmıştır. İki sınıf arasında dengesizlik problemi bulunduğu için azınlık olan sınıfa veri artırma yöntemi kullanılarak yukarı örnekleme işlemi yapılmıştır. Aynı veri seti üzerinde hem geleneksel makine öğrenmesi algoritmaları hem derin öğrenme modelleri ile sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca veri setinin eğitim ve test aşamaları için hazırlanmasında hem birey bazlı hem kesit bazlı veri bölme işlemi kullanılarak sonuçlar elde edilmiş, her iki veri bölme yöntemine ait sonuçlar 5-kat çapraz doğrulama kullanılarak raporlanmıştır. Tez çalışmasında MS'in teşhisi ile ilgili önerilen işleyiş Şekil 4.1 ile gösterilmiştir.



Şekil 4.1. MS'in teşhisinde önerilen işleyiş

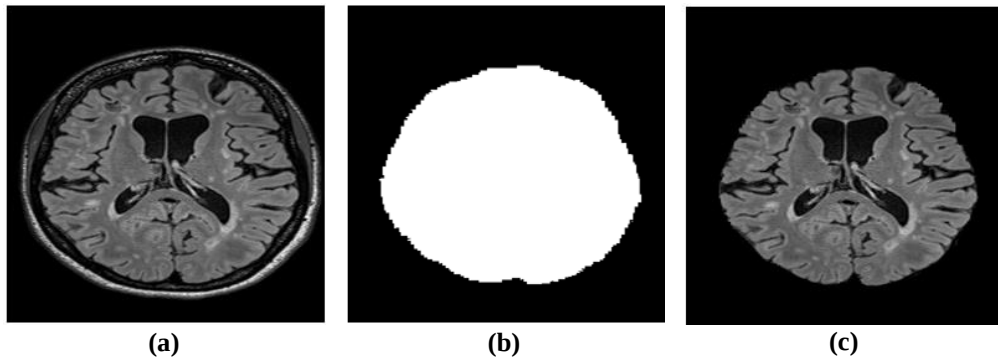
4.1.1. Veri setine uygulanan ön işlem adımları

LÜTM veri seti önceden yeniden hizalama yapılmış ve Bias gürültüsü giderilmiş verileri içeren bir veri setidir. Yeniden hizalama ön işlemi farklı sekanslara ait tüm MRG taramalarının ve tüm MRG kesitlerinin ortak bir merkez noktası üzerinde hizalanması anlamına gelmektedir (Klein ve ark., 2010). Bias gürültüsü ise MRG tarayıcılarının yaydığı radyo frekans dalgalarından kaynaklanan, hayalet gürültü olarak da tanımlanan bir gölge gürültüsüdür (Tustison ve ark., 2010). Tez çalışmasında bu ön işlemlere ek olarak veri setine kafatası sıyırma ve histogram germe ön işlem adımları uygulanmıştır.

4.1.1.1. Kafatası sıyırma işlemi

Veri setinde bulunan MRG kesitlerinde beyin dış yapısı bulunmaktadır. Tam beyin MRG görüntüleri üzerinde çalışırken beynin doğru tanımlanması, beyin doku sınırlarının belirlenmesi önemlidir. Beyin dış yapısı çalışmalarda fazladan hesaplama yüküne sebep olmaktadır. Ayrıca analiz tekniklerinde engel yarattığı için kafatası sıyırma olarak adlandırılan bu işlemin diğer ön işlem adımları uygulanmadan önce yapılması gerekmektedir (Kalavathi ve Prasath, 2016).

Bu tez çalışmasında kafatası sıyırma işleminde beyin maskesi kullanılmıştır. Beyin maskesi beynin sınırlarını belirten maskedir. MRG kesiti üzerine beyin maskesi uygulandığında kafatası sıyırma işlemi gerçekleşir ve beyin dokuları elde edilir. Şekil 4.2’de kafatası sıyırma işlemi gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Kafatası sıyırma işlemi (a) MRG kesiti, (b) beyin maskesi (c) beyin dokusu

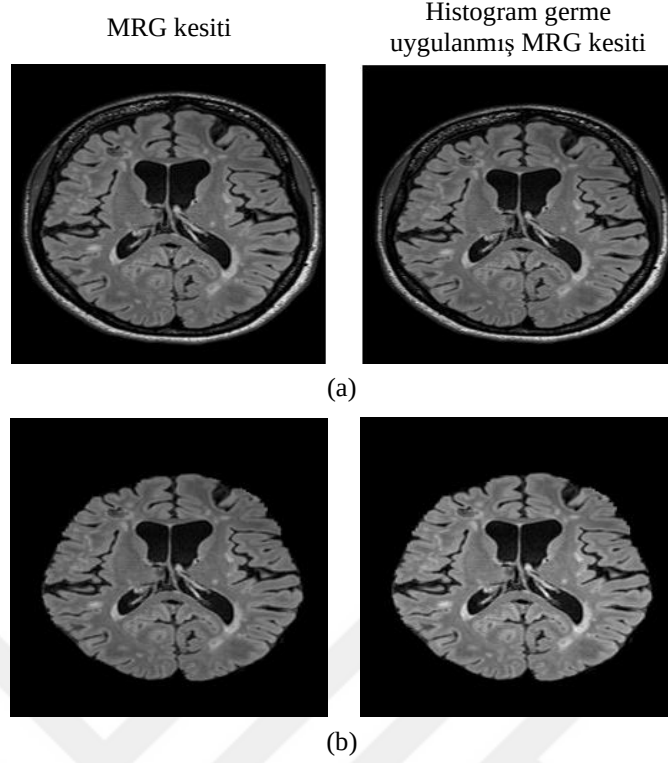
Şekil 4.2 (a) LÜTM veri setine ait bir MRG kesitidir. Şekil 4.2 (b) aynı MRG kesitine ait beyin maskesini gösterir. Şekil 4.2 (c) ise beyin maskesinin MRG kesitine uygulanması sonucu beyin dokuları elde edilen ön işlenmiş MRG kesitini göstermektedir. Tez çalışmasında kafatası sıyırma ön işlemi veri setinde bulunan tüm MRG kesitlerine uygulanmıştır.

4.1.1.2. Histogram germe işlemi

Tez çalışmasında uygulanan diğer ön işlem adımı histogram germedir. Histogram germe işlemi kontrast germe olarak da bilinir ve gri seviye görüntünün kontrastının artırılmasını sağlamaktadır. Bu yöntemde doğrusal bir dönüşüm yapılarak MRG kesitinde anlamlı verilerin korunması ile histogram düzenlemesi yapılmaktadır. Ayrıca histogram germe ile MRG taramaları arasındaki yoğunluk normalizasyonu sağlanır. Histogram germe işlemi için MRG kesitine uygulanan matematiksel işlem Eşitlik 4.1 ile gösterilmiştir.

$$im(x,y) = \frac{(imIn(x,y) - \min(imIn))}{(\max(imIn) - \min(imIn))} \quad (4.1)$$

Eşitlik 4.1’de yer alan $im(x,y)$ normalize edilmiş çıktı MRG kesitinin piksel değeridir. $imIn(x,y)$ orijinal MRG kesitinin piksel değeridir. $\min(imIn)$ ve $\max(imIn)$ orijinal MRG kesitinin sırasıyla minimum ve maksimum piksel değerlerini ifade etmektedir. Şekil 4.3 histogram germe işlemini göstermektedir.



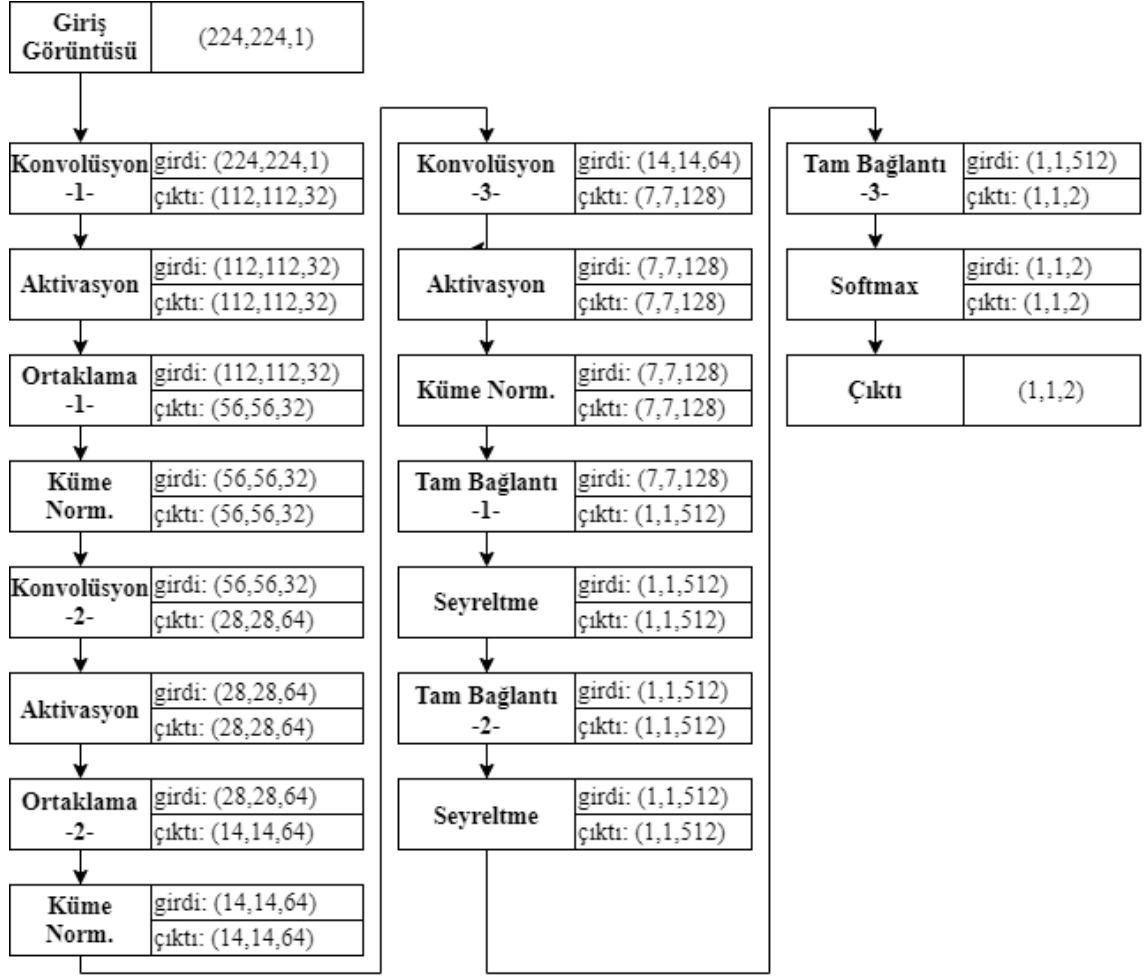
Şekil 4.3. Histogram germe işlemi (a) kafatası sıyırma ön işlemi yapılmadan önce uygulanması (b) kafatası sıyırma ön işlemi yapıldıktan sonra uygulanması

Şekil 4.3 (a) histogram germe işleminin kafatası sıyırma ön işlemi yapılmadan önce uygulanmasını göstermektedir. Her iki görüntünün birbirinin aynısı olduğu, beyin dış yapısı varlığının ön işlemin uygulanmasına engel yarattığı görülmektedir. Şekil 4.3 (b) ise kafatası sıyırma işlemi sonrasında uygulanan histogram germe işlemini göstermektedir. Doğru ön işlem sıralaması ile MRG kesitinde kontrast artırma sağlandığı görülmektedir. Veri ön işlem adımları tamamlandıktan sonra tüm MRG görüntüleri yeniden boyutlandırma ile 224x224 boyutlarına getirilmiştir.

4.1.2. Önerilen konvolüsyonel sinir ağı modeli

Bu bölümde, beyin MRG kesitlerindeki lezyon varlığının bilgisi üzerinden MS'i tanımlamak için önerilen konvolüsyonel sinir ağı modeli detaylı olarak ele alınmıştır.

Konvolüsyonel Sinir Ağı (KSA) tıbbi görüntülerin analizinde en sık kullanılan derin öğrenme mimarisidir. Çoklu katmanların kararlı kombinasyonları ile elde edilmiştir modellerdir (Guo ve ark., 2016). Genel bir KSA modeli konvolüsyon, ortaklama ve tam bağlantı katmanlarından oluşmaktadır. Bu çalışmada önerilen model, üç konvolüsyon katmanı, iki ortaklama katmanı ve üç tam bağlantı katmanı



Şekil 4.6. Önerilen KSA modelinin girdi ve çıktı boyutlarını içeren katman dizilimi

Bu bölümün alt başlıklarında kullanılan katmanlar ve özellikleri yer almaktadır.

4.1.2.1. Konvolüsyon katmanı

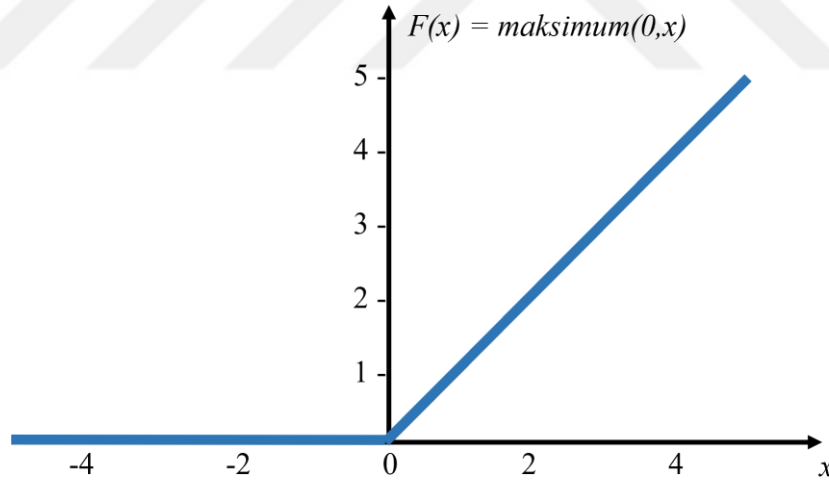
Konvolüsyon katmanı giriş verilerinden belirli yerel özniteliklerin algılanması ve çıkarılmasını sağlamaktadır. Katmanda filtreleme (konvolüsyon) işlemi görüntüye önceden belirlenmiş sayıda filtrenin uygulanmasıdır. KSA mimarilerinde filtreleme işlemi, verilerden özniteliklerin çıkarılması anlamına gelmektedir. Derin öğrenme prosedüründe amaç görüntünün sınıflandırılması için anlamlı ve ayırt edici özniteliklerin çıkarılmasıyla oluşan ağırlık değerlerinin eğitilmesi ve veri setinin görüntüsünü öğrenmeyi sağlamaktır. Konvolüsyon katmanları, bir filtreleme işlemiyle görüntünün öznitelik haritalarını oluşturmaktadır. Konvolüsyon katmanı beraberinde öznitelik haritalarına aktivasyon fonksiyonu olarak tanımlanan doğrusal olmayan

haritalama fonksiyonu uygulanmaktadır. Aktivasyon işlemi öğrenme hızına ve sınıflandırma doğruluğuna katkıda bulunmak için kullanılmaktadır (Pang ve ark., 2017).

Önerilen KSA modelinde, 3x3 filtre boyutuna sahip üç konvolüsyon katmanı bulunmaktadır. Filtre boyutunun 3x3 olarak belirlenmesindeki amaç hesaplama maliyetini dengede tutmaktır. Bu özelliği sebebiyle 3x3 filtre boyutu konvolüsyon katmanlarında en sık kullanılan boyuttur (Lundervold ve Lundervold, 2019). Her konvolüsyon katmanı, sırasıyla 32, 64 ve 128 filtreye sahiptir ve her katmanı Doğrultulmuş Doğrusal Birim (RELU) aktivasyon katmanı takip etmektedir. RELU fonksiyonu Eşitlik 4.2 ile ifade edilmiştir.

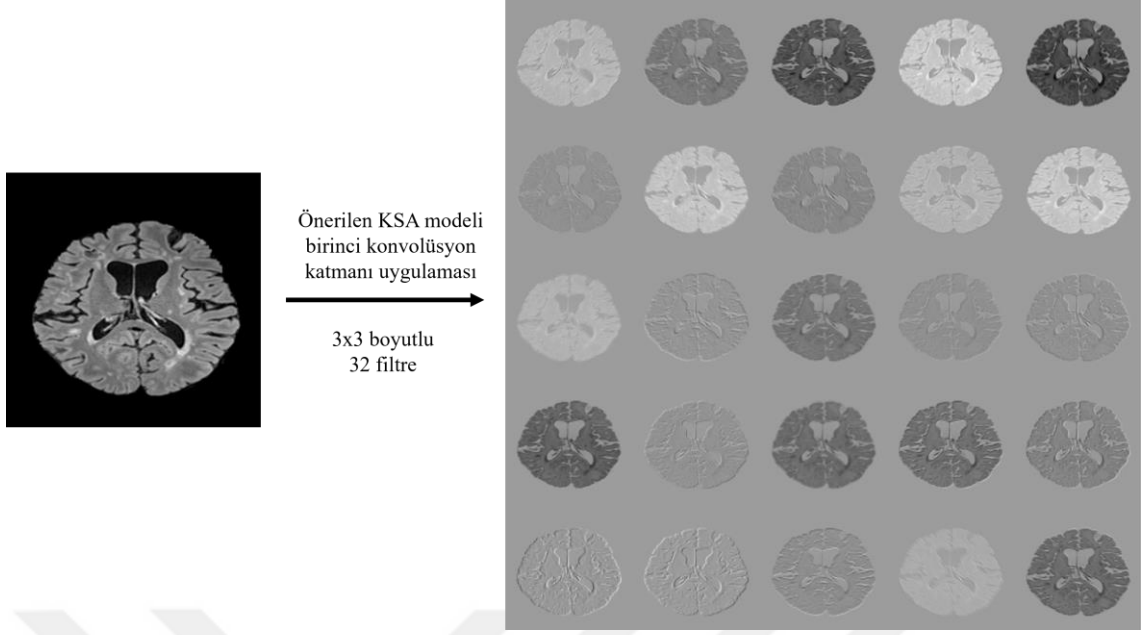
$$F(x) = \text{maksimum}(0, x) \quad (4.2)$$

Eşitlik 4.2’de yer alan x ifadesi giriş görüntü pikselinin değerine ve $F(x)$ fonksiyonu RELU işlemine karşılık gelmektedir. $F(x)$ fonksiyonuna ait grafik Şekil 4.7’de verilmiştir.



Şekil 4.7. Doğrultulmuş doğrusal birim grafiği

Önerilen KSA modelinin birinci konvolüsyon katmanının elde ettiği sonuçlar Şekil 4.8 ile görselleştirilmiştir.



Şekil 4.8. Önerilen KSA modelinin birinci konvolüsyon katmanı çıktısı

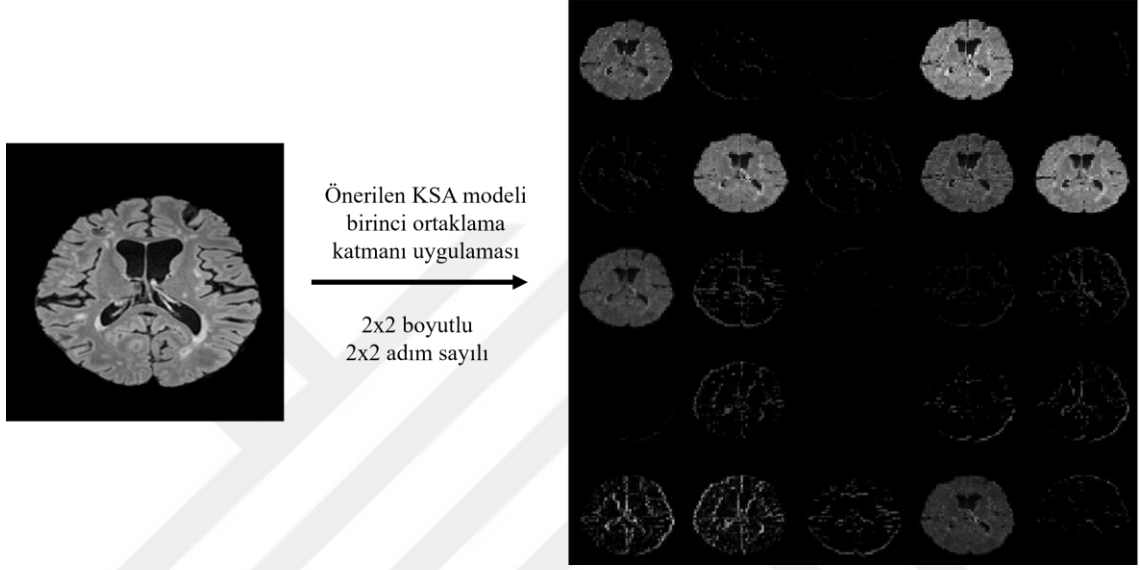
Şekil 4.8, birinci konvolüsyon katmanı uygulamasıyla elde edilen ilk 25 aktivasyonu göstermektedir. Beyaza yakın, siyaha yakın ve griye yakın kanallar elde edilmiştir. Görüntülerdeki gri pikseller güçlü olmayan aktivasyonları ifade ederken, beyaz pikseller güçlü pozitif aktivasyonları, siyah pikseller güçlü negatif aktivasyonları ifade eder. Elde edilen aktivasyon haritalarında MS lezyonlu bölgelerin güçlü bir şekilde aktive olduğu görülmektedir. Lezyon bölgesiyle ilgili bir ön bilgi verilmemesine rağmen önerilen KSA modelinin MS lezyonlarını ayırt edici öznelilik olarak belirlediği sonucuna varılmaktadır. Bu da modelin lezyon bulunan ve bulunmayan MRG kesitlerini ayırt edebilme yeteneğini kazandığını ifade etmektedir.

4.1.2.2. Ortaklama katmanı

Ortaklama katmanı öznelilik haritalarının boyutsallığını azaltmak için kullanılan bir katmandır. Katman, performanstan ödün vermeden daha ayırt edici özneliliklerin depolanmasını sağlamaktadır (Springenberg ve ark., 2014). Ayrıca hesaplama maliyetini düşürmeye de katkıda bulunmaktadır. Tez çalışmasında öznelilik haritalarına maksimum ortaklama katmanı uygulanmıştır. Maksimum ortaklama işlemi uygulandığı pencerenin maksimum değerlerinin seçilerek boyut küçültme işlemini gerçekleştirmektedir.

Önerilen KSA modelinde maksimum ortaklama katmanı filtre boyutu 2x2 olarak belirlenmiştir. Öznitelik haritalarında boyut küçültme işlemiyle anlamlı bilgileri kaybetmemek için sırasıyla birinci ve ikinci konvolüsyon katmanlarından sonra ortaklama katmanının uygulanması yeterli olmuştur.

Önerilen KSA modelinin birinci maksimum ortaklama katmanı çıktısı Şekil 4.9'da gösterilmiştir.



Şekil 4.9. Önerilen KSA modelinin birinci ortaklama katmanı çıktısı

Maksimum ortaklama katmanında ayırt edici özniteliklerin korunarak boyutun azaltılması sağlanmaktadır. Bu sayede katmanda eğitilebilir parametre sayısı düşürülmektedir. Ortaklama katmanı öğrenme işleminin gerçekleşmediği bir katmandır. Ayrıca aşırı öğrenme problemini engellemek için kullanılmaktadır.

4.1.2.3. Tam bağlantı katmanı

Tam bağlantı katmanı, geleneksel sinir ağlarında olduğu gibi düğümlerin tamamen birbirine bağlı olduğu katmandır. Tam bağlantı katmanından elde edilen son çıktı vektörü bir fonksiyon ile olasılık değerlerine dönüştürülmektedir. Bu değerler, girdi görüntüsünün ait olabileceği sınıfların olasılıklarına karşılık gelmektedir. Önerilen KSA modelinde kullanılan fonksiyon SoftMax fonksiyonudur. SoftMax fonksiyonuna ait denklem Eşitlik 4.3 ile ifade edilmiştir.

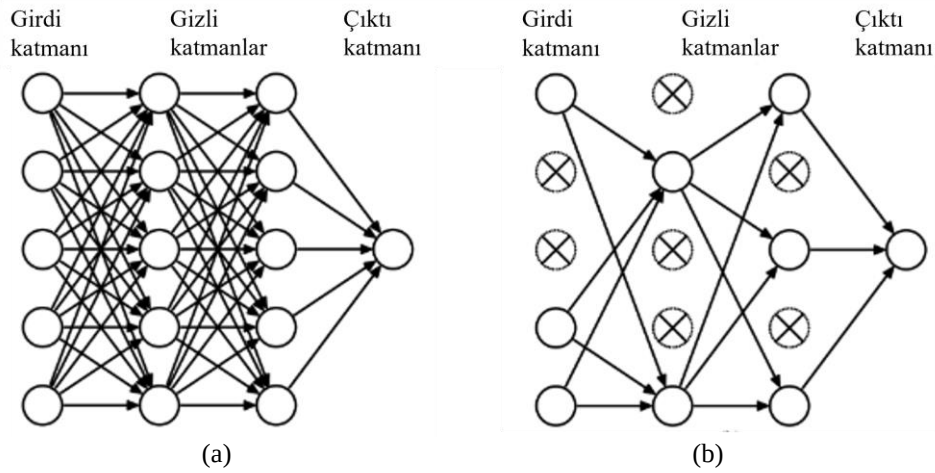
$$\text{SoftMax}(y_i) = e^{y_i} / \sum e^{y_j} \quad i, j = 1, \dots, SS \text{ olmak üzere} \quad (4.3)$$

Eşitlik 4.3'te yer alan y , *SoftMax* fonksiyonunun girdi vektörünü, e standart üstel fonksiyonu, SS ise sınıf sayısını ifade etmektedir.

