
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

DERİN ÖĞRENME YÖNTEMLERİYLE MEDİKAL GÖRÜNTÜ SINIFLANDIRMA

Zeynep CANTEMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİLGİSAYAR MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEMMUZ 2019

Zeynep CANTEMİR tarafından hazırlanan "DERİN ÖĞRENME YÖNTEMLERİYLE MEDİKAL GÖRÜNTÜ SINIFLANDIRMA" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Ana Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Hacer KARACAN

Bilgisayar Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.. ...……

Başkan: Prof. Dr. Mehmet Ali AKCAYOL

Bilgisayar Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.. ……...

Üye: Doç. Dr. Mehmet Serdar GÜZEL

Bilgisayar Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.. ……...

Tez Savunma Tarihi: 09/07/2019

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

……..…….

Prof. Dr. Sena YAŞYERLİ

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Zeynep CANTEMİR
09/07/2019

DERİN ÖĞRENME YÖNTEMLERİYLE MEDİKAL GÖRÜNTÜ SINIFLANDIRMA

(Yüksek Lisans Tezi)

Zeynep CANTEMİR

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Temmuz 2019

ÖZET

Alzheimer hastalığı hafıza ve düşünme becerisi kaybına ve beyin hücrelerinin yavaşça tahribatına neden olan geriye döndürülemez ve sürekli ilerleyen yapıda bir nörodejeneratif hastalıktır. Hastalığın teşhisinde en çok kullanılan nörogörüntüleme yöntemlerinden biri klinik değerlendirmenin önemli bir parçası olan manyetik rezonans(MR) görüntülemedir. Alzheimer vakalarında beyindeki formlar farklı hastalıklarla örtüşen örüntülere sahip olabilmektedir. Bu nedenle MR görüntü verilerinden Alzheimer'lı ve sağlıklı beynin ayırt edilerek hastalığın teşhisi zorlu bir görevdir. Bu çalışmadaki gibi zorlu görsel sınıflandırma problemleri için son dönemdeki yaklaşımlar, derin öğrenme metotlarını kullanarak geçmişteki yöntemlere oranla daha güçlü özellik çıkarımı ile sınıflandırma başarısının artırılmasına dayanmaktadır. Bu nedenle hastalığın teşhisinde yardımcı derin öğrenme algoritmalarının kullanılması araştırmacıların bilgisayar destekli doğru ve hızlı teşhis koymasına yardımcı olacaktır. Bu çalışmada, fonksiyonel MR görüntülerindeki desenlerin derin öğrenme mimarilerinden konvolüsyonel sinir ağı ile tespiti ile görüntülerin doğru sınıflandırılması ve teşhisin araştırmacılar için kolaylaştırılması amaçlanmıştır. Veri seti olarak Alzheimer ile ilgili literatürdeki birçok araştırmada standart haline gelmiş ADNI nörogörüntüleme veri tabanının bir alt kümesi kullanılmıştır. Oluşturulan sınıflandırma boru hattına göre öncelikle ham fonksiyonel MR görüntü veri seti üzerinde ön işleme yapılmıştır. Ön işleme aşamasında görüntülerdeki gürültülerin azaltılması, kafatası gibi beyin dokusu harici kısımların çıkarılması, MR görüntüleme sırasında hareket edilmemesi gerektiğinden böyle bir durum söz konusu ise hareket düzeltme işlemleri gibi adımlar FSL analiz aracı ile gerçekleştirilmiştir. Önişleme sonrasında oluşturulan konvolüsyonel sinir ağının eğitimi ile veriden düşükten yüksek seviyeye özelliklerin çıkarımı gerçekleştirilmiş ve daha sonra öğrenilen bu özelliklere göre yapılan sınama sonucunda yüksek sınıflandırma doğruluk oranı elde edilmiştir.

Bilim Kodu	:	92432
Anahtar Kelimeler	:	Derin öğrenme, görüntü sınıflandırma, konvolüsyonel sinir ağları, Alzheimer hastalığı
Sayfa Adedi	:	80
Danışman	:	Doç. Dr. Hacer KARACAN

MEDICAL IMAGE CLASSIFICATION WITH DEEP LEARNING METHODS

(M. Sc. Thesis)

Zeynep CANTEMİR

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

July 2019

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a sustained progressive and irreversible neurodegenerative disease that causes loss of memory and thinking skills and the slow destruction of brain cells. One of the most commonly used neuroimaging methods in the diagnosis of the disease is magnetic resonance imaging (MRI), which is an important part of clinical evaluation. In Alzheimer's cases, the forms in the brain may have patterns that overlap with different diseases. Diagnosis of the disease is therefore a difficult task by distinguishing between Alzheimer's and healthy brain from MR image data. Recent approaches to challenging visual classification problems, such as in this study, are based on the use of deep learning methods to enhance classification success with stronger property extraction than previous methods. Therefore, the use of deep learning algorithms to assist in the diagnosis of the disease will help researchers make accurate and rapid computer-assisted diagnostics. The aim of this study was to determine the patterns in functional MR images by convolutional neural network, which is one of the deep learning architectures, to classify the images correctly and to facilitate diagnosis for the researchers. In this study as a data set, a subset of the ADNI neuroimaging database used like many studies in literature related to Alzheimer's. According to the classification pipeline which created, firstly preprocessing step is applied to the raw functional MRI data set. In the preprocessing step, reduce of the noise in the images, remove of non-brain tissue parts such as the skull from images, because of the need to motionless during the MR imaging correction of motion and such procedures was performed with the FSL analysis tool. After preprocessing, convolutional neural network training was performed to extract the features from low to high level, and then according to these features as a result of the test, high classification accuracy rate was obtained.

Science Code : 92432

Key Words : Deep learning, image classification, convolutional neural networks, Alzheimer's disease

Page Number : 80

Supervisor : Assist. Prof. Dr. Hacer KARACAN

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince derslerini severek aldığım, tez çalışmamı birlikte yürütme fırsatını bulduğum, tez çalışmam boyunca değerli katkılarıyla her zaman beni yönlendiren, desteğini eksik etmeyen değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Hacer KARACAN'a; yüksek lisans eğitimim boyunca değerli tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalanma imkanı bulduğum Gazi Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü hocalarıma; destekleriyle her zaman yanımda olan aileme teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv

ABSTRACT....v

TEŞEKKÜR....vi

İÇİNDEKİLER vii

ÇİZELGELERİN LİSTESİ.... iix

ŞEKİLLERİN LİSTESİ x

SİMGELER VE KISALTMALAR....x

1. GİRİŞ....1

2. GENEL BİLGİLER....5

2.1. Alzheimer Hastalığı 5

2.2. Alzheimer Hastalığının Beyindeki Etkileri....6

2.3. Hastalığın Evreleri 8

2.4. Alzheimer Hastalığı'nın Teşhisi 9

2.5. Fonksiyonel MR Görüntüleme....12

3. GÖRÜNTÜ SINIFLANDIRMADA DERİN ÖĞRENME....15

3.1. Görüntü Sınıflandırma ve Geleneksel Yöntemler....15

3.2. Derin Öğrenme....16

3.3. Yapay Sinir Ağları 21

3.4. Konvolüsyonel Sinir Ağları 23

3.4.1. Konvolüsyon katmanı....25

3.4.2. Doğrusal olmayan aktivasyon fonksiyonları 27

3.4.3. Havuzlama katmanı 28

3.4.4. Tam bağlı katmanlar....29

3.5. Literatürdeki Konvolüsyonel Sinir Ağı Mimarileri 29

3.6. Alzheimer Hastalığının Teşhisinde Literatürdeki Derin Öğrenme Çalışmaları....37

4. YÖNTEM VE UYGULAMA....43

4.1. Veri Seti 43

Sayfa

4.2. Veri Önişleme Adımları 44
4.2.1. Beyin dışı bölümlerin çıkarılması 45
4.2.2. Kesit zamanlaması düzeltmesi 45
4.2.3. Hareket düzeltme işlemi 46
4.2.4. Gürültü azaltma işlemleri 46
4.2.5. Normalizasyon 47
4.2.6. Veri dönüştürme işlemleri 49
4.3. Uygulanan Yöntem ve Sınıflandırma Boru Hattı 49
4.3.1. Kullanılan araçlar ve sistem özellikleri 51
4.3.2. Konvolüsyonel sinir ağı modeli ve iç yapısı 51
4.3.3. Ağın eğitimi ve özellik çıkarımı 55
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 57
KAYNAKLAR 65
EKLER 73
EK-1 74
EK-2 75
EK-3 76
EK-4 78
ÖZGEÇMİŞ 79

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 3.1. İncelenen literatür çalışmalarının özeti.....41

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 2.1. Alzheimer hastalığı biyolojik belirteçleri 10

Şekil 2.2. Yapısal MR ve fonksiyonel MR farkı 13

Şekil 3.1. RBM mimarisi 19

Şekil 3.2. DBM mimarisi 19

Şekil 3.3. Otomatik kodlayıcının şekilsel gösterimi 21

Şekil 3.4. Biyolojik nöron ve matematiksel modeli kaynak 22

Şekil 3.5. Soldan sağa sigmoid, tanh ve relu aktivasyon fonksiyonları.....23

Şekil 3.6. Tipik bir CNN mimarisi 24

Şekil 3.7. İki boyutlu konvolüsyon örneği 25

Şekil 3.8. Maximum havuzlama işlemi.....28

Şekil 3.9. Inception modülü 32

Şekil 3.10. Kalıcı öğrenme yapı bloğu 35

Şekil 3.11. Yıllara göre ILSVRC yarışmasını kazanan mimariler, katman sayıları ve hata oranları 36

Şekil 4.1. Mavi ile işaretlenmiş beyin dokusu haricindeki bölümlerin çıkarılması işlemi.....45

Şekil 4.2. Kesit zamanlaması düzeltme işlemi gösterimi 46

Şekil 4.3. Ön işleme öncesi 006_S_4153 numaralı Alzheimer'lı hastanın rs-fMRI görüntüsü 48

Şekil 4.4. Ön işleme sonrası 006_S_4153 numaralı Alzheimer'lı hastanın rs-fMRI görüntüsü 48

Şekil 4.5. Sınıflandırma boru hattı.....50

Şekil 4.6. Konvolüsyonel sinir ağı iç yapısı 54

Şekil 5.1. Eğitim doğruluk ve kayıp fonksiyonu değişimi.....58

Şekil 5.2. Test doğruluk ve kayıp fonksiyonu değişimi.....59

Şekil **Sayfa**

Şekil 5.3. Aktivasyonların görselleştirilmesi 1 61

Şekil 5.4. Aktivasyonların görselleştirilmesi 2 62

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	**Açıklamalar**
hz	Hertz
T	Tesla

Kısaltmalar	**Açıklamalar**
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
AE	Autoencoder
BM	Boltzmann Machine
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
CNN	Convolutional Neural Network
CPU	Central Processing Unit
CSF	Cerebrospinal Fluid
DBM	Deep Boltzmann Machine
DBN	Deep Belief Network
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
FMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
FSL	FMRIB Software Library
GPU	Graphics Processing Unit
ILVRSC	ImageNet Large Scale Visual Recognition Competition
MCI	Mild Cognitive Impairment
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NAS	Natural Architecture Search
NIFTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
PET	Positron Emission Tomography

Kısaltmalar	Açıklamalar
PNG	Portable Network Graphics
RBM	Restricted Boltzmann Machine
SAE	Sparse Autoencoder
SGD	Stochastic Gradient Descent
SMRI	Structural Magnetic Resonance Imaging
SVM	Support Vector Machine
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
WHO	World Health Organization
2B	2 Boyutlu
3B	3 Boyutlu

1. GİRİŞ

2012 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından demans halk sağlığı önceliği ilan edilmiştir. Dünya genelinde her yıl karşılaşılan toplam yeni demans vakası yaklaşık 7,7 milyon insan olup, bu durum her 4 saniyede 1 yeni vaka anlamına gelmektedir. Alzheimer Hastalığı demansın en sık görülen şeklidir ve demans vakalarının yaklaşık %60-70'ini oluşturmaktadır. 2050 yılında dünya nüfusunun %22'si 60 yaş ve üzerinde olacağından Alzheimer hastalığı olan bireylerin sayısı önemli ölçüde artacak ve sağlık sistemlerine çok büyük mali yük getirecektir [1,2].

Türkiye İstatistik Kurumu'nun İstatistiklerle Yaşlılar raporuna göre 2013-2017 yılları arasında Türkiye'de yaşlı nüfus %17 artmış ve nüfus projeksiyonlarına göre 2040 yılında %16,3, 2060 yılında %22,6 ve 2080 yılında ise %25,6 olacağı öngörülmüştür [3]. TÜİK'in yayınlamış olduğu ölüm nedeni istatistikleri incelendiğinde Alzheimer hastalığından ölen yaşlıların oranı 2012 yılında erkeklerde %2,7, kadınlarda %4,2 iken bu oranların 2016 yılında erkeklerde %3,5'e, kadınlarda ise %5,4'e yükseldiği görülmektedir [4]. Veriler Türkiye nüfusunun yaşlandığını ve Alzheimer hastalığının arttığını göstermektedir. Alzheimer hastalığı şu anda Amerika Birleşik Devletleri'nde önde gelen ölüm nedenleri arasında 6. sırada olup yaşlı bireylerin ölüm nedenleri arasında kalp hastalıkları ve kanserden sonra 3. Sıradadır. Uzmanlar 5 milyondan fazla Amerikalının Alzheimer'lı olduğunu tahmin etmektedir [5]. Türkiye Alzheimer Derneği'nin verilerine göre Türkiye'de 600 bin aile hastalıktan etkilenmektedir [6]. Yaygın olan ve giderek daha fazla yaşlı bireyde karşılaşılan bu hastalığın başarılı teşhisi bu tez çalışmasının motivasyonunu oluşturmuştur.

Alzheimer hastalığı, beyin fonksiyonlarını, hafızayı ve davranışları etkileyen, beyin hücreleri ve sinirlerde tahribata sebep olan nörodejeneratif bir beyin hastalığıdır. Alzheimer etkili bir şekilde tedavi edilemediği veya önlenemediği sürece, mevcut nüfus eğilimleri göstermektedir ki, hastalığa sahip insan sayısı önemli ölçüde artacaktır. Çünkü Alzheimer hastalığı için artan yaş bilinen en önemli risk faktörüdür. Bu kapsamda hastalığın en erken evrede teşhisi önemlidir. Erken teşhis ile hastalığın ilerlemesini geciktirmeye yardımcı tedaviler uygulanabilir. Hastalığın tanısının konulması sonrasında tedavinin amacı hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak, hastanın günlük yaşam

fonksiyonlarının devamını en üst düzeye çıkarmak, semptomlardaki ilerlemeyi engellemek ve yaşam kalitesini artırmaktır.

Alzheimer hastalığının teşhisinde nörogörüntüleme yöntemleri hayati bir rol oynar. Hastalığın tanısında klinik değerlendirmede manyetik rezonans (MR) görüntüleme en yaygın kullanılan nörogörüntüleme yöntemleri arasındadır. MR görüntüleme yapısal ve fonksiyonel olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Yapısal MR görüntüleri ile beynin hafızadan sorumlu hipokampus bölgesindeki küçülme görüntülenebilir ve beyin anatomisindeki anormallikler incelenebilir. Ancak yalnızca bu parametre teşhiste yeterli olmayabilir, çünkü Alzheimer görüntüleme verilerinde bulunan bazı işaretlerle farklı hastalık türlerinde de karşılaşılabilmektedir. Yapısal MR beyin fonksiyonalitesi ve metabolizmasını göstermekten yoksundur. Bu durum araştırmacıları fonksiyonel MR gibi nörogörüntüleme yöntemlerinin kullanımına yönlendirmiştir. Fonksiyonel MR Alzheimer tanısında ölçülen önemli bir nörolojik belirteçtir; beyindeki hasar ve nöron kaybı nedeniyle, Alzheimer'ın erken evrelerinde hastalar düşük beyin metabolizması seviyeleri sergilemiştir. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI), beynin çeşitli bölümlerinde metabolik aktiviteyi ölçtüğünden beyin metabolizmasındaki anormalliklerin tespitinde kullanılmaktadır. Fonksiyonel MR bölgesel kortikal kan akımıyla ilgili oksijen konsantrasyonlarındaki değişikliklerin ölçülmesine dayalı olarak çalışmaktadır [1, 7].

Nörogörüntüleme verilerinden doğru Alzheimer teşhisi kapsamlı bir bilgi ve deneyim gerektirmekte uzmanların hastalığın en erken evresinde teşhis koyabilmeleri ilerlemeyi yavaşlatacak tedavilerin uygulanması için önem taşımaktadır. Yapısal ya da fonksiyonel MR görüntüleme verilerini sınıflandırmak ve daha da önemlisi, beyin hastalığı verilerini sağlıklı bireylerden ayırt etmek için yardımcı bir araç veya algoritma geliştirmek, araştırmacılar için her zaman ilgi çekici olmuştur. Alzheimer hastalığını nörogörüntüleme verilerinden sınıflandırabilen bir makine öğrenme algoritması, doktorlara bu beyin hastalığının erken ve doğru teşhisinde yardımcı olacak, fark edilmeyen örüntülerin ortaya çıkarılmasını sağlayacaktır. Bu tez çalışmasında çözüm üretilmek istenilen problem beynin manyetik rezonans tarama sonucu elde edilen tıbbi görüntülerinin Alzheimer'lı ya da normal kontrol örneği olarak sınıflandırılmasıdır. En temel ifadesiyle medikal görüntülerin sınıflandırılması problemidir.