Önerilen KSA modelinde üç tam bağlantı katmanı bulunmaktadır. İki tam bağlantı katmanının her biri 512 düğüme sahiptir. Son tam bağlantı katmanının düğüm sayısı ise sınıf sayısıdır. MS teşhisi çalışmasında iki sınıf olduğundan, çıktı vektörünün 2 düğümü bulunmaktadır. 2 düğümlü son tam bağlantı katmanı, *SoftMax* fonksiyonu ile olasılık değerlerine dönüştürülmektedir.

4.1.2.4. Seyreltme tekniği

Seyreltme tekniği, sinir ağlarının rastgele örnekleme tekniği olarak bilinmektedir (Srivastava ve ark., 2014). Genellikle düğümlerin birbirine tam olarak bağlı olduğu tam bağlantı katmanlarından sonra kullanılmaktadır. Seyreltme tekniği, eğitim boyunca düğümleri rastgele kaldırarak ağın mimarisini değiştirmektedir. Böylece aşırı öğrenmeyi önlemeyi amaçlar. Önerilen KSA modelinde seyreltme tekniği ilk iki tam bağlantılı katmandan sonra kullanılmıştır. Seyreltme tekniğine ait bir gösterim Şekil 4.10'da gösterilmiştir.



Şekil 4.10. Seyreltme tekniği (a) standart ağ yapısı (b) seyreltilmiş ağ yapısı (Srivastava ve ark., 2014)

4.1.2.5. Küme normalizasyonu

DÖ modellerinde katmanlar üzerinde bir dizi işlem gerçekleştirildiğinden, kullanılan verilerin dağılımı DÖ katmanları arasında değişebilmektedir. Bu katmanlar arasındaki verileri normalleştirmek için küme normalizasyonu (KN) kullanılmaktadır. KN, DÖ modellerinin eğitim aşamasında hızlı yakınsama üzerinde etkili olmaktadır (Ioffe ve Szegedy, 2015).

KN yeni konvolüsyon katmanları öncesinde veri dağılımını normalize ederek katmanların birbirinden etkilenmesinin önüne geçmektedir. Böylece katmanların daha bağımsız öğrenmesini sağlamaktadır. Önerilen KSA modelinde her bir ortaklama katmanından ve son konvolüsyon katmanından sonra verilerin dağılımını normalleştirmek için KN tekniği uygulanmıştır. Tekniğin önerilen KSA modeli üzerindeki etkisi Bölüm 4.1.4.1’de incelenmiştir.

4.1.2.6. Önerilen konvolüsyonel sinir ağı modelinin hiper parametre ayarı

Tez çalışmasında ilk olarak MS’i tanımlamak için basit ve etkili bir KSA modeline odaklanılmıştır. Eğitilecek parametre sayısının mümkün olduğunca düşük tutulması hedeflenmiştir. Böylece hesaplama maliyeti ve aşırı öğrenme riski azaltılmıştır. Önceki bölümlerde tanımlanan katmanların sırası ve modelin hiper parametreleri Çizelge 4.1’de listelenmiştir.

Çizelge 4.1. Önerilen konvolüsyon sinir ağı modelinin hiper parametreleri

Katmanlar	Filtre Boyutu	Filtre Sayısı	Adım Sayısı	Düğüm Sayısı	Oran
Konvolüsyon	(3,3)	32	2	-	-
Ortaklama	(2,2)	-	2	-	-
Konvolüsyon	(3,3)	64	2	-	-
Ortaklama	(2,2)	-	2	-	-
Konvolüsyon	(3,3)	128	2	-	-
Tam Bağlantı	-	-	-	512	-
Seyreltme	-	-	-	-	0.5
Tam Bağlantı	-	-	-	512	-
Seyreltme	-	-	-	-	0.5
Tam Bağlantı	-	-	-	2	-

Önerilen KSA modelinin eğitim parametreleri olarak her devir için kullanılan alt küme sayısı 8, optimize edici olarak Adam algoritması 0,001 öğrenme oranıyla

kullanılacak şekilde ayarlanmıştır. Kesit bazlı veri bölme deneysel çalışmalarında aşırı öğrenmeyi önlemek için devir sayısı 5, hasta bazlı veri bölme deneysel çalışmalarında eğitimin yeterli düzeyde yapılabilmesi için devir sayısı 20 olarak ayarlanmıştır.

4.1.3. Kullanılan performans metrikleri

MS'in teşhisinde geleneksel makine öğrenmesi ve derin öğrenme modellerinin performansını değerlendirmek için sonuçlar 5-kat çapraz doğrulama ile elde edilmiştir.

MS'in teşhisi çalışmasında yöntemlerin performansını yorumlamak için her yöntemin karmaşıklık matrisleri oluşturulmuştur. Performanslar doğruluk, duyarlılık, özgüllük ve kesinlik metrikleri üzerinden karşılaştırılmıştır. MS'in teşhisinde iki sınıf bulunmaktadır: MRG kesitlerinde MS lezyonu bulunma durumu pozitif sınıfı, MRG kesitlerinde lezyon bulunmayan durum ise negatif sınıfı ifade etmektedir. Buna göre kullanılan metrikler aşağıda listelenmiştir.

- **Doğruluk** metriği toplam tahmin sayısı arasında lezyonlu ve lezyonsuz sınıfları doğru tahmin edebilme oranını göstermektedir.
- **Duyarlılık** metriği yöntemin lezyonlu sınıfı doğru bir şekilde tanımlama yeteneğini göstermektedir.
- **Özgüllük** metriği ise yöntemin lezyonsuz sınıfı doğru bir şekilde tanımlama yeteneğini göstermektedir.
- **Kesinlik** metriği ise lezyonlu sınıf olarak tanımladığı tüm veriler arasından gerçekteki lezyonlu sınıfı doğru olarak tanımlama yeteneğini göstermektedir.

4.1.4. Önerilen konvolüsyonel sinir ağı modelinin analizi

Bu bölümde önerilen modelin analizi yapılmıştır. Çalışmada önerilen KSA modeline ait hiper parametreler deneysel çalışmalarla elde edilmiştir. Farklı sayılarda konvolüsyon katmanı ve filtre sayısı kullanılarak farklı modeller oluşturulmuştur. Deneysel çalışma yapılacak konvolüsyon katmanlarının sayısı 2, 3 ve 4 katman olarak belirlenmiştir. Modeller oluşturulurken filtre sayıları 8, 16, 32, 64, 128 ve 256 filtre olacak şekilde belirlenmiştir. Bu kombinasyonlarla sonuçlar alınırken kalan tüm hiper parametre değerlerinin aynı kalması sağlanmıştır.

Çizelge 4.2’de farklı sayıda konvolüsyon katmanına sahip modellerden en yüksek doğruluk değerine sahip olan modellerin sonuçları gösterilmiştir.

Çizelge 4.2. Farklı konvolüsyon katmanı ve filtre sayılarıyla oluşturulan konvolüsyonel sinir ağı modellerinin performans analizi

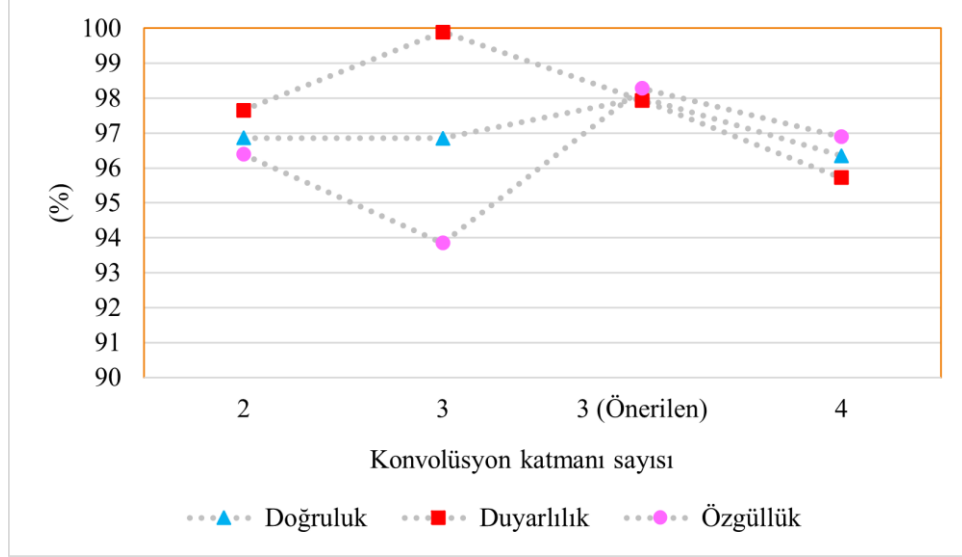
Konvolüsyon Katmanı Sayısı	Filtre Sayıları	Doğruluk (%)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
2	128, 256	96,86	97,65	96,39
3	8, 16, 32	96,85	99,89	93,85
3	32, 64, 128	98,00	97,94	98,28
4	32, 64, 128, 256	96,35	95,72	96,89

Çizelge 4.2’ye göre iki konvolüsyon katmanı kullanılarak yapılan deneylerde en yüksek doğruluk değerine 128 ve 256 filtre kullanıldığında ulaşılmıştır. Sonuçlara göre iki konvolüsyon katmanı kullanıldığında dengeli duyarlılık ve özgüllük değerleri elde edildiği görülmektedir. Ancak en iyi doğruluk değerine ulaşamadığı gözlenmiştir.

Önerilen model dışında, üç konvolüsyon katmanının kullanıldığı modeller arasında en yüksek doğruluk elde eden model sırasıyla 8, 16 ve 32 filtre kullanılan modeldir. Ancak bu modelde dengesiz duyarlılık ve özgüllük değerleri elde edilmiştir. Bu sonuca göre, test verileri çoğunlukla lezyonlu MRG görüntüleri olarak sınıflandırılmış ve lezyonsuz sınıf için öğrenme yetersiz kalmıştır. Bu nedenle çok yüksek bir duyarlılık değeri elde edilmiştir.

Son olarak, dört konvolüsyon katmanı kullanılan modeller arasında sırasıyla 32, 64, 128 ve 256 filtre kullanılan kombinasyona ait model dört katmanlı modeller arasında en yüksek doğruluk değerini vermiştir. Dengeli duyarlılık ve özgüllük değerlerine rağmen en yüksek doğruluk değeri elde edilememiştir. Filtre sayısını arttırmak veya daha derin model oluşturmak sonuçları iyileştirmemiştir.

İki, üç ve dört konvolüsyon katmanı kullanılarak elde edilen doğruluk, duyarlılık ve özgüllük değerleri dengesi Şekil 4.11’de görselleştirilmiştir.



Şekil 4.11. Farklı konvolüsyon ve filtre sayılarının performans üzerindeki etkisi

Sırasıyla 32, 64 ve 128 filtre kullanılarak önerilen KSA modelinde en dengeli doğruluk, duyarlılık ve özgüllük değerleri elde edilmiştir. Model en yüksek doğruluk değerine ulaşmıştır. Sonuçlar duyarlılık ve özgüllük metriklerinin her ikisi için uyumlu ve dengeli olduğunu göstermektedir. Model %98,0 doğruluk, %97,94 duyarlılık ve %98,28 özgüllük değeri ile beyin MRG taramalarında lezyon karakteristiğini analiz eden en iyi kombinasyon olmuştur.

4.1.4.1. Küme normalizasyonunun modelin performansı üzerindeki etkisi

Diğer bir deneysel çalışma, küme normalizasyonu sürecini modele uygulamaktır. Derin öğrenmede katmanlar arasında matematiksel işlemler yapıldıkça verilerin dağılımı değişmektedir (Shimodaira, 2000; Ioffe ve Szegedy, 2015). Bu dağıtımın düzenlenmesi gerekir. Ayrıca küçük veri setine sahip çalışmalarda aşırı öğrenme durumlarına karşı önlem alınması gerekmektedir. Önerilen KSA modelinde, verilerin dağılımını düzenlemek ve aşırı öğrenmeyi engellemek için küme normalizasyonu kullanılmıştır. Aşırı öğrenmeyi önlemek için kullanılan bir diğer teknik seyreltme tekniği olduğundan deneysel çalışmalarda katmanlar arasına seyreltme uygulanarak küme normalizasyonu ile karşılaştırma yapılmıştır. Her iki yöntemin de sonuçlara etkisi Çizelge 4.3'te verilmiştir.

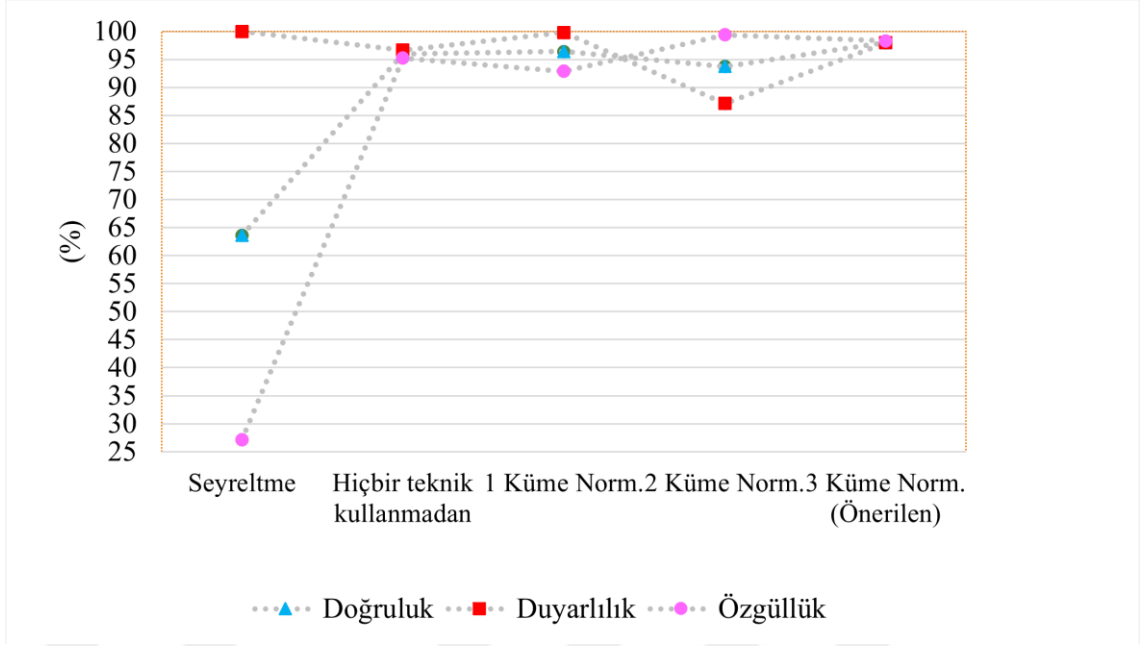
Çizelge 4.3. Küme normalizasyonu ve seyreltme tekniklerinin performanslarının karşılaştırılması

Yöntem	Doğruluk (%)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Seyreltme	63,59	100	27,11
Hiçbir teknik kullanılmadan	95,93	96,65	95,22
1 Küme Normalizasyonu	96,39	99,79	92,87
2 Küme Normalizasyonu	93,71	87,13	99,36
3 Küme Normalizasyonu	98,00	97,94	98,28

Çizelge 4.3’e göre katmanlar arasında seyreltme kullanmanın modelin sınıflar arası öznelilikleri ayırt etme performansını olumsuz etkilediği görülmektedir. Sadece seyreltme tekniğinin kullanıldığı model %63,59 doğruluk, %100 duyarlılık ve %27,11 özgüllük değerleri elde etmiştir. Konvolüsyon katmanları arasındaki yüksek korelasyon, seyreltme yöntemi nedeniyle kesintiye uğramış ve modelin öğrenmesi gerçekleşmemiştir. Model, tüm test verilerini lezyonlu MR görüntüleri olarak sınıflandırmıştır. Seyreltme ve küme normalizasyonu kullanılmadan oluşturulan model ise dengeli sonuçlar elde edilmesine rağmen sonuçlar nispeten düşüktür.

Çizelge 4.3’te yer alan “1 Küme Normalizasyonu” ifadesi önerilen KSA modelinde katman dizilimlerinde sadece ilk uygulanan küme normalizasyonu kullanıldığında elde edilen sonuçlardır. “2 Küme Normalizasyonu” ifadesi modelde yer alan ilk iki küme normalizasyonu kullanıldığında elde edilen sonuçlardır. “3 Küme Normalizasyonu” ise önerilen KSA modelinde yer aldığı üzere tüm konvolüsyon katmanlarının ardından küme normalizasyonu işlemi uygulandığında elde edilen sonuçları ifade etmektedir.

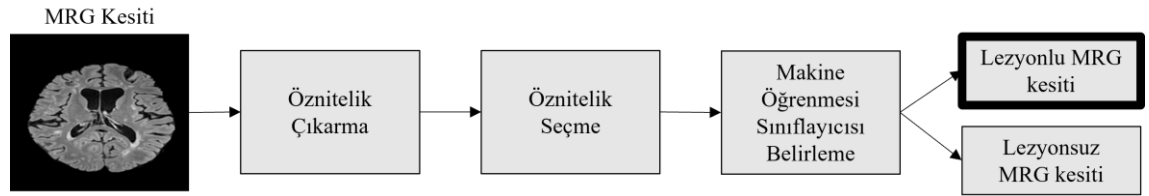
Modelin her iki sınıfın özneliliklerini öğrenmesi için seyreltme ve küme normalizasyonlarının hiç kullanılmaması veya 1 ya da 2 küme normalizasyonu uygulamasının yeterli olmadığı görülmektedir. Tüm konvolüsyon katmanlarından sonra küme normalizasyonu kullanıldığında sırasıyla %98,00 doğruluk, %97,94 duyarlılık ve %98,28 özgüllük değerleri ile en yüksek sonuçlara sahip kombinasyon elde edilmiştir. Çizelge 4.3’te yer alan sonuçların grafiği Şekil 4.12’de gösterilmiştir.



Şekil 4.12. Küme normalizasyonu ve seyreltme tekniklerinin performanslarının karşılaştırılması

4.1.5. Geleneksel makine öğrenmesi algoritmalarının uygulanması

Geleneksel MÖ algoritmaları uygulanırken öznitelik çıkarma, öznitelik seçme, sınıflayıcı belirleme ve sınıflandırma tahmini şeklinde bir süreç izlenir. Kullanılan akış Şekil 4.13 ile gösterilmiştir.



Şekil 4.13. Geleneksel makine öğrenmesi algoritmalarının uygulanış şeması

MS'in teşhisi çalışmalarında MRG kesitlerinden öznitelik çıkarma yöntemi olarak Yönlü Gradyanlar Histogramı (YGH) kullanılmıştır. YGH yönteminde görüntüler alt gruplara ayrılmış histogramlar olarak tanımlanmaktadır. Görüntünün hücrelere bölünmesi sonucu her bir hücrenin gradyan hesabı yapılarak yatay ve dikeydeki büyüklük ve yön değerleri elde edilir. Gradyan büyüklüğü ve yönelimleri ile elde edilen her bir alt grubuna ait histogramlar normalize edilerek tek bir öznitelik vektörü olarak kullanılmaktadır (Alpaslan, 2018).

YGH yöntemi uygulanması sonucu her bir MRG kesitinden öznitelik vektörleri elde edilmiştir. Veriden anlamlı özniteliklerin saklanıp veriyi temsil eden en değerli özniteliklerin elde edilmesi için öznitelik seçme işlemi uygulanmıştır. Öznitelik sayısını azaltmak için Temel Bileşen Analizi (TBA) kullanılmıştır. TBA ile öznitelik sayısı 200 olarak belirlenmiştir. Tez çalışması kapsamında MRG kesitlerini lezyonlu ve lezyonsuz olarak sınıflayarak MS'in teşhisinin yapılması sürecinde geleneksel makine öğrenmesi algoritmalarından DVM, Lojistik Regresyon, k-EYK ve Karar Ağaçları algoritmaları ile sonuçlar elde edilmiştir. Kullanılan MÖ algoritmalarının parametre ayarları Çizelge 4.4'te listelenmiştir.

Çizelge 4.4. Geleneksel makine öğrenmesi algoritmalarının parametre ayarları

Sınıflayıcı	Parametre	Değer
DVM	Çekirdek fonksiyonu	Polinom
	İterasyon limiti	500
Lojistik Regresyon	Düzenleştirme türü	L2
	Düzenleştirme kuvveti	C=1
k-EYK	Komşu sayısı	5
	Metrik	Öklit
Karar Ağaçları	Ağırlık fonksiyonu	Eşit Dağılımlı (Uniform)
	Yapraklardaki minimum örnek sayısı	1

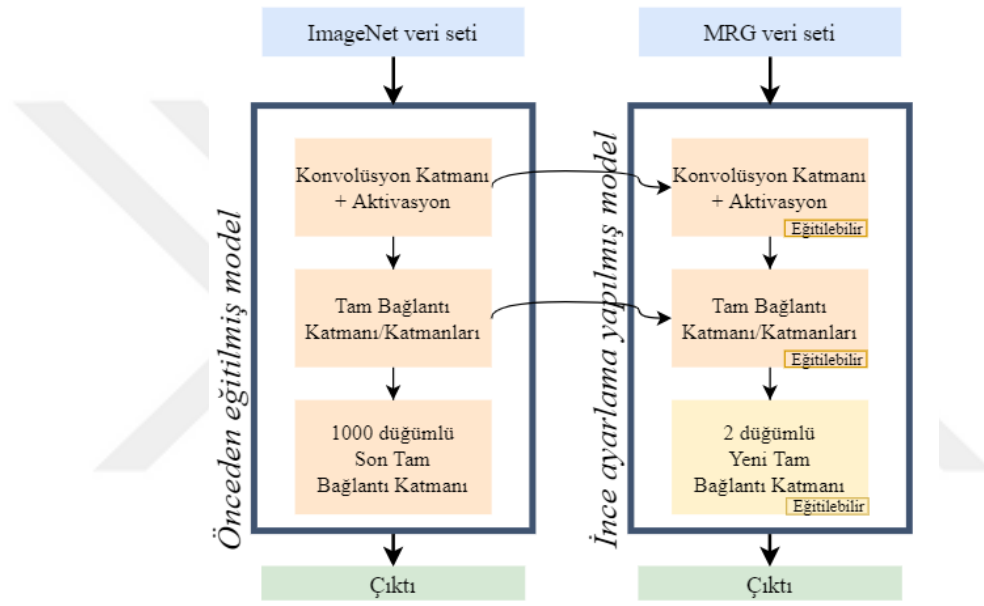
4.1.6. Önceden eğitilmiş derin öğrenme modellerinin uygulanması

Tez çalışmasında aynı veri seti üzerinde geleneksel makine öğrenmesi algoritmaları yanında önceden eğitilmiş derin öğrenme modelleri ile de sonuçlar elde edilmiştir. Önceden eğitilmiş derin öğrenme modellerinin kullanılmasına Transfer Öğrenme (TÖ) denmektedir. TÖ yöntemine göre derin öğrenme modelleri önceden belirli bir veri seti üzerinde eğitilir. Böylelikle modelin başlangıç parametreleri rastgele olarak başlamaz ve yeni gelecek veri seti için model eğitilmiş olur. Diğer bir deyişle, TÖ yönteminde öğrenme işlemi başka bir göreve transfer edilmektedir.

Bu tez çalışmasında VGG16, VGG19, ResNet50, ResNet101 ve InceptionV3 önceden eğitilmiş derin öğrenme modellerinin TÖ yöntemi kullanılarak veri seti üzerindeki sınıflandırma başarısı test edilmiştir. Kullanılan VGG16, VGG19, ResNet50, ResNet101 ve InceptionV3 derin öğrenme modelleri önceden 1000 sınıflı ImageNet veri seti üzerinde zorlu nesne sınıflandırma problemi için eğitilmiş modellerdir. Modeller tez çalışmasında kullanılan LÜTM veri seti üzerinde uygulanırken modellerin

son tam bağlantı katmanları yenilenmiştir. Modellerin girdi biçimlerinin 3 kanallı olması sebebiyle veri setinde bulunan MRG görüntüleri 224x224x3 şeklinde boyutlandırılmıştır.