Görüntü sınıflandırma probleminin çözümü için uygulanan geleneksel makine öğrenme yöntemleri, ham verileri uygun bir gösterime veya özellik vektörüne dönüştüren bir özellik çıkarıcı tasarlamayı ve bunu yaparken de alan uzmanları ile birlikte çalışmayı gerektirmektedir. Makine öğrenmenin yeni alt araştırma alanı olan derin öğrenme bu gereksinimi ortadan kaldırmakta, bir sistemin insan yapımı özellik çıkarıcılara bağlı olmaksızın ham verilerle beslenmesini ve sınıflandırma için gereken özellikleri otomatik olarak keşfetmesini sağlayan bir yöntem dizisini ortaya koymaktadır. Özellikle günümüzde veri miktarının artışı ile büyük verilerle çalışma gereksinimi ve uygulama alanındaki çeşitlilik, otomatik özellik çıkarma yeteneğini daha önemli hale getirmiştir. Bir derin öğrenme mimarisi, her biri daha yüksek seviyeli özellikleri ortaya çıkarması beklenen katmanların istiflenmesi ile inşa edilir. Sınıflandırma problemleri için, daha yüksek seviyedeki temsil katmanları sınıfların ayrımı için önemli olan yönleri güçlendirmektedir[8]. Derin öğrenme mimarilerinden olan konvolüsyonel sinir ağları 2012 yılında Krizhevsky ve diğerlerinin yaptığı çalışma ile zorlu görüntü sınıflandırma problemlerindeki üstün başarısı ile araştırmacıların ilgi odağı olmuş ve alandaki sonraki çalışmaların yönünü değiştirmiştir. Literatürde bu çalışma sonrasında pek çok farklı alanda görüntü verilerinin sınıflandırılmasında konvolüsyonel sinir ağları tatmin edici performanslar göstermiştir [9]. Bu bağlamda konvolüsyonel sinir ağlarının görüntü sınıflandırma alanındaki başarısı; bu tez çalışmasında kullanılacak yöntemin belirlenmesinde yön gösterici olmuştur. Aynı zamanda çok boyutlu karmaşık tıbbi nörogörüntüleme verilerinin sınıflandırılması konusunda konvolüsyonel sinir ağı kullanımının değerlendirilmesi için de fırsat olarak görülmüştür.

Bu çerçevede bu tez çalışmasının amacı Alzheimer'lı ve normal beyin fonksiyonel MR görüntü veri kümesinden konvolüsyonel sinir ağı ile düşük ve yüksek seviyeli özelliklerin çıkarımı ile öğrenilen özelliklerin yeni beyin görüntülerinin doğru şekilde sınıflandırılmasında kullanılması ile bilgisayar destekli Alzheimer teşhisi sağlamaktır. Bunun yanı sıra çok boyutlu beyin MR tarama verilerinden özellik çıkarımının ürettiği sonuçların değerlendirilmesidir. Çalışma ile Alzheimer'ın beyinde sebep olduğu örüntüler keşfedilerek klinikte doktorların erken ve doğru teşhis koymasına yardımcı bir araç geliştirilmiş olacaktır. Tıp alanında derin öğrenmenin kullanımı ve MR görüntülerinden Alzheimer tahmininde konvolüsyonel sinir ağlarının kullanımının başarısı da değerlendirilmiş olacaktır.

Bu amaç doğrultusunda ana problem iki alt probleme ayrılmıştır. İlk problem zamana bağlı çok sayıda beyin hacim serisinden oluşması nedeniyle çok boyutlu olan ham fonksiyonel MR görüntüleme verilerinin ön işlemeden geçirilmesi ve konvolüsyonel sinir ağına girdi olarak kullanılmak üzere uygun formata dönüştürülmesidir. İkinci problem ise elde edilen görüntülerin konvolüsyonel sinir ağının eğitiminde kullanılarak güçlü özelliklerin çıkarılması ve sonrasında bu özellikler kullanılarak ağın yeni görüntüleri sınıflandırmasıdır.

Tezin içeriği

Tez 5 bölümden oluşmaktadır. Bölüm 2'de Alzheimer hastalığı hakkında genel bilgiler, teşhisinde manyetik rezonans görüntülemenin yeri, medikal görüntüleme verilerinin çok boyutlu karmaşık yapısı ile sonraki bölümlere arka plan bilgi sağlaması için ilgili teknik tanımlamalara yer verilmiştir. Bölüm 3 literatürün gözden geçirildiği ve incelendiği bölümdür. Görüntü sınıflandırma probleminin çözümü için literatürdeki geleneksel makine öğrenme yöntemleri, son dönemde araştırmacıların yoğun ilgi gösterdiği makine öğrenme alt araştırma alanı derin öğrenme ve derin öğrenme yöntemlerinden konvolüsyonel sinir ağları hakkında bilgi ve tanımlara yer verilmiştir. Daha sonra Alzheimer hastalığı teşhisi konusunda literatürdeki çalışmalar, kullandıkları medikal görüntüleme verileri ve yöntemler özetlenmiştir. Bölüm 4 bu tez çalışmasının temelini oluşturmakta olup kullanılan veri seti, oluşturulan sınıflandırma boru hattı, uygulanan veri ön işleme adımları, kullanılan yöntemi oluşturan konvolüsyonel sinir ağı mimarisinin detaylı yapısı ve parametreleri, eğitimi ve testi hakkında bilgiler, kullanılan araçlar ve uygulamanın koşulduğu sistem özelliklerine yer verilmiştir. Bölüm 5'te elde edilen eğitim ve test sonuçları değerlendirilmiş, modelin ürettiği görseller paylaşılmış, elde edilen doğruluk oranları, modelin başarısı değerlendirilmiştir. Bu bölümde tez çalışması neticelendirilmiş ve genel değerlendirilme yapılarak gelecekteki olası çalışmalar ve araştırma yönleri ile bölüm sonlandırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Bu bölümde tez çalışmasının teşhisine yardımcı olmayı amaçladığı Alzheimer hastalığı ile ilgili temel kavram ve bilgilere yer verilmiştir. Hastalığın beyinde yarattığı değişiklikler, teşhisinde kullanılan biyolojik belirteçler, bu belirteçlerin en önemlilerinden manyetik rezonans görüntüleme ve çeşitleri detaylı olarak aktarılmıştır. Tez çalışması kapsamında kullanılan fonksiyonel manyetik görüntüleme ile ilgili sonraki bölümlerde de kullanılan çeşitli tanımlara ve teknik açıklamalara yer verilmiştir.

2.1. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı, hafıza, düşünme, öğrenme gibi bilişsel fonksiyonlarda kademeli olarak azalmaya neden olan genellikle 65 yaş ve üstü bireylerde sık görülen bir hastalıktır. İlk semptomları genellikle hafıza problemleri, mekânsal algı ve muhakemede bozukluklar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Sonraki dönemlerde problem çözmekte, günlük standart aktiviteleri gerçekleştirmekte, konuşmada ve yazmada zorluklar ile hafıza kaybı gibi bilişsel fonksiyon bozulmalarına ilişkin semptomlara genellikle duygusal kontrolde zorluklar, sosyal davranış veya hareketlerdeki bozulma ve duygu durumundaki ani değişiklikler eşlik eder. Hastalığa sahip bireyler genellikle Alzheimer'ın semptomlarıyla yıllarca yaşar ve zamanla günlük aktivitelerini gerçekleştiremeyecek hale gelirler. Şuanda Alzheimer hastalığının ilerlemesini tamamen durduran ve neden olduğu beyin tahribatını tersine çevirerek iyileştiren mevcut bir tedavi yöntemi yoktur. Bu durum hastalığın erken tanısına, ilerleyişinin olabildiğince yavaşlatılmasına ve geciktirilmesine önem kazandırmaktadır [1,10].

Hastalığa neyin sebep olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte çalışmalar tek bir faktöre bağlı olmadığına işaret etmektedir. Alzheimer'lı bireylerin yüzde beşinden azını oluşturan erken yaşta başlayan (30-60 yaşlar arasında görülen) Alzheimer'da genetik mutasyon genellikle nedendir. 60 yaş ve sonrasında görülen Alzheimer'ın ise genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin bir kombinasyonu sonucu yıllar boyunca beyinde meydana gelen değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yaşlanmaya bağlı olarak nöronal bozukluklar ve genetik önemli role sahip olmakla birlikte araştırmalar bunların dışında pek çok faktörün Alzheimer hastalığının gelişimi ve seyri üzerinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Örneğin kafa travmaları, virüs enfeksiyonları, metabolik lezyonlar gibi

faktörler hastalık riskini artırmaktadır. Dünyadaki diyabet ve şişmanlık artışı da Alzheimer için potansiyel risk faktörleridir. Bu faktörlerden herhangi birinin Alzheimer'ı geliştirme riskini artırma veya azaltmadaki önemi kişiden kişiye farklılık göstermekle birlikte, hastalığın gelişimine genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşiminin neden olduğu görülmektedir [5, 11].

Hastalık adını hastalığı keşfeden Dr. Alois Alzheimer'dan almaktadır. 1906 yılında hafıza kaybı, dil sorunları ve öngörülemez davranışlar gösteren bir hastanın ölümü sonrası Dr. Alzheimer tarafından hastanın beyninin incelenmesi ve beyin dokusundaki anormalliklerin fark edilmesi ile bulunmuştur. Günümüzde hala bu anormallikler hastalığın teşhisinde belirleyicidir.

2.2. Alzheimer Hastalığının Beyindeki Etkileri

Sağlıklı bir insan beyninde 100 milyar sinir hücresi (nöron) bulunmakta olup diğer nöronlarla bağlantıları olan sinapslar sayesinde bilgi bir nörondan diğerine aktarılmaktadır. Beyindeki yaklaşık 100 trilyon sinaps sinyallerin beynin nöral devreleri arasında hızlı hareket etmesini sağlamakta ve anıların, düşüncelerin, duyuların, duyguların, hareketlerin ve becerilerin hücresel temelini oluşturmaktadır. Alzheimer hastalığının patofizyolojisi, beynin hafıza ve öğrenme ile ilgili olan orta temporal lobundaki hipokampus bölgesinden başlamak üzere nöronların hasar görmesi ve ölümü ile ilişkilidir. Tahribat bu bölgede başladığından hafıza sorunları ilk belirtilerdendir. Zamanla beynin diğer bölümlerindeki nöronlar da zarar görür veya tahrip olur ve tahribat bütün beyni etkiler. Kişilik ve davranış değişiklikleri ile bireyin kimliğinin temelini oluşturan davranışlar artık mümkün olmaz. İlerleyen safhalarda bir insanın yürüme ve yutma gibi temel bedensel fonksiyonları yerine getirmesini sağlayan beyin bölümlerindeki nöronlar etkilenir. Nihayetinde günlük yaşam aktivitelerinin gerçekleştirilememesi ve diğer insanlara bağımlı hale gelinmesi ile sonuçlanır [1, 10].

Hastalık seyri boyunca beyin hücrelerindeki belirli protein seviyelerindeki anormal değişiklikler nöronların ölümüne ve iltihaplanmalarına katkıda bulunur. Alzheimer ile ilişkili beyindeki protein değişimi, beta-amiloid plaklarının nöronların dışında ve anormal bir protein tau formunun nöronların içinde birikimi olarak gözlenmektedir. Beta-amiloid plaklar, sinapslarda nöronlar arası iletişime müdahale ederek hücre ölümüne katkıda

bulunurken, tau yumruları (tau tangles), besinlerin ve diğer gerekli moleküllerin nöronlara taşınmasını engeller. Bu değişiklerin de etkisiyle beyin hücrelerinin ölümü sonucu beynin ilişkili bölümlerinde büzülmeler ve küçülmeler görülür. Hastalığın son aşamasında hasar beyne yayılmıştır ve beyin hacmi önemli ölçüde azalmıştır.

Diğer beyin değişiklikleri inflamasyon ve körelmeyi içerir. Toksik beta-amiloid ve tau proteinlerinin varlığı beyindeki mikroglia denilen bağışıklık sistemi hücrelerini aktive eder. Mikroglia, toksik proteinleri, ölü ve ölmekte olan hücrelerin oluşturduğu kalıntıları temizlemeye çalışır. Kronik inflamasyonun, mikroglianın temizlenmesi gereken her şeye ayak uyduramadığı zaman ortaya çıktığına inanılmaktadır. Beyindeki körelme veya büzülme, hücre kaybı nedeniyle oluşur. Normal beyin fonksiyonu, beynin ana yakıtı olan glikozu metabolize etme kabiliyetinin azalması ile daha da bozulmaktadır [10].

2018 yılında PET ve MR görüntülerinden yararlanarak yapılan bir çalışmada, beyinde beta-amiloid seviyelerinin, semptomların ortaya çıkmasından 22 yıl önce başlayarak anlamlı şekilde arttığı bulunmuştur. Yine aynı çalışmada glikoz metabolizmasının beklenen semptomların başlangıcından 18 yıl önce azalmaya başladığı ve beyin atrofisinin beklenen semptom başlangıcından 13 yıl önce başladığı gözlenmiştir [12]. Nörodejenerasyonun Alzheimer başlangıcından yıllarca önce başlayabileceği göz önüne alındığında, geç kalınmadan yapılan daha fazla eğitim aktivitesi ve fiziksel aktivitenin potansiyel riski azaltabileceğini gösteren çalışmalar söz konusudur [1, 10].

Alzheimer'ın ilk değişiklikleri gerçekleştiğinde, beyin başlangıçta onları telafi ederek bireylerin normal şekilde hayatlarına devam etmesini sağlar. Sinir hücrelerindeki yıllar süren hasar devam ettikçe, beyin artık değişiklikleri telafi edemez ve bireyler bilişsel işlevlerde hafif bir düşüş gösterir. Bireyler zaman veya mekân karışıklığı, hafıza kaybı gibi semptomların yanı sıra depresyon, kişilik değişikliği ve alışkın oldukları aktivitelere ilgi kaybı gibi davranışsal semptomlar da dahil olmak üzere belirgin bilişsel düşüş gösterirler. Zaman geçtikçe, plaklar ve yumaklar sadece beynin bilişsel işlevinde yer alan alanlarında değil, aynı zamanda beynin diğer alanlarında da ortaya çıkar [10].

2.3. Hastalığın Evreleri

Alzheimer hastalığı üç evre ile tanımlanmaktadır; preklinik evre, Alzhemer hastalığına bağlı hafif bilişsel bozukluk(MCI) evresi ve Alzheimer hastalığına bağlı demans evresi. Semptomlar son iki evrede görülmekle birlikte değişken derecelerdedir.

Halen araştırma aşamasında olan preklinik evrede, bireyler beyinde, beyin omurilik sıvısı ve kanda Alzheimer hastalığının en erken belirtilerini gösteren ölçülebilir değişikliklere sahip olsalar da bu biyolojik belirteçlere sahip tüm bireyler Alzheimer gelişimi göstermediğinden kesin teşhis konulması zordur. Bireyler hafıza kaybı gibi semptomlar henüz geliştirmemişlerdir. Araştırma ortamları, Alzheimer'ın erken beyin değişikliklerinin bazılarını tanımlamak için araçlara ve uzmanlığa sahip olsa da, hastanelerde, doktor muayenehanelerinde ve diğer klinik ortamlarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmadan önce yöntemlerin doğruluğunun iyileştirilmesi için ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

Bir sonraki evre hafif bilişsel bozukluk evresidir. Tüm hafif bilişsel bozukluk(MCI) vakaları Alzheimer'a bağlı değildir. Bazı kişilerde, MCI normal bilişe geri döner veya sabit kalır. Bir ilacın yanlışlıkla bilişsel değişikliklere neden olması gibi diğer durumlarda, MCI tanısı yanlışlıkla konulabilir. Bireylere ayrıca Alzheimer nedeniyle MCI veya demans tanısı yanlış konabilir, çünkü yaşa bağlı tipik bilişsel değişiklikler ve Alzheimer'ın bilişsel değişiklikleri arasındaki farklar ince olabilir. 65 yaş ve üzeri kişilerin yaklaşık yüzde 15 ila 20'si herhangi bir sebepten dolayı hafif bilişsel bozukluk gösterebilir. Yakın tarihli bir analiz, 2 yıllık takipten sonra, MCI görülen 65 yaşın üzerindeki kişilerin yüzde 15'inin demans geliştirdiğini ortaya koymuştur. Çoklu çalışmalardan elde edilen verilerin toplandığı ve özetlendiği sistematik bir gözden geçirme, MCI gösteren bireylerin %32'sinin 5 yıllık takip süresinde Alzheimer geliştirdiğini ortaya koymuştur. Ek olarak, çoklu çalışmaların sonuçlarının incelendiği bir analiz yöntemi olan bir meta-analiz, 5 yıl veya daha uzun süre boyunca izlenen MCI'lı bireylerin yüzde 38'inin demans geliştirdiğini ortaya koymuştur. Hangi MCI'lı bireylerin Alzheimer veya diğer demansları geliştirme ihtimalinin daha yüksek olduğunu belirlemek mevcut araştırmaların hedeflerinden biridir.

Alzheimer hastalığı nedeniyle hafif bilişsel bozukluk gösteren bireyler, Alzheimer ile ilişkili beyin değişimi (örneğin; yüksek beta-amiloid seviyeleri) hakkında biyolojik belirteç kanıtlarına sahiptir ve yaşları için beklenenden daha fazla bilişsel düşüş sergilemektedir,

ancak bu düşüş günlük aktivitelere önemli ölçüde müdahale etmemektedir. Bu evrede bireyin kabiliyetlerinde aile bireyleri tarafından fark edilebilir değişiklikler olabilir ancak diğer kişiler tarafından fark edilmeyebilir.

Alzheimer hastalığına bağlı demans evresi, Alzheimer ile ilgili beyin değişikliklerine dair kanıtlara sahip olmakla birlikte, gözle görülür hafıza, düşünce ve davranışsal semptomlarla karakterize olan evredir. Bu evrede yıllar içinde değişen pek çok semptom, beynin farklı bölümlerinde sinir hücrelerine verilen zararın derecesini yansıtır. Semptomların hafif ile orta şiddetli arasında seyretme hızı kişiden kişiye değişir. Bu evrede kendi içerisinde hafif, orta ve şiddetli olarak ayrılır. Hafif aşamada, çoğu insan birçok alanda bağımsız olarak çalışabilir ancak bağımsızlığı en üst düzeye çıkarmak ve güvende kalmak için bazı faaliyetler için yardım gerekebilir. Genellikle en uzun evre olan orta aşamasında, günlük yaşam aktiviteleri (banyo ve giyinme gibi) dahil olmak üzere rutin işleri uygulamada zorluklar olabilir; zaman zaman kişilik ve davranışsal değişiklikler gözlemlenir. Şiddetli aşamasında ise bireyler günlük yaşam aktiviteleri konusunda yardıma ihtiyaç duyar ve 24 saat boyunca bakıma ihtiyaç duymaları muhtemeldir. Hastalığın son dönemlerinde beynin yutmayı kontrol eden bölgelerine zarar vermesi nedeniyle yiyeceklerin soluk borusuna kaçması nedeniyle akciğer enfeksiyonu ve solunum problemleri genelde ölüm nedenidir [10].