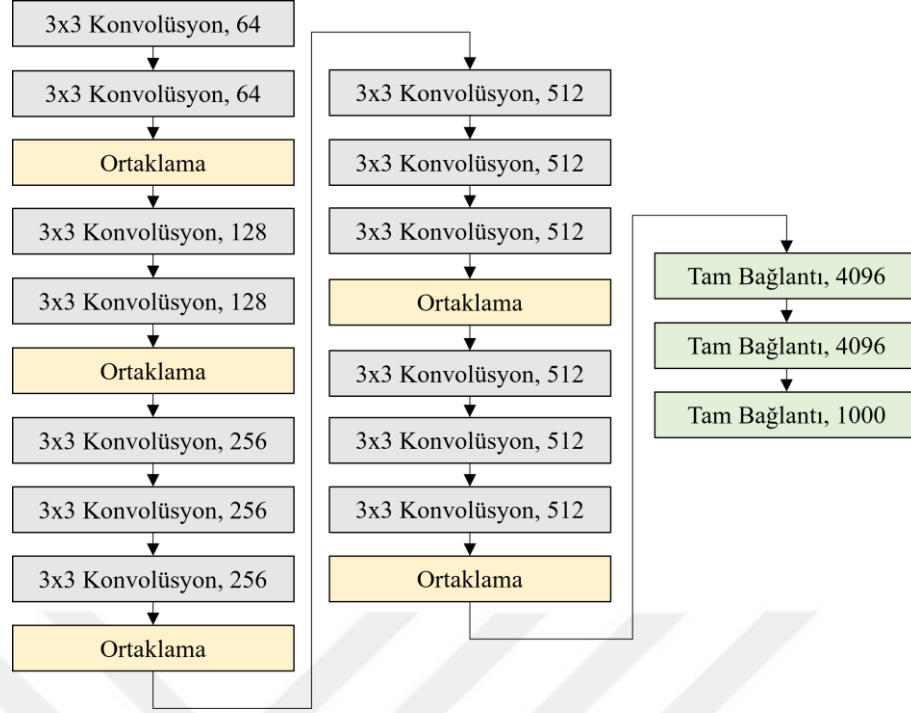
MS teşhisi çalışmasında MRG verileri lezyonlu ve lezyonsuz olarak iki sınıfa sınıflandırıldığı için önceden eğitilmiş derin öğrenme modellerinin son tam bağlantı katmanları 2 düğümlü yeni bir katman ile değiştirilmiş, ardından tüm model LÜTM veri seti ile yeniden eğitilmiştir. Tez çalışması kapsamında uygulanan TÖ stratejisi Şekil 4.14 ile gösterilmiştir.



Şekil 4.14. Transfer öğrenme stratejisi

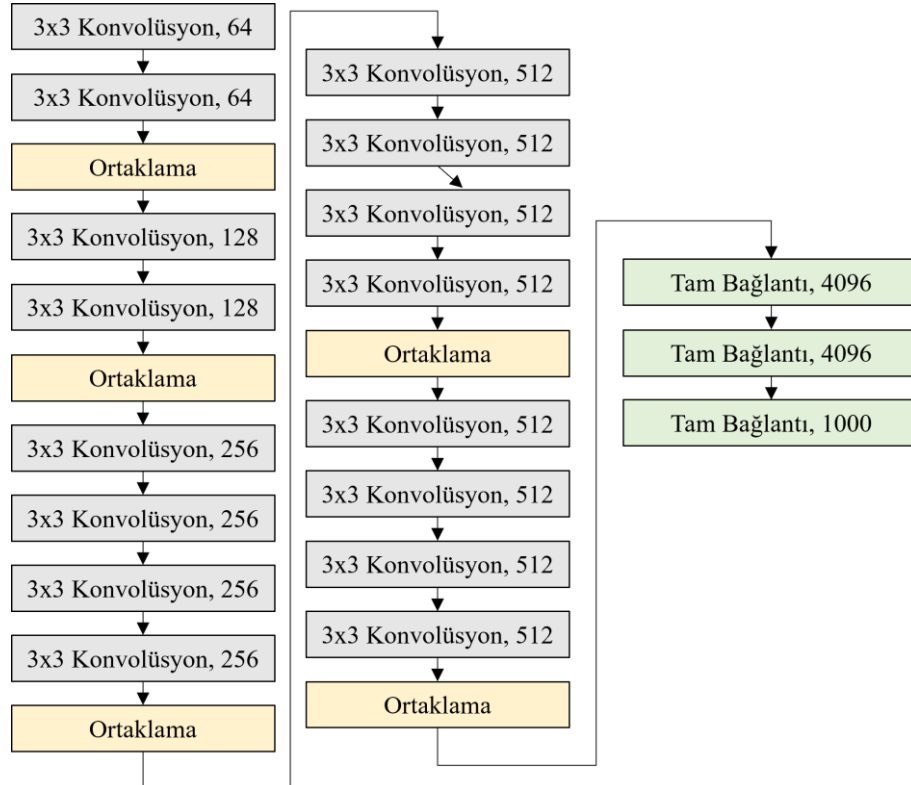
Şekil 4.14'e göre TÖ stratejisinde konvolüsyon katman blokları ve son tam bağlantı katmanı hariç diğer tam bağlantı katmanları daha önceden eğitilerek hesaplanmış ağırlıkları saklı tutmaktadır. Bununla birlikte bu katmanlar yeni veri setiyle eğitilebilir şekildedir. Önceden eğitilmiş modeller 1000 sınıflı ImageNet ile eğitildiği için tez çalışmasında son tam bağlantı katmanı eğitilebilir özellikli 2 düğümlü yeni bir tam bağlantı katmanı ile değiştirilmiştir.

Tezde kullanılan VGG16 modeli, ağırlıkları bulunan 16 katmana sahip olan bir KSA modelidir. Modelin mimarisi Şekil 4.15'te gösterilmiştir.



Şekil 4.15. VGG16 mimarisi

Kullanılan bir diğer model VGG19 mimarisidir. Bu model ise ağırlıkları olan 19 katmanın ardışık olarak eklenmesi ile elde edilmiş bir KSA modelidir. VGG19'a ait mimari Şekil 4.16 ile gösterilmiştir.



Şekil 4.16. VGG19 mimarisi

Bir diğer derin öğrenme modeli eğitilecek parametre sayısını azaltmak amacıyla önerilmiş bir KSA modeli olan InceptionV3 mimarisidir. InceptionV3 mimarisi derin katmanlar yerine modeli genişletmek amacıyla paralel katman yapılı olarak geliştirilmiştir. Farklı filtre boyutlarına sahip konvolüsyon katmanları kullanarak aşırı öğrenme probleminin önüne geçildiği belirtilmiştir. 42 katmanlı InceptionV3 mimarisi küme normalizasyonu kullanılarak düzenlileştirme amaçlanmıştır.

Kullanılan diğer derin öğrenme modeli ResNet50 ve ResNet101 mimarisidir. ResNet mimarileri kalıntı modülü yöntemine göre tasarlanmıştır. Bu modülde girdi görüntüsü birkaç bağlantı atlayarak tekrar çıkıya bağlanmaktadır. ResNet50 ve ResNet101 mimarisine ait bilgiler Çizelge 4.5'te yer almaktadır.

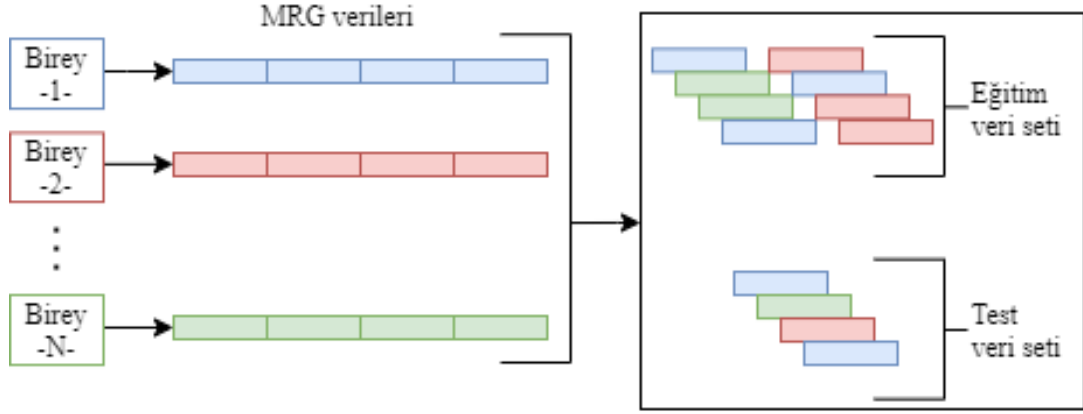
Çizelge 4.5. ResNet50 ve ResNet101 mimarisi

Katman	ResNet50	ResNet101
Konvolüsyon-1	7x7 boyutlu, 64 filtre	7x7 boyutlu, 64 filtre
Konvolüsyon-2	3 kez kullanılacak şekilde; (1x1 boyutlu, 64 filtre 3x3 boyutlu, 64 filtre 1x1 boyutlu, 256 filtre)	3 kez kullanılacak şekilde; (1x1 boyutlu, 64 filtre 3x3 boyutlu, 64 filtre 1x1 boyutlu, 256 filtre)
Konvolüsyon-3	4 kez kullanılacak şekilde; (1x1 boyutlu, 128 filtre 3x3 boyutlu, 128 filtre 1x1 boyutlu, 512 filtre)	4 kez kullanılacak şekilde; (1x1 boyutlu, 128 filtre 3x3 boyutlu, 128 filtre 1x1 boyutlu, 512 filtre)
Konvolüsyon-4	6 kez kullanılacak şekilde; (1x1 boyutlu, 256 filtre 3x3 boyutlu, 256 filtre 1x1 boyutlu, 1024 filtre)	23 kez kullanılacak şekilde; (1x1 boyutlu, 256 filtre 3x3 boyutlu, 256 filtre 1x1 boyutlu, 1024 filtre)
Konvolüsyon-5	3 kez kullanılacak şekilde; (1x1 boyutlu, 512 filtre 3x3 boyutlu, 512 filtre 1x1 boyutlu, 2048 filtre)	3 kez kullanılacak şekilde; (1x1 boyutlu, 512 filtre 3x3 boyutlu, 512 filtre 1x1 boyutlu, 2048 filtre)

ResNet50 mimarisi kalıntı modülüne göre 50 katman derinliğiyle tasarlanmıştır. ResNet101 ise Konvolüsyon-4 katmanındaki blokların arttırılması ile 101 katman derinliğinde bir mimari olarak tasarlanmıştır.

4.1.7. Kesit bazlı bölme ile elde edilen sonuçlar ve tartışma

Kesit bazlı veri bölme işlemine göre kullanılan veri setindeki tüm bireylere ait tüm MRG görüntüleri tek bir veri setinde birleştirilir. Ardından birleştirilmiş veri seti rastgele olarak 5-kat çapraz doğrulama prosedürüne göre eğitim ve test veri seti olarak ayrılmaktadır. Kesit bazlı bölme işlemi Şekil 4.17 ile gösterilmiştir.



Şekil 4.17. Kesit bazlı veri seti bölme işlemi

İlk olarak, LÜTM veri seti üzerinde MÖ algoritmalarının 5-katlı çapraz doğrulama işlemi kullanarak elde ettiği sınıflandırma performansları incelenmiştir. Sonuçlar Çizelge 4.6’da listelenmiştir.

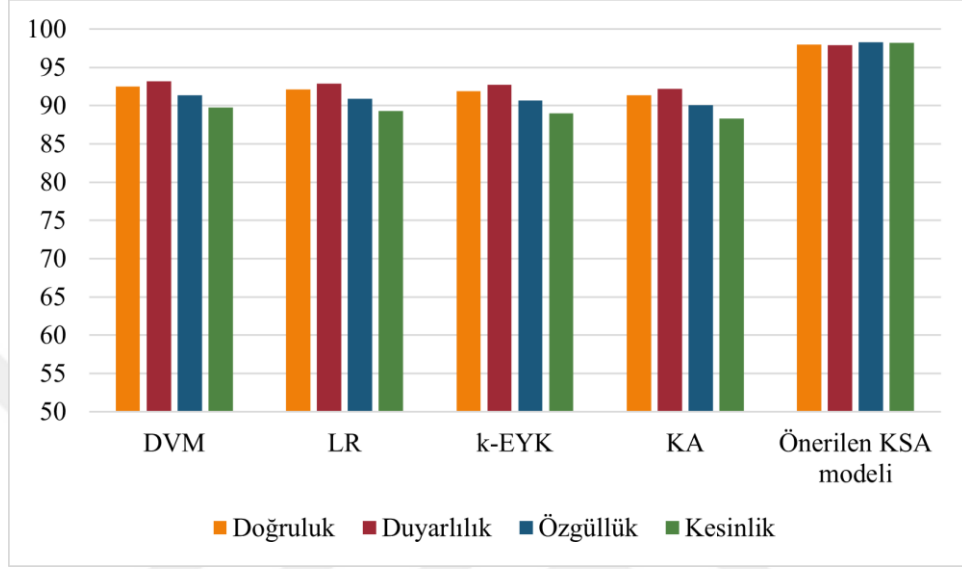
Çizelge 4.6. Geleneksel makine öğrenmesi algoritmalarının kesit bazlı bölme yöntemi ile elde ettiği sonuçlar

Yöntem	Doğruluk (%)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Kesinlik (%)
DVM	92,5 ($\pm 0,16$)	93,2 ($\pm 0,19$)	91,4 ($\pm 0,21$)	89,8 ($\pm 0,22$)
LR	92,1 ($\pm 0,16$)	92,9 ($\pm 0,20$)	90,9 ($\pm 0,21$)	89,3 ($\pm 0,22$)
k-EYK	91,9 ($\pm 0,17$)	92,7 ($\pm 0,20$)	90,7 ($\pm 0,22$)	89,0 ($\pm 0,23$)
KA	91,4 ($\pm 0,17$)	92,2 ($\pm 0,21$)	90,1 ($\pm 0,22$)	88,3 ($\pm 0,23$)
Önerilen KSA modeli	98,0 ($\pm 0,02$)	97,9 ($\pm 0,03$)	98,3 ($\pm 0,03$)	98,2 ($\pm 0,03$)

MÖ algoritmalarının kesit bazlı veri bölme yöntemiyle tüm performans metriklerinde yaklaşık %88,3 ve üzeri değerler elde ettiği görülmektedir. MÖ algoritmaları arasında en yüksek doğruluğu %92,5 değeri ile DVM, en düşük doğruluğu ise %91,4 ise KA elde etmiştir. Önerilen KSA modeli ise %98,0 doğruluk, %97,9 duyarlılık, %98,3 özgüllük ve %98,2 kesinlik değerleriyle en başarılı sonuçları elde etmiştir. Sonuçların tutarlılığı çizelgede yer alan standart sapma değerleri ile ifade edilmiştir. Önerilen model, MÖ algoritmalarına kıyasla en düşük standart sapma değerleri ile en kararlı sonuçlara ulaşmıştır.

Sonuçlar, MÖ algoritmalarının MS’i tanımlayan en önemli bulgu olan MS lezyonlarının özneteliklerini tanımada önerilen KSA modeli kadar başarı sağlayamadığını göstermektedir. Pratik ve etkili bir model olarak önerilen KSA modeli

MS lezyonlarının özneliklerini iyi derecede ayırt ederek, dengeli ve yüksek düzeyde performansla sınıflandırma yapmıştır. Doğruluk, duyarlılık, özgüllük ve kesinlik metrikleri üzerinde elde edilen sonuçlara ait görsel karşılaştırma Şekil 4.18’de gösterilmiştir.



Şekil 4.18. Geleneksel makine öğrenmesi algoritmalarının kesit bazlı bölme yöntemi ile elde ettiği sonuçlar

Önceden eğitilmiş DÖ modelleri aynı veri seti üzerinde aynı koşullar altında çalıştırılmıştır. Önceden eğitilmiş DÖ modelleri olarak VGG16, VGG19, ResNet50, ResNet101 ve InceptionV3 mimarileri kullanılmıştır. Bu modellerin eğitilebilir parametre sayılarına (EPS) dair bilgiler ve 5-kat çapraz doğrulama ile elde edilen sonuçları Çizelge 4.7 ile göstermektedir.

Çizelge 4.7. Önceden eğitilmiş derin öğrenme modellerinin kesit bazlı bölme yöntemi ile elde ettiği sonuçlar

Yöntem	Doğruluk (%)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	EPS (Milyon)
VGG16	77,8 (± 0,17)	91,2 (± 0,08)	65,5 (± 0,35)	~14,7
VGG19	91,2 (± 0,04)	91,0 (± 0,07)	91,1 (± 0,08)	~20,0
ResNet50	79,3 (± 0,18)	60,0 (± 0,35)	98,7 (± 0,02)	~23,6
ResNet101	66,3 (± 0,10)	53,4 (± 0,17)	78,6 (± 0,20)	~42,6
InceptionV3	84,4 (± 0,19)	81,2 (± 0,37)	87,8 (± 0,20)	~21,8
Önerilen KSA modeli	98,0 (± 0,02)	97,9 (± 0,03)	98,3 (± 0,03)	~3,6

Çizelge 4.7’ye göre VGG19 ve InceptionV3 modelleri dışındaki diğer DÖ modelleri dengesiz bir duyarlılık ve özgüllük metrik dağılımına sahiptir. ResNet50 ve

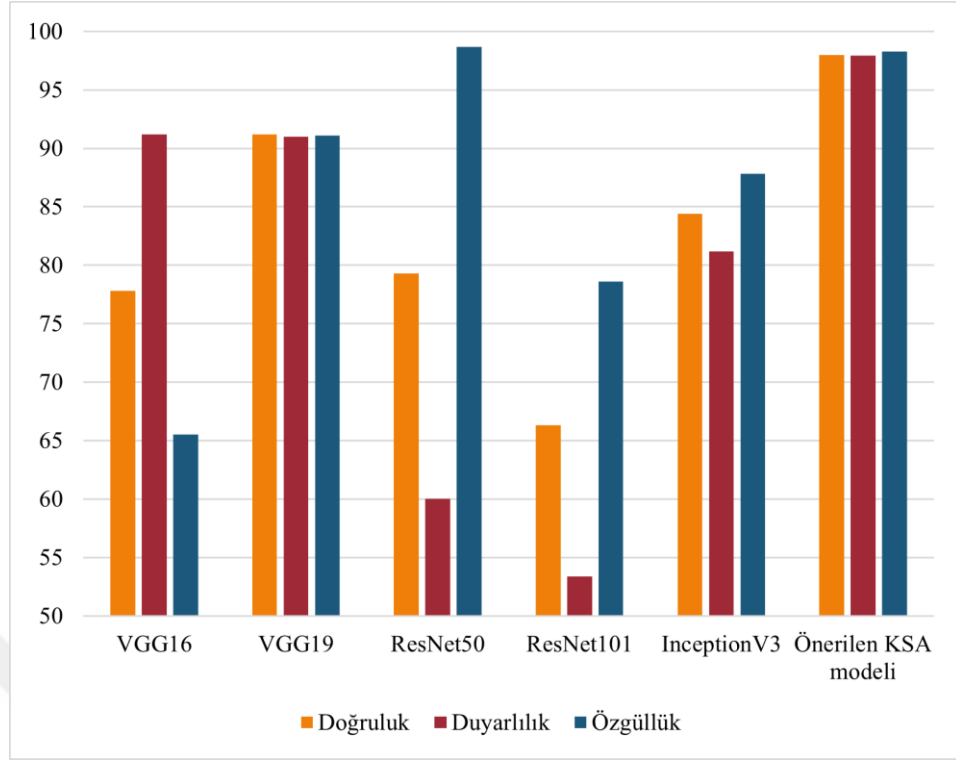
ResNet101 oldukça düşük bir duyarlılık sonucu elde etmiştir. MRG görüntülerini çoğunlukla lezyonsuz olarak sınıflandırıldığı görülmektedir. Bu, transfer öğrenme yöntemiyle önceden eğitilmiş DÖ modellerin MRG görüntülerinde MS lezyonlarının öz niteliklerini yeterince karakterize edemediğini göstermektedir. Elde edilen düşük sonuçlar MS'i tanımlayamama durumunu ifade eder. Hastalığın teşhisinde gecikmek hastalığın ilerleyerek şiddetinin artması şeklinde istenmeyen sonuçlara sebep olabilir.

Bununla birlikte VGG16 oldukça düşük bir özgüllük değerine sahiptir. Düşük özgüllük değeri lezyonsuz olan MRG görüntülerinin çoğunlukla lezyonlu olarak sınıflandırıldığı anlamına gelir. Elde edilen bu sonuç modelin MS olmayan bir bireye çoğunlukla MS tanısı koyduğunu ifade eder.

Önceden eğitilmiş DÖ modelleri arasında VGG19 ve InceptionV3 ile önemli sonuçlar elde edilmiştir. VGG19, doğruluk ve dengeli duyarlılık ve özgüllük dağıtımları ile DÖ modellerinden daha iyi performans göstermiştir. Yine de önerilen KSA modeli kadar yüksek performansa ulaşamamıştır. VGG19 doğruluk metriğinde %91,2 başarı elde edilirken, önerilen KSA modeli %98,0 başarı ile üstünlüğünü göstermektedir. 5-kat çapraz doğrulama ile elde edilen sonuçların standart sapma değerleri incelendiğinde, önerilen modelin en kararlı model olduğu görülmektedir. Genellikle her kat için benzer yüksek performanslı sonuçlar elde edilmiştir.

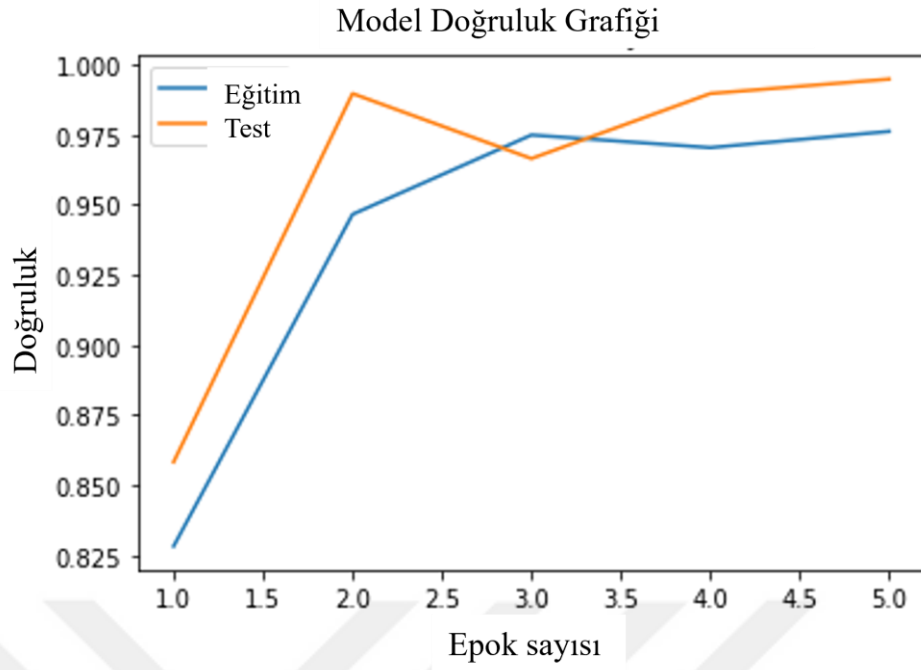
Çizelge 4.7 ayrıca eğitilebilir parametre sayısını içermektedir. Önerilen KSA modeli dışındaki modellerin çok sayıda eğitilebilir parametreleri bulunmaktadır. Bu durum daha fazla hesaplama maliyetine ve özellikle çok büyük olmayan veri setlerinde aşırı öğrenmeye sebep olmaktadır. Önerilen model ~3,6 milyon ile en düşük eğitilebilir parametre sayısına sahiptir.

Önceden eğitilmiş DÖ modellerine ait doğruluk, duyarlılık ve özgüllük metriklerinin görsel karşılaştırması Şekil 4.19 ile gösterilmiştir.

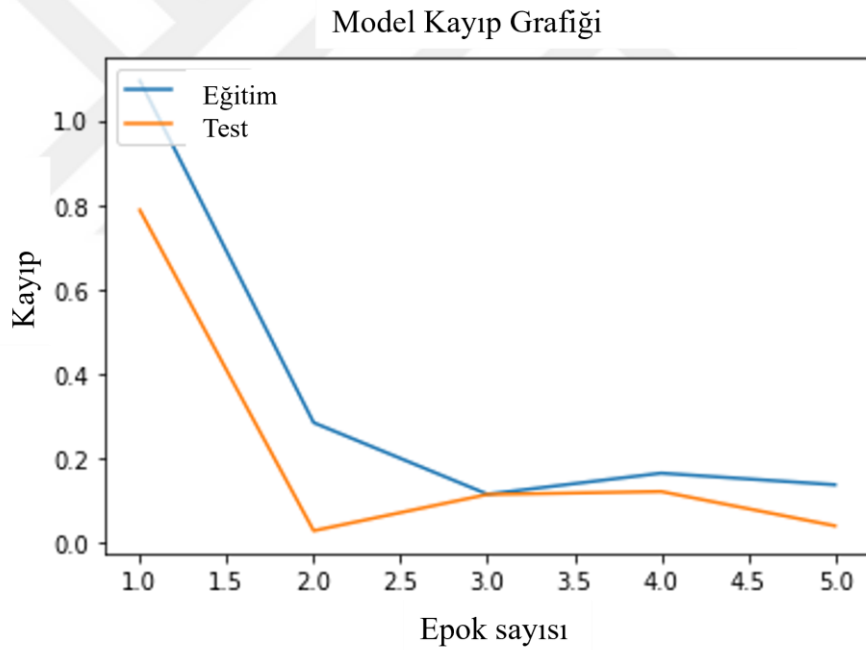


Şekil 4.19. Önceden eğitilmiş derin öğrenme modellerinin kesit bazlı bölme yöntemi ile elde ettiği sonuçlar

Ek olarak, önerilen KSA modelinin eğitim ve test aşamalarındaki epoklar boyunca doğruluk ve kayıp süreci sırasıyla Şekil 4.20 ile gösterilmiştir.



(a)



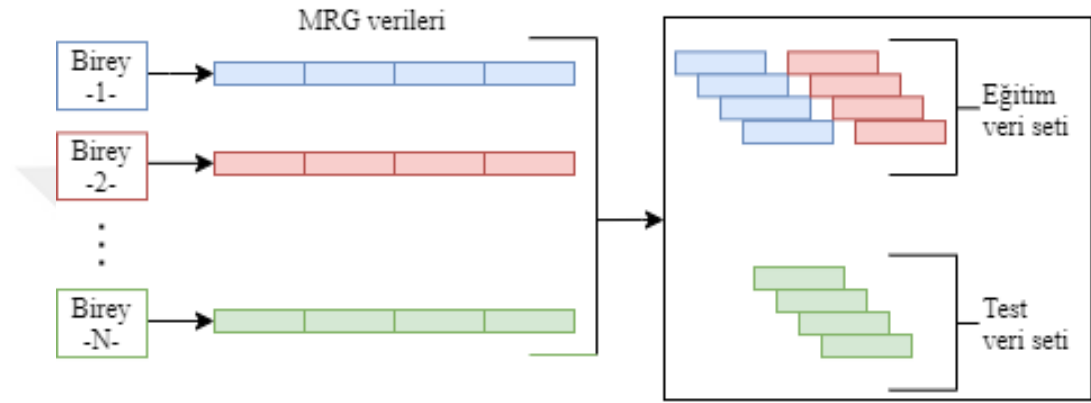
(b)

Şekil 4.20. Modelin eğitim ve test süreçlerine ait grafikler, (a) doğruluk grafiği, (b) kayıp grafiği

Şekil 4.20’de doğruluk ve kayıp grafikleri incelendiğinde modelin hızlı yakınsama ile ikinci epoktan itibaren düşük kayıp değeri elde ederek %92,5 doğruluk oranını aştığı görülmektedir.

4.1.8. Birey bazlı bölme ile elde edilen sonuçlar ve tartışma

Birey bazlı veri bölme işleminde bir bireyin tüm MRG görüntülerinin yalnızca eğitim veya yalnızca test veri setinde olması sağlanmaktadır. Test veri setinde bulunan bir birey daha önce model eğitiminde yer almayacağı için modelin görülmemiş veriler üzerinde test edildiği garanti edilmektedir. Bu yöntem örneklem dışı test yöntemi olarak da bilinmektedir. Birey bazlı bölme işlemi Şekil 4.21 ile gösterilmiştir.



Şekil 4.21. Birey bazlı veri seti bölme işlemi

Birey bazlı veri bölmede kesit bazlı bölme işleminde olduğu gibi tüm adımlar uygulanarak tamamen aynı şartlar altında sonuçlar elde edilmiştir. MÖ algoritmalarının birey bazlı bölme işlemi ile elde ettiği sonuçlar Çizelge 4.8 ile gösterilmiştir.

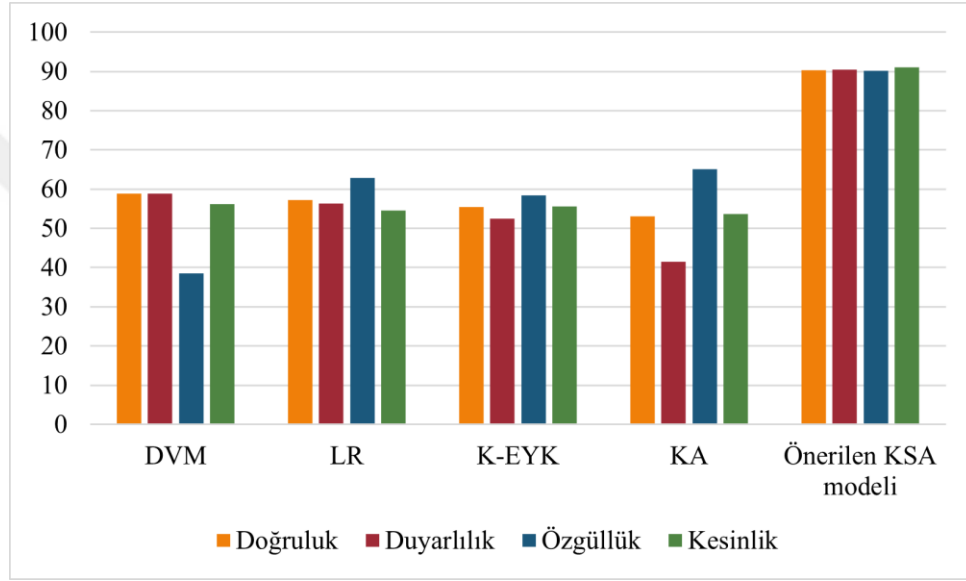
Çizelge 4.8. Geleneksel makine öğrenmesi algoritmalarının birey bazlı bölme yöntemi ile elde ettiği sonuçlar

Yöntem	Doğruluk (%)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Kesinlik (%)
DVM	58,9 ($\pm 0,08$)	58,8 ($\pm 0,10$)	38,5 ($\pm 0,08$)	56,2 ($\pm 0,06$)
LR	57,2 ($\pm 0,08$)	56,3 ($\pm 0,15$)	62,9 ($\pm 0,12$)	54,5 ($\pm 0,18$)
k-EYK	55,5 ($\pm 0,07$)	52,5 ($\pm 0,12$)	58,4 ($\pm 0,09$)	55,6 ($\pm 0,08$)
KA	53,0 ($\pm 0,10$)	41,5 ($\pm 0,15$)	65,0 ($\pm 0,10$)	53,7 ($\pm 0,13$)
Önerilen KSA modeli	90,3 ($\pm 0,05$)	90,5 ($\pm 0,05$)	90,1 ($\pm 0,09$)	91,0 ($\pm 0,09$)

Çizelge 4.8'e göre, MÖ algoritmaları daha önce görmedikleri veriler üzerinde test edildiğinde oldukça düşük başarı göstermiştir. DVM algoritması %58,9 doğruluk, %58,8 duyarlılık, %38,5 özgüllük ve %56,2 kesinlik değerleri ile diğer MÖ algoritmaları arasındaki en iyi değerleri elde etmiştir. Bu sonuçlar özellikle MS

lezyonları olmayan MRG kesitlerinin karakteristik öz nitelikleri olmak üzere, öğrenmenin yeterince sağlanmadığını göstermektedir.

Önerilen KSA modelinin, birey bazlı veri bölme yöntemiyle daha önce görmediği veriler üzerinde test edildiğinde %90,3 doğruluk, %90,5 duyarlılık ve %91,0 kesinlik değerleri elde ettiği görülmektedir. Hem yüksek hem duyarlılık ve özgüllük metriklerinde dengeli ve düşük standart sapma ile tutarlı bir başarı yakalanmıştır. Önerilen modelin performans metrikleri üzerinde elde ettiği sonuçların görsel gösterimi Şekil 4.22’de gösterilmiştir.



Şekil 4.22. Geleneksel makine öğrenmesi algoritmalarının birey bazlı bölme yöntemi ile elde ettiği sonuçlar

Önceden eğitilmiş DÖ modellerinin birey bazlı bölme yöntemi ile elde ettiği sonuçlar Çizelge 4.9 ile gösterilmiştir.

Çizelge 4.9. Önceden eğitilmiş derin öğrenme modellerinin birey bazlı bölme yöntemi ile elde ettiği sonuçlar

Yöntem	Doğruluk (%)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
VGG16	50,7 (± 0.01)	80,0 (± 0.40)	20,0 (± 0.40)
VGG19	48,8 (± 0.01)	60,0 (± 0.49)	40,0 (± 0.49)
ResNet50	49,3 (± 0.01)	20,0 (± 0.40)	80,0 (± 0.40)
ResNet101	49,3 (± 0.01)	40,0 (± 0.49)	60,0 (± 0.49)
InceptionV3	53,3 (± 0.02)	0,67 (± 0.04)	100 (± 0.00)
Önerilen KSA modeli	90,3 (± 0.05)	90,5 (± 0.05)	90,1 (± 0.09)

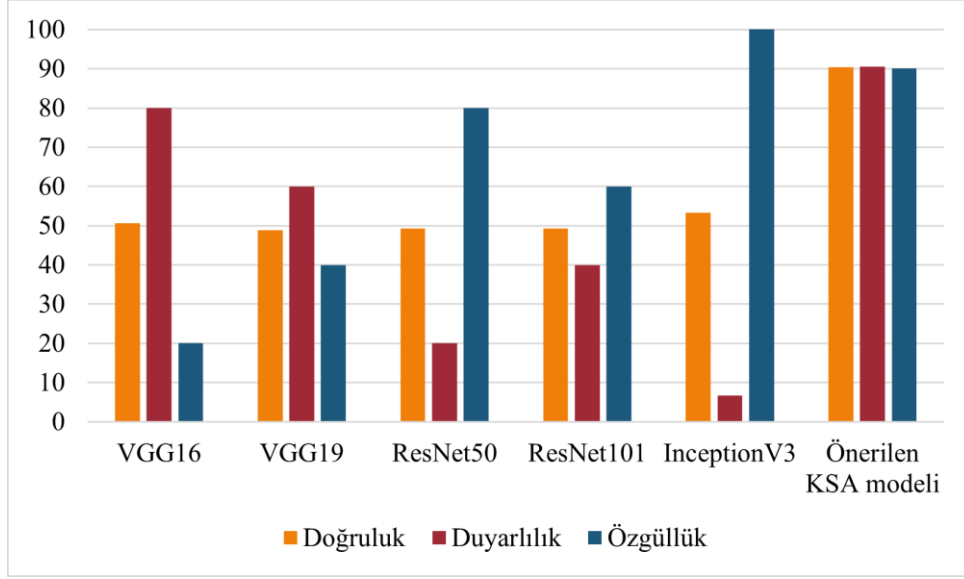
Çizelge 4.9’da yer alan birey bazlı bölme sonuçlarına göre, önceden eğitilmiş DÖ modelleri MÖ algoritmalarına benzer şekilde, oldukça düşük sınıflandırma başarısı elde etmiştir. Modellerin tüm test verilerini ya MS lezyonlu ya da tüm test verilerini lezyonsuz olarak sınıflandırdığı, doğruluk metriğinin yaklaşık %50 değerlerinde olmasından anlaşılmaktadır. Ayrıca çıkarım modellerin sadece duyarlılık veya sadece özgüllük değerlerinin oldukça yüksek olmasıyla teyit edilebilmektedir.

Bununla birlikte kesit bazlı bölme ile elde edilen sonuçlar içinde, DÖ modellerinin duyarlılık ve özgüllük değerlerinde çoğunlukla dengesizlik olmasına rağmen VGG19 modeli doğruluk metriğinde %91,2 başarı göstermiştir. Ancak aynı model, aynı koşullar altında birey bazlı bölme yöntemi kullanılarak çalıştırıldığında, %48,8 ile en düşük doğruluk değeri elde etmiştir. Başarı oranında büyük bir kayıp yaşamıştır.

Önerilen KSA modeli, %90,5 duyarlılık değeri ve %90,1 özgüllük değeri ile her iki sınıfın özniteliklerini öğrenmede dengeli bir başarı elde etmiştir. MS’de lezyonların varlığı hastalığın en önemli belirteçlerden biri olduğundan, kesinlik metriğinin sonucu oldukça önemlidir. Önerilen model %91,07’lik bir kesinlik değeri ile en yüksek sonucu elde etmiştir. Elde edilen tüm sonuçlardaki düşük standart sapma değerleri, önerilen modelin çapraz doğrulama yönteminde her katı için yakın sınıflandırma başarısına sahip olduğu anlamına gelmektedir.

Diğer yandan VGG16, VGG19, ResNet50 ve ResNet101 modellerinin duyarlılık ve özgüllük standart sapma değerleri incelendiğinde her k-katı için düzensiz bir şekilde tüm verilerin ya MS lezyonlu ya da MS lezyonsuz olarak sınıflandırıldığı, doğruluk değerinin standart sapmasının ise oldukça düşük olduğu görülür. Bunun sebebi tüm verilerin her seferinde yalnızca bir sınıfa dahil edildiğinden doğruluk değeri %50 dolaylarında kalmasındandır. InceptionV3 modelinin ise her k-katında tüm verileri MS lezyonsuz olarak sınıflandırdığı anlaşılmaktadır.

Bu sonuçlara göre ImageNet veri seti ile önceden eğitilmiş DÖ modellerinin, MRG verileriyle tekrar eğitilmesine rağmen modelin hiç görmediği MRG verileri üzerinde başarılı olamadıkları sonucuna varılmaktadır. Elde edilen sonuçlar görsel karşılaştırması Şekil 4.23 ile gösterilmiştir.



Şekil 4.23. Önceden eğitilmiş derin öğren modellerinin birey bazlı bölme yöntemi ile elde ettiği sonuçlar

4.1.9. Tartışma

Multipl Skleroz'un tanımlanmasında en ayırt edici olarak bilinen bulgu beyaz maddede bulunan lezyonlardır. Bu MS lezyonlarının varlığı, yeri, boyutu ve yayılımı yalnızca MRG ile incelenebilmektedir. Tez çalışmasında ilk olarak beyin FLAIR MRG kesitlerinde MS'i tanımlamak için bir KSA modeli geliştirilmiştir. Bir MRG kesitini lezyonlu veya lezyonsuz olarak sınıflandıran, MS lezyon özneliklerinin pratik ve etkili bir şekilde çıkarılmasını sağlayan bir model sunulmuştur. Dört farklı geleneksel makine öğrenmesi algoritması, beş farklı önceden eğitilmiş derin öğrenme modeli aynı veri kümesi üzerinde test edilmiş ve performansları önerilen KSA modeliyle karşılaştırılmıştır. Sonuçlar hem kesit bazlı hem de birey bazlı veri bölme yöntemleriyle elde edilerek raporlanmıştır. Önerilen model kesit bazlı bölme yönteminde %98,0 ($\pm 0,02$) doğruluk, %97,9 ($\pm 0,03$) duyarlılık, %98,3 ($\pm 0,03$) özgüllük ve %98,2 ($\pm 0,03$) kesinlik değerleri ile diğer sınıflandırma yöntemlerinden daha iyi performans göstermiştir. Birey bazlı veri bölme yöntemi ile elde edilen sonuçlarda doğruluk %90,3 ($\pm 0,05$), duyarlılık %90,5 ($\pm 0,05$), özgüllük %90,1 ($\pm 0,09$) ve kesinlik %91,1 ($\pm 0,09$) olarak ölçülmüştür. Önerilen KSA modeli, diğer yöntemlere kıyasla MS'deki MS lezyon özneliklerini öğrenmek için her iki veri bölme yönteminde de yüksek ve tutarlı performans elde edildiğini göstermiştir. Sonuçlar, modelin MS tanımlaması için etkili ve kullanılabilir bir model olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Ayrıca önerilen KSA modelinin hem kesit bazlı hem birey bazlı veri seti bölme yöntemine göre elde ettiği sonuçların kappa metriği değerleri analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Çizelge 4.10 ile gösterilmiştir.

Çizelge 4.10. Önerilen konvolüsyonel sinir ağı modelinin kappa metriği performansları

Yöntem	Veri seti bölme yöntemi	Kappa katsayısı
Önerilen KSA modeli	Kesit bazlı	0,9609
	Birey bazlı	0,8012

Kappa katsayısı $[-1, +1]$ aralığında değer alan bir metriktir. Modelin elde ettiği sonuçların rastgeleliğe dayanıp dayanmadığına dair bilgi vermektedir. Çizelge 4.10'a göre, önerilen KSA modelinin kappa katsayısı kesit bazlı bölme yönteminde 0,9609, birey bazlı bölme yönteminde 0,8012 olarak elde edilmiştir. Her iki bölme yönteminin elde ettiği kappa katsayısı değerleri modelin uyuma olasılığının pozitif yönde yüksek olduğunu göstermektedir.

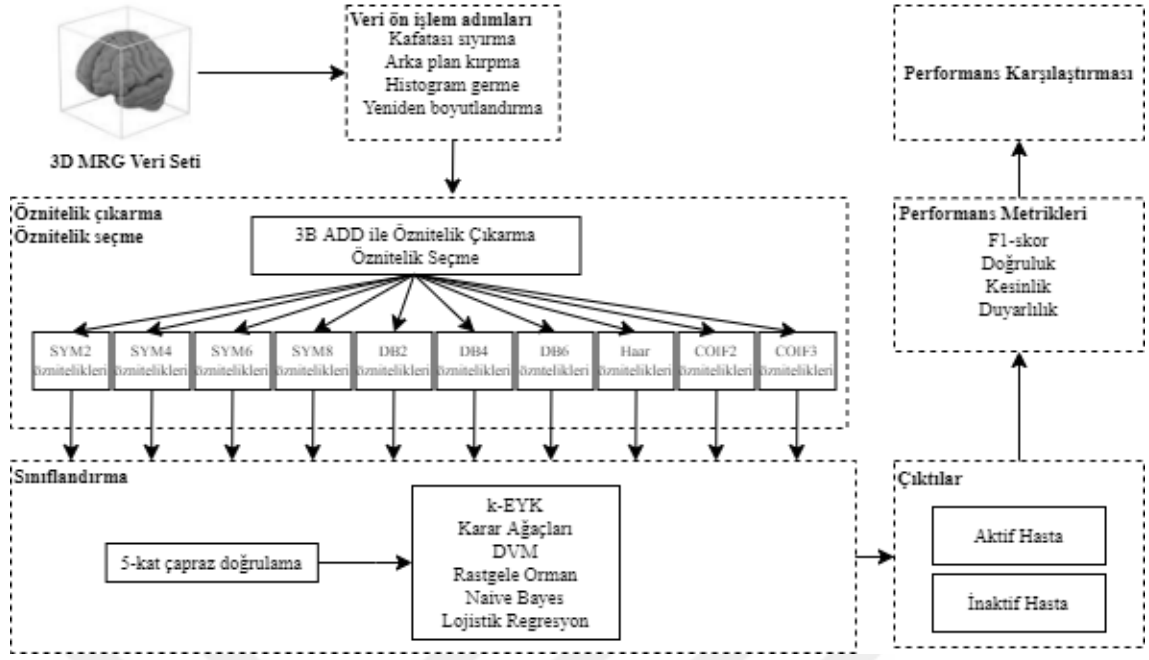
4.2. Ayırık Dalgacık Dönüşümü Kullanılarak Multipl Skleroz'un Gelecek Aktivite Tahmini

MS'te MRG bulguları ile görülebilen MS lezyonları hastalığın klinik prognozu ve aktivitesi hakkında bilgi veren önemli biyobelirteçlerdir. MS ilerleyebildiği ve tekrarlayabildiği için hastalığın gelecekteki aktivitesini tahmin etmek oldukça önemlidir. Çalışmalar, MS'in gelecek aktivitesinin yeni MS lezyonları ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Temel MRG verileri ışığında gelecekte yeni lezyon varlığının ortaya çıkıp çıkmayacağını bilmek MS uzmanları için oldukça değerli bilgilerdir. Erken tedavinin progresyonu geciktirdiği, klinik prognoz ve MRG aktivitesinde olumlu gelişmeler yaşandığı görülmektedir (Kappos, 2004; Goodin ve ark., 2012; Kavalıunas ve ark., 2017; Inojosa ve ark., 2022). Bu nedenle MS'in gelecekteki aktivitesinin erken bilinmesi, tedavi yöntemleri açısından süreçlerini aydınlatacak, kişiselleştirilmiş tedavi yöntemi sayesinde ilaç türlerini ve yüklerini değiştirebilecektir.

Tez çalışmasının ikinci kısmı, 3B MRG verilerinden 3B Ayırık Dalgacık Dönüşümü (ADD) ile öznitelik çıkararak MS'in gelecekteki aktivitesini tahmin etmek üzerinedir (Yılmaz Acar ve ark., 2022b). Tez çalışmasında MS'in gelecekteki aktivitesinin tahmini, MS hastalarının gelecekte yeni MS lezyonları geliştirip

geliştirmeyeceği yönünde bilgi vermek olarak ele alınmıştır. 3B (hacimsel) veriler yüksek boyutlu olduğundan, çalışmalar için bilgisayar donanım altyapısına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu gereklilik, 3B tam beyin MRG verilerinin incelenmesinde bir sınırlamadır. Spesifik olarak, MS’de, 3B MRG, MRG kesitleri arasında korelasyon gösteren MS lezyonları hakkındaki bilgileri içermektedir (Lladó ve ark., 2012). Tez çalışmasının bu kısmında, 3B tam beyin MRG taramalarından uzaysal ve spektral konumların öznitelik çıkarımı için 3B ADD yöntemi kullanılmıştır. MS’nin gelecekteki aktivitesi için anlamlı öznitelikleri çıkarabilecek en uygun aileleri bulmak için ADD üzerinde on farklı dalgacık ailesi araştırılmıştır.

MS’in gelecek aktivite tahmininde MICCAI 2021 veri setinde bulunan 40 MS hastasına ait iki zaman noktasında alınan 3B MRG taramaları kullanılmıştır. 40 MS hasta içinden 29 MS hastasının ikinci zaman noktasında yeni lezyon geliştirdiği gözlemlenirken, 11 MS hastasının ikinci zaman noktasında yeni lezyon geliştirmedeği gözlenmiştir. MICCAI 2021 veri seti yeniden hizalama ön işleminden geçirilmiş MRG taramalarını içermektedir. Bu veri setine tez kapsamında kafatası sıyırma, normalizasyon ve yeniden boyutlandırma ön işlem adımları uygulanmıştır. Sınıflandırma performansı sonuçları, birey bazlı veri bölme yöntemi ve 5-kat çapraz doğrulama kullanılarak k-EYK, Karar Ağaçları, Destek Vektör Makineleri, Rastgele Orman, Naive Bayes ve Lojistik Regresyon geleneksel makine öğrenmesi algoritmaları üzerinden raporlanmıştır. MS’in gelecekteki aktivitesinin tahmini için tez çalışmasında önerilen işleyiş Şekil 4.24 ile verilmiştir.

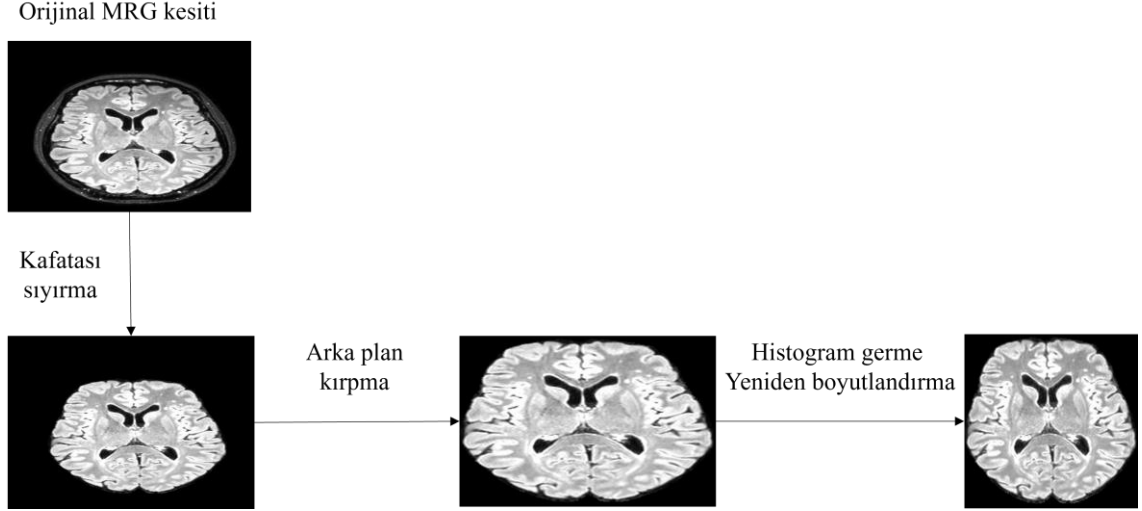


Şekil 4.24. MS'in gelecek tahmini için önerilen işleyiş

4.2.1. Veri setine uygulanan ön işlem adımları

Çalışmada MICCAI 2021 veri setinde bulunan her hastanın ilk zaman noktasında alınan MRG taramaları kullanılmıştır. MRG taramalarında beyin dış yapısı bulunduğu için tez kapsamında kafatası sıyırma ön işlemi uygulanmıştır. Ayrıca verilerdeki arka plan (siyah zemin) hesaplama yükünü arttırdığı için arka plan kırılarak sadece beyin bölgesine odaklanılmıştır. Bununla birlikte, 3B MRG verisinin içinde beyin görüntüsü bulunmayan boş MRG kesitleri silinmiştir. Ardından verilere histogram germe ön işlemi uygulanarak verilerin normalizasyonu sağlanmıştır. Veri seti çok merkezli bir veri setidir. Çok merkezli olması farklı kaynaklardan alınan toplama verileri içerdiği anlamına gelmektedir. Bu sebeple farklı boyutlara sahip 3B MRG taramaları içermektedir. Tüm 3B MRG taramaları için yeniden boyutlandırma yapılarak veriler 192x192x192 boyutlarına getirilmiştir.