Hafif bilişsel bozulma teşhisi konulan hastaların yalnızca bir kısmı 5-10 yıl içinde Alzheimer olmaktadır. Hafif bilişsel bozulma görülen hastalarda 10 yıllık takip sonrasında demans gelişmediği ve hatta 3'te 1'inin normal bilişsel duruma döndüğünü gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu nedenle bilişsel bozulmanın en erken evresinde teşhis edilmesi önemlidir [7].

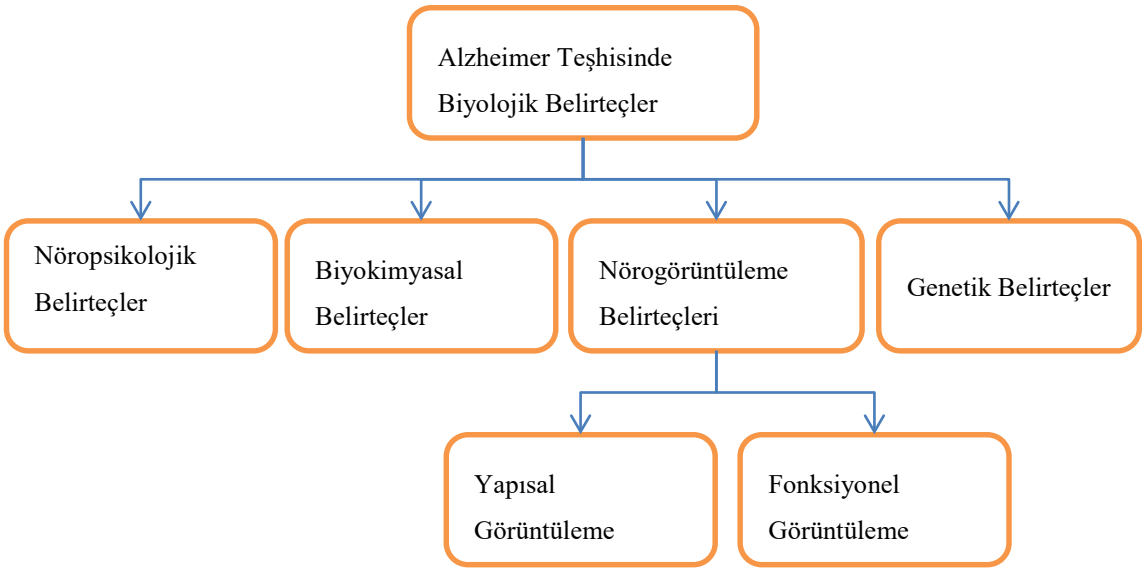
2.4. Alzheimer Hastalığı'nın Teşhisi

Hastalığın teşhisinde doktorlar (genellikle nörolojist, geriatri uzmanı, psikologların yardımları ile) tanı koymaya yardımcı çeşitli yaklaşım ve araçlar kullanmaktadırlar. Klinik değerlendirme genellikle aşağıdaki adımları içermektedir;

- Psikiyatrik, bilişsel ve davranışsal değişikliklerin öyküsü dahil olmak üzere bireyden tıbbi ve aile öyküsünün alınması,

- Bir aile üyesinden düşünme becerileri ve davranışlardaki değişiklikler hakkında girdi sağlamasını istemek,
- Bireye çeşitli bilişsel, fiziksel ve nörolojik testler yapmak,
- Bireye tümör ve bazı vitamin eksikleri gibi diğer potansiyel nedenleri ekarte etmek için testler yapmak,
- Belirtilerin diğer olası nedenlerini ekarte etmek, beyin yapısında değişiklik olup olmadığını görebilmek ve kesin tanı için beyin görüntüleme araçlarının kullanılması.

Klinik değerlendirmede Alzheimer ile ilişkili çeşitli biyolojik belirteçler kullanılmaktadır. Biyolojik belirteçler, bir hastalığın varlığını veya yokluğunu, gelişme riskini veya hastalığın ilerlemesini göstermek için ölçülebilen biyolojik etkenlerdir [10]. Alzheimer'ın erken evrelerde teşhisi ve doğru tanısı için ayırıcı bilgi sağlayan duyarlı ve spesifik biyolojik belirteçlerin kullanılması önemlidir. Son on yılda bu alanda çok sayıda araştırma yapılmıştır. Biyolojik belirteçler Alzheimer'ın erken saptanmasında tanısal ve prognostik değere sahiptir. AD ile ilişkili biyolojik belirteç spektrumuna Şekil 1'de yer verilmiştir [13].



Şekil 2.1. Alzheimer hastalığı biyolojik belirteçleri [13]

Son yıllarda Alzheimer hastalığı araştırmalarında ve pratikte nörogörüntüleme belirteçlerinin rolü önem kazanmış ve teşhiste merkezi bir konuma yerleşmiştir. Beynin erişilmezliği nedeniyle görüntüleme beyne açılan bir pencere olarak görülmekte ve kilit bir

rol üstlenmektedir. Görüntüleme hastalığın klinik tanısında doğabilecek belirsizlikleri ortadan kaldırmakta ve kesin tanıya histopatolojik bir onay sağlamaktadır. Bu nedenle Alzheimer hastalığının klinik tanısında dijital olarak doku patolojisinin görüntülenmesi kesin teşhis için gereklidir. Araştırmalarda ise görüntüleme Alzheimer hakkındaki anlayışımızı geliştirmekte, hastalığın en erken etkilerinin keşfi, beyindeki etkilerini ve zaman içindeki değişimini inceleme imkanı vermektedir. Bu değişikliklerin klinik korelasyonları ve diğer biyolojik belirteçler ile uyumu değerlendirilerek yeni tedavi yöntemlerinin bulunmasına katkıda bulunmaktadır. Aynı zamanda beyinde yarattığı zamansal ve uzamsal değişime iç görü sağlamakta ve hastalığın en erken tanısı için görüntüleme verileri kullanılmaktadır [7]. Nörogörüntüleme belirteçleri hastalığın beyinde yarattığı morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin anlaşılmasında etkili olduğu kadar diğer nörodejeneratif hastalıklardan ayırt edilmesini de sağlamaktadır [13].

Alzheimer ile ilişkili beyindeki nörodejenerasyonu araştırmak için en yaygın kullanılan nörogörüntüleme yöntemleri manyetik rezonans(MR) görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisidir(PET). Her ikisinin kendine özgü güçlü yönleri vardır ve hiçbir görüntüleme yöntemi tüm amaçlara hizmet etmez, birbirlerini tamamlayıcı niteliktedirler [7]. MR görüntüleme üstün yumuşak doku kontrastı ile detaylı bölgesel doku karekterizasyonu sağlayarak beynin yapısal olarak ve ayrıca fonksiyonel olarak incelenmesini sağlar. Beyin dokusu 3 boyutlu olarak gösterilir. PET görüntüleme ise beynin metabolik ve moleküler düzeyde bilgilerinin incelenmesini sağlar [14]. Bu tez çalışması kapsamında MR görüntüleme verileri kullanılmıştır.

Manyetik rezonans görüntüleme Alzheimer teşhisinde invaziv olmayan doğası, tarama sırasında herhangi bir acıya sebep olmaması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme manyetik alanda polarize olan protonların açısal momentuma sahip olduğu gerçeğini kullanmaktadır. Bu durum bir radyo frekans işaretinin protonların enerji durumunu değiştirebileceğini ve işaret sona erdiğinde protonların enerji aşamasına geri dönerken radyofrekans sinyal yaydıkları anlamına gelmektedir. Farklı gradyan ve işaretlerin kombinasyonu ile farklı doku özelliklerini tespit etmek mümkündür.
MR görüntüleri yapısal ve fonksiyonel olarak ikiye ayrılmaktadır. Yapısal MR görüntülemenin kullanıldığı çalışmalar ile orta temporal lob yapılarında(hipokampus ve entorinal korteks) meydana gelen körelmenin Alzheimer hastalığında yaygın olduğu

anlaşılmıştır. Yapısal MR görüntüleri ile beyin anatomisi incelenerek beyinde ölü nöronlar sonucu oluşan büzülme ve küçülmeler ile anlamlı hacim farklılıkları görüntülenebilir, doku büyüklüklerindeki değişiklikler incelenebilir. Ancak yalnızca bu parametre teşhiste yeterli olmayabilir. Çünkü Alzheimer vakalarındaki küçülme formları farklı hastalıklarla örtüşen örüntülere sahip olabilmekte ve bazı sıradışı hastalarda alışılmadık küçülme örüntülerine rastlanabilmektedir. Yapısal MR moleküler patolojiyi ve fonksiyonaliteyi göstermekten yoksundur ve Alzheimer'ın patolojik işaretlerini oluşturan amiloid plaklar veya nörofibril düğümleri tespit edemez. Bu durum araştırmacıları fonksiyonel MR ve PET gibi fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemlerinin kullanımına yönlendirmiştir [7].

Fonksiyonel MR görüntüleme (fMRI), Alzheimer'ın erken teşhisinde hafıza ve diğer bilişsel alanları destekleyen beyin ağlarının işlevsel bütünlüğünü araştırmak için giderek daha fazla kullanılmaktadır. fMRI, kandaki oksijen seviyesine bağlı (BOLD) olarak MR sinyalindeki değişikliklerin ölçümünden çıkan, dolaylı bir nöronal aktivite ölçümü sağlayan invaziv olmayan bir görüntüleme tekniğidir. fMRI bir bilişsel görevi yerine getirirken ya da dinlenme durumu sırasında gerçekleştirilebilir. Her iki teknik de Alzheimer ile ilgili beyin fonksiyon bozukluklarını tespit etmekte kullanılabilir. Ancak MR görüntüleme sırasında kafanın hareket ettirilmemesi gerektiğinden ileri düzeyde bilişsel bozukluğa sahip bireylerde bir görevin gerçekleştirilmesi zorluk teşkil edebilir. Bu nedenle dinlenme durumunda fonksiyonel görüntüleme tercih edilmesi daha uygun olacaktır. Bunlara ek olarak fMRI Alzheimer hastalığını tedavi etmek için geliştirilen yeni farmokolojik stratejilerin değerlendirilmesi için de büyük potansiyele sahiptir [7, 13].

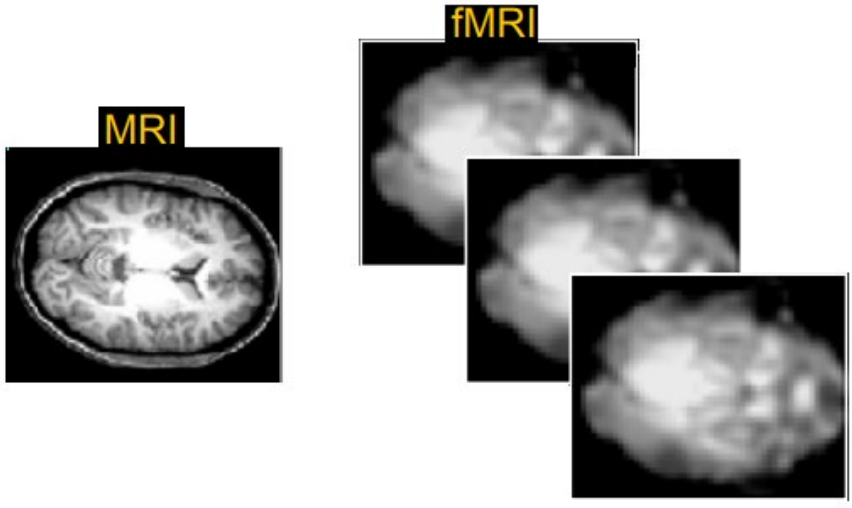
2.5. Fonksiyonel MR Görüntüleme

Bu bölümde manyetik rezonans(MR) görüntüleme ile ilgili sonraki bölümlerde bahsedilen bilgilerle ilgili arka plan hazırlamak adına bazı kavram ve bilgilere yer verilmiştir.

MR görüntülemede veri voksellerle ölçülmektedir. Voksel 2 boyutlu yapılardaki pikselin, 3 boyuttaki karşılığıdır. Her voksel verilen yerde ölçülen ortalama sinyali ifade eden bir değer içerir. Hacim (volume) ise bütün beynin birim zamandaki 3 boyutlu görüntüsüdür. Tarayıcı tüm hacmi bir kerede ölçemediğinden, beynin bölümlerini zaman içinde art arda ölçmesi gerekir. Bu, beynin bir düzlemini (genellikle yatay olanı) ardı ardına ölçerek yapılır. Böyle bir düzlem dilim(slice) olarak da adlandırılır. Bu nedenle ölçülen hacim

verilerinin çözünürlüğü, düzlem içi çözünürlüğe, dilimlerin sayısına ve kalınlıklarına (kaç katman olduğuna) ve katmanların arasındaki olası boşluklara bağlıdır. Bir dilim taraması için geçen süre TR ile ifade edilmektedir. Tarayıcıdaki manyetik alanın kuvveti tesla (T) cinsinden(1.5 T, 3 T gibi) ifade edilmektedir [15,16].

Yapısal MR beyin anatomisini gösteren yüksek çözünürlüklü 3 boyutlu tek hacimden oluşurken fonksiyonel MR daha düşük çözünürlükteki çok sayıda 3 boyutlu hacim serisinden oluşur. Bunun nedeni fonksiyonel MR'da BOLD sinyalinin hızlı bir şekilde ölçülmesi gerekmesi ve buna bağlı olarak çözünürlüğün düşmesidir. Zamana bağlı olarak çok sayıda 3 boyutlu hacmin birleşmesi sonucu beynin 4 boyutlu bir görüntüsü elde edilmiş olur. Bu anlamda çok sayıda fonksiyonel MR taramasından oluşan bir veri seti büyük veri özelliği göstermektedir. Bu tez çalışması kapsamında dinlenme durumunda elde edilmiş fonksiyonel MR görüntüleri kullanılmıştır.



Şekil 2.2. Yapısal MR ve fonksiyonel MR farkı [16]

Son yıllarda fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak gerçekleştirilen nörogörüntüleme çalışmalarının sayısında büyük miktarda artış söz konusudur. Fonksiyonel MR görüntüleme beyindeki fonksiyonel anormallikleri karakterize etmek ve beyin aktivitesinin incelenmesi için yararlı bir yöntemdir. Tekniğin uzaysal ve zamansal çözünürlüğü yüksektir. fMRI, belirli bir beyin aktivitesi sırasında veya dinlenme durumunda beyin görüntülerinin elde edilmesinden oluşur. Hastalığın erken evrelerinde fonksiyonel MR görüntüleme ile bilişsel davranış fonksiyonlarındaki farklılığı tanımaya

yardımcı olmaktadır. Beyin aktivitesi kan akışı ve kandaki oksijen seviyelerindeki değişiklerle değerlendirilmektedir. AD hastalarının, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hipokampus, alt parietal lob ve cingulate kortekste daha az koordine edilmiş aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir. Beyindeki körelmeler ve nöron kaybı nedeniyle, Alzheimer'ın erken evrelerinde beynin çeşitli bölümlerinde düşük beyin metabolizması seviyeleri sergilendiğinden fMRI ile metabolik aktivitenin ölçülmesi kilit belirleyici olmaktadır [13, 17].

3. GÖRÜNTÜ SINIFLANDIRMADA DERİN ÖĞRENME

Görüntü sınıflandırma için günümüzdeki yaklaşımlar, özellik çıkarımında insan faktörünün önem arz ettiği geleneksel yöntemlerden, özelliklerin sinir ağları tarafından temsillere dönüştürülerek insan katılımını asgari düzeye indiren derin öğrenme metotlarının kullanıldığı ve daha güçlü sinir ağ mimarilerinin oluşturulduğu yöntemlere geçiş yapmıştır. Bu bölümde görüntü sınıflandırma probleminin çözümü için uygulanan geleneksel yöntemlerden bahsedilmiş, son dönemde öne çıkan derin öğrenme kavramı ve görüntü sınıflandırmada kullanılan derin öğrenme metotlarına yer verilmiştir. Görüntü sınıflandırma problemi için literatürdeki araştırmalardan hareketle tez çalışmasında uygulanacak yöntem olarak belirlenen konvolüsyonel sinir ağlarının yapısı detaylı olarak açıklanmıştır. Bölüm Alzheimer hastalığının teşhisi için görüntü sınıflandırma üzerine yapılan literatürdeki araştırmaların özeti ile sonlandırılmıştır.

3.1. Görüntü Sınıflandırma ve Geleneksel Yöntemler

Görüntü sınıflandırma, makine öğrenme alanında önemli bir görevdir ve sanal sistemlerdeki görüntülerden bilgi çıkararak temsili veya sayısal bilgi üretilmesi ile görüntülerin bir dizi önceden tanımlanmış sınıftan biri ile etiketlenmesini ifade eder. Görüntü sınıflandırma, biyomedikal görüntüleme, biyometri, video takibi, araç navigasyonu, endüstriyel görsel analiz, robot navigasyonu ve uzaktan algılama gibi çeşitli uygulama alanlarında kullanılan önemli ve zorlu bir görevdir. Sınıflandırma yöntemleri, önceden etiketlenmiş veri setinden sınıfı en iyi tanımlayan belirli özelliklerin seçimi ile görüntü desenlerini hedef desenlerle karşılaştırarak yeni bir görüntüyü önceden tanımlanmış sınıflara kategorize etmeyi amaçlamaktadır. Hangi sınıfa dahil olduğu bilinmeyen görüntünün sınıflandırılması işlemi, sınıf etiketli eğitim veri setinin kullanılması ile yapılıyorsa denetimli öğrenme olarak tanımlanmaktadır. Çok sayıda görüntünün sınıf bilgisi olmaksızın alınarak görüntü özelliklerine göre doğal gruplamalara ayrılması ile görüntüleri sınıflara ayırma işlemi ise denetimsiz öğrenme olarak tanımlanmaktadır [18].

Görsel sınıflandırma üzerine uygulanan geleneksel makine öğrenme metotları, doğal verileri ham haliyle işlemek konusunda yetersiz olmaları nedeniyle özellik mühendisliği olarak gelişme göstermiştir. Sınıflandırıcının girdideki kalıpları tespit etmesi ve

sınıflandırması için ham verileri uygun temsil veya özellik vektörüne dönüştüren bir özellik çıkarıcıyı tasarlamak gerekmektedir. Nesneleri tanımlamak için özellik çıkarımında HOG, SIFT, SURF gibi pek çok algoritma önerilmiştir. Özellik çıkarımı sonrası Destek Vektör Makinesi (SVM), Yapay Sinir Ağı (YSA), Karar Ağacı, En Yakın K Komşu gibi geleneksel algoritmalar kullanılarak görüntü sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Ancak geleneksel yöntemlerde özelliklerin çıkarılmasında verilerde ön işleme yapılması ve özellik çıkarıcının tasarımında uzman katılımına ihtiyaç duyulmaktadır [8, 18]. Ayrıca geleneksel makine öğrenme metotlarının performansı, konuşma ve görme gibi konularda insan bilgi işleme mekanizmaları ile karşılaştırıldığında tatmin edici olmaktan uzaktır [19].

3.2. Derin Öğrenme

Derin öğrenme, bilgiyi temsil etmede insan beyninin işlevselliğini taklit etmenin yeni bir yolunu sunan ve yapay zeka araştırmalarında on yıllardır araştırılan insan beyninin benimsediği karmaşık veri temsili yöntemini deşifre etmeyi amaçlayan yeni bir alandır. Beynin çalışma prensipleri bilinmedikçe öğrenmenin doğası anlaşılamayacağından insan gibi öğrenen makineler oluşturmak için insanın nörolojik analizi esastır. İnsan beyninden ilham alan derin öğrenme, insan beyninin neo-korteksinin verileri karmaşık bir hiyerarşi yoluyla ilettiğini ortaya koyan nörobilimin bulgularını kullanır. Derin mimarideki çalışmaların doğal motivasyonu, insan beyninin, bilginin tanınması ve algılanmasında derin bir mimari kullanmasından kaynaklanmaktadır. Derin öğrenme yaklaşımları köklerini, bu mimariyi örnek alarak birbiri üzerine yığılmış çeşitli katmanların derinliği ifade ettiği sinir ağlarından alır [20].

Geleneksel makine öğrenme teknikleri, doğal verileri ham haliyle işleyerek öğrenme konusunda sınırlara sahiptir. On yıllardır, bir model veya makine öğrenme sistemi oluşturmak, genellikle bir sınıflandırıcı olan öğrenme alt sisteminin girdideki kalıpları tespit etmesi ve sınıflandırması için ham verileri uygun bir gösterime veya özellik vektörüne dönüştüren bir özellik çıkarıcıyı tasarlamayı ve bunu yaparken de alan uzmanları ile önemli derecede çalışılmasını gerektirmiştir. Temsili öğrenme (representation learning), bu ihtiyacı ortadan kaldırmakta bir makinenin ham verilerle beslenmesini ve nesne tespiti veya sınıflandırma için gereken gösterimleri otomatik olarak keşfetmesini sağlayan bir yöntem dizisini ortaya koymaktadır. Derin öğrenme yöntemleri,

temsilin her bir seviyede (ham girdiden başlayarak) daha yüksek, biraz daha soyut bir düzeyde bir temsile dönüştüğü basit fakat doğrusal olmayan modüller oluşturarak elde edilen çoklu temsil seviyelerine sahip temsili öğrenme yöntemleridir [8].

Tüm derin öğrenme yaklaşımları özellik hiyerarşilerini, yani verilerin temsillerini öğrenmeye çalışır. Sığ modeller (örneğin, tek gizli katmanlı sinir ağları, destek vektör makineleri, karar ağaçları vb.) üst düzey özellikleri veya çok sayıda temsil seviyesini öğrenmez ve derin mimariler potansiyel olarak sığ olanlardan çok daha güçlüdür. Derin öğrenme yöntemleri, birden fazla soyutlama düzeyinde özellikleri otomatik olarak öğrenmekte, bir sistemin, insan yapımı özelliklere bağlı olmaksızın, verileri doğrudan veriden çıktıya eşleştiren karmaşık işlevleri öğrenmesini sağlamaktadır. Makine öğrenme yöntemlerine yönelik veri miktarı ve uygulama aralığı büyümeye devam ettikçe, özellikleri otomatik olarak öğrenme yeteneği giderek daha önemli hale gelmiştir [21].

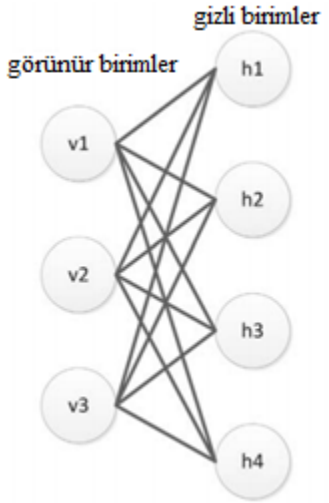
Bir derin öğrenme mimarisi, her biri daha yüksek seviyeli temsilleri, yani özellikleri ortaya çıkarması beklenen katmanların istiflenmesi ile inşa edilir. Sınıflandırma görevleri için, daha yüksek seviyedeki temsil katmanları, girdinin ayrımı için önemli olan ve alakasız varyasyonları bastıran yönlerini güçlendirir. Örneğin bir görüntü, bir piksel değerleri dizisi biçiminde gelir ve ilk temsil katmanındaki öğrenilen özellikler, tipik olarak, görüntüdeki belirli yönlerde ve konumlardaki kenarların varlığını veya yokluğunu temsil eder. İkinci tabaka tipik olarak kenar pozisyonlarındaki küçük değişikliklere bakılmaksızın belirli kenar dizilişlerini tespit ederek örüntü ve motifleri algılar. Üçüncü katman, motifleri, bilinen nesnelerin tanıdık parçalarına karşılık gelen daha büyük kombinasyonlar halinde birleştirebilir ve sonraki katmanlar, bu parçaların kombinasyonları olarak nesneleri algılayabilir. Derin öğrenmenin temel avantajı, bu özellik katmanlarının mühendisler tarafından tasarlanmamasıdır: genel amaçlı bir öğrenme prosedürünün kullanılarak verilerden öğrenilmesidir [8].

Derin öğrenme yaklaşımları, uzun yıllardır yapay zeka topluluğunun en iyi girişimlerine engel olan sorunların çözümünde büyük ilerlemeler kaydetmiştir. Yüksek boyutlu verilerde karmaşık yapıları keşfetmede çok iyi olduğu ve bu nedenle bilim, işletme ve devletin birçok alanı için uygulanabilir olduğu ortaya çıkmıştır. Görüntü tanıma [9] ve konuşma tanıma[22,23]'daki rekorlara ek olarak, potansiyel ilaç moleküllerinin davranışını tahmin

etmek, parçacık hızlandırıcı verilerini analiz etmek [24], beyin devrelerini yeniden yapılandırmak [25] ve gen yapısı ve hastalıklar ile ilgili olarak DNA'daki mutasyonların etkilerini tahmin etmek [26] gibi konularda diğer makine öğrenme tekniklerinden başarılı olmuştur. Aynı zamanda derin öğrenme, doğal dil işleme [27], özellikle konu sınıflandırması, duygu analizi, soru cevaplama [28] ve dil çevirisi [29, 30] gibi çeşitli görevler için son derece ümit verici sonuçlar vermiştir. Mart 2016'da Güney Kore'de, Google'ın derin öğrenme projesi DeepMind dahilinde geliştirilen yapay zeka AlphaGo oyuncusu ve dünyanın en başarılı Go oyuncusu olan Lee Se-dol'un arasında bir Go Oyunu gerçekleştirilmiştir. Derin öğrenme tekniklerini benimseyen AlphaGo'nun şaşırtıcı bir güç sergilediği ve Lee Se-dol'u 4:1 yendiği görülmüştür [31]. Derin öğrenmenin daha az uzman bilgisi gerektirmesi, mevcut hesaplama gücü ve veri miktarındaki artışlardan yararlanması nedeni ile yakın gelecekte çok daha fazla başarıya sahip olması beklenmektedir. Derin sinir ağları için şu anda geliştirilmekte olan yeni öğrenme algoritmaları ve mimarileri bu ilerlemeyi hızlandıracaktır [8].

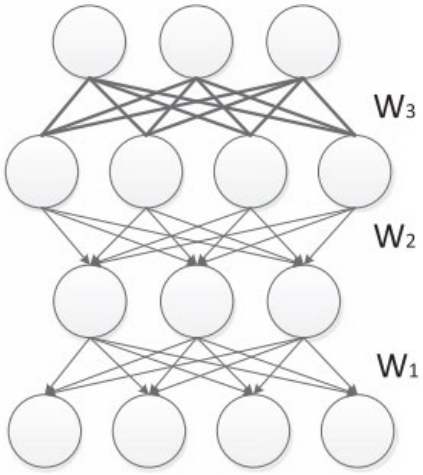
Dört temel derin öğrenme yaklaşımı bulunmaktadır; Kısıtlı Boltzmann Makinası(RBM), Derin İnanç Ağları(DBN), Otomatik Kodlayıcılar(AE) ve Konvolüsyonel Sinir Ağları(CNN) [2].

Kısıtlı Boltzman Makinası, ilk olarak Smolensky tarafından önerilmiştir ve Hinton ve diğerlerinin 2006'da yayınladığı çalışmasından sonra öne çıkmıştır. RBM'ler, girdilerine göre olasılık dağılımını öğrenebilen, stokastik yapay sinir ağı modelleri oluşturmak için kullanılmaktadır. RBM'ler, Boltzmann makinelerinin (BM'ler) bir varyantıdır. BM'ler, iki yönlü olarak bağlanmış stokastik işlem birimlerine sahip sinir ağları olarak yorumlanabilir. Bir RBM, bir katmanda stokastik görünür birimlere ve diğer katmanda stokastik gizli birimlere sahip özel bir Markov rastgele alanları tipidir. Kısıtlı kelimesi, görünür birimler arasında etkileşimi ya da saklı birimler arasındaki etkileşime izin vermemesi nedeniyle bu iki bölümlü yapıyı ifade etmektedir. RBM mimarisinde nöronlar aşağıda Şekil 3.1'de gösterildiği gibi iki bölümlü bir graf oluştururlar ve görünen birimler ile gizli olanlar arasında tam bir bağlantı olduğu ve aynı katmandaki birimler arasında bağlantı olmadığı görülebilir. RBM'lerin eğitiminde Gibbs örnekleyici kullanılır.



Şekil 3.1. RBM mimarisi [19]

Günümüzde, RBM'ler konu modelleme, boyut azaltma, işbirlikçi filtreleme, sınıflandırma ve özellik öğrenme gibi çeşitli uygulamalarda önemli rol oynamaktadır. Genelde, RBM'ler sınıflandırma görevleri için ön eğitim sürecinde özellik çıkarıcı olarak kullanılır. Bununla birlikte, denetimsiz öğrenmede RBM'ler tarafından çıkarılan özellikler, denetimli öğrenme sürecinde kullanılabilir [19].



Şekil 3.2. DBM mimarisi [19]

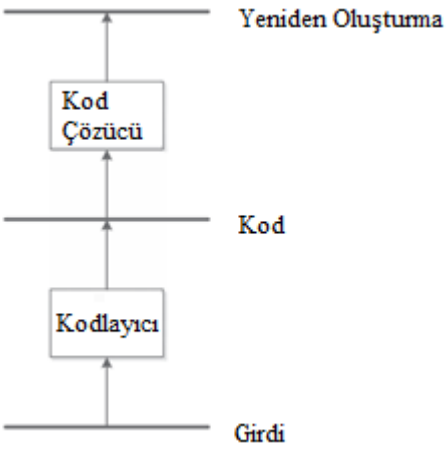
Bir DBN, bir seferde bir gizli özellik katmanı öğrenmek için bir Kısıtlı Boltzmann Makinesi (RBM) kullanılarak eğitilmiş olasılıklı modeldir. RBM'de belirtildiği gibi, gizli ve görünür değişkenler karşılıklı bağımsız değildir. Bu değişkenler arasındaki bağımlılıkları araştırmak için, 2006 yılında, Hinton RBM seti yığını olarak DBN'leri inşa

etmiştir. DBN'ler çoklu stokastik ve gizli değişken katmanlarından oluşur ve Bayes olasılıklı üretken modelin özel bir formu olarak kabul edilebilir. Yapay sinir ağları ile karşılaştırıldığında, özellikle etiketlenmemiş verilerdeki sorunlara uygulandığında DBN'ler daha etkilidir. Bir DBN'de her iki bitişik tabaka bir RBM oluşturur. Her bir RBM'nin görünür tabakası, önceki RBM'nin gizli katmanına bağlanır ve en üstteki iki katman yönsüzdür. Yukarıdaki katman ve alt katman arasındaki yönlendirilmiş bağlantı yukarıdan aşağıya doğrudur. Şekil 3.2'de DBM'lerin şematik görüntüsü verilmiştir [19].

Bir DBN'deki farklı RBM katmanları alt RBM'lerden üsttekilere doğru sırayla eğitilir. Özellikler üst RBM tarafından çıkarıldıktan sonra, alt katmanlara geri yayılır. Birinci katın eğitim süreci tamamlandıktan sonra, ikinci bir RBM gizli birimleri katmanı eklenir. Birinci katın öğrenilmiş özellikleri ikinci kat için girdi olarak alınır ve ikinci tabaka aynı şekilde eğitilir. İstenen katman sayısına ulaşılana kadar katmanlar birbiri ardına eklenir. Bir DBN'nin eğitim süreci iki aşamaya ayrılabilir: eğitim öncesi aşama ve ince ayar aşaması. Eğitim öncesi aşamada, özellik çıkartmak için denetimsiz öğrenme temelli eğitim yürütülmekte olup ince ayar aşamasında ise, ağ parametrelerinin daha fazla ayarlanması için denetimli öğrenme tabanlı bir algoritma gerçekleştirilmektedir. DBN'lerin gelişmiş performansı, ağın başlangıç ağırlıklarının giriş verilerinin yapısından öğrenildiği ön eğitim aşamasından büyük ölçüde etkilenir. DBN'ler etiketlenmemiş verilerin etkili şekilde işlenerek özellik çıkarımında başarılı sonuçlar vermektedir [19].

Otomatik kodlayıcılar, boyut azaltma amacıyla veri kümesini etkin bir şekilde kodlamak için kullanılan denetimsiz bir öğrenme algoritmasıdır. Spesifik olarak, girdiyi bazı temsillere kodlamak için AE eğitilir, böylece girdi bu gösterimde yeniden yapılandırılabilir. AE'nin önemli bir avantajı, bu modelin yayılım sırasında sürekli olarak yararlı özellikler çıkarabilmesi ve faydasız bilgiyi filtreleyebilmesidir. Ayrıca, giriş vektörü kodlama işleminde daha düşük boyutlu bir temsile dönüştürüldüğünden, öğrenme sürecinin verimliliği arttırılabilir. AE, tek gizli katmanlı ileri beslemeli sinir ağıdır. Giriş katmanındaki ve çıkış katmanındaki düğüm sayısı aynıdır. AE'nin amacı girdiyi yeniden inşa etmektir. Girişin etkin bir şekilde kodlanması ya da gizli birimlerin sayısı giriş birimlerinden daha az olduğunda boyut azaltımı için kullanılabilir. Kodlama işleminde, AE ilk önce giriş vektörü x'i bir ağırlık matrisi ω kullanarak bir gizli gösterime h dönüştürür;

daha sonra kod çözme işleminde, AE, h'yi farklı bir ağırlık matrisi ile x orijinal biçimine geri döner [19].

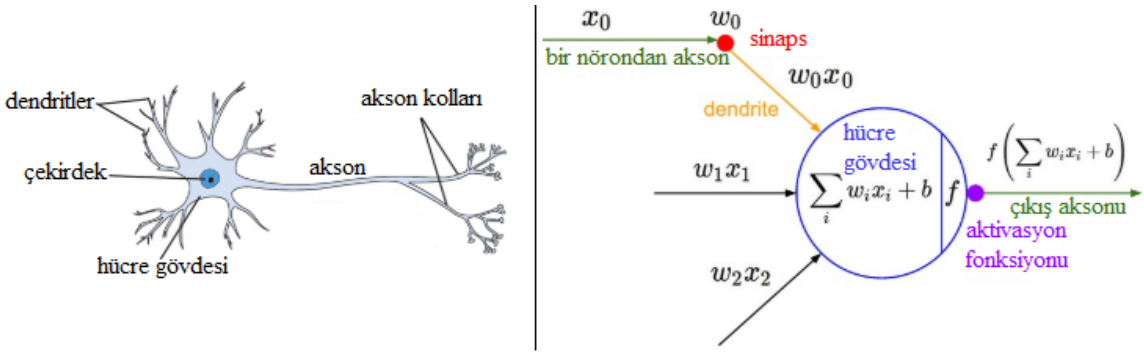


Şekil 3.3. Otomatik kodlayıcının şekilsel gösterimi [19]

Yığılmış otomatik kodlayıcılar elde etmek için model eğitildikten ve ağırlık değerleri belirlendikten sonra çıktı katmanı çıkarılır ve ek gizli katman eklenir, gizli çıkış ağırlıkları yeni gizli katmanın girdisini oluşturur. Model bu yeni girdileri yeniden yapılandırır.

3.3. Yapay Sinir Ağları

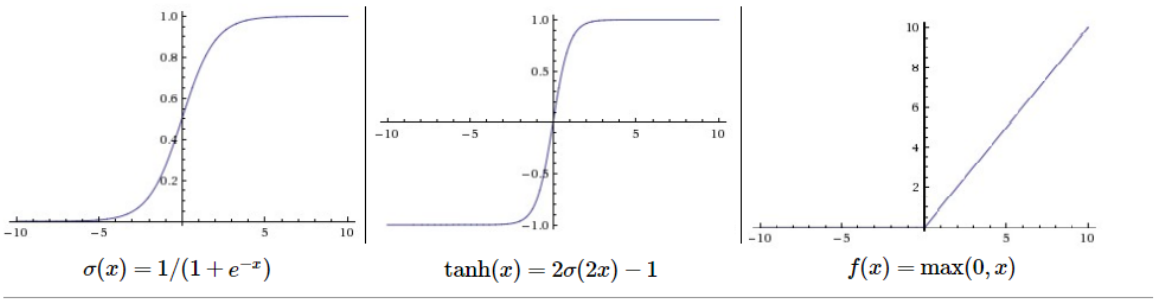
Yapay sinir ağları biyolojik sinir sisteminin modellenmesi hedefinden esinlenmiştir. İlk olarak nörofizyolog McCulloch ve matematikçi Pitts 1943 yılında beyindeki nöronların nasıl çalıştığı ile ilgili basit bir sinir ağı oluşturarak siniri matematiksel olarak modellemişlerdir [32]. Daha sonraki dönemlerde makine öğrenme görevlerinde iyi sonuçlar elde edebilmek için yapay sinir ağları mühendislik konusu haline gelmiştir. İlham alınan biyolojik sistemin genel ve üst düzey bir çerçevesi çizilirse beynin temel hesaplama birimi nörondur. İnsan sinir sisteminde milyarlarca nöron bulunmakta ve nöronlar birbirlerine sinapslar ile bağlanmaktadır. Şekil 3.4'te biyolojik bir nöron ve matematiksel modeline yer verilmiştir.