Veri setine uygulanan ön işlem adımları Şekil 4.25 ile gösterilmiştir.

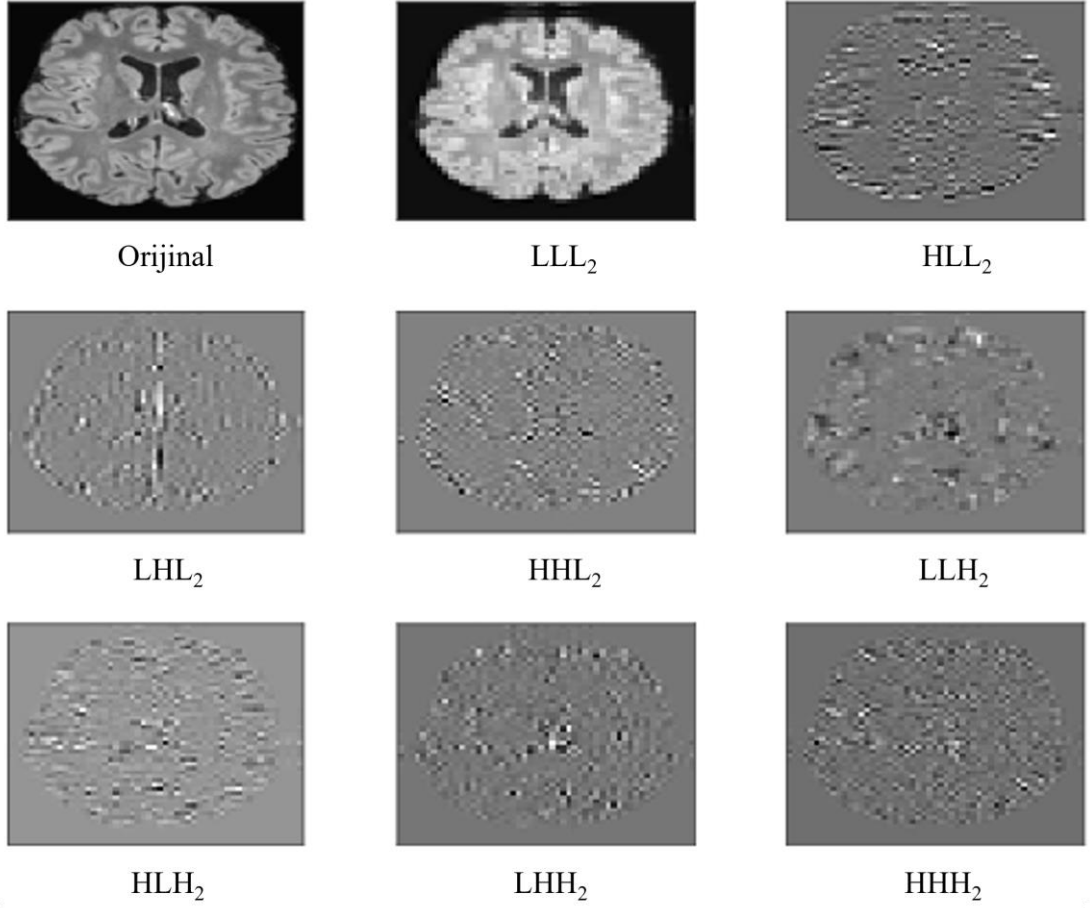


Şekil 4.25. MICCAI 2021 veri setine uygulanan ön işlemler

4.2.2. 3 boyutlu ayırık dalgacık dönüşümünün uygulanması

3B ADD yöntemi 3B MRG verilerine uygulandığında boyutlar arası satır, sütun ve kesit bilgileri arasındaki ilişki korunmaktadır. MS lezyonlarının MRG kesitleri arasında korelasyon göstermesinden dolayı kesitler arası ilişkinin korunması öznelilik çıkarma işlemi için oldukça önemlidir.

Tez çalışmasında 3B MRG taramalarına uygulanan 2 seviyeli 3B ADD yöntemiyle 8 alt bant elde edilmektedir. Bir hastaya ait 3B MRG taramasına 3B ADD yöntemi uygulandıktan sonra elde edilen alt bantların bir MRG kesitine ait görseller Şekil 4.26 ile gösterilmiştir.



Şekil 4.26. ADD uygulaması sonrası elde edilen sekiz alt bant

3B ADD yöntemi uygulandıktan sonra elde edilen 8 alt bant arasından en anlamlı bilgiyi içeren alt bant LLL alt bandıdır. Tez çalışması boyunca 3B ADD yöntemiyle elde edilen LLL alt bantları vektörel forma getirilerek öznitelik vektörü olarak kullanılmıştır. Çalışma kapsamında en iyi öznitelik çıkarma işlemini yapan dalgacık ailesini araştırmak için 10 dalgacık ailesi üzerinde çalışılmıştır. Kullanılan dalgacık aileleri Çizelge 4.11 ile gösterilmiştir.

Çizelge 4.11. Tez çalışmasında kullanılan dalgacık aileleri, sembolleri ve çeşitleri

Dalgacık Ailesi	Sembol	Çeşitleri
Symlet	SYM	SYM2, SYM4, SYM6, SYM8
Daubechies	DB	DB2, DB4, DB6
Haar	Haar	Haar
Coiflets	COIF	COIF2, COIF3

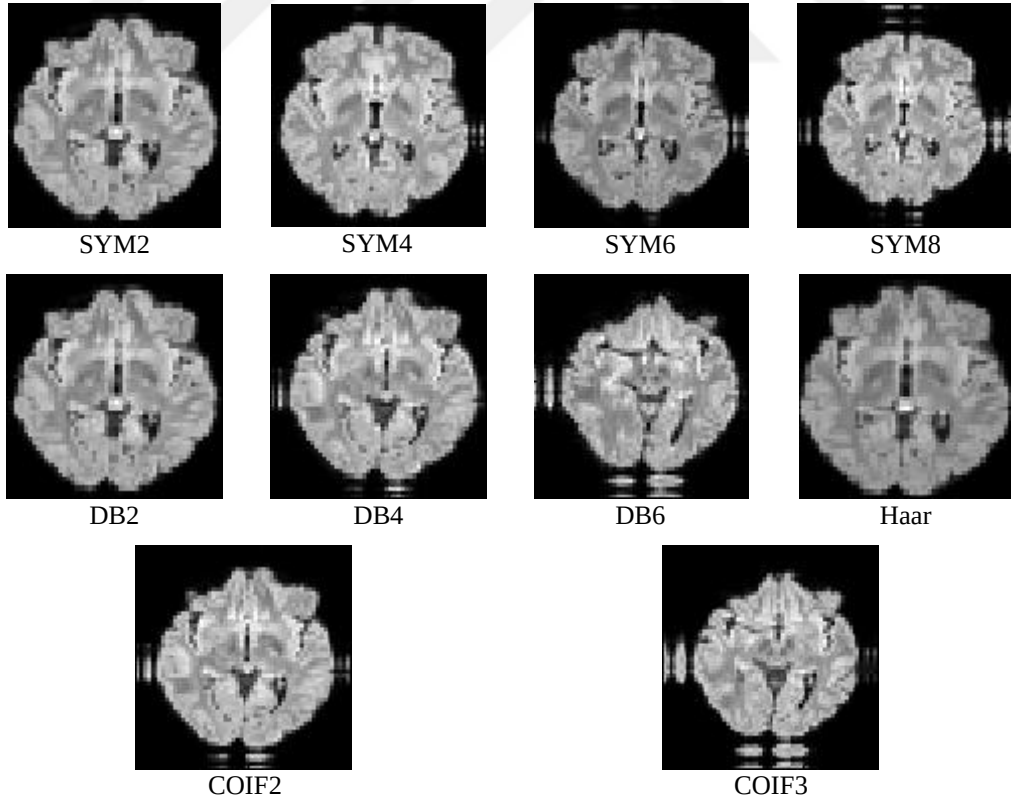
Dalgacık aileleri birbirinden farklı boyutlarda hacimsel veriler üretmektedir. Bu sebeple dalgacık ailelerinin ikinci seviye LLL alt bantları farklı boyutlarda

olabilmektedir. 10 dalgacık ailesinin ikinci seviye elde ettiği LLL alt bantlarının boyutları Çizelge 4.12 ile gösterilmiştir.

Çizelge 4.12. Tez çalışmasında kullanılan dalgacık aileleri ve LLL alt bantlarının boyutları

Dalgacık Ailesi	Veri Boyutları
SYM2	50x50x50
SYM4	53x53x53
SYM6	56x56x56
SYM8	59x59x59
DB2	50x50x50
DB4	53x53x53
DB6	56x56x56
Haar	48x48x48
COIF2	56x56x56
COIF3	60x60x60

Aynı hastaya ait olan 3B MRG verisine on dalgacık ailesiyle ADD uygulandığında elde edilen LLL alt bantlarının ortanca MRG kesitine ait görseller Şekil 4.27 ile gösterilmiştir.

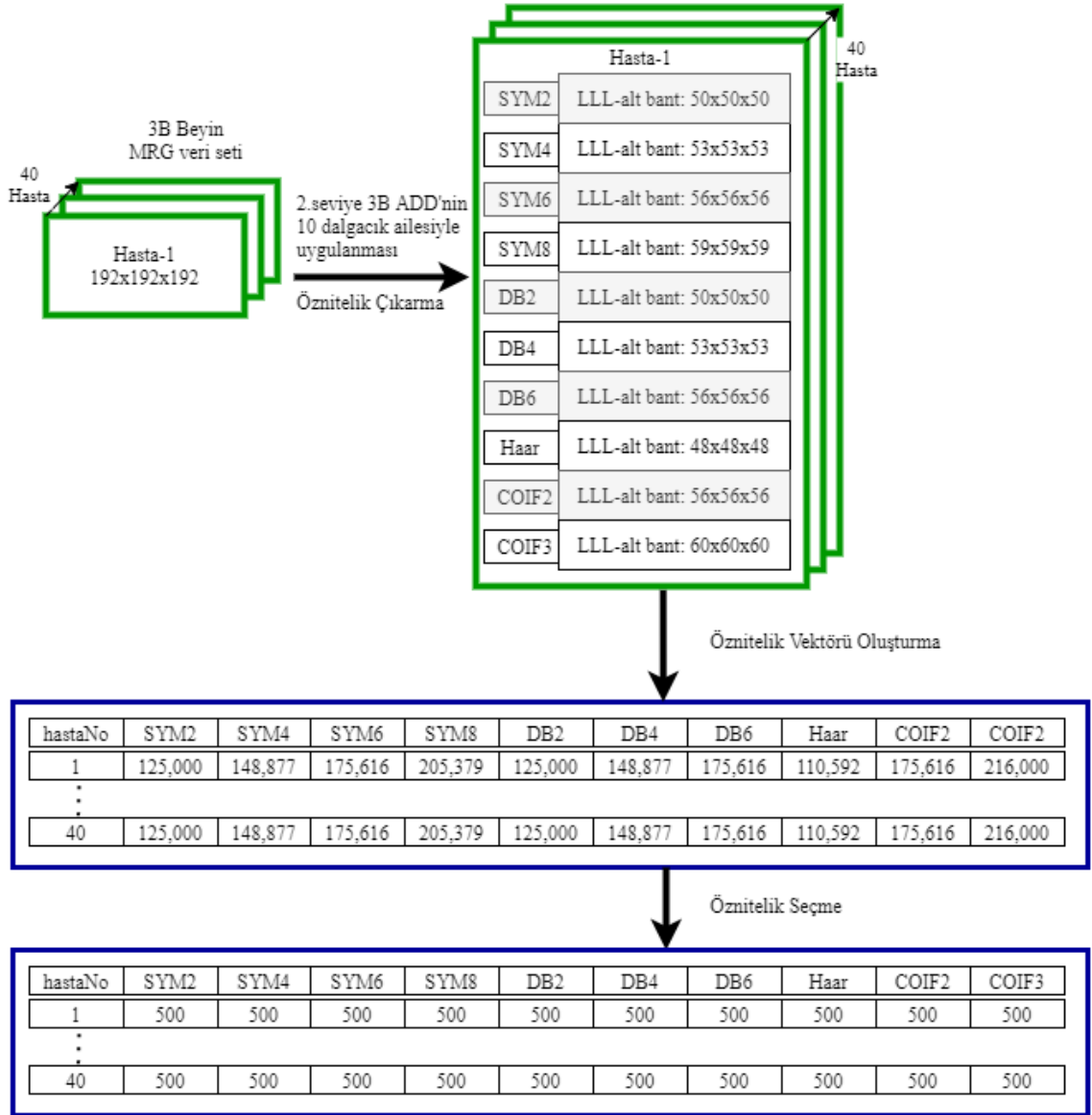


Şekil 4.27. Bir 3B MRG verisine on dalgacık ailesiyle 3B ADD uygulanması sonucu elde edilen verilerin ortanca MRG kesitleri

Şekil 4.27 ile 10 farklı dalgacık ailesinin ADD uygulaması sonucu elde edilen ortanca MRG kesitleri gösterilmiştir. Aynı ana dalgacık ailesi içinde farklı seviyelerle elde edilen dalgacık ailesi çeşitlerinin LLL alt bantları incelendiğinde dalgacık ailesi seviyesi arttıkça daha büyük hacimsel verilerin elde edildiği görülmektedir. Diğer yandan Şekil 4.27 artan seviyelerin yansımaları neden olduğunu göstermektedir. Daha büyük hacimsel veriler gibi görünmelerine rağmen MRG verilerinin daha fazla özneteliğini sağlamak yerine, gürültüler oluşturmuşlardır. Nihayetinde sadece beyin görüntüsünün daha küçük hacimsel veriler olduğu görülmektedir.

4.2.3. 3 boyutlu ayırık dalgacık dönüşümü ile sınıflandırma süreci

Sınıflandırma süreci verilerin ön işlenmesi, öznetelik çıkarma ve öznetelik seçme adımlarından sonra sınıflayıcının belirlenip sonuçların elde edilmesi şeklindedir. Önceki bölümde anlatıldığı üzere, 3B ADD 10 dalgacık ailesiyle 3B MRG taramaları üzerine uygulandığında her bir dalgacık ailesinin oluşturduğu ikinci seviye LLL alt bandı sayesinde öznetelikler çıkarılmıştır. Öznetelik vektörünün yüksek boyutluluğunu azaltmak için öznetelik seçme yöntemi olarak Varyans Analizi (VA) sıralama yöntemi kullanılmıştır. VA yöntemi kategorik değişkenler ile sayısal değişkenlerin aralarındaki ilişkiyi, bulunduğu grubun ortalaması istatistiki olarak değerlendirerek sıralama yapan bir yöntemdir. Eğer girdi değişken grupları çıktı grupları üzerinde istatistiki olarak varyans göstermiyorsa ya da çıktı gruplarını değiştirmiyorsa, bu değişkenler gruptan çıkarılabilir hipotezine göre işlemektedir. Sınıflandırma sürecinin hazırlık aşamalarına dair görsel gösterim Şekil 4.28’de yer almaktadır.



Şekil 4.28. Verilerin sınıflandırma sürecine hazırlanması

Tez çalışmasında sınıflandırma sürecinde 3B MRG verilerinin yeni lezyon geliştirip geliştirmeyeceği yönündeki tahminleri MÖ algoritmaları ile gerçekleştirilmiştir. Kullanılan MÖ sınıflayıcıları k-EYK, KA, DVM, RO, NB ve LR'dir. Sınıflandırıcıların parametre ayarları Çizelge 4.13'te listelenmiştir.

Çizelge 4.13. Geleneksel makine öğrenmesi algoritmalarının parametre ayarları

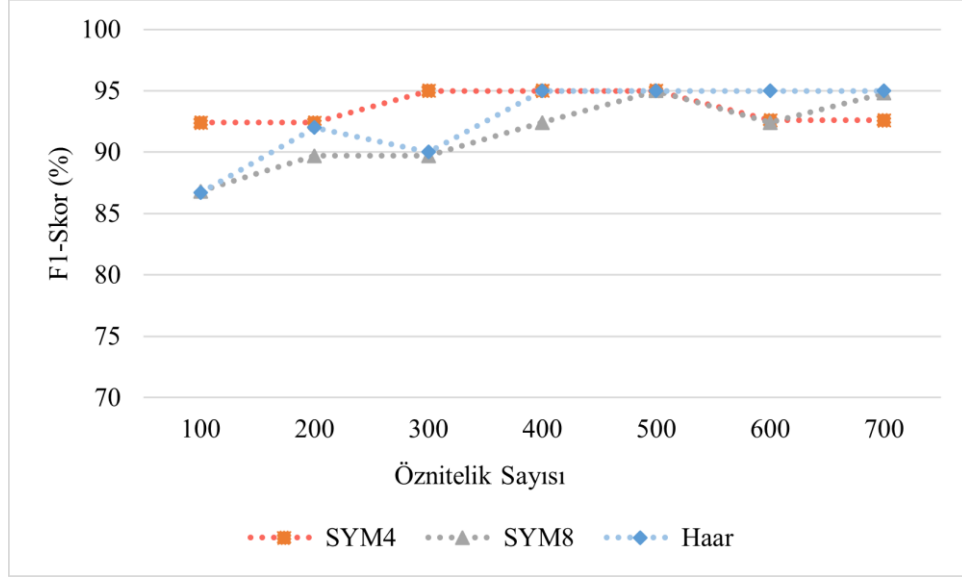
Sınıflayıcı	Parametre	Değer
k-EYK	Komşu sayısı	5
	Metrik	Öklit
	Ağırlık fonksiyonu	Eşit Dağılımlı (Uniform)
Karar Ağaçları	Yapraklardaki minimum örnek sayısı	2
DVM	Çekirdek fonksiyonu	Radial temel fonksiyonu
	İterasyon limiti	500
	Maliyet	1
	Regresyon kayıp epsilonu	0.1
Rastgele Orman	Ağaç sayısı	10
Lojistik Regresyon	Düzenleme türü	L2
	Düzenleme kuvveti	C=1

Performansları karşılaştırmak için öncelikle sınıflandırıcıların karmaşıklık matrisleri elde edilmiştir. Performanslar doğruluk, duyarlılık, kesinlik ve F1-skor metrikleri üzerinden karşılaştırılmıştır. MS'in gelecekteki aktivitesinin tahmininde iki sınıf bulunmaktadır. Sınıflar bir hastanın 3B MRG verisinde gelecekte yeni MS lezyonu geliştirmeme durumu ve yeni MS lezyon geliştirme durumu şeklindedir. Gelecekte yeni MS lezyonu geliştirme durumu hastanın aktif olduğunu, geliştirmeme durumu ise hastanın inaktif olduğunu ifade etmektedir. Deneysel sonuçlar 5-kat çapraz doğrulama ve birey bazlı bölme yöntemine göre elde edilmiştir.

4.2.4. Elde edilen sonuçlar

Tez çalışmasında 10 dalgacık ailesiyle 3B ADD uygulanarak MS'in gelecekteki aktivitesinin tahmini ve dalgacık ailelerinin 3B MRG taramalarındaki MS lezyon karakteristiklerini öğrenme yetileri karşılaştırılmıştır. SYM2, SYM4, SYM6, SYM8, DB2, DB4, DB6, Haar, COIF2 ve COIF3 olmak üzere 10 dalgacık ailesi kullanılmıştır.

Öznitelik çıkarma için kullanılan 3B ADD yönteminde farklı boyutlarda öznitelik vektörleri elde edilmiştir. Daha sonra vektörlere öznitelik seçme işlemi uygulanarak kullanılan öznitelik sayıları eşitlenmiştir. Tez çalışmasında seçilen öznitelik sayısı deneysel çalışma ile elde edilmiştir. SYM4, SYM8 ve Haar dalgacık aileleri kullanılarak farklı öznitelik sayıları ile DVM sınıflayıcı üzerinde performans karşılaştırması yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.29'da gösterilmiştir.



Şekil 4.29. Öznitelik sayılarının performans üzerindeki etkisi

Seçilen öznitelik sayısı 500'e ayarlandığında DVM sınıflayıcısı ile SYM4, SYM8 ve Haar dalgacık ailelerinde en yüksek F1-skora ulaşılmıştır. Daha az sayıda öznitelik daha düşük sınıflandırma sonuçları verirken, daha fazla sayıda öznitelik seçmek bazı dalgacık ailelerinin sınıflandırma başarılarını düşürmüştür. Bu nedenle tez çalışmada üç dalgacık ailesinin öznitelik sayısı en yüksek sınıflandırma sonuçlarına ulaştığı için en önemli 500 öznitelik olarak belirlenmiştir.

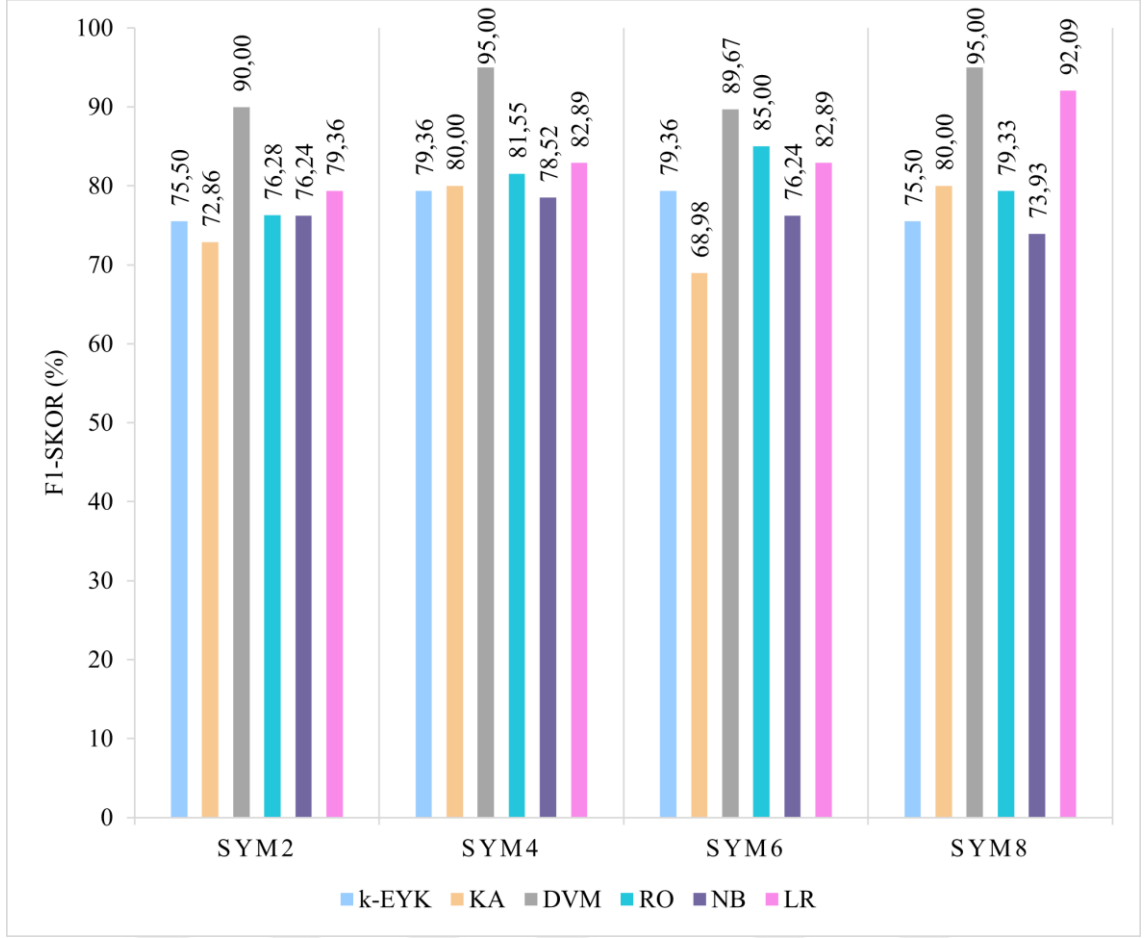
Öznitelikler belirlendikten sonra dalgacık ailelerinin MÖ algoritmaları ile elde edilen sınıflandırma sonuçları karşılaştırılmıştır. SYM dalgacık aileleri ile elde edilen öznitelikler kullanıldığında sınıflandırıcıların performansları Çizelge 4.14'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.14. SYM dalgacık aileleriyle elde edilen sınıflandırma sonuçları

Dalgacık Ailesi	Performans Metrikleri (%)	k-EYK	KA	DVM	RO	NB	LR
SYM2	F1-skör	75,50	72,86	90,00	76,28	76,24	79,36
	Doğruluk	80,00	72,50	90,00	77,50	75,00	82,50
	Kesinlik	84,32	73,30	90,00	76,09	80,75	85,90
	Duyarlılık	80,00	72,50	90,00	77,50	75,00	82,50
SYM4	F1-skör	79,36	80,00	95,00	81,55	78,52	82,89
	Doğruluk	82,50	80,00	95,00	82,50	77,50	85,00
	Kesinlik	85,90	80,00	95,00	81,80	81,93	87,57
	Duyarlılık	82,50	80,00	95,00	82,50	77,50	85,00
SYM6	F1-skör	79,36	68,98	89,67	85,00	76,24	82,89
	Doğruluk	82,50	67,50	90,00	85,00	75,00	85,00
	Kesinlik	85,90	72,45	89,93	85,00	80,75	87,57
	Duyarlılık	82,50	67,50	90,00	85,00	75,00	85,00
SYM8	F1-skör	75,50	80,00	95,00	79,33	73,93	92,09
	Doğruluk	80,00	80,00	95,00	80,00	72,50	92,50
	Kesinlik	84,32	80,00	95,00	79,14	79,66	93,20
	Duyarlılık	80,00	80,00	95,00	80,00	72,50	92,50

Çizelge 4.14'te yer alan sonuçlara göre, DVM sınıflandırıcısı kullanıldığında en yüksek sonuçlara SYM4 ve SYM8 dalgacık aileleri ile ulaşılmaktadır. Her iki ailenin F1-skör, doğruluk, kesinlik ve duyarlılık başarıları %95,00 olarak ölçülmüştür. SYM8 dalgacık ailesi F1-skör, doğruluk, kesinlik ve duyarlılık metriklerinde DVM'de %95,00 ve LR'de sırasıyla %92,09, %92,50, %93,20 ve %92,50 ile tatmin edici sonuçlar elde etmiştir. Ayrıca DVM sınıflayıcısı ile SYM ana dalgacık ailelerinde tüm performans metriklerinde %89,67 ve üzeri başarı elde edilmiştir.