Şekil 3.4. Biyolojik nöron ve matematiksel modeli kaynak [33]

Her nöron dendritlerden giriş sinyalini alır ve çıkış sinyalini aksona iletir. Akson kolları diğer nöronların dendritlerine sinapslar ile bağlanmaktadır. Bir nöronun matematiksel modelinde aksonlar boyunca ilerleyen sinyaller(x_0) diğer nöronun dendritleri ile o sinapstaki ağırlıklara(w_0) bağlı olarak çarpımsal işleme(w_0x_0) girmektedir. Ağırlıklar öğrenilebilirdir ve bu şekilde bir nöronun diğerine etki gücü kontrol edilebilir. Biyolojik modelde dendritler sinyalleri toplandıkları hücre gövdesine taşır ve eğer son toplam bir eşiğin üzerinde ise nöron ateşlenir, elektrostimülus akson boyunca iletilir. Matematiksel modelde bu işlemi aktivasyon fonksiyonu (f) üstlenmektedir. Özetle, her bir nöron giriş ve ağırlıkları ile bir cebirsel işlem gerçekleştirir, sapmaları ekler ve doğrusal aktivasyon fonksiyonunu uygular.

Aktivasyon fonksiyonları girdi üzerinde belirli sabit bir matematiksel işlem gerçekleştirir. En sık kullanılanları sigmoid, tanh ve reludur. Sigmoid aktivasyon fonksiyonu gerçek değerli bir girdi alır ve [0,1] aralığında bir değer üretir. Bu nedenle büyük negatif sayılar 0, büyük pozitif sayılar 1 değerini alır. 0 değerini alması nöronun hiç ateşlenmemesi, 1 değeri ise tam doymuş ateşlenmesi anlamına geldiğinden geçmişte yapay sinir ağlarında yaygın olarak kullanılan fonksiyondur. Ancak günümüzde geri yayılım sırasında kaybolan gradyanlara sebebiyet vermesi ve başlangıç ağırlıkları çok büyük olduğunda ağın öğrenememesi gibi sorunlar nedeniyle nadir kullanılmaktadır. Tanh aktivasyon fonksiyonu gerçek değerli girdiyi alıp [-1,1] aralığında bir değer üretmektedir. Pratikte sigmoide tercih edilmektedir. Son yıllarda popüler olan relu aktivasyon fonksiyonu ise giriş değeri x sıfırdan küçükse sıfır sonucunu verirken, x sıfırdan büyükse çıkış x değerini alır. Sigmoid ve tanh aktivasyonlarına göre daha hızlı yakınsama sağlamakta ve daha az maliyetli işlemler içerir. Şekil 3.5'te aktivasyon fonksiyonlarının grafiklerine yer verilmiştir.



Şekil 3.5. Soldan sağa sigmoid, tanh ve relu aktivasyon fonksiyonları [33]

Yapay sinir ağları amorf nöron blokları yerine nöronlardan oluşan katmanlar halinde organize edilirler. Giriş katmanı, gizli katman(lar) ve çıkış katmanından oluşurlar. Yapay sinir ağlarının katmanlara ayrılmasındaki temel nedenlerden biri matris işlemlerini kullanarak ağın değerlendirilmesini verimli kılmasıdır. İleri beslemeli yapay sinir ağlarında nöronlar yönlü döngüsüz bir graf olarak birbirleri ile bağlantılıdır ve bir katmandaki nöronların çıktısı diğerinin girdisidir. Katmanların sayısı modelin derinliğini vermekte ve derin öğrenme terminolojisi buradan gelmektedir. Çok sayıda katman kullanım fikrinde insan sinir sisteminden esinlenilmiştir. Derin yapay sinir ağlarında birden fazla gizli katman bulunmaktadır [33].

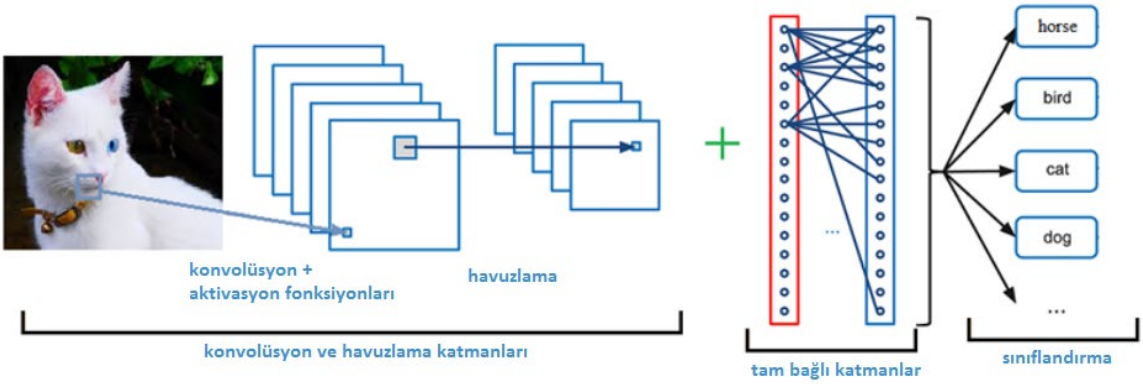
İleri beslemeli ağlarda x girdisi kabul edilir, bilgi gizli katmanlara yayılır ve sonunda çıktı y değeri üretilirken bilgi ağda ileri yönde akar ve buna ileri yayılım denir. İleri beslemeli yapay sinir ağlarının eğitimi genellikle yinelemeli gradyan tabanlı optimizasyon algoritmaları kullanılarak yapılmaktadır. Eğitim sırasında ileri yayılım skaler maliyet üretilene kadar devam edebilir. Maaliyet modelin ürettiği çıktı değerinin gerçek çıktı değerinden farklılığını ölçmekte kullanılmaktadır. Geri yayılım maliyet bilgisinin gradyanları hesaplamak için kullanılmasıdır. Bu bağlamda geri yayılım gradyanların hesaplama yöntemine karşılık gelirken, öğrenme bu gradyanları kullanarak ağırlıkları ayarlayan stokastik gradyan iniş gibi algoritmalar tarafından gerçekleştirilmektedir [34].

3.4. Konvolüsyonel Sinir Ağları

Konvolüsyonel sinir ağı(CNN) bir tür ileri beslemeli yapay sinir ağıdır. CNN'ler yaygın kullanılan derin öğrenme mimarilerinden biridir ve görüntü gibi iki boyutlu verilerin

işlenmesinde literatürdeki çalışmalarda tatmin edici performanslar göstermiştir. CNN ile görüntüler ham girdiler olarak doğrudan ağa aktarılabilir, böylece standart öğrenme algoritmalarındaki özellik çıkarma prosedürüne gerek kalmamaktadır. CNN topolojisi, ağdaki parametrelerin sayısını azaltacak şekilde uzaysal ilişkileri kullanır ve standart geri yayma algoritmaları kullanılarak geliştirilir. Hesaplama tekniklerinin hızla gelişmesiyle, GPU ile hızlandırılmış hesaplama teknikleri CNN'leri daha verimli bir şekilde eğitmek için kullanılmaktadır. Günümüzde, CNN'ler el yazısı tanıma, yüz algılama, davranış tanıma, konuşma tanıma, öneri sistemleri ve görüntü sınıflandırmaya başarıyla uygulanmıştır [34].

CNN'ler genellikle şu temel bileşenlerden oluşur: konvolüsyon katmanı, doğrusal olmayan aktivasyon fonksiyonları, havuzlama katmanı, tam bağlı katmanlar ve sınıflandırıcı. Bir CNN mimarisi oluşturmak için bu katmanlar istiflenir.

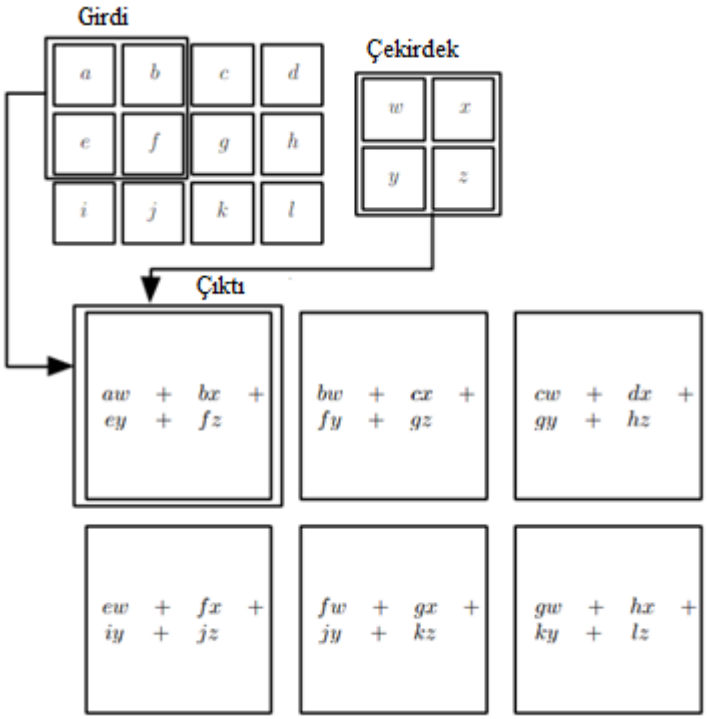


Şekil 3.6. Tipik bir CNN mimarisi [35]

Konvolüsyon katmanı, giriş görüntüsünden özellikleri, bir dizi filtre veya çekirdek ile çıkarır. Konvolüsyon işlemi, çekirdeğin girişleri ile giriş çerçevesinden alınan kernel boyutundaki giriş parçası arasındaki bir skaler iç fonksiyon aracılığıyla yapılmaktadır. Konvolüsyon katmanının çıkışı, CNN'nin doğrusal olmayan özelliklerini arttıran genelde sigmoid, ReLU veya tanh gibi bir aktivasyon fonksiyonuna iletilir. Daha sonra, havuzlama bileşeni her özellik haritasının boyutunu azaltır ve sınıflandırma bileşeni için en önemli bilgileri tutar. Modern konvolüsyonel sinir ağlarında bu üç aşama birkaç kez sırayla tekrarlanır. İleri besleme yolunun sonraki aşamasında, lojistik veya doğrusal regresyon yardımıyla sınıflandırma veya regresyon bilgisini çıkarmak için bir veya daha fazla tam bağlı katman uygulanır. CNN'lerin eğitimi, gradyan tabanlı geri yayılım algoritması ile yapılır [34]. Aşağıda ağı oluşturan bileşenlerin detaylı açıklamalarına yer verilmiştir.

3.4.1. Konvolüsyon katmanı

Konvolüsyonel sinir ağları adını konvolüsyon olarak adlandırılan bir matematiksel işlemden almaktadır. En genel haliyle konvolüsyon, gerçek değerli bir bağımsız değişkenin iki fonksiyonu üzerindeki bir işlemdir. CNN terminolojisinde, konvolüsyona giren ilk değişken girdi, ikinci değişken çekirdek (kernel) olarak adlandırılır. Çıkış ise özellik haritası(activation map) olarak adlandırılır. Makine öğrenme uygulamalarında girdi genellikle çok boyutlu bir dizidir ve çekirdek genellikle öğrenme algoritması tarafından uyarlanan, değiştirilen çok boyutlu parametreler dizisidir. Bu çok boyutlu dizilere tensör de denilmektedir. Giriş ve çekirdeğin her bir öğesinin ayrı ayrı depolanması gerektiğinden, genellikle bu fonksiyonların her yerde sıfır olduğu, ancak değerlerin saklandığı noktalar setinde sonlu değere sahip olduğu varsayılmaktadır [34].



Şekil 3.7. İki boyutlu konvolüsyon örneği [34]

Konvolüsyon bir matris çarpımı olarak görülebilir, ancak girdiyi oluşturan matris diğer girdi olan çekirdeğe eşit olacak şekilde kısıtlanmış birkaç girişe sahiptir. Örneğin, tek değişkenli konvolüsyon için, matrisin her bir sırası, bir eleman tarafından kaydırılmış olan satıra eşit olacak şekilde sınırlandırılır. Bu, Toeplitz matrisi olarak bilinir. İki boyutta,

Toeplitz matrisi konvolüsyona karşılık gelir. Bu kısıtlamalara ek olarak, konvolüsyon genellikle matris elemanlarının çoğunun sıfıra eşit olduğu seyrek matrise karşılık gelmektedir. Bunun nedeni, çekirdeğin genellikle giriş görüntüsünden çok daha küçük olmasıdır.

Girdi olan iki boyutlu görüntü I ve yine iki boyutlu çekirdek K olmak üzere konvolüsyon işlemi formül 3.1.'deki şekilde ifade edilir. Konvolüsyon işlemi genellikle yıldız(*) ifadesi ile gösterilmektedir.

$$S(i,j) = (K * I)(i,j) = \sum_m \sum_n I(m,n)K(i-m, j-n) \quad (3.1)$$

Konvolüsyon işlemi bir makine öğrenme sistemine yardımcı 3 önemli özelliğe sahiptir; seyrek etkileşim, parametre paylaşımı ve eşdeğerlik gösterimleri.

Seyrek etkileşim

Geleneksel sinir ağı katmanları, her bir giriş birimi ve her bir çıkış birimi arasındaki etkileşimi açıklayan ayrı bir parametre ile parametre matrisinin matris çarpmasını kullanır. Bu, her çıkış biriminin her giriş birimi ile etkileştiği anlamına gelir. Bununla birlikte, konvolüsyonel sinir ağları, tipik olarak seyrek etkileşimlere sahiptirler (ayrıca seyrek bağlantı veya seyrek ağırlıklar olarak da adlandırılır). Bu durum çekirdeğin girişten daha küçük yapılması ile sağlanmıştır. Örneğin, bir görüntüyü işlerken, giriş görüntüsünde binlerce veya milyonlarca piksel olabilir, ancak yalnızca on veya yüzlerce piksel alan çekirdek ile kenarlar gibi küçük ve anlamlı özellikler tespit edilebilir. Bu, hem modelin bellek gereksinimlerini azaltan hem de istatistiksel verimliliğini artıran daha az parametre kaydedilmesi gerektiği anlamına gelir. Ayrıca çıktıyı hesaplamanın daha az işlem gerektirdiği anlamına gelir.

Parametre paylaşımı

Modelde birden fazla fonksiyonda aynı parametrenin kullanılmasıdır. Geleneksel bir sinir ağında ağırlık matrisindeki her eleman katmanın çıkışını hesaplarken bir defa kullanılır. Girdinin bir öğesi ile çarpılır ve daha sonra yeniden kullanılmaz. Parametre paylaşımı için

eş anlamlı olarak, bir ağın ağırlıklara bağlanması denilebilir, çünkü bir girdiye uygulanan ağırlığın değeri başka bir yerde uygulanan ağırlığın değerine bağlıdır. Bir konvolüsyonel sinir ağında, çekirdeğin her bir üyesi girdinin her pozisyonunda kullanılır (sınır ile ilgili tasarım kararlarına bağlı olarak sınır piksellerinin bir kısmı hariç). Konvolüsyon işlemi tarafından kullanılan parametre paylaşımı, her konum için ayrı bir parametre kümesini öğrenmek yerine, yalnızca bir set öğrenilmesi anlamına gelir. Bu, ileri yayılımın çalışma zamanını etkilemez (hala O(k×n)) fakat modelin depolama gereksinimlerini düşürür. Konvolüsyon, bellek gereksinimleri ve istatistiksel yeterlilik açısından yoğun matris çarpımından önemli ölçüde daha verimlidir.

Eşdeğerlik gösterimleri

Konvolüsyonda, parametre paylaşımının sonucunda, katman eşdeğerlik özelliğine sahip olur. Bir fonksiyonun eşdeğer olması, eğer girişi değişirse, çıkışının da aynı şekilde değişmesi demektir.

Bahsedilen konvolüsyon işlemi konvolüsyon katmanını tanımlamaktadır ve konvolüsyon katmanı ağın temel yapı taşıdır. Girdilerdeki özellik temsillerini öğrenmeyi amaçlar, özellik çıkarıcılar olarak işlev görür. Nxnxd boyutundaki girdiye, her birinin boyutu kxkxd boyutundaki çekirdekler(ya da filtre) ile konvolüsyon işlemi uygulanır. Çekirdeğin girdi üzerinde ne kadar hareket edeceğini tanımlayan kavrama adım denilmektedir. Adım sayısını arttırmak özellik haritasının boyutunu küçülteceğinden dikkatli belirlenmelidir. Her bir çekirdek, katmanın tam çıkış hacmini oluşturmak için derinlik boyutu boyunca istiflenecek olan ilgili bir aktivasyon haritasına sahiptir. Oluşan katman çıktısına aktivasyon fonksiyonu uygulanır [34].

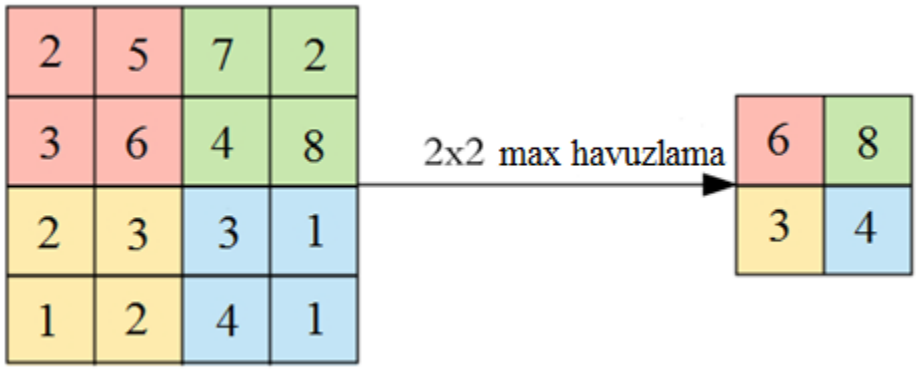
3.4.2. Doğrusal olmayan aktivasyon fonksiyonları

Konvolüsyon katmanının çıktısını girdi olarak alan aktivasyon fonksiyonlarının amacı doğrusal olmayan özelliklerin çıkarılmasına izin vermektir. Genel olarak kullanılan aktivasyon fonksiyonları sigmoid, tanh ve ReLu'dur. Sigmoid fonksiyonu [0,1] aralığında değer almaktadır, bu nedenle özellikle çıkış olarak olasılık tahmini yapılan modellerde kullanılır. Tanh fonksiyonu ise hiperbolik trigonometrik fonksiyondur ve [-1,1] aralığında

değer almaktadır. Relu, literatürdeki çalışmalarda genelde tercih edilen aktivasyon fonksiyonudur ve y = max(x,0) fonksiyonunu uygular. Sigmoid ve tanh gibi doymuş fonksiyonlar ağın derinliği arttıkça geri yayılımda kaybolan gradyan sorununu beraberinde getirmektedir. Ancak Relu pozitif giriş için sabit gradyana sahiptir ve diğer fonksiyonlara göre ağın birkaç kat daha hızlı eğitimini sağlamaktadır [36].

3.4.3. Havuzlama katmanı

Havuzlama katmanlarının amacı sonraki katmanlar için karmaşıklığı azaltmak için aşağı örnekleme yapmaktır. İki konvolüsyon katmanı arasına yerleştirilir. Bir havuzlama katmanının her özellik haritası, önceki konvolüsyon katmanının ilgili özellik haritasına bağlanır. Her bir özellik haritası için havuzlama fonksiyonu çalıştırılır[37]. Bir havuzlama fonksiyonu, belirli bir konumdaki çıktıyı yakındaki çıktıların genel istatistiği ile değiştirir. En yaygın havuzlama fonksiyonu maksimum havuzlamadır. Girdiyi alt bölge dikdörtgenlerine ayırır ve yalnızca o alt bölgenin içindeki maksimum değer döndürülür. Havuzlama katmanı bir sonraki katmana işlenecek daha az sayıda girdi sağlayarak ağın hesaplama verimliliğini arttırır. Bir sonraki katmandaki parametre sayısı giriş boyutunun bir fonksiyonu olduğunda (örneğin, bir sonraki katman tam katlı olduğunda ve matris çarpımına dayandığında), giriş boyutundaki bu azalma aynı zamanda istatistiksel verimin artmasına ve parametrelerin depolanması için hafıza gereksinimlerinin azalmasına neden olur [34].



Şekil 3.8. Maximum havuzlama işlemi

Her durumda havuzlama temsilin girdideki küçük değişikliklere karşı yaklaşık olarak değişmez hale gelmesine yardımcı olur. Bu girdinin az miktarda kaydırılsa dahi

havuzlanmış çıktıların değerlerinin değişmeyeceği anlamına gelir. Bazı özelliklerin tam olarak nerede olduğundan çok olup olmadığını önemsememiz durumunda, bu değişmezlik yararlı bir özellik olabilir. Örneğin bir fotoğrafın bir yüz içerip içermediğini belirlerken, piksellerin kesin doğruluğu ile gözlerin yerlerini bilmemize gerek yoktur, sadece yüzün sol tarafında ve sağ tarafında birer göz olduğunu bilmemiz gerekir [34]. Bu nedenle, bilginin spesifik konumundan ziyade varlığı önemli olduğunda uygulanır.

3.4.4. Tam bağlı katmanlar

Daha soyut özellik temsilleri elde edebilmek için genellikle birkaç konvolüsyon ve havuzlama katmanı üst üste istiflenir. Tam bağlı katmanlar genellikle bu katmanları takip eder, özellik temsillerini yorumlar ve üst düzey nedensellik işlevi gerçekleştirir. Klasik sinir ağlarında olduğu gibi bu katmandaki tüm nöronlar önceki katmandaki tüm nöronlara bağlıdır. Çıkarılan görsel özellikleri istenen çıktılara eşleyen son öğrenme aşaması olarak görülebilir. Genellikle sınıflandırma görevlerine adapte edilir ve softmax operatörü yaygın olarak kullanılır [38].

3.5. Literatürdeki Konvolüsyonel Sinir Ağı Mimarileri

Konvolüsyonel sinir ağları(CNN), Lecun ve diğerleri tarafından 1989 yılında el yazısı rakam sınıflandırma probleminin çözümündeki başarısı ile tanıtılmıştır [39]. Ancak 2012 yılına dek görsel sınıflandırma problemlerinde geleneksel yöntemler kullanılmaya devam edilmiştir. Bunun nedeni geçmişte araştırmacıların yaşadığı iki büyük zorluğa dayanmaktadır; etiketlenmiş büyük veri kümesi ihtiyacı ve hesaplama gücü ile ilgili kısıtlar. Model ne kadar çok sayıda veri ile eğitilirse sınıflandırmada daha yüksek başarı elde edildiğinden, etiket bilgisine sahip büyük miktarda görüntü verisine ihtiyaç duyulmaktadır. Yakın zamana kadar, etiketli görüntülerin veri kümeleri nispeten küçük olup on binlerce görüntü civarındadır(örneğin, NORB[40], Caltech-101/256 [41, 42] ve CIFAR-10/100 [43]). Basit görüntü tanıma görevleri, bu boyuttaki veri kümeleriyle oldukça iyi çözülebilir. Örneğin, MNIST rakam tanıma görevindeki güncel en düşük hata oranı (<% 0,3) insan performansına yaklaşmıştır [44]. Ancak gerçek ortamlardaki nesnelerin sınıflandırılması ışık, konum, engel, ölçek farkları, deformasyon gibi durumlar nedeniyle büyük ölçüde değişkenlik gösterir, dolayısıyla onları tanımayı öğrenmek için de

daha büyük eğitim veri setleri kullanmak gerekir. Son yıllarda etiketli milyonlarca görüntüden oluşan veri kümelerinin toplanması mümkün hale gelmiştir. Yeni büyük veri setleri arasında, yüz binlerce nesneden oluşan LabelMe [45] ve 22.000'den fazla kategoride 15 milyondan fazla etiketlenmiş yüksek çözünürlüklü görüntüden oluşan ImageNet [46] yer almaktadır. Günümüzde çok sayıda büyük veri setinin varlığı ve veriye ulaşmanın kolaylaşması ile bu sorun aşılmış durumdadır. Bir diğer zorluk gelişmiş makine öğrenme tekniklerine rağmen, büyük ölçekli yüksek çözünürlüklü görüntülerin işlendiği uygulamaların hesaplama gücü açısından pahalıya mal olmasıdır. Ancak optimize edilmiş uygulamalar ile eşleştirilen şimdiki GPU'lar güçlüdür ve milyonlarca veriden oluşan büyük boyutlu veri setlerinde modelleri eğitmek için ihtiyacı karşılamaktadır [40].

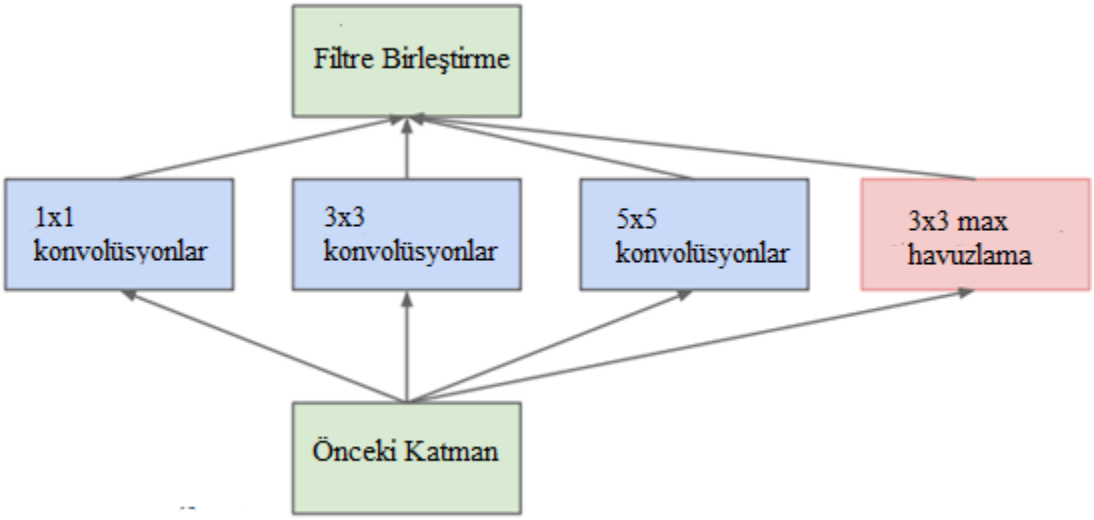
Literatürdeki mevcut konvolüsyonel sinir ağ mimarilerinin detayları açıklanmadan önce bu mimarilerin değerlendirilmesi, karşılaştırılması, mevcut durum ve yapılan önemli çalışmalar hakkında ayrıntılı bir analiz yapma imkanı veren ImageNet Büyük Ölçekli Görüntü Tanıma Yarışması(ILSVRC)'ndan bahsetmekte fayda vardır. ILSVRC yüzlerce nesne kategorisi ve milyonlarca görüntü içeren ImageNet veri seti üzerinde, görüntü sınıflandırma probleminde ölçüt haline gelmiş bir yarışmadır. Yarışmada kullanılan büyük ölçekli, etiketli referans veri kümesi olan ImageNet'in oluşturulmasının sonucu olarak araştırmacıların veri toplama ve etiketleme zorluğu ortadan kalkmış ve görüntü sınıflandırma konusundaki ilerlemeler mümkün hale gelmiştir [47]. ILSVRC, nesne algılama ve görüntü sınıflandırma için geliştirilen algoritmaları değerlendirmeye almakta ve araştırmacıların ilerlemelerini karşılaştırabilmelerine olanak sağlamaktadır. Araştırmacılar yarışmaya katılmasalar dahi geliştirdikleri konvolüsyon sinir ağı mimarilerini Imagenet veri seti üzerinde eğiterek elde ettikleri doğruluk ve hata oranlarını paylaşmış, önceki mimarilerle karşılaştırmış, mimari detaylarını ve kaydettikleri gelişmeleri paylaşmışlardır. Böylece yarışma bir ölçüt haline gelmiş ve çalışmaların karşılaştırmalarına kolaylaştırmıştır.

2012 yılı ILSVRC yarışmasında elde edilen sonuç ile derin öğrenme ve konvolüsyonel sinir ağlarını yükselişe geçiren ve CNN'in zorlu görsel sınıflandırma görevlerinde üstün başarısının araştırmacıların ilgisini çektiği yıl olmuştur. Bu ilginin kaynağı olan çalışma, alandaki çalışmaların yönünü derin öğrenme tekniklerine değiştirecek olan ve 2012 ImageNet görüntü veri seti sınıflandırma yarışmasında rekor kıran performansları ile

Krizhevsky ve diğerlerinin geliştirdiği konvolüsyonel sinir ağıdır. Bu çalışmada ImageNet veri kümesinin ILSVRC yarışmasında kullanılan alt kümesi olan yaklaşık 1,2 milyon eğitim görüntüsü kullanılarak CNN eğitilmiş ve ilgili veri setinde o güne kadarki en iyi sınıflandırma hata oranı elde edilmiştir. Yazarların AlexNet adını verdikleri bu CNN modeli %15,3'lük hata oranı elde etmiş ve yarışmada %26,2'lik hata oranı ile ikinci en iyi sonucu elde eden çalışma ile karşılaştırıldığında büyük bir fark elde etmiştir [9]. Yine aynı yıl, Ciresan ve diğerlerinin yazmış oldukları makalede NORB ve CIFAR-10 veri setlerinde o güne kadarki en iyi performans CNN ile elde edilmiştir [44]. 2012 yılından sonra konvolüsyonel sinir ağlarının kullanıldığı uygulamalar yoğun ilgi görmüştür ve sonraki yıllarda ILSVRC'ye katılan CNN modellerinin sayısında büyük artış yaşanmıştır. CNN modellerine bu yenilenmiş ilgi, milyonlarca etiketli örnek ile çok daha büyük eğitim setlerinin kullanılabilirliği; güçlü GPU uygulamaları, donanımlar ile daha büyük modellerin oluşturulmasının yanı sıra model düzenleyici stratejilerin, yeni fikirlerin, algoritmaların ve geliştirilmiş ağ mimarilerinin bir sonucudur.

2013 yılında CNN'lerin iç yapılarının daha iyi anlaşılmasını sağlayan Zeiler ve diğerlerinin ILSVRC birincisi olan çalışmalarında CNN görselleştirilerek her katmanda öğrenilen özelliklerin gelişimi ortaya konmuş, ağın düşük, orta ve yüksek seviyedeki özelliklerin bir birleşimi olduğu ve derinliğinin artmasının öğrenilen özellik seviyelerinin de artması anlamına geldiği gösterilmiştir [48]. Derinliğin CNN'ler üzerindeki etkisinin anlaşılmasına yönelik bir başka çalışmada Simonyan ve diğerleri oluşturdukları CNN'in katman sayısını arttırıp 11, 13, 16, 19'a kadar çıkararak derinliğin artırılmasının sınıflandırma doğruluğu açısından yararlı olduğunu göstermişlerdir [49]. ImageNet görüntü veri setinde sınıflandırma üzerine yapılan en başarılı çalışmaların [9, 48, 49, 50, 51] ağ derinliğinin giderek artması da bunu kanıtlar niteliktedir.

2014 yılına kadar alandaki çalışmalar CNN'lerin konvolüsyon katmanları, isteğe bağlı havuzlama katmanları ve tam bağlı katmanların birbirini izleyen şekilde istiflenmesi yaklaşımını temel alan mimariler olarak kurgulanmıştır. GoogleNet bu yaklaşımdan sapan ilk mimarilerden olup, standart konvolüsyon katmanının birden fazla bileşeni içerecek şekilde kurgulanarak "Inception" modülü adı verilen yeni bir organizasyon seviyesini içerdiği bir mimari önermiştir.



Şekil 3.9. Inception modülü [50]

Inception modülü konvolüsyon ve havuzlama işlemlerinin paralel olarak yapıldığı ve işlem çıkışlarının 1x1 konvolüsyonlar kullanılarak boyut azaltma işlemi ile birleştirildiği küçük ağ parçalarıdır. Mimari bu ağ parçalarının birbiri üzerine yığılması ile oluşturulmuştur. Krizhevsky ve diğerlerinin geliştirdiği AlexNet mimarisine oranla 12 kat daha az parametre kullanımı hesaplama maliyetini sabit tutarken ağın derinliği ve genişliğinin artırılmasına olanak sağlamış ve 22 katmanlı bir ağ oluşturulmuştur. Mimarinin bir diğer farklı özelliği tam bağlı katmanların çıkarılarak yerine kullandıkları global ortalama havuzlama katmanıdır, bu yapı ile doğruluğun %0.6 geliştiği kaydedilmiştir. Yazarlar özellikle mimarinin bellek ve güç kaynaklarını verimli kullanımını ve Inception modülü ile sağladıkları ağ içinde ağ kavramını vurgulamışlardır [50]. GoogleNet ile yazarlar ağın derinliğinin yanında genişliğinin de artırılabileceğini göstermişlerdir.

GoogleNet ve önceki ILSVRC kazananları ağın eğitiminde stokastik gradyan alçalması yöntemini kullanmıştır. SGD ortalama eğitim hatasını en aza indirmek ve en iyi sınıflandırma oranını elde edebilmek için her iterasyonda ağ parametrelerini optimize etmektedir. GoogleNet'in nispeten büyük derinliği göz önüne alındığında, CNN'lerin eğitiminde kullanılan stokastik gradyan alçalması yönteminde gradyanların tüm katmanlardan etkili bir şekilde geri yayma yeteneği bir endişe kaynağı olmuştur. Bu sorun için GoogleNet'te ağın ortasındaki katmanlara yardımcı sınıflandırıcılar eklenerek geri yayılım sırasında yok olan gradyanlar ile mücadele edilmeye çalışılmış ve ağ düzenlenmiştir.

Ağ derinliklerinin artırılması sınıflandırma başarısını artırırken SGD ile eğitim sırasında Googlenet'te karşılaşılan yok olan/patlayan gradyanlar ile ilgili bilinen bir problemi [52, 53] ve iç değişken değişimi (internal covariate shift) adı verilen sorunu beraberinde getirmiştir. Çünkü daha derin sinir ağlarını eğitmek daha zordur [51].

Derin öğrenme sistemlerinde her katmanın girdisi önceki tüm katmanların parametrelerinden etkilediğinden; ağ parametrelerindeki küçük değişiklikler ağın derinliklerinde büyük değişiklikler oluşturmaktadır. SGD ile eğitim sırasında ağdaki girdilerin dağılımındaki bu değişiklik sorun yaratmakta olup iç değişken değişimi (internal covariate shift) olarak ifade edilmektedir. Bahsedilen bu kaymanın etkisi özellikle ağ derinleştikçe giderek artar ve katmanların sürekli olarak yeni dağılıma adapte olmasını gerektirir. Bu durumun ele alınması model eğitiminin hızı için önemlidir. Ayrıca SGD basit ve etkili olmakla birlikte, model parametrelerinin ve özellikle optimizasyonda kullanılan öğrenme oranının başlangıç değerlerinin dikkatli bir şekilde ayarlanmasını gerektirir. Bahsedilen bu soruna üretilen literatürdeki en etkili çözümlerden biri Iofee ve diğerlerinin 2015 yılında önerdiği toplu normalleştirme(batch normalization) adı ile bilinen yöntemdir. Bu yöntemle iç değişken değişimi düşürülerek sinir ağının eğitimi önemli ölçüde hızlandırılmakta, model daha düzenli hale gelmekte, bırakma (dropout) ihtiyacı, gradyanların parametrelerin ölçeğine veya başlangıç değerlerine olan bağımlılığı azalmakta ve öğrenme oranları artmaktadır. Bu faydalar katman girişlerinin ortalama ve varyanslarını sabitleyen bir normalleştirme adımı ile gerçekleştirilmektedir. Yazarlar çalışmada o zamana kadar geliştirilen en iyi model olan GoogleNet'e toplu normalleştirme uygulayarak en iyi bilinen sonucu geliştirmiş ve %4,9 hata oranı elde etmişlerdir[54]. Bu yöntem sonraki pek çok derin ağ mimarisinde bırakma(dropout) yerine tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir.