Tüm SYM ana dalgacık ailelerinin tüm geleneksel makine öğrenmesi algoritmaları üzerindeki F1-skör performanslarına dair görsel gösterimi Şekil 4.30'da verilmiştir.



Şekil 4.30. SYM dalgacık ailelerinin sınıflandırma performanslarına dair görsel gösterim

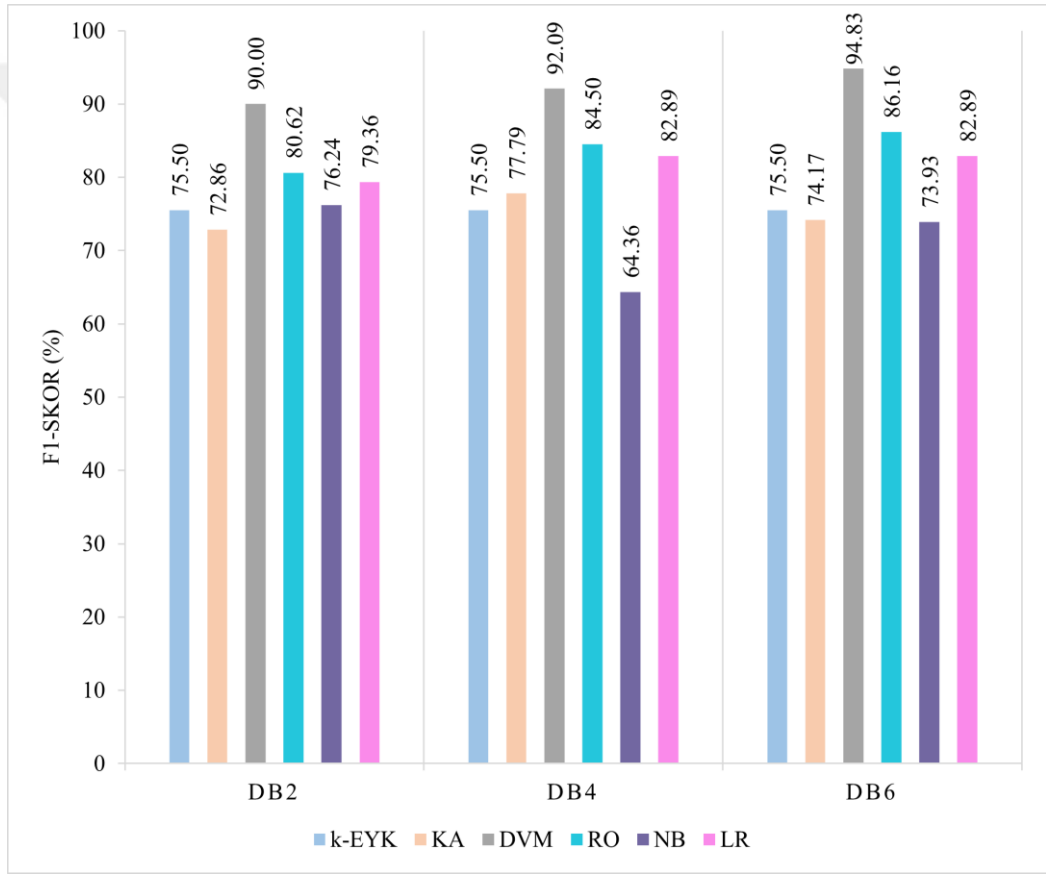
DB dalgacık aileleri ile elde edilen öznitelikler kullanıldığında sınıflandırıcıların elde ettiği performanslar Çizelge 4.15'te verilmiştir.

Çizelge 4.15. DB dalgacık aileleriyle elde edilen sınıflandırma sonuçları

Dalgacık Ailesi	Performans Metrikleri (%)	k-EYK	KA	DVM	RO	NB	LR
DB2	F1-skor	75,50	72,86	90,00	80,62	76,24	79,36
	Doğruluk	80,00	72,50	90,00	82,50	75,00	82,50
	Kesinlik	84,32	73,30	90,00	82,62	80,75	85,90
	Duyarlılık	80,00	72,50	90,00	82,50	75,00	82,50
DB4	F1-skor	75,50	77,79	92,09	84,50	64,36	82,89
	Doğruluk	80,00	77,50	92,50	85,00	62,50	85,00
	Kesinlik	84,32	78,18	93,20	84,53	75,69	87,57
	Duyarlılık	80,00	77,50	92,50	85,00	62,50	85,00
DB6	F1-skor	75,50	74,17	94,83	86,16	73,93	82,89
	Doğruluk	80,00	75,00	95,00	87,50	72,50	85,00
	Kesinlik	84,32	73,75	95,32	89,34	79,66	87,57
	Duyarlılık	80,00	75,00	95,00	87,50	72,50	85,00

Çizelge 4.15 verilerine göre, DB ana dalgacık aileleri en yüksek başarıyı DVM sınıflayıcısı ile elde etmiştir. F1-skor ve doğruluk metriğinde DB2 ailesi %90,00, DB4 ailesi sırasıyla %92,09 ve %92,50 değerlerine ulaşmıştır. DB6 dalgacık ailesi ise F1-skor, doğruluk, kesinlik ve duyarlılık metriğinde sırasıyla %94,83, %95,00 %95,32 ve %95,00 ile en yüksek performansı elde etmiştir. RO ve LR sınıflayıcıları ise DB dalgacık ailelerinin DVM sınıflayıcısından sonra yüksek değerlerin elde edildiği diğer sınıflandırıcı olmuştur.

Tüm DB ana dalgacık ailelerinin tüm geleneksel makine öğrenmesi algoritmaları üzerindeki F1-skor performanslarına dair görsel gösterimleri Şekil 4.31 ile verilmiştir.



Şekil 4.31. DB dalgacık ailelerinin sınıflandırma performanslarına dair görsel gösterim

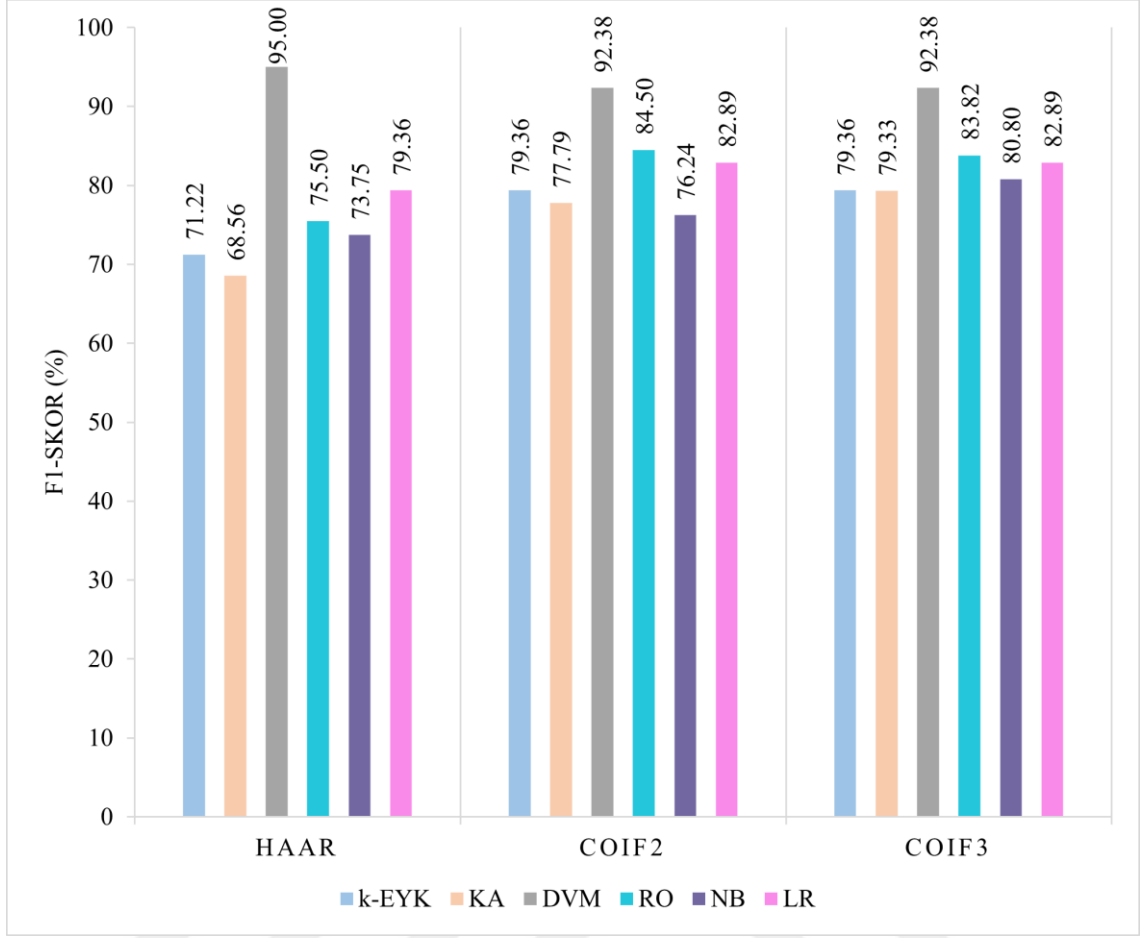
Haar ve COIF dalgacık aileleri ile elde edilen öznelilikler kullanıldığında sınıflandırıcıların elde ettiği performanslar Çizelge 4.16’da verilmiştir.

Çizelge 4.16. Haar ve COIF dalgacık aileleriyle elde edilen sınıflandırma sonuçları

Dalgacık Ailesi	Performans Metrikleri (%)	k-EYK	KA	DVM	RO	NB	LR
Haar	F1-skor	71,22	68,56	95,00	75,50	73,75	79,36
	Doğruluk	77,50	67,50	95,00	80,00	72,50	82,50
	Kesinlik	82,83	70,34	95,00	84,32	77,19	85,90
	Duyarlılık	77,50	67,50	95,00	80,00	72,50	82,50
COIF2	F1-skor	79,36	77,79	92,38	84,50	76,24	82,89
	Doğruluk	82,50	77,50	92,50	85,00	75,00	85,00
	Kesinlik	85,90	78,18	92,42	84,53	80,75	87,57
	Duyarlılık	82,50	77,50	92,50	85,00	75,00	85,00
COIF3	F1-skor	79,36	79,33	92,38	83,82	80,80	82,89
	Doğruluk	82,50	80,00	92,50	85,00	80,00	85,00
	Kesinlik	85,90	79,14	92,42	85,09	83,20	87,57
	Duyarlılık	82,50	80,00	92,50	85,00	80,00	85,00

Çizelge 4.16’da yer alan sonuçlar, F1-skor, doğruluk, kesinlik ve duyarlılık metriklerinde tümünde Haar dalgacık ailesinin %95,00 başarı ile COIF2 ve COIF3 dalgacık ailelerinden daha iyi sonuçlar verdiğini göstermektedir. COIF2 ve COIF3 aileleri, F1-skor, doğruluk, kesinlik ve duyarlılık metriklerinde sırasıyla %92,38, %92,50, %92,42 ve %92,50 ile aynı sınıflandırma başarıları elde etmiştir. Haar ailesi DVM sınıflayıcısı kullanıldığında en yüksek sınıflandırma başarılarını elde etmiştir. Diğer yandan k-EYK, KA, RO, NB ve LR sınıflayıcıları kullanıldığında COIF2 ve COIF3 dalgacık aileleri ile en yüksek sonuçlar alınmıştır. Ancak bu sonuçlar Haar dalgacık ailesinin elde ettiği %95,00 başarının altında kalmıştır.

Haar ve COIF ana dalgacık ailelerinin tüm geleneksel makine öğrenmesi algoritmaları üzerindeki F1-skor performanslarına dair görsel gösterimleri Şekil 4.32’de verilmiştir.



Şekil 4.32. Haar ve COIF dalgacık ailelerinin sınıflandırma performanslarına dair görsel gösterim

F1-skor, sınıflandırıcının tahminlerinde verileri tek bir sınıfa sınıflandırması gibi uç durumların yakalanması için kullanılan bir metriktir. Bu sebeple dalgacık ailelerinin sınıflandırıcılar üzerindeki F1-skor başarısı skorlama yöntemi ile Çizelge 4.17’de tekrar analiz edilmiştir.

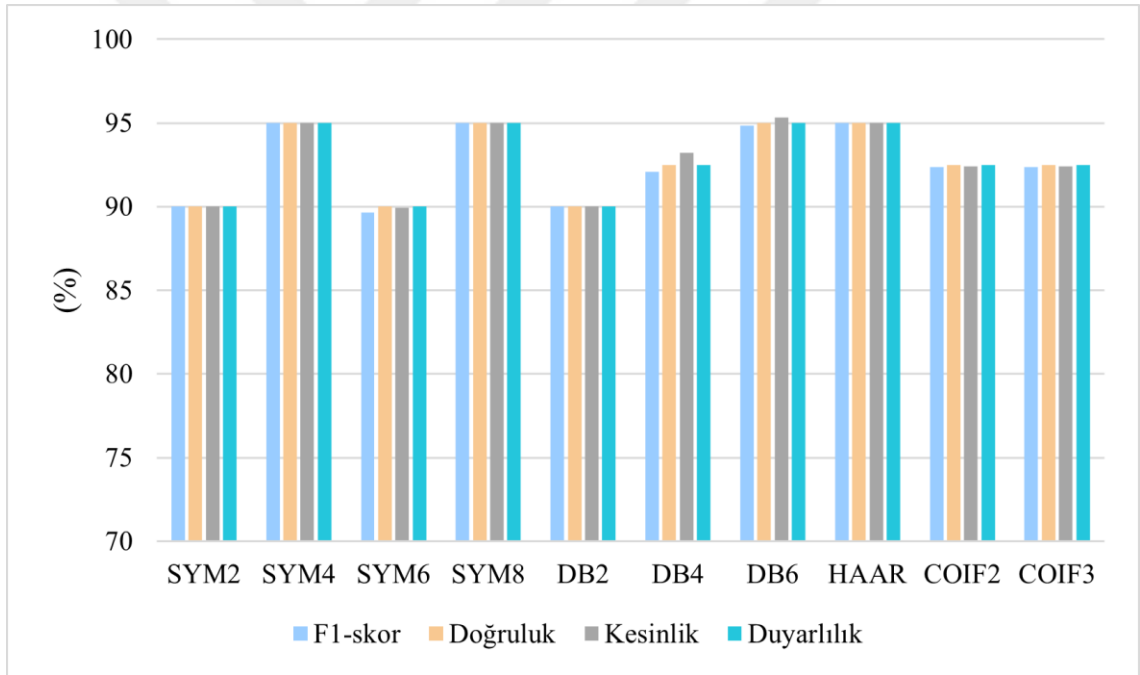
Çizelge 4.17. Dalgacık ailelerinin F1-skor metriği üzerinde skorlama metodu ile karşılaştırılması

Sınıflayıcı	Dalgacık Aileleri							Haar	COIF2	COIF3
	SYM2	SYM4	SYM6	SYM8	DB2	DB4	DB6			
k-EYK	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1
KA	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
DVM	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0
RO	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
NB	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
LR	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Toplam	0	3	1	3	0	0	1	1	1	2

Çizelge 4.17’de yer alan “1” ifadesi, dalgacık ailesinin o sınıflandırıcılarda en yüksek F1-skor değerini aldığını ifade etmektedir. Örneğin, k-EYK sınıflayıcısında aynı ve en yüksek F1-skor değerleri SYM4, SYM6, COIF2 ve COIF3 dalgacık aileleri kullanıldığında elde edilmiştir. Örneğin, SYM4 ailesi ise k-EYK, KA ve DVM sınıflayıcılarında en yüksek F1-skor değerlerini elde etmiştir.

Dalgacık ailelerinin performansları değerlendirildiğinde SYM4 ve SYM8 ailelerinin toplamda üç sınıflandırıcıda en yüksek sonuçları verdiği görülmektedir.

MÖ algoritmalarının sınıflandırma performansları ayrıca karşılaştırıldığında diğer sınıflandırıcılar arasında en yüksek ve en tatmin edici sonuçlara ulaştıran algoritma DVM olmuştur. Dalgacık ailelerinin çıkardığı özniteliklerin DVM sınıflayıcısı kullanıldığında elde edilen performansların görsel gösterimi Şekil 4.33’te gösterilmiştir.



Şekil 4.33. Tüm dalgacık ailelerinin DVM algoritması ile elde ettiği F1-skor değerleri

SYM4, SYM8 ve Haar dalgacık aileleri kullanılarak elde edilen özniteliklerin DVM algoritması ile sınıflandırıldığında %95,00 F1-skor başarısı elde edilmiştir. Bu sonuçları DB6 ailesi %94,83 F1-skor değeri ile takip etmiştir. SYM4, SYM8 ve Haar dalgacık aileleri doğruluk, kesinlik ve duyarlılık metriklerinde yine aynı ve en yüksek değer olan %95,00 sonucuna ulaşmıştır. DB6 dalgacık ailesi ise %95,00 doğruluk, %95,32 kesinlik ve %95,00 duyarlılık değerlerine ulaşmıştır.

COIF2 ve COIF3 dalgacık aileleri DVM sınıflayıcısı ile sınıflandırıldığında %92,38 F1-skor, %92,50 doğruluk, %92,42 kesinlik, %92,50 duyarlılık değerleri elde etmiştir. DB4 dalgacık ailesi %92,09 F1-skor, %92,50 doğruluk, %93,20 kesinlik ve %92,50 duyarlılık değerleri ile COIF dalgacık ailesini takip etmiştir. DB2, SYM2 ve SYM6 dalgacık aileleri ise %90 ve aşağısında başarı göstermiştir.

4.2.5. Tartışma

Tez çalışmasında MS'in gelecek aktivitesi, MS hastalarının gelecekte yeni MS lezyonu geliştirip geliştirmeyeceği yönündeki bilgi olarak ele alınmıştır. Gelecekte yeni MS lezyonu geliştirecek hastalar aktif, yeni MS lezyonu geliştirmeyecek hastalar inaktif olarak ifade edilmiştir. Çalışmada kullanılan MRG verilerinin satır, sütun ve kesit bilgileri arasındaki anlamlı ilişkilerin ortaya çıkması 3B tam beyin MRG taramaları üzerinde çalışılmıştır. 3B tam beyin MRG taramalarının yüksek boyutlu verilerinden öznitelik çıkarmak için 3B ADD yönteminin kullanılması önerilmiştir.

3B ADD yöntemi farklı ana dalgacık aileleri kullanılarak uygulanmaktadır. Tez çalışmasında SYM2, SYM4, SYM6, SYM8, DB2, DB4, DB6, Haar, COIF2 ve COIF3 dalgacık aileleri kullanılarak MS'in gelecekteki aktivitesinin tahmininde hangi dalgacık ailelerinin daha iyi performans verdiği analiz edilmiştir. Sonuçlar birey bazlı veri bölme yöntemi ve 5-kat çapraz doğrulama kullanılarak k-En Yakın Komşu, Karar Ağaçları, Destek Vektör Makineleri, Rastgele Orman, Naive Bayes ve Lojistik Regresyon olmak üzere 6 farklı geleneksel makine öğrenmesi algoritması üzerinden değerlendirilmiştir.

Deneysel sonuçlar SYM4, SYM8 ve Haar dalgacık ailelerinin DVM sınıflayıcısı ile %95,00 F1-skor, doğruluk ve duyarlılık metriklerinde en yüksek sonuçlara ulaştığını göstermektedir. DB6 dalgacık ailesi ise kesinlik metriğinde %95,32 değeriyle en yüksek sonucu elde eden dalgacık ailesi olmuştur. SYM4, SYM8 ve Haar dalgacık aileleri sırasıyla 53x53x53, 59x59x59 ve 48x48x48 boyutlarında veriler elde edilmesini sağlamıştır. Sınıflandırma başarılarının aynı olduğu üç dalgacık ailesi arasından Haar dalgacık ailesinin kullanılması daha az hesaplama karmaşıklığı sağlamaktadır.

Dalgacık aileleri arasından en yüksek sonuçların elde edildiği ailelerin performans değerlendirmeleri Cohen'in kappa katsayısı üzerinden ayrıca ele alınmıştır. Çizelge 4.18 DVM sınıflayıcısı kullanıldığında dalgacık ailelerinin kappa metriği üzerinden elde ettiği sonuçları göstermektedir.

Çizelge 4.18. Dalgacık ailelerinin kappa metriği üzerinden karşılaştırılması

Dalgacık ailesi	Kappa katsayısı
SYM4	0,8746
SYM8	0,8746
Haar	0,8746
DB6	0,8671

Çizelge 4.18 sonuçlarına göre, SYM4, SYM8, Haar dalgacık aileleri kappa metriğinde 0,8746 değeri elde ederken, DB6 dalgacık ailesi 0,8671 değeri elde etmiştir. Kappa metriği ile alınan sonuçların +1 değerine yaklaşması sonuçların rastgele elde edilmediği, pozitif yönde uyumlu sonuçların alındığı bilgisini vermektedir. Elde edilen kappa değerleri SYM4, SYM8, Haar ve DB6 dalgacık ailelerinin sınıflandırma performansının yüksek olduğunu göstermektedir.

MS'in gelecekteki aktivitesinin tahmininde 3B tam beyin MRG taramaları ile çalışmak beynin tümünü hacimsel olarak değerlendirdiği için kesitler arası bağlantıların kaybolmamasını sağlar. 3B MRG taramalarına 3B ADD uygulanmasıyla elde edilen %95,0 sınıflandırma başarısı, gelecekte yeni lezyon geliştirecek veya geliştirmeyecek MS hastalarının yüksek doğrulukla sınıflandırıldığını göstermektedir. Elde edilen sonuçlar yeni lezyon geliştirmeyecek hastaların fazladan ilaç yüklerini hafifletecek kişisel tedavi süreçleri oluşturmalarına faydalı olacaktır. Yeni lezyon geliştireceği bilinen MS hastalarının ise olası nörolojik ataklarının veya hastalık şiddetinin artmasının önüne geçmek için süreçlerin titizlikle takip edilmesi açısından oldukça önemlidir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

Santral sinir sisteminde (SSS) meydana gelen anormallikler, bozukluğun bulunduğu bölgelere göre çeşitli semptomlarla sonuçlanmaktadır. Anormalliklerin meydana gelme sebepleri tam olarak bilinmemekle birlikte genetik sebepler, çevresel sorunlar, beslenme şekilleri gibi faktörlerden olduğu düşünülmektedir. Özellikle genetik sebeplerden kaynaklı durumlar var ise hastalığın önlenmesi çoğu zaman mümkün değildir. Bu sebeple erken müdahale ile hastaların yaşam kaliteleri yüksek tutulmaya çalışılmaktadır.

Tez çalışmasında nörolojik bir hastalık olan Multipl Skleroz (MS) üzerinde çalışılmıştır. MS hastalığı SSS’de bulunan sinir hücrelerinin miyelin kılıflarında meydana gelen hasarlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Miyelin kılıfta meydana gelen hasarlar beyinden vücudun kalanına giden elektriksel iletilerde aksamalara sebep olduğu için MS insan vücudunda fonksiyonel bozuklukların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Genellikle beyin beyaz madde dokusunda oluşan, miyelin kılıfı hasar görmüş sinir hücrelerinin topluluğuna lezyon ismi verilmektedir. Lezyonların beyinde bulunduğu konumlarına, dağılımlarına, yoğunluklarına bağlı olarak MS’in sebep olduğu fonksiyonel eksiklikler değişiklik göstermektedir. Diğer yandan MS en sık genç yetişkinlerde meydana gelmektedir ve hastalığın kesin tedavisi henüz bulunamamıştır. Beraberinde, bazı hastalarda ilerleyen zamanlarda hastalık şiddeti artma eğilimindeyken, bazı hastaların durumları stabil kalmaktadır. Bu sebeple hastalığın teşhisi ve gelecek aktivitesi ile ilgili tahminlerde bulunma gibi çalışmalar yapmak MS hastaları için oldukça değerlidir.