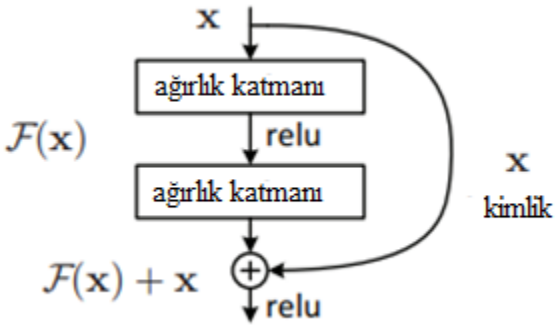
Gradyanların yok olma/patlama problemi ise eğitiminde gradyan tabanlı öğrenme yöntemleri ve geri yayılım kullanılan derin yapay sinir ağlarının ortak problemidir. Eğitimin her iterasyonunda ağ parametreleri hata fonksiyonunun gradyanına göre güncellenmektedir. Gradyanlar geri yayılım sırasında zincir kuralı ile hesaplanmaktadır. Bu durum n katmanlı ağda öndeki katmanların gradyanlarını hesaplamak için n tane küçük sayının çarpılması etkisine sebep olur. Çok sayıda küçük sayının çarpımı gradyanların üssel olarak azalmasına sebep olur. Gradyan bilgisi geri yayılırken, küçük ağırlıklar ile

tekrarlanan çarpma veya konvolüsyon, gradyan bilgisini önceki katmanlarda etkisiz bir şekilde küçük kılar. Bu durum derin ağlarda öğrenmenin çok yavaş hale gelmesiyle sonuçlanır [55]. Bengio ve diğerleri 1993 yılındaki çalışmalarında bu problemi eğitim sırasında zamanla gradyan bilgilerinin kaybı olarak ifade etmişlerdir [56]. Geri yayılım yapan gradyanlar, başlatma sonrasında çıkış katmanından giriş katmanına doğru ilerlediğinde küçülmektedir [53]. Sığ katmanlarda gradyanların çok küçük hale gelmesiyle birlikte, eğitim sırasında büyük olasılıkla, girdinin birçok boyutu doğrusal olmayanlığın doymuş rejimine taşınacaktır ve yakınsama yavaşlayacaktır [54].

Pratikte, doyma problemi ve sonuçta ortaya çıkan kaybolan gradyanlar genellikle ReLU aktivasyon fonksiyonlarının kullanılması, dikkatli başlatma ve küçük öğrenim oranları gibi yöntemlerle ele alınmıştır [54]. Aynı zamanda, normalleştirilmiş başlatma ve toplu normalleştirme ile ara normalleşme katmanlarının önerildiği çalışmalarla da ele alınmıştır; bu çalışmalar onlu katmanları olan ağların, geri yayılımlı stokastik gradyan alçalması (SGD) için yakınsamaya başlamasını mümkün kılınmıştır [51]. Önerilen yöntemler 30 katmana kadar CNN'lerin eğitiminin başarılı olmasını sağlamıştır. Ancak daha derin ağlarda sorun devam etmiş ve ağın derinliği arttıkça doğruluğun bir doyma noktasına erişip daha sonra düşüşe geçmesine neden olmuştur.

Microsoft tarafından geliştirilen ResNet'ler derin bir kalıcı(residual) öğrenme çerçevesi oluşturarak bahsedilen düşüş(degradation) sorununu ele almıştır. Geri yayılımdaki yok olan gradyanlar problemine alt tabakalardaki girişleri daha yüksek tabakadaki düğümler için kullanılabilir hale getiren kalıcı(residual) modüller adı verilen yapı blokları ile çözüm üretilmiştir. Hem özellik bilgisinin hem de geri besleme sırasında gradyanların daha kolay yayılabilmesinin sağlanması ile ağın eğitimi kolaylaşmıştır. Bu yeni yapı blokları ile oluşturulan derin kalıcı ağlar büyük ölçüde arttırılmış derinlikten elde edilen doğruluk kazanımlarından yararlanabilmiş ve önceki ağlardan önemli ölçüde daha iyi sonuçlar üretebilmiştir. Bu mimari kullanılarak 152 katmandan oluşan bir ResNet ile ILSVRC 2015'e katılan araştırmacılar, o zamana kadarki en derin CNN özelliğine sahip çalışmaları ile birincilik elde etmişlerdir. Çalışma ile önceki yılda birinci olan GoogleNet'in sınıflandırma hata oranı %6,67'den %3,6'ya indirilmiştir [51].

Kalıcı ağların(ResNet) katmanların yığılması ile oluşturulan düz ağlardan farkı kısayol bağlantıları (ya da kimlik kısayolları) içermesidir. Şekil 3.10'da gösterilen katmanlar ve kısayoldan oluşan yapı ResNet'in temel yapı bloğunu oluşturmaktadır. ResNet'in temeli kısayol bağlantıları ile bir veya birden fazla katmanı atlayarak kimlik haritalaması gerçekleştirilmesine ve kısayol bağlantılarının çıktılarının istiflenmiş katmanların çıktılarına eklenmesine dayanmaktadır. Eklenen bu kimlik kısayol bağlantıları, ekstra parametre ya da ek hesaplama karmaşıklığı getirmemiştir. Tüm ağ, SGD tarafından geri-yayılma ile uçtan uca eğitilmiştir [51].

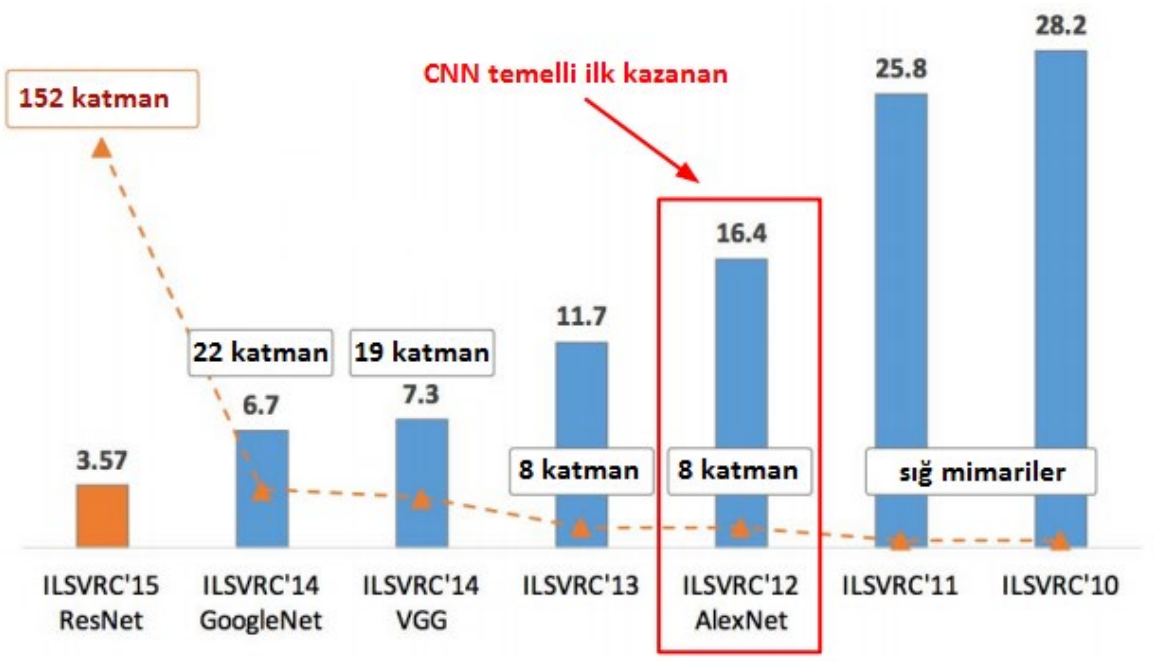


Şekil 3.10. Kalıcı öğrenme yapı bloğu [51]

Yazarlar deneylerin sonucunda F(x) yalnızca tek katmana sahip olursa kalıcı öğrenmenin sağladığı avantajların gözlemlenmediğini belirtmişlerdir. Ancak makalede 2 ve 3 katmana sahip F fonksiyonları deneylerde kullanılarak başarılı sonuçlar elde edilmiş ve daha fazla katmanı içeren yapıların kullanılmasının mümkün olduğu söylenmiştir [51].

Resnet ile eğitimde gradyanların geri yayılım problemine benzer olarak ileriye yayılım sırasında azalan özellikler problemi de ele alınmıştır. Giriş örneği veya daha önceki katmanların hesapladığı özellikler, (rastgele başlatılmış) ağırlık matrisleriyle tekrarlı çarpılması veya konvolüsyonu nedeniyle zayıflamaktadır ve bu durum daha sonraki katmanların anlamlı gradyan yönlerini tanımlamasını ve öğrenmesini zorlaştırır. Kısayol bağlantıları ile katmanların arasındaki doğrudan kimlik eşleştirmeleri yoluyla bu problem ele alınmaktadır. Resnet'in yanısıra aynı sorunlara çözüm üretmek amacıyla Otoyol Ağları(Highway Networks) aynı dönemdeki çalışmalardandır ve ağ üzerinde bilgi akışını düzenlemeyi öğrenen kapı birimleri kullanılmıştır. Bu kapı mekanizması ile bilginin zayıflama olmaksızın sonraki birkaç katman boyunca akışı sağlanmaktadır. Ağda her

katmanın her bir girdisi için adaptif olarak doğrusal olmayan katmanlar tarafından dönüşüme tabi tutulması ya da değiştirilmeden derin katmanlara geçirilmesi amaçlanır. Ancak otoyol ağları ek parametre yükü getirmesi ve ağın bir süre sonra kısa yolları kullanmayı öğrenerek atlama bağlantısı ile veri gönderme eğilimi göstermesi nedeniyle dezavantajlara sahiptir [57]. ResNet daha iyi sonuçlar elde etmiştir ancak her iki ağ da bir atlama bağlantısı ya da ağın önceki katmanlarından daha sonraki katmanlara engelsiz bir şekilde özelliklerin üzerinden geçmesine olanak sağlamaktadır [51, 58]. CNN'lerin derinleştikçe ortaya çıkan girdi ya da gradyanların ağın sonuna ya da başına ulaşırken kaybolması sorunun çözümünde Resnet mimarisinin başarısından sonra bugün mevcut son teknolojiyi iyileştiren çok derin ağlarda resnetin temel katkısı olan kalıcı öğrenme varsayılan olarak kullanılmaktadır.



Şekil 3.11. Yıllara göre ILSVRC yarışmasını kazanan mimariler, katman sayıları ve hata oranları [33]

Literatürdeki sonraki çalışmalar göstermektedir ki GoogleNet ve ResNet'in literatüre kazandırdığı modüller sonrası "Inception" blok varyasyonları(Inception V2, Inception V3, Xception, Inception-v4) ve "Residual" blok varyasyonları (Değişken derinlikli derin ağlar, WideNet, DenseNet) sonraki çalışmalarda çeşitli düzenlemelerle kullanılmış ve iki çalışmanın yararlı özelliklerinin birleştirildiği hibrit mimariler(ResNext, Inception-resnet) geliştirilmiştir [59, 60, 61, 62, 63, 64].

Görüntü sınıflandırmada daha başarılı doğruluk oranları elde etmek için araştırmaların yeni mimarilerin tasarımına odaklanması sonrasında 2017'de Google Brain'den araştırmacılar otomatik mimari tasarımı üzerine bir makale yayınlamışlardır. 1980'lerin sonlarında otomatik sinir ağı tasarlama ile ilgili girişimler olsa da hesaplama gücünün düşüklüğü nedeniyle gelişme göstermemiştir. İlgili makalede yeni sinir ağı mimarilerinin aranmasında yine bir sinir ağının kullanılması yaklaşımı NAS (Natural Architecture Search)tanıtılmıştır [65]. Yazarların bu çalışmanın devamı niteliğindeki ikinci makalesinde oluşturulan ve NASNet adı verilen yeni mimarinin ImageNet veri kümesindeki başarısı ortaya konmuş ve %3,8 hata oranı elde edildiği belirtilmiştir. CIFAR-10'da ise NASNet, o zamana kadarki en iyi sonuç olan % 2,4 hata oranına ulaşmıştır [66].

3.6. Alzheimer Hastalığının Teşhisinde Literatürdeki Derin Öğrenme Çalışmaları

Alzheimer hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak veya önlemek için beyinde meydana getirdiği değişikliklerin nörogörüntüleme verilerinden derin öğrenme yöntemleri ile erken teşhisi ve sınıflandırılması pek çok araştırmacının ilgisini çeken bir konu olmuştur. Geçmişte kullanılan yöntemler kortikal kalınlık, MR görüntülerindeki gri madde dokusu yoğunluğu ya da PET görüntülerinde ortalama sinyal yoğunlukları gibi insan yapımı özelliklerin kullanımına dayalıdır. Ancak son dönemde bilgisayar destekli makine öğrenme yaklaşımlarından olan derin öğrenme ile büyük ölçekli ve yüksek boyutlu nörogörüntüleme verilerinden gizli karmaşık örüntüler bulunarak derin öğrenme temelli özelliklerin elde edildiği yöntemler tercih edilmektedir. Görüntü sınıflandırma problemlerindeki başarısı sebebiyle pek çok farklı derin öğrenme mimarisi ve hibrit yaklaşımın kullanıldığı çözümler araştırmacılar tarafından ilgi görmektedir.

Alzheimer hastalığı ve derin öğrenme anahtar kelimeleri kullanılarak Google Akademik, IEEE ve ScienceDirect kaynaklarında yapılan literatür taraması sonucunda öne çıkan çalışmalar bu bölümde özetlenmiştir. İncelenen çalışmaların hepsinde bu çalışmada olduğu gibi ADNI veri setinin bir alt kümesi kullanılmış ve nörogörüntüleme yöntemi olarak MR, PET veya her ikisi birlikte tercih edilmiştir. Bazı çalışmalarda CSF biyolojik belirteci de analize dahil edilmiştir. Çalışmaların tamamında sınıflandırma doğruluk oranı uygulanan yöntemin performans ölçütü olarak araştırmacılar tarafından sunulmuştur. İncelenen

çalışmalar hakkındaki bu genel bilgilendirme sonrasında bu bölümde incelenen tüm çalışmaların detaylı değerlendirmelerine yer verilmiştir.

Suk ve diğerlerinin(2013) yaptığı çalışmada, ADNI'den elde edilmiş 206 örneğe ait yapısal MR, PET görüntüleri ile beyin ve omurilik sıvısının enfeksiyon yönünden incelendiği CSF biyolojik belirteç verileri bilgisayar destekli teşhise dahil edilmiştir. MR, PET ve CSF verileri birbirinden bağımsız olarak yığılmış otomatik kodlayıcı kullanılarak gizli özellik temsillerinin keşfinde kullanılmıştır. Bu çalışmada yalnızca derin öğrenme ile öğrenilen özellikler kullanılmamış aynı zamanda geleneksel Alzheimer teşhis çalışmalarında yaygın kullanılan MR ve PET özellikleri de çalışmaya dahil edilerek özellik seçimi gerçekleştirilmiştir. Son olarak seçilen çoklu özellik bilgileri destek vektör makinesi kullanılarak sınıflandırılmış ve Alzheimer için %95,9, MCI için %85 ve MCI'dan Alzheimer'a dönüşümün tahmininde %75,8 doğruluk oranı elde edilmiştir [67]. Liu ve diğerleri(2014) tarafından yapılan bir çalışmada ise yığılmış otomatik kodlayıcı kullanılarak özellikler elde edilmiş daha sonra softmax ile Alzheimer hastalığına sahip, Alzheimer hastalığına dönüşen ve dönüşmeyen hafif bilişsel bozukluk evresi(MCI) ve sağlıklı kontrol olmak üzere 4 sınıf için sınıflandırma gerçekleştirilmiştir. Çalışmada seyrek otomatik kodlayıcının farklı görünümlerin ve modalitelerin (MR ve PET gibi) veri kaynaşmasında iyi çalıştığı ve farklı yöntemler arasındaki sinerjiyi yakaladığı ifade edilmiştir. 4 sınıflı sınıflandırmada %47,42 doğruluk oranı elde edilse de, Alzheimer normal kontrol için ikili sınıflandırma sonucu olarak %87,76, MCI ve normal kontrol ikili sınıflandırma sonucu için %76,92 doğruluk elde edilmiştir [68]. Bu çalışmanın devamı niteliğinde olan çalışmada ise MR, PET gibi birden fazla veri yönteminden tamamlayıcı bilgiler çıkarabilmek için veri birleştirme amacıyla sıfır maske yöntemi tercih edilmiştir. Yığılmış otomatik kodlayıcı kullanılarak Alzheimer normal kontrol ikili sınıflandırma sonucu doğruluk oranı %91,40 elde edilmiştir ve önceki sonuçlar iyileştirilmiştir [69]. Bir diğer çalışmada yapısal MR ve PET görüntülerinden özellik çıkarımı için derin öğrenme mimarilerinden Derin Boltzmann Makinesi tercih edilmiştir. Bir önceki çalışmada olduğu gibi kullanılan veri seti 4 sınıftan oluşmaktadır ve ADNI'nin bir alt kümesidir. Sınıfların ayırımı için istatistiksel olarak anlamlı voksellerin seçilerek MR ya da PET görüntüsünden parça olarak çıkarıldığı ve daha sonra seçilen bu parçalardan parça düzeyinde özellik çıkarımının DBM ile yapıldığı bir yöntem izlenmiştir. Daha sonra bu parçaların belirli birleşme koşuluna göre birleştirilmesi ile oluşturulan büyük parçalardan anlamlı bilgi

içerenleri SVM ile sınıflandırmada kullanılmıştır. Çalışmada elde edilen sonuçlara göre Alzheimer hastalığının sağlıklı bireyden ayırımında %95,35, hafif bilişsel bozukluğun sağlıklı bireyden ayırımında %85,67 ve Alzheimer'a dönüşen ve dönüşmeyen bilişsel bozuklukların ayırımında ise %75,92 doğruluk oranlarına ulaşılmıştır [70]. Li ve diğerlerinin (2015) çalışmaları diğer sınıflandırma çalışmalarından farklı bir çalışma olup MR görüntülerini giriş olarak alan 3B konvolüsyonel ağın çıkış olarak PET görüntüleri üretmesi amaçlanmış ve elde edilen çıktının olması gereken PET görüntüsü ile örtüşmesi değerlendirilmiştir. Modelin ürettiği doğruluk oranı Alzheimer ve normal kontrol için %92,87 olarak belirtilmiştir. Bu çalışma MR veya PET görüntüsünden doğrudan teşhis koymaya yönelik olmadığından Çizelge 3.1'e eklenmemiştir [71]. Li ve diğerlerinin çalışmasında (2015) ADNI'den elde edilen 4 sınıftan oluşan MRI, PET ve CSF verileri kullanılmış, yöntem olarak derin öğrenme mimarilerinden RBM ile ezberlemeyi önlemek için kullanılan stratejilerden bırakma birlikte tercih edilmiştir. Bırakma tekniğinin Alzheimer teşhisinde doğruluğu ortalama %5,9 artırdığı ve verimlilik sağladığı deneysel sonuçlarda gösterilmiştir. Çalışmada SVM ile sınıflandırma sonrasında Alzheimer ve normal kontrol örneklerinin ayırımında %91,4, genel ortalama doğrulukta ise %74,1 başarı elde edilmiştir [72]. Suk ve diğerleri bu başlık altında bahsedilen derin öğrenme yöntemlerinden yığılmış otomatik kodlayıcı kullandıkları önceki çalışmalarını genişleterek iki aşamalı bir öğrenme yöntemi oluşturmuşlardır. Belirlenen yöntem denetimsiz aç gözlü katman bazlı ön eğitim ve denetimli ince ayar şeklinde iki aşamadan oluşmakta olup eğitim sırasında lokal zayıf optimuma düşme riskini azaltmak amaçlanmaktadır. Önceki sonuçlarını elde ettikleri %98,8 doğruluk oranı ile geliştirmişlerdir [73].