MS’in teşhisi günümüzde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), beyin omurilik sıvısı testi ya da sinyallerin iletilme hızının ölçüldüğü oldukça hassas bir test olan görsel, işitsel, duyuşal uyarılmış potansiyel testleri ile yapılmaktadır. MRG taramaları MS’in teşhisinde en yaygın olarak kullanılan ve MS’teki en ayırt edici bulgu olan beyaz madde dokusundaki MS lezyonlarını görüntüleme ve takibini sağlayan tek araçtır. MRG verileri hastane ortamında halen her MRG kesitinin tek tek incelenmesiyle analiz edilmektedir. Ancak patolojideki çeşitlilik, MRG kesitlerinin incelenmesinde kaybedilen zaman, insani hatalar, MS uzmanlarının potansiyel yorgunlukları göz önüne

alındığında MS ile ilgili analizlerin otomatikleştirilmesi önemli bir çalışma alanı haline gelmiştir.

Bu tez çalışmasında ilk uygulama olarak MRG taramaları üzerinden MS'in teşhisi için bir derin öğrenme mimarisi olan Konvolüsyonel Sinir Ağı (KSA) modeli önerilmiştir. Çalışmada kesitsel MRG taramalarının bulunduğu LÜTM veri seti kullanılmıştır. Veri setinde bulunan MRG kesitleri MS lezyonlu veya lezyonsuz şeklinde gruplara ayrılarak iki sınıf oluşturulmuştur. Veri setinde bulunan MRG taramaları beyin dış yapısını içerdiği için analiz tekniklerinde sorunlara yol açmakta ve gereksiz hesaplama yüküne sebep olmaktadır. Bu sebeple kullanılan tüm MRG kesitlerine kafatası sıyırma ön işlemi uygulanmıştır. Ardından beyin yumuşak dokusunun daha iyi analiz edilmesi için kontrast arttırmak amacıyla histogram germe ön işlem adımı uygulanmıştır. 2 boyutlu MRG kesitlerinden oluşturulan veri setinde sınıflar arası dengesizlik olduğundan azınlık sınıfa veri arttırma tekniklerinden olan döndürme işlemi uygulanarak azınlık sınıfın yukarı örneklenmesi sağlanmıştır.

Genel bir KSA modeli konvolüsyon, ortaklama ve tam bağlantı katmanlarından oluşmaktadır. Önerilen KSA modeli üç konvolüsyon, iki ortaklama ve üç tam bağlantı katmanından oluşan bir kombinasyondur. MRG kesitlerini lezyonlu ve lezyonsuz olarak sınıflandıracak etkili, pratik ve düşük eğitilebilir parametreye sahip model oluşturmak amaçlanmıştır. Hesaplama maliyetlerini düşürmek ve modelin aşırı öğrenme riskini ortadan kaldırmak için eğitilebilir parametre sayısının düşük tutulması hedeflenmiştir. Derin öğrenme modellerinde katmanlar boyunca bir dizi işlemler gerçekleştiği için kullanılan verilerin dağılımı bozulma eğilimindedir. Katmanlar arası bozulan veri dağılımlarının düzenlileştirilmesi gerekir. Bu amaçla tez çalışmasında küme normalizasyonu kullanılmıştır. Küme normalizasyonunun kullanımı için önerilen sıralama konvolüsyon, aktivasyon ve ortaklama katmanlarından hemen sonra uygulanmasıdır. Yeni konvolüsyon katmanına geçmeden hemen önce veri dağılımının düzenlileştirilmesi eğitim aşamasında hızlı yakınsama üzerinde etkilidir. Önerilen yöntemin performansını gösterebilmek için aynı veri seti üzerinden MÖ algoritmalarından Destek Vektör Makineleri, Lojistik Regresyon, k-En Yakın Komşu ve Karar Ağaçları olmak üzere 4 farklı geleneksel makine öğrenmesi algoritması ve önceden eğitilmiş DÖ modellerinden VGG16, VGG19, ResNet50, ResNet101, InceptionV3 olmak üzere 5 farklı model ile sonuçlar elde edilmiştir. Yöntemlerin performanslarını ölçebilmek için karmaşıklık matrisleri oluşturularak doğruluk, duyarlılık, özgüllük ve kesinlik performans metrikleri hesaplanmıştır.

MS'in teşhisinde önerilen KSA modelinin ve kullanılan MÖ ve önceden eğitilmiş DÖ yöntemlerinin sonuçları iki farklı veri seti bölme yöntemine göre elde edilmiştir: kesit bazlı ve birey bazlı bölme. Kesit bazlı veri seti bölme işlemine göre veri setinde bulunan tüm MRG kesitleri karıştırılarak bir veri seti altında birleştirilmektedir. Ardından veri seti eğitim ve test olarak kümelerine ayrılmaktadır. Birey bazlı veri seti bölme işleminde ise eğitim ve test kümelerinde birbirinden farklı hastalardan alınan MRG kesitleri bulunmaktadır. Test kümesinde bulunan bireye ait bir MRG kesiti modelin eğitim aşamasında karşılaşmadığı bir veridir. Böylelikle iki veri bölme yönteminin analizi ayrıca olarak yapılmıştır.

Elde edilen sonuçlara göre önerilen KSA modeli kesit bazlı bölme yöntemiyle %98,0 doğruluk, %97,9 duyarlılık, %98,3 özgüllük ve %98,2 kesinlik değerleri ile 4 farklı geleneksel MÖ algoritması ve önceden eğitilmiş 5 farklı DÖ modeli arasından en iyi sonuçları elde eden model olmuştur. Kesit bazlı bölme yönteminde geleneksel MÖ ve diğer DÖ yöntemlerinin elde ettiği sonuçlar önerilen KSA modelinden düşük olmakla birlikte nispeten iyi başarıdadır. Önerilen KSA modeli birey bazlı bölme yöntemiyle elde edilen sonuçlarda ise %90,3 doğruluk, %90,5 duyarlılık, %90,1 özgüllük ve %91,0 kesinlik metrikleri ile yine en iyi sonuçları elde eden modeldir. Birey bazlı bölme yönteminde geleneksel MÖ ve diğer DÖ yöntemlerinin elde ettiği sonuçlar oldukça düşüktür. Bunun sebebi modellerin daha önce görmedikleri bireylerin verileri üzerinde test edilmesidir. Önerilen KSA modeli eğitim aşamasında daha önce karşılaşmadığı veriler üzerinde de oldukça yüksek ve dengeli sonuçlar elde etmiştir. Ayrıca önerilen KSA modelinin Cohen'in kappa katsayısı değerleri hem kesit bazlı bölme yöntemi hem de birey bazlı bölme yöntemi üzerinden hesaplanmıştır. Kesit bazlı bölme yönteminde kappa değeri 0,9609 olarak, birey bazlı bölme yönteminde ise kappa değeri 0,8012 olarak hesaplanmıştır.

MS'in teşhisinde önerilen KSA modelinin performansı literatürde yapılan diğer çalışmalar ile karşılaştırılmıştır. Tamamen aynı şartlar altında karşılaştırmak adına modeller kodlanmış ve sonuçlar tez çalışmasında kullanılan LÜTM veri seti üzerinden 5-kat çapraz doğrulama ile elde edilmiştir. Karşılaştırma sonuçları Çizelge 5.1'de yer almaktadır. Önerilen KSA modeli hem kesit bazlı hem birey bazlı veri bölme yöntemlerinde diğer yöntemlerden daha yüksek başarı göstermiştir.

Çizelge 5.1. Önerilen konvolüsyonel sinir ağı modeli ve literatürde bulunan diğer yöntemlerin performanslarının karşılaştırılması

Çalışma	Kesit bazlı bölme performansları (%)			Birey bazlı bölme performansları (%)		
	Doğruluk	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	Duyarlılık	Özgüllük
Zhang ve ark. (2018)	94,0	98,5	89,1	87,0	82,5	91,3
Soltani ve Nasri (2020)	92,6	89,9	95,0	85,4	83,2	87,3
Tez çalışmasında önerilen model	98,0	97,9	98,3	90,3	90,5	90,1

Tez çalışmasında yapılan diğer uygulama ise MS'in gelecek aktivite tahmini üzerinedir. MS muhtemel ilerleyici, engellilik durumunun oluşması ve artması eğiliminde olan bir hastalıktır. Diğer yandan bazı MS hastalarının nadiren nörolojik ataklar yaşadıkları, hastalığın şiddetinin ilerleyen yıllarda artmadığı bilinmektedir. Yapay zekanın her alanda yer bulduğu çağımızda, tıbbi uygulamalarda da oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapay zekanın tıbbi destek için kullanılmasıyla kişiselleştirilmiş tıba olan ilgi gittikçe artmaktadır. MS'te hastalığın gelecek aktivite tahmini yapıldığında kişiselleştirilmiş tedavi ile inaktif durumda olan, yeni lezyon geliştirmeyeceği tahmin edilen hastalara verilen ilaç türlerini ve yüklerini değiştirecek ve ilaçların sebep olduğu muhtemel yan etkilerin önüne geçilebilecektir. Diğer yandan gelecekte yeni lezyon geliştireceği bilinen hastaların ise yine kişiselleştirilmiş tedavi ile yaşayabilecekleri nörolojik atakların önüne geçilmesi mümkün kılınabilir.

MS'in gelecekteki aktivitesinin tahminiyle ilgili yapılan çalışma 3 boyutlu (3B) MRG verilerine öznitelik çıkarma yöntemi olarak 3B Ayrık Dalgacık Dönüşümü (ADD) uygulanması üzerinedir. Çalışmada kullanılan veri seti MICCAI 2021 veri setidir. Veri setinde 40 MS hastasına ait 3B MRG taramaları bulunmaktadır. Veri setinde bulunan hastalar MRG verileri ve lezyon maskeleri incelenerek yeni MS lezyonu geliştirmiş (aktif) veya geliştirmemiş (inaktif) şeklinde iki sınıfa ayrılmıştır. 3B MRG taramalarından öznitelik çıkarmak için 3B ADD yönteminin uygulanması önerilmiştir. Bu yöntem 3B MRG verilerinin satır, sütun ve kesitler arası ayırt edici özniteliklerin korunmasını sağlayan bir yöntemdir. 3B ADD yöntemi verilere alçak ve yüksek geçiren filtreler uygulayarak verilerin farklı seviyelere ayrışmasını sağlamaktadır. Tez çalışmasında öznitelik çıkarıcı olarak kullanılan ana dalgacık aileleri Symlet, Daubechies, Haar ve Coiflets fonksiyonlarıdır. Bu fonksiyonların farklı seviyeleri SYM2, SYM4, SYM6, SYM8, DB2, DB4, DB6, Haar, COIF2 ve COIF3 olmak üzere 10 dalgacık ailesi kullanılmıştır. 10 dalgacık ailesi 3B MRG verilerine

uygulanmış ve öznitelik vektörleri elde edilmiştir. Öznitelik seçme işlemi ile öznitelik vektörlerine boyut azaltma işlemi uygulanmıştır. Nihai olarak elde edilen öznitelikler MÖ algoritmalarından k-En Yakın Komşu, Karar Ağaçları, Destek Vektör Makineleri, Rastgele Orman, Naive Bayes ve Lojistik Regresyon sınıflayıcıları ile sınıflandırılmıştır.

Deneyisel çalışmalar birey bazlı ve 5-kat çapraz doğrulama yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar F1-skor, doğruluk, kesinlik ve duyarlılık metrikleri üzerinden karşılaştırılmıştır. 10 farklı dalgacık ailesi arasından SYM4, SYM8 ve Haar dalgacık ailesi %95,0 F1-skor, doğruluk ve duyarlılık değerleri ile kararlı ve en yüksek sonuçların elde edildiği dalgacık aileleri olmuştur. Bununla birlikte, DB6 dalgacık ailesi, %95,32 ile kesinlik metriğinde en yüksek sonucu elde etmiştir. Sınıflayıcılar içinde ise DVM sınıflayıcısı çıkarılan öznitelikleri en yüksek doğruluklarla sınıflayan MÖ algoritması olmuştur. Ayrıca SYM4, SYM8, Haar ve DB6 dalgacık ailelerinin Cohen'in kappa katsayısı değerleri hesaplanmıştır. SYM4, SYM8, Haar dalgacık aileleri kappa metriğinde 0,8746 değeri elde ederken, DB6 dalgacık ailesi kappa metriğinde 0,8671 elde etmiştir. +1 değerine yakın olan bu sonuçlar dalgacık ailelerinin sınıflandırma başarılarının yüksek olduğunu göstermektedir.

MS'in gelecekteki aktivitesinin tahmini; literatürde hastalığın klinik alt tipleri arasında dönüşüm, EDSS skorundaki değişim ya da yeni/genişleyen lezyonların varlığı şeklinde ele alınmaktadır. Birbirinden farklı ve özel veri setleri kullanılarak yapılan çalışmaların performansları ile tez çalışmasında elde edilen en iyi sonuçlar Çizelge 5.2'de listelenmiştir.

Çizelge 5.2. MS'in gelecekteki aktivitesinin tahmini için literatürde bulunan diğer yöntemler ile performans karşılaştırması

Çalışma	Aktivitenin tanımlanma şekli	Veri seti	Sınıflayıcı	Performanslar (%)
Wotschel ve ark. (2015)	Klinik alt tipler arasında dönüşüm	Özel	DVM	Doğruluk: 71,4 Duyarlılık: 77 Özgüllük: 66
Zhang ve ark. (2019)	Klinik alt tipler arasında dönüşüm	Özel	RO	Doğruluk: 84,5 Duyarlılık: 94 Özgüllük: 50
Yoo ve ark. (2019)	Klinik alt tipler arasında dönüşüm	Özel	DÖ	Doğruluk: 75,0 Duyarlılık: 78,7 Özgüllük: 70,4
Pinto ve ark. (2020)	Klinik alt tipler arasında dönüşüm	Özel	DVM	F1-skor: 20 Duyarlılık: 76 Özgüllük: 77
	EDDS skorundaki değişim	Özel	DVM	F1-skor: 51 Doğruluk: 90 Duyarlılık: 88 Özgüllük: 78
Doyle ve ark. (2017)	Yeni/genişleyen lezyonların varlığı	Özel	RO	Duyarlılık: 70,0 Özgüllük: 58,0
Sepahvand ve ark. (2019)	Yeni/genişleyen lezyonların varlığı	Özel	DÖ	Doğruluk: 80,21 Duyarlılık: 80,11 Özgüllük: 76,16
Tez çalışması	Yeni lezyonların varlığı	MICCAI 2021	DVM	F1-skor: 95,0 Doğruluk: 95,0 Kesinlik: 95,0 Duyarlılık: 95,0

Raporlanan sonuçlar 3B ADD yönteminin 3B MRG verileri üzerinde ayırt edici öz nitelikleri çıkarma yöntemi olarak kullanılabileceğini, hesaplama yükünü düşürdüğü için 3B MRG verilerinin yüksek donanımsal gerekliliği azaltabildiğini ve MS'in gelecek aktivite tahmininde tatmin edici sonuçların elde edildiğini göstermiştir.

5.2. Öneriler

MS hastalığı kişide erken başlama durumunda hastalık şiddetinin muhtemel ilerleyici şekilde seyrettiği bilinmektedir. MS hastalığı birçok fonksiyonda eksiklikler oluşturması sebebiyle muhtemel sakatlık durumları içerdiği için hastalığın teşhisinde gecikmemek oldukça önemlidir. Bununla birlikte hastaların gelecek aktivitelerinin tahmin edilmesi hastalığın seyrinin anlaşılabilmesi ve değiştirilebilmesi adına oldukça

önem taşımaktadır. Bir MS hastasının aktif bir hasta olduğunu bilmek kişiselleştirilmiş tedavi yöntemleriyle sakatlıkların artmaması, oluşabilecek nörolojik atakların önüne geçme gibi hayati durumların önlenmesi ya da gecikmesini sağlayacaktır. Diğer yandan MS hastasının inaktif bir hasta olduğunu bilmek yine kişiselleştirilmiş tedavi çerçevesinde hastanın kullanacağı ilaç çeşitlerini, her bir ilacın yükünü değiştirebilecektir. Ayrıca ilaçların sebep olabileceği muhtemel yan etkilerini azaltabilecektir. Gereğinden fazla ilaç kullanımının kronik bağırsak problemleri, karaciğer veya böbrek yetmezliklerine sebep olduğu bilinmektedir. Tüm bu durumlar göz önüne alındığında MS'in teşhisi, alt tiplerinin incelenmesi, gelecek aktivite çalışmaları araştırma alanı olmaya devam etmelidir.

Bununla birlikte nörogörüntüleme aracı olarak kullanılan MRG tarayıcılarının MS'deki yeri ve önemi oldukça büyüktür. Ancak MS hastalarına ait MRG verileri bulma zorluğu olduğundan dolayı çalışmalarda farklı merkezlerden elde edilen MRG taramaları kullanma gerekliliği doğmaktadır. Farklı merkezlerin kullandığı farklı MRG tarayıcıları ve bu tarayıcıların birçok parametre ayarı bulunduğundan her bir MRG tarayıcısından farklı özelliklere sahip MRG verileri elde edilebilmektedir. Bu durumlar MRG verilerinin standartlaştırılmasında zorluklar ortaya çıkarmaktadır. Veri ön işleme adımları olarak da isimlendirilebilen bu işlemlerin tek bir yazılım ile yapılabilmesi yalnızca MS alanı ile ilgili değil, MRG verilerinin kullanıldığı tüm araştırma alanları için faydalı olacaktır.

Diğer yandan verilerin hedef problem için sınıflandırma çalışmalarında kullanılmasında derin öğrenme modelleri oldukça popülerdir. Ancak bu süreç güçlü grafik işlemci üniteleri kullanımıyla birlikte yüksek donanımsal gereksinimler doğurmaktadır. Bu donanımlar maliyet bakımından herkesin ulaşabileceği kolaylıkta olmadığı için daha az karmaşıklıkta, daha az eğitilebilir parametreye sahip ve daha az hesaplama yükü gerektiren derin öğrenme modelleri üzerine çalışılması iyi bir araştırma alanı olacaktır. Diğer yandan derin öğrenme modellerinin kısıtlayıcı yönlerinden dolayı geleneksel makine öğrenmesi algoritmaları yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir. Geleneksel makine öğrenmesi algoritmaları bir bakıma öznitelik çıkarma mühendisliği olduğundan en iyi özniteliklerin manuel olarak çıkarılması için farklı yöntemlerin geliştirilmeye devam edilmesi ya da hibrit sistemlerin üzerine çalışılması faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Abrahams, P., 2016, How the brain works, Amber Books Ltd, p. 7-59.
- Akdemir, N., Terzi, M., Arslan, N. ve Onar, M., 2017, Prevalence of Multiple Sclerosis in the Middle Black Sea Region of Turkey and Demographic Characteristics of Patients, *Noro Psikiyatr Ars*, 54 (1), 11-14.
- Akkus, Z., Galimzianova, A., Hoogi, A., Rubin, D. L. ve Erickson, B. J., 2017, Deep Learning for Brain MRI Segmentation: State of the Art and Future Directions, *Journal of Digital Imaging*, 30 (4), 449-459.
- Alijamaat, A., NikravanShalmani, A. ve Bayat, P., 2020, Multiple sclerosis identification in brain MRI images using wavelet convolutional neural networks, *International Journal of Imaging Systems and Technology*.
- Alişar, K., 2019, Multiple Skleroz Hastalarında Difüzyon Tensör Manyetik Rezonans Görüntüleme, Uzmanlık Tezi, *Ufuk Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul*.
- Alpaslan, N., 2018, Renkli görüntülerde kenar yönelimlerini belirlemek için iyileştirilmiş yöntem, *Türk Doğa ve Fen Dergisi*, 7 (1), 29-34.
- Atalay, M. ve Çelik, E., 2017, Büyük veri analizinde yapay zekâ ve makine öğrenmesi uygulamaları-artificial intelligence and machine learning applications in big data analysis, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 9 (22), 155-172.
- Auger, C. ve Rovira, À., 2020, Nuevos conceptos sobre el papel de la resonancia magnética en el diagnóstico y seguimiento de la esclerosis múltiple, *Radiologia*, 62 (5), 349-359.
- Azarmi, F., Miri Ashtiani, S. N., Shalbaf, A., Behnam, H. ve Daliri, M. R., 2019, Granger causality analysis in combination with directed network measures for classification of MS patients and healthy controls using task-related fMRI, *Computers in Biology and Medicine*, 115, 103495.
- Belyadi, H. ve Haghighat, A., 2021, Chapter 5 - Supervised learning, In: Machine Learning Guide for Oil and Gas Using Python, Eds: Belyadi, H. ve Haghighat, A.: Gulf Professional Publishing, p. 169-295.
- Bendfeldt, K., Taschler, B., Gaetano, L., Madoerin, P., Kuster, P., Mueller-Lenke, N., Amann, M., Vrenken, H., Wottschel, V., Barkhof, F., Borgwardt, S., Klöppel, S., Wicklein, E.-M., Kappos, L., Edan, G., Freedman, M. S., Montalbán, X., Hartung, H.-P., Pohl, C., Sandbrink, R., Sprenger, T., Radue, E.-W., Wuerfel, J. ve Nichols, T. E., 2019, MRI-based prediction of conversion from clinically isolated syndrome to clinically definite multiple sclerosis using SVM and lesion geometry, *Brain Imaging and Behavior*, 13 (5), 1361-1374.
- Bölük, C., Türk Börü, Ü., Taşdemir, M. ve Gezer, T., 2021, Epidemiology of Multiple Sclerosis in Turkey; A Ten-Year Trend in Rural Cities, *Turk J Neurol*, 27 (1), 41-45.
- Börü, Ü. T., Bilgiç, A. B., Köseoğlu Toksoy, C., Yılmaz, A. Y., Tasdemir, M., Sensöz, N. P., Öztıp Çakmak, Ö., Duman, A. ve Bölük, C., 2018, Prevalence of multiple sclerosis in a Turkish city bordering an iron and steel factory, *Journal of Clinical Neurology*, 14 (2), 234-241.
- Breiman, L., 2001, Random Forests, *Machine Learning*, 45 (1), 5-32.
- Cohen, J., 1960, A Coefficient of Agreement for Nominal Scales, *Educational and Psychological Measurement*, 20 (1), 37-46.

- Confavreux, C., Compston, D., Hommes, O., McDonald, W. ve Thompson, A., 1992, EDMUS, a European database for multiple sclerosis, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 55 (8), 671-676.
- Cui, R. ve Liu, M., 2019, RNN-based longitudinal analysis for diagnosis of Alzheimer's disease, *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 73, 1-10.
- Çelik, Y., Birgili, Ö., Kiyat, A., Güldiken, B., Özkan, H., Yilmaz, H., Sebahattin, S., Kuşçu, D., Sütlaş, N. ve Ağaoğlu, J., 2011, Prevalence of multiple sclerosis in the metropolitan area of Edirne city, Turkey, *Balkan Medical Journal*, 2011 (2), 193-196.
- Dandino, T. ve Serai, S., 2016, Why are MRI scans so loud?, <https://blog.cincinnatichildrens.org/radiology/whats-with-all-the-noise/>: [Ziyaret Tarihi: 06 Temmuz 2022].
- Deng, J., Dong, W., Socher, R., Li, L. J., Kai, L. ve Li, F.-F., 2009, ImageNet: A large-scale hierarchical image database, *2009 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, 248-255.
- Doyle, A., Precup, D., Arnold, D. L. ve Arbel, T., 2017, Predicting future disease activity and treatment responders for multiple sclerosis patients using a bag-of-lesions brain representation, *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, 186-194.
- Eitel, F., Soehler, E., Bellmann-Strobl, J., Brandt, A.U., Ruprecht, K., Giess, R. M., Kuchling, J., Asseier, S., Weygandt, M., Haynes, J.-D., Scheel, M., Paul, F. ve Ritter, K., 2019, Uncovering convolutional neural network decisions for diagnosing multiple sclerosis on conventional MRI using layer-wise relevance propagation, *NeuroImage: Clinical*, 24, 102003.
- Esposito, M. ve De Pietro, G., 2011, An ontology-based fuzzy decision support system for multiple sclerosis, *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, 24 (8), 1340-1354.
- Fukushima, K., 1975, Cognitron: A self-organizing multilayered neural network, *Biological Cybernetics*, 20 (3), 121-136.
- Ge, C., Qu, Q., Gu, I. Y.-H. ve Jakola, A. S., 2019, Multi-stream multi-scale deep convolutional networks for Alzheimer's disease detection using MR images, *Neurocomputing*.
- Ge, Y., 2006, Multiple sclerosis: the role of MR imaging, *AJNR. American journal of neuroradiology*, 27 (6), 1165-1176.
- Goodin, D. S., Traboulsee, A., Knappertz, V., Reder, A. T., Li, D., Langdon, D., Wolf, C., Beckmann, K., Konieczny, A. ve Ebers, G. C., 2012, Relationship between early clinical characteristics and long term disability outcomes: 16 year cohort study (follow-up) of the pivotal interferon β -1b trial in multiple sclerosis, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83 (3), 282-287.
- Gökçe, Ş. F., Çiğdem, B., Karaca, S. N., Bolayır, A., YILDIZ, Ö. K., Topaktaş, A. S. ve Balaban, H., 2019, Prevalence of multiple sclerosis in an urban population of Sivas province in Turkey, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 49 (1), 288-294.
- Guo, Y., Liu, Y., Oerlemans, A., Lao, S., Wu, S. ve Lew, M. S., 2016, Deep learning for visual understanding: A review, *Neurocomputing*, 187, 27-48.
- Güran, A., Uysal, M. ve Doğrusöz, Ö., 2014, Destek vektör makineleri parametre optimizasyonunun duygu analizi üzerindeki etkisi, *Dokuz Eylül Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Fen ve Mühendislik Dergisi*, 16 (48), 86-93.
- Haacke, E. M., Bernitsas, E., Subramanian, K., Utriainen, D., Palutla, V. K., Yerramsetty, K., Kumar, P., Sethi, S. K., Chen, Y., Latif, Z., Jella, P., Gharabaghi, S., Wang, Y., Zhang, X., Comley, R. A., Beaver, J. ve Luo, Y.,

- 2022, A Comparison of Magnetic Resonance Imaging Methods to Assess Multiple Sclerosis Lesions: Implications for Patient Characterization and Clinical Trial Design, *Diagnostics*, 12 (1), 77.
- Han, J., Kamber, M. ve Pei, J., 2012a, 9 - Classification: Advanced Methods, In: Data Mining (Third Edition), Eds: Han, J., Kamber, M. ve Pei, J., *Boston: Morgan Kaufmann*, p. 393-442.
- Han, J., Kamber, M. ve Pei, J., 2012b, 8 - Classification: Basic Concepts, In: Data Mining (Third Edition), Eds: Han, J., Kamber, M. ve Pei, J., *Boston: Morgan Kaufmann*, p. 327-391.
- He, K., Zhang, X., Ren, S. ve Sun, J., 2016, Deep Residual Learning for Image Recognition, *2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, 770-778.
- Hosseinpour, Z., Jonkman, L., Oladosu, O., Pridham, G., Pike, G. B., Inglese, M., Geurts, J. J. ve Zhang, Y., 2022, Texture analysis in brain T2 and diffusion MRI differentiates histology-verified grey and white matter pathology types in multiple sclerosis, *Journal of Neuroscience Methods*, 379, 109671.
- Hsu, H. P., 1995, Signals and Systems, In: Schaum's Outlines of Theory and Problems of Signals and Systems, Eds, *United States of America: McGraw-Hill*, p. 1-19.
- Inojosa, H., Proschmann, U., Akgün, K. ve Ziemssen, T., 2022, The need for a strategic therapeutic approach: multiple sclerosis in check, *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 13, 20406223211063032.
- Ioffe, S. ve Szegedy, C., 2015, Batch normalization: Accelerating deep network training by reducing internal covariate shift, *International conference on machine learning*, 448-456.
- Ion-Mărgineanu, A., Kocevar, G., Stamile, C., Sima, D. M., Durand-Dubief, F., Van Huffel, S. ve Sappey-Marinier, D., 2017, Machine Learning Approach for Classifying Multiple Sclerosis Courses by Combining Clinical Data with Lesion Loads and Magnetic Resonance Metabolic Features, *Frontiers in Neuroscience*, 11.
- Jyotiyana, M. ve Kesswani, N., 2020, Deep Learning and the Future of Biomedical Image Analysis, In: Deep Learning Techniques for Biomedical and Health Informatics, Eds: Dash, S., Acharya, B. R., Mittal, M., Abraham, A. ve Kelemen, A., *Cham: Springer International Publishing*, p. 329-345.
- Kaka, H., Zhang, E. ve Khan, N., 2021, Artificial intelligence and deep learning in neuroradiology: exploring the new frontier, *Canadian Association of Radiologists Journal*, 72 (1), 35-44.
- Kalavathi, P. ve Prasath, V. B., 2016, Methods on Skull Stripping of MRI Head Scan Images-a Review, *J Digit Imaging*, 29 (3), 365-379.
- Kappos, L., 2004, Effect of drugs in secondary disease progression in patients with multiple sclerosis, *Multiple Sclerosis Journal*, 10 (3_suppl), S46-S55.
- Karaca, B. K., Akşahin, M. F. ve Öcal, R., 2021, Detection of multiple sclerosis from photic stimulation EEG signals, *Biomedical Signal Processing and Control*, 67, 102571.
- Karakoyun, M. ve Hacibeyoğlu, M., 2014, Biyomedikal Veri Kümeleri İle Makine Öğrenmesi Sınıflandırma Algoritmalarının İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması, *Dokuz Eylül Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Fen ve Mühendislik Dergisi*, 16 (48), 30-42.
- Kasap, Z., 2018, Multiple Sklerozda Ağrı Tipi, Şiddeti; Ağrının Fonksiyonellik, Özürlülük ve Yaşam Kalitesi ile İlişkisi, Uzmanlık Tezi, *Necmettin Erbakan Üniversitesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı*.

- Kavaliunas, A., Manouchehrinia, A., Stawiarz, L., Ramanujam, R., Agholme, J., Hedström, A. K., Beiki, O., Glaser, A. ve Hillert, J., 2017, Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis, *Multiple Sclerosis Journal*, 23 (9), 1233-1240.
- Keçeli, A. S., Can, A. B. ve Kaya, A., 2017, A GPU-Based approach for automatic segmentation of white matter lesions, *IETE Journal of Research*, 63 (4), 461-472.
- Kelley, H. J., 1960, Gradient Theory of Optimal Flight Paths, *ARS Journal*, 30 (10), 947-954.
- Kim, M., Yan, C., Yang, D., Wang, Q., Ma, J. ve Wu, G., 2020, Chapter Eight - Deep learning in biomedical image analysis, In: Biomedical Information Technology (Second Edition), Eds: Feng, D. D.: Academic Press, p. 239-263.
- Kiral-Kornek, I., Roy, S., Nurse, E., Mashford, B., Karoly, P., Carroll, T., Payne, D., Saha, S., Baldassano, S., O'Brien, T., Grayden, D., Cook, M., Freestone, D. ve Harrer, S., 2018, Epileptic Seizure Prediction Using Big Data and Deep Learning: Toward a Mobile System, *EBioMedicine*, 27, 103-111.
- Kitzler, H. H., Wahl, H., Eisele, J. C., Kuhn, M., Schmitz-Peiffer, H., Kern, S., Rutt, B. K., Deoni, S. C. L., Ziemssen, T. ve Linn, J., 2018, Multi-component relaxation in clinically isolated syndrome: Lesion myelination may predict multiple sclerosis conversion, *NeuroImage: Clinical*, 20, 61-70.
- Klawiter, E. C., 2013, Current and new directions in MRI in multiple sclerosis, *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 19 (4 Multiple Sclerosis), 1058-1073.
- Klein, S., Staring, M., Murphy, K., Viergever, M. A. ve Pluim, J. P. W., 2010, elastix: A Toolbox for Intensity-Based Medical Image Registration, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 29 (1), 196-205.
- Knuth, F., Groendahl, A. R., Winter, R. M., Torheim, T., Negård, A., Holmedal, S. H., Bakke, K. M., Meltzer, S., Futsæther, C. M. ve Redalen, K. R., 2022, Semi-automatic tumor segmentation of rectal cancer based on functional magnetic resonance imaging, *Physics and Imaging in Radiation Oncology*, 22, 77-84.
- Kocevar, G., Stamile, C., Hannoun, S., Cotton, F., Vukusic, S., Durand-Dubief, F. ve Sappey-Marini, D., 2016, Graph Theory-Based Brain Connectivity for Automatic Classification of Multiple Sclerosis Clinical Courses, *Frontiers in Neuroscience*, 10.
- Krizhevsky, A., Sutskever, I. ve Hinton, G. E., 2012, ImageNet classification with deep convolutional neural networks. Proceedings of the 25th International Conference on Neural Information Processing Systems - Volume 1. Lake Tahoe, Nevada, Curran Associates Inc.: 1097–1105.
- Kurtzke, J. F., 2005, Epidemiology and Etiology of Multiple Sclerosis, *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 16 (2), 327-349.
- Küçük, G., 2010, Beyin Magnetik Rezonans Görüntülerinin Segmentasyonu, Yüksek Lisans Tezi, *İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul.
- Law, M. T., Traboulsee, A. L., Li, D. K., Carruthers, R. L., Freedman, M. S., Kolind, S. H. ve Tam, R., 2019, Machine learning in secondary progressive multiple sclerosis: an improved predictive model for short-term disability progression, *Multiple Sclerosis Journal-Experimental, Translational and Clinical*, 5 (4), 2055217319885983.
- Lesjak, Ž., Galimzianova, A., Koren, A., Lukin, M., Pernuš, F., Likar, B. ve Špiclin, Ž., 2018, A Novel Public MR Image Dataset of Multiple Sclerosis Patients With Lesion Segmentations Based on Multi-rater Consensus, *Neuroinformatics*, 16 (1), 51-63.

- Liu, Y., Hao, P., Zhang, P., Xu, X., Wu, J. ve Chen, W., 2018, Dense Convolutional Binary-Tree Networks for Lung Nodule Classification, *IEEE Access*, 6, 49080-49088.
- Lladó, X., Oliver, A., Cabezas, M., Freixenet, J., Vilanova, J. C., Quiles, A., Valls, L., Ramió-Torrentà, L. ve Rovira, À., 2012, Segmentation of multiple sclerosis lesions in brain MRI: A review of automated approaches, *Information Sciences*, 186 (1), 164-185.
- Lloyd-Jones, G., 2017, MRI interpretation, https://www.radiologymasterclass.co.uk/tutorials/mri/mri_signal/ [Ziyaret Tarihi: 05 Temmuz 2022].
- Lopatina, A., Ropele, S., Sibgatulin, R., Reichenbach, J. R. ve Güllmar, D., 2020, Investigation of deep-learning-driven identification of multiple sclerosis patients based on susceptibility-weighted images using relevance analysis, *Frontiers in neuroscience*, 14.
- Lundervold, A. S. ve Lundervold, A., 2019, An overview of deep learning in medical imaging focusing on MRI, *Zeitschrift für Medizinische Physik*, 29 (2), 102-127.
- Mallat, S. G., 1989, A theory for multiresolution signal decomposition: the wavelet representation, *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 11 (7), 674-693.
- Marzullo, A., Kocevar, G., Stamile, C., Durand-Dubief, F., Terracina, G., Calimeri, F. ve Sappey-Mariniér, D., 2019, Classification of multiple sclerosis clinical profiles via graph convolutional neural networks, *Frontiers in neuroscience*, 13, 594.
- McCulloch, W. S. ve Pitts, W., 1943, A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity, *The bulletin of mathematical biophysics*, 5 (4), 115-133.
- Mechrez, R., Goldberger, J. ve Greenspan, H., 2016, Patch-Based Segmentation with Spatial Consistency: Application to MS Lesions in Brain MRI, *International Journal of Biomedical Imaging*, 2016, 7952541.
- Meftahi, G. H., Pirzad Jahromi, G., Azari, A. ve Ghaemmaghami, P., 2020, Detection of Active Plaques in Multiple Sclerosis using 3 and 12 Directional Diffusion-weighted Imaging: Comparison with Gadolinium-enhanced MR Imaging, *Journal of Biomedical Physics and Engineering*, 10 (6), 737-744.
- Milo, R. ve Miller, A., 2014, Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis, *Autoimmunity Reviews*, 13 (4), 518-524.
- Murray, T., 2006, Diagnosis and treatment of multiple sclerosis, *Bmj*, 332 (7540), 525-527.
- Nabizadeh, F., Masrouri, S., Ramezannezhad, E., Ghaderi, A., Sharafi, A. M., Sorane, S. ve Naser Moghadasi, A., 2022, Artificial intelligence in the diagnosis of multiple sclerosis: A systematic review, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 59, 103673.
- Najarian, K. ve Splinter, R., 2012, Biomedical signal and image processing, Taylor & Francis, p.
- Nisbet, R., Miner, G. ve Yale, K., 2018, In: Handbook of Statistical Analysis and Data Mining Applications (Second Edition), Eds, Boston: Academic Press, p.
- O'Shea, P., Sadik, A. Z. ve Hussain, Z. M., 2011, Analog Signals and Systems, In: Digital Signal Processing: An Introduction with MATLAB and Applications, Eds, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, p. 3-62.
- Özmen, G. ve Özşen, S., 2018, A new denoising method for fMRI based on weighted three-dimensional wavelet transform, *Neural Computing and Applications*, 29 (8), 263-276.

- Pang, S., Yu, Z. ve Orgun, M. A., 2017, A novel end-to-end classifier using domain transferred deep convolutional neural networks for biomedical images, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 140, 283-293.
- Pinto, M. F., Oliveira, H., Batista, S., Cruz, L., Pinto, M., Correia, I., Martins, P. ve Teixeira, C., 2020, Prediction of disease progression and outcomes in multiple sclerosis with machine learning, *Scientific Reports*, 10 (1), 21038.
- Pirim, H., 2006, Yapay zeka, *Yaşar Üniversitesi E-Dergisi*, 1 (1), 81-93.
- Preston, D. C. ve Shapiro, B. E., 2009, Neuroimaging in Neurology: An Interactive CD, *American Journal of Neuroradiology*, 30 (8), E125-E125.
- Prince, J. L. ve Links, J. M., 2006, Medical imaging signals and systems, Pearson Prentice Hall Upper Saddle River, p.
- Ravan, M., Reilly, J. P., Trainor, L. J. ve Khodayari-Rostamabad, A., 2011, A machine learning approach for distinguishing age of infants using auditory evoked potentials, *Clinical Neurophysiology*, 122 (11), 2139-2150.
- Rensel, M. ve Gray, O., 2016a, Fast Facts: Multiple Sclerosis, *Oxford, UK*, Health Press, p. 7-14.
- Rensel, M. ve Gray, O., 2016b, Fast Facts: Multiple Sclerosis, Karger Medical and Scientific Publishers, p.
- Rolak, L. A., 1996, The Diagnosis of Multiple Sclerosis, *Neurologic Clinics*, 14 (1), 27-43.
- Rosenblatt, F., 1958, The perceptron: A probabilistic model for information storage and organization in the brain, *Psychological Review*, 65 (6), 386-408.
- Rumelhart, D. E., Hinton, G. E. ve Williams, R. J., 1986, Learning representations by back-propagating errors, *Nature*, 323 (6088), 533-536.
- Saccà, V., Sarica, A., Novellino, F., Barone, S., Tallarico, T., Filippelli, E., Granata, A., Chiriaco, C., Bruno Bossio, R., Valentino, P. ve Quattrone, A., 2019, Evaluation of machine learning algorithms performance for the prediction of early multiple sclerosis from resting-state fMRI connectivity data, *Brain Imaging Behav*, 13 (4), 1103-1114.
- Sarıbacak, B., 2021, Makine öğrenmesi sınıflandırma yöntemleri ile hematoloji hastalıklarından demir eksikliği anemisinin erken teşhis edilmesi, Doktora Tezi, *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü*, Samsun.
- Sepahvand, N. M., Hassner, T., Arnold, D. L. ve Arbel, T., 2019, CNN Prediction of Future Disease Activity for Multiple Sclerosis Patients from Baseline MRI and Lesion Labels, *Brainlesion: Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries*, Cham, 57-69.
- Shahin, O. R., Alshammari, H. H., Taloba, A. I. ve El-Aziz, R. M. A., 2022, Machine Learning Approach for Autonomous Detection and Classification of COVID-19 Virus, *Computers and Electrical Engineering*, 101, 108055.
- Shimodaira, H., 2000, Improving predictive inference under covariate shift by weighting the log-likelihood function, *Journal of statistical planning and inference*, 90 (2), 227-244.
- Shoeb, A. H. ve Guttag, J. V., 2010, Application of machine learning to epileptic seizure detection, *The 27th International Conference on Machine Learning*.
- Shukla, V., Khandekar, P. ve Khaparde, A., 2022, Noise estimation in 2D MRI using DWT coefficients and optimized neural network, *Biomedical Signal Processing and Control*, 71, 103225.
- Simonyan, K. ve Zisserman, A., 2015, Very Deep Convolutional Networks for Large-Scale Image Recognition, *Clinical Orthopaedics and Related Research*, abs/1409.1556.

- Smolders, J., Torkildsen, Ø., Camu, W. ve Holmøy, T., 2019, An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis, *CNS Drugs*, 33 (12), 1187-1199.
- Society, N. M. S., 2019, MS Symptoms, <https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/MS-Symptoms#section-2> [Ziyaret tarihi: 12 Eylül 2019]:
- Soltani, A. ve Nasri, S., 2020, Improved algorithm for multiple sclerosis diagnosis in MRI using convolutional neural network, *IET Image Processing*, 14 (17), 4507-4512.
- Spanhol, F. A., Oliveira, L. S., Petitjean, C. ve Heutte, L., 2016, Breast cancer histopathological image classification using Convolutional Neural Networks, *Proceedings of the International Joint Conference on Neural Networks*, 2560-2567.
- Sprawls, P., 2000, Magnetic resonance imaging: principles, methods, and techniques, Medical Physics Publishing Madison, p.
- Springenberg, J. T., Dosovitskiy, A., Brox, T. ve Riedmiller, M., 2014, Striving for simplicity: The all convolutional net, *arXiv preprint arXiv:1412.6806*.
- Srivastava, N., Hinton, G., Krizhevsky, A., Sutskever, I. ve Salakhutdinov, R., 2014, Dropout: a simple way to prevent neural networks from overfitting, *The Journal of Machine Learning Research*, 15 (1), 1929-1958.
- Sundararajan, D., 2015, Introduction, In: Discrete Wavelet Transform: A Signal Processing Approach, Eds, *Singapore*, p. 1-4.
- Szegedy, C., Wei, L., Yangqing, J., Sermanet, P., Reed, S., Anguelov, D., Erhan, D., Vanhoucke, V. ve Rabinovich, A., 2015, Going deeper with convolutions, *2015 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, 1-9.
- Thakur, P., Mohammad, A., Rastogi, Y. R., Saini, R. V. ve Saini, A. K., 2019, Yoga as an intervention to manage multiple sclerosis symptoms, *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*.
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., Mowry, E. M., Sorensen, P. S., Tintoré, M., Traboulsee, A. L., Trojano, M., Uitdehaag, B. M. J., Vukusic, S., Waubant, E., Weinshenker, B. G., Reingold, S. C. ve Cohen, J. A., 2018, Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria, *Lancet Neurol*, 17 (2), 162-173.
- Tiwari, P., Qian, J., Li, Q., Wang, B., Gupta, D., Khanna, A., Rodrigues, J. J. P. C. ve de Albuquerque, V. H. C., 2018, Detection of subtype blood cells using deep learning, *Cognitive Systems Research*, 52, 1036-1044.
- Tousignant, A., Lemaître, P., Precup, D., Arnold, D. ve Arbel, T., 2018, Prediction of Progression in Multiple Sclerosis Patients.
- Trip, S. A. ve Miller, D. H., 2005, Imaging in multiple sclerosis, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76 (suppl 3), iii11.
- Tsuneki, M., 2022, Deep learning models in medical image analysis, *Journal of Oral Biosciences*.
- Tustison, N. J., Avants, B. B., Cook, P. A., Zheng, Y., Egan, A., Yushkevich, P. A. ve Gee, J. C., 2010, N4ITK: Improved N3 Bias Correction, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 29 (6), 1310-1320.
- Türk Börü, Ü., Alp, R., Sur, H. ve Gül, L., 2006, Prevalence of Multiple Sclerosis Door-to-Door Survey in Maltepe, Istanbul, Turkey, *Neuroepidemiology*, 27 (1), 17-21.
- Ünal, A., Mavioglu, H. ve Emre, U., 2016, Multiple Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2016, *İstanbul*, Galenos Yayınevi, p.

- Ünal, A., Mavioğlu, H., Altunrende, B., İçen, N. K. ve Ergün, U., 2018, Multipl Sklerozda Tanı ve Ayırıcı Tanı, In: Multiple Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018, Eds: Efendi, H. ve Kuşçu, D. Y., *İstanbul: Galenos Yayınevi*, p. 9-28.
- Verikas, A., Vaiciukynas, E., Gelzinis, A., Parker, J. ve Olsson, M. C., 2016, Electromyographic patterns during golf swing: Activation sequence profiling and prediction of shot effectiveness, *Sensors*, 16 (4), 592.
- Vukusic, S., Casey, R., Rollot, F., Brochet, B., Pelletier, J., Laplaud, D.-A., De Sèze, J., Cotton, F., Moreau, T. ve Stankoff, B., 2020, Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP): A unique multimodal nationwide MS registry in France, *Multiple Sclerosis Journal*, 26 (1), 118-122.
- Wang, S.-H., Tang, C., Sun, J., Yang, J., Huang, C., Phillips, P. ve Zhang, Y.-D., 2018, Multiple sclerosis identification by 14-layer convolutional neural network with batch normalization, dropout, and stochastic pooling, *Frontiers in neuroscience*, 12, 818.
- Wang, S., Zhan, T., Chen, Y., Zhang, Y., Yang, M., Lu, H., Wang, H., Liu, B. ve Phillips, P., 2016, Multiple Sclerosis Detection Based on Biorthogonal Wavelet Transform, RBF Kernel Principal Component Analysis, and Logistic Regression, *IEEE Access*, 4, 7567-7576.
- Wattjes, M. P., Steenwijk, M. D. ve Stangel, M., 2015, MRI in the Diagnosis and Monitoring of Multiple Sclerosis: An Update, *Clinical Neuroradiology*, 25 (2), 157-165.
- Weygandt, M., Hummel, H.-M., Schregel, K., Ritter, K., Allefeld, C., Dommès, E., Huppke, P., Haynes, J. D., Wuerfel, J. ve Gärtner, J., 2015, MRI-based diagnostic biomarkers for early onset pediatric multiple sclerosis, *NeuroImage: Clinical*, 7, 400-408.
- Wottschel, V., Alexander, D. C., Kwok, P. P., Chard, D. T., Stromillo, M. L., De Stefano, N., Thompson, A. J., Miller, D. H. ve Ciccarelli, O., 2015, Predicting outcome in clinically isolated syndrome using machine learning, *NeuroImage: Clinical*, 7, 281-287.
- Wu, X. ve Lopez, M., 2017, Multiple Sclerosis Slice Identification by Haar Wavelet Transform and Logistic Regression, *Proceedings of the Advances in Materials, Machinery, Electrical Engineering (AMMEE 2017)*, 50-55.
- Yılmaz Acar, Z., Başçiftçi, F. ve Ekmekci, A. H., 2022a, A Convolutional Neural Network model for identifying Multiple Sclerosis on brain FLAIR MRI, *Sustainable Computing: Informatics and Systems*, 35, 100706.
- Yılmaz Acar, Z., Başçiftçi, F. ve Ekmekci, A. H., 2022b, Future activity prediction of multiple sclerosis with 3D MRI using 3D discrete wavelet transform, *Biomedical Signal Processing and Control*, 78, 103940.
- Yoo, Y., 2018, Deep Learning for Feature Discovery in Brain MRIs for Patient-Level Classification with Applications to Multiple Sclerosis, Doktora Tezi, *The University of British Columbia*, Kanada.
- Yoo, Y., Tang, L. Y. W., Li, D. K. B., Metz, L., Kolind, S., Traboulsee, A. L. ve Tam, R. C., 2019, Deep learning of brain lesion patterns and user-defined clinical and MRI features for predicting conversion to multiple sclerosis from clinically isolated syndrome, *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization*, 7 (3), 250-259.
- Zeng, C., Gu, L., Liu, Z. ve Zhao, S., 2020, Review of deep learning approaches for the segmentation of multiple sclerosis lesions on brain MRI, *Frontiers in Neuroinformatics*, 55.

- Zhang, H., Alberts, E., Pongratz, V., Mühlau, M., Zimmer, C., Wiestler, B. ve Eichinger, P., 2019, Predicting conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis—An imaging-based machine learning approach, *NeuroImage: Clinical*, 21, 101593.
- Zhang, W., Wu, C., Li, Y., Wang, L. ve Samui, P., 2021, Assessment of pile drivability using random forest regression and multivariate adaptive regression splines, *Georisk: Assessment and Management of Risk for Engineered Systems and Geohazards*, 15 (1), 27-40.
- Zhang, Y.-D., Pan, C., Sun, J. ve Tang, C., 2018, Multiple sclerosis identification by convolutional neural network with dropout and parametric ReLU, *Journal of Computational Science*, 28, 1-10.
- Zhang, Y., Lu, S., Zhou, X., Yang, M., Wu, L., Liu, B., Phillips, P. ve Wang, S., 2016, Comparison of machine learning methods for stationary wavelet entropy-based multiple sclerosis detection: decision tree, k-nearest neighbors, and support vector machine, *Simulation*, 92 (9), 861-871.