Cheng ve diğerleri (2017) yalnızca MR görüntülerini kullandıkları çalışmalarında beyin görüntülerinden bir dizi lokal görüntü yaması çıkarmış ve her bir lokal yamanın üzerine üst düzey özelikler elde etmek için 3B CNN inşa etmişlerdir. Daha sonra üst konvolüsyon ve tam bağlı katmanlar 3B CNN'leri birleştirmek üzere ayarlanarak genel özelliklerin elde edilmesi sağlanmıştır. Çalışmalarında %87,15 doğruluk oranı elde etmişlerdir [74]. Cheng ve Liu (2017) tarafından yapılan çalışmada ise çok modlu görüntü analizi için çok seviyeli konvolüsyonel sinir ağı inşa etmek önerilmiştir. MR ve PET olmak üzere her iki modalite için 3B derin konvolüsyonel ağ ile üst düzey özellikler elde edilmiş, daha sonra bu özelliklerin bir araya getirilmesi için 2B konvolüsyonel sinir ağı kullanılmıştır. Alzheimer ve normal kontrol örnekleri için ikili sınıflandırma sonucunda %89,64 doğruluk oranı elde

edilmiştir [75]. Aderghal ve diğerleri (2017) çalışmalarında 3 boyutlu yapısal beyin MR görüntüsünün eksenel, sagital ve koronal yönlerde 2 boyutlu dilimlerini hipokampus bölgesi özelinde çıkararak elde ettikleri görüntüleri kullanmışlardır. Her bir yön için(eksenel, sagital ve koronal) ayrı olmak üç adet konvolüsyonel sinir ağın tamamen bağlı katmanlarının birleştirilmesi ile oluşturulan mimarinin Alzheimer ve sağlıklı kontrol örneklerini sınıflandırmadaki başarısı %91,41 olarak elde edilmiştir [76]. Korolev ve diğerleri (2017) ise ön işlemeden geçirilmiş yapısal MR görüntülerinden Alzheimer teşhisi için iki farklı 3B CNN kullanarak elde ettikleri sonuçları karşılaştırmışlardır. Kullandıkları ağlar VGG'nin 3 boyutlu versiyonu olan VoxCNN ve Resnet'tir. Sırasıyla %79 ve %80 sınıflandırma doğruluğu elde etmişlerdir. Bu çalışmanın avantajı insan yapımı herhangi bir özellik çıkarma işleminin yapılmamasıdır [77]. Vu ve diğerlerinin (2018) çalışmalarında kombine PET-MR görüntüleme verilerinden öncelikle rasgele 3B yamalar çıkararak oluşturulan seyrek otomatik kodlayıcı eğitilmiş ve giriş verisinin yeni bir gösterimi elde edilmiştir. Otomatik kodlayıcının bir sonraki adım olan 3B konvolüsyonel sinir ağının konvolüsyon işlemleri için yararlı filtreler öğrendiğini belirtmişlerdir. Çalışmada SAE ve 3D CNN birlikte kullanımı sonucu ikili sınıflandırma için doğruluk oranı %91,14 olarak elde edilmiştir [78]. Liu ve diğerleri (2018) veriye dayalı öğrenme yaklaşımı olarak ortaya koydukları yöntemde Alzheimer ile ilişkili anatomik işaretlere göre MR görüntülerinden ayırt edici ve en çok bilgi içeren yamaların çıkarılmasında veri odaklı yer bulma keşfi algoritmasını kullanmışlardır. Çıkarılan bu görüntü yamalarının temsillerini öğrenmek için konvolüsyonel sinir ağı kullanılmıştır. Eğitimde ADNI-1 ve testte MIRIAD ve ADNI-2 olmak üzere farklı veri setleri tercih edilmiştir. MIRIAD için test doğruluk oranı olarak %92,75, ADNI-2 içinse %91,09 elde edilmiştir [79]. Payan ve Montana (2015) Alzheimer, hafif bilişsel bozukluk ve normal bireylerin yapısal MR görüntülemelerinin sınıflandırılmasında seyrek otomatik kodlayıcı ve 3 boyutlu konvolüsyonel sinir ağının kullanıldığı bir mimari geliştirmiş, Alzheimer ve sağlıklı kontrol örneklerinin ayırımında %95,39, üç sınıflı sınıflandırmada ise %89,47 doğruluk oranı elde edilmiştir. Araştırmacılar aynı zamanda 2 boyutlu konvolüsyonel sinir ağının kullanıldığı mimaride sonuçları değerlendirmişlerdir, Alzheimer ve sağlıklı kontrol ikili sınıflandırmasında her ikisi yöntemde aynı sonucu elde etmişlerdir [80].

Çizelge 3.1. İncelenen literatür çalışmalarının özeti

Referans Makale	Yayın Yılı	Derin Öğrenme Mimarisi	Sınıflandırıcı	Kullanılan eri türü	Alzheimer / Normal Kontrol doğruluk oranı	MRI / fMRI
[67]	2013	SAE	SVM	MR, PET, CSF	%95,9	sMRI
[68]	2014	SAE	Softmax	MR, PET	%87,76	sMRI
[70]	2014	DBM	SVM	MR, PET	%95,35	sMRI
[69]	2015	RBM	SVM	MR, PET, CSF	%91,4	sMRI
[73]	2015	SAE	SVM	MR, PET, CSF	%98,8	sMRI
[72]	2015	SAE	Softmax	MR, PET	%91,40	sMRI
[80]	2015	SAE ve 3B CNN	Softmax	MR	%95,39	sMRI
[74]	2017	3B CNN	Softmax	MR	%87,15	sMRI
[75]	2017	3B CNN ve 2B CNN	Softmax	MR, PET	%89,64	sMRI
[76]	2017	2B CNN	Softmax	MR	%91,41	sMRI
[77]	2017	3B CNN	Softmax	MR	%80	sMRI
[78]	2017	SAE ve CNN	Softmax	MR, PET	%91,14	sMRI
[82]	2017	CNN	Softmax	MR	%64,02	sMRI
[79]	2018	3B CNN	Softmax	MR	%92,75	sMRI
[83]	2016	2 farklı CNN	Softmax	MR	%99,99, %100	fMRI
[81]	2018	CNN	Softmax	MR	%97,63	fMRI

Sarraf ve diğerlerinin (2016) çalışmalarında ADNI veri setinden elde edilen yapısal ve fonksiyonel MR görüntüleri için iki farklı boru hattı oluşturularak sınıflandırma gerçekleştirilmiştir. Fonksiyonel MR görüntülerinin Alzheimer teşhisinde kullanıldığı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Çalışmada literatürdeki iki farklı CNN mimarisi kullanılmış ve fonksiyonel MR görüntüleri özelinde elde edilen doğruluk oranları kullanılan iki mimari için %99,99 ve %100 olarak elde edilmiştir [83]. Alzheimer hastalığının üç evresi olan EMCI, LMCI, SMC ile MCI ve normal kontrol olmak üzere 5 sınıflı bir değerlendirme yapan bir diğer çalışmada ise konvolüsyonel sinir ağı AlexNet kullanılmıştır. Bu çalışmada fonksiyonel MR görüntülerinden oluşan veri seti üzerinde çalışılmış ve ortalama model doğruluğu %97,3 olarak elde edilmiştir [81]. ADNI'den elde edilen yapısal MR görüntülerinin kullanıldığı bir yüksek lisans tez çalışmasında ise üç

boyutlu konvolüsyon katmanları kullanılarak oluşturulan konvolüsyonel sinir ağı 50 adımda eğitilerek Alzheimer ve sağlıklı kontrol örneklerinin sınıflandırılmasında %58,73 doğruluk oranı elde edilmiş, ZeroR kuralı kullanılarak ise %64,02 doğruluğa ulaşılmıştır [82]. Çizelge 3.1'de incelenen çalışmalar özetlenmiş, CNN kullanılan mimariler renklendirilmiştir. Bu tez çalışmasında olduğu gibi -fonksiyonel MR görüntüleme verilerinin CNN eğitiminde ve sınamasında kullanıldığı çalışmalar ise turuncu ile gösterilmiştir.

4. YÖNTEM VE UYGULAMA

Bu bölümde tez çalışmasında kullanılan veri seti, izlenen metodoloji, oluşturulan sınıflandırma boru hattı ve uygulamanın detaylarına yer verilmiştir.

4.1. Veri Seti

Bu tez çalışmasında konvolüsyonel sinir ağının eğitiminde ve doğrulanmasında kullanılan veri seti Alzheimer Hastalığı Nörogörüntüleme Girişimi (ADNI) veritabanından elde edilmiştir. Alzheimer Hastalığı Nörogörüntüleme Girişimi (ADNI), araştırmacılara Alzheimer hastalığının erken teşhisi ve takibi için yaptıkları çalışmalarda kullanmak üzere klinik, nörogörüntüleme, genetik, bilişsel, biyokimyasal biyolojik belirteç verilerini sunmak üzere tasarlanmış uzun soluklu ve çok merkezli bir çalışmadır. Bu çalışmada ADNI veri tabanının bir nörogörüntüleme alt kümesi kullanılmış olup, bu veri tabanı Alzheimer ve sağlıklı kontrol örneklerinin MR görüntülerinden oluşan mevcut en büyük veri seti olması nedeniyle literatürdeki pek çok çalışmada araştırmacılar tarafından tercih edilmektedir.

ADNI, 2003 yılında Michael W. Weiner liderliğinde, Ulusal Sağlık Enstitüleri Vakfı, Ulusal Yaşlanma Enstitüsü ve 20 şirketin desteğiyle özel ve kamu ortaklığı ile finanse edilerek başlamıştır. On yıldan daha uzun bir süre önce araştırmacıların kullanımına sunulduğundan beri Alzheimer araştırmalarına büyük katkılar sağlamış ve dünyanın her yerinden birçok araştırmacı arasında veri paylaşımı sağlamıştır. ADNI amacını 3 maddede özetlemektedir.

1. Alzheimer hastalığını mümkün olan en erken aşamada tespit etmek ve hastalığın biyolojik belirteçlerle ilerlemesini izlemenin yollarını aramak,
2. Yeni teşhis yöntemlerinin en erken aşamalarda uygulanarak Azheimer'ın önlenmesine ve tedavisindeki gelişmelere destek olmak,
3. ADNI'nin dünyadaki tüm bilim insanlarına tüm verileri sağlayan yenilikçi veri erişim politikasını sürekli olarak yönetmek [84].

Yapılan çalışmada ADNI görüntü veri setindeki dinlenme durumunda elde edilmiş fonksiyonel MR görüntüleme verilerinin bir alt kümesi kullanılmış olup, taramalar Philips Medical Systems cihazı kullanılarak elde edilen görüntülerdir. Kullanılan görüntülemeler bir hacmin görüntülenmesi için gereken süre olan TR değeri için 3000 ms, tarayıcıdaki manyetik alanın gücü için 3 tesla ve radyo frekans sinyalinin iletilmesi ve yankı sinyalinin alınması arasındaki süre olan TE için 30 ms değerlerine sahiptir.

Fonksiyonel MR görüntüleri büyük veri kapsamında değerlendirilebilir. 4 boyutlu nifti verisi 2 boyutlu görüntülere dönüştürüldüğünde her tarama verisi için binlerce görüntü elde edildiğinden veri setindeki örnek sayısı verinin boyutunu değerlendirilmesi için yeterli değildir. Bu bilgilendirme sonrasında 56 normal kontrol için gelen ve 36 Alzheimer hastalığına sahip bireyin MR görüntüleme verileri çalışmada kullanılmıştır. Sağlıklı kişilerin oluşturduğu sınıftaki yaş ortalaması 76,14 ve Alzheimer hastalığı sınıfındaki kişilerin yaş ortalaması ise 73,69 olarak hesaplanmıştır. Kullanılan veri setindeki bireylerin %44'ü erkek olup, geri kalanı kadındır.

4.2. Veri Önişleme Adımları

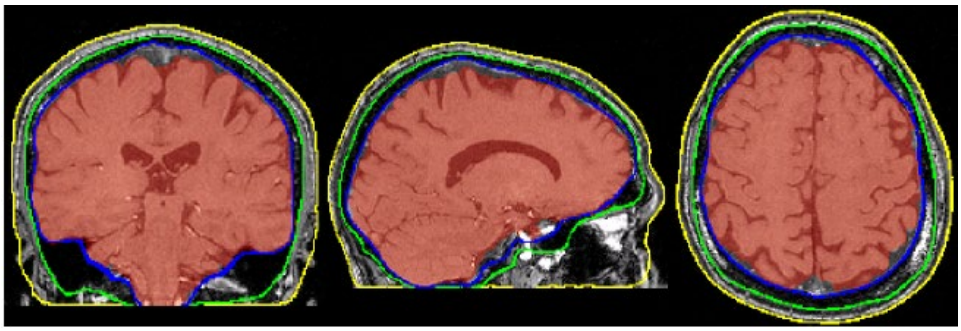
ADNI'den alınan veriler manyetik rezonans taramas sonucu elde edilmiş ham veriler olup verinin sınıflandırmaya hazırlanması için ön işlemeden geçirilmesine ihtiyaç vardır. Ön işleme verinin gürültülerden arınmasını, hatalı ya da bozuk verilerin elimine edilmesini ve konvolüsyonel sinir ağına girdi olarak verilecek formata dönüştürülmesini sağlayacaktır.

Ön işlemenin ilk adımı olarak dicom formatında olan ham veriler popüler nörolojik görüntü analiz ve ön işleme araçlarının(FSL, SPM, MRIcron gibi) yaygın olarak kullandığı nifti formatına dönüştürülmüştür. Nifti formatı beyin görüntülerinin bilimsel analizi için tasarlanan bir standarttır. Dönüşüm sırasında verinin uzaysal yön bilgileri korunmaktadır. Format dönüşümü dcm2nii aracı kullanılarak gerçekleştirilmiştir [85].

Bu bölümün devamında anlatılan veri ön işleme adımlarında FSL aracı kullanılmıştır. FSL Oxford Üniversitesi'ndeki analiz grubu tarafından geliştirilmiş, yapısal ve fonksiyonel MR görüntüleme verileri için kapsamlı analiz araçları sunan bir kütüphanedir. Apple ve Linux işletim sisteminde çalışmaktadır [86].

4.2.1. Beyin dışı bölümlerin çıkarılması

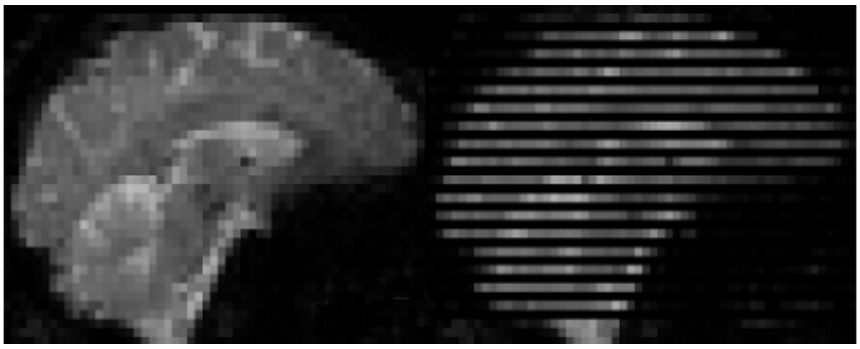
Pek çok MR görüntüsü analiz boru hattında beyin dışı bölümlerin çıkarılması önemli bir adımdır. MR görüntülerinde beynin dışında kafatası, boyun, beyincik, gözler gibi beyin olmayan dokular da yer almaktadır. Çalışmamızın ilgilendiği kısım beyin dokusu olduğu için diğer dokuların kaldırılması gereklidir. Bu amaçla FSL kütüphanesinin BET aracı kullanılmıştır. Şekil 4.1'de beyin dokusunun sınırları mavi ile işaretlenmiş ve aracın bu kısmın çıkarılmasını amaçladığı gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Mavi ile işaretlenmiş beyin dokusu haricindeki bölümlerin çıkarılması işlemi [87]

4.2.2. Kesit zamanlaması düzeltmesi

Fonksiyonel MR görüntüleme verilerinde bir hacimdeki tüm kesitler gerçekte aynı anda elde edilmediğinden kesitler arasındaki zaman farklarını hesaba katarak kesit sırası düzeltme adımı uygulanması gereklidir. Kesit zamanlama düzeltme işlemi adımı aynı zaman noktasında tüm beyin görüntüsünün elde edilmesine eşdeğer olacak şekilde kesitlerin sıralanmasını sağlar. Kesitlerin zamanlaması için sinc interpolasyonu kullanılarak TR değerinin uygun bir kesri ile her zaman serisinin kaydırılması sağlanır. Doğru düzeltmenin uygulanması için dilimlerin edinildiği sıra bilinmeli ve buna göre yöntem seçilmelidir. Bu kapsamda kesitlerin elde edilmesine bağlı olarak uygulanan temel 3 yöntem vardır; aşağıdan yukarıya, yukarıdan aşağıya ve serpiştirilmiş. Bu çalışmada aşağıdan yukarıya yöntemi kullanılmıştır. Şekil 4.2'de kesit zamanlama düzeltmesinin işlevini açıklayan bir görsele yer verilmiştir [88].



Şekil 4.2. Kesit zamanlaması düzeltme işlemi gösterimi[15]

4.2.3. Hareket düzeltme işlemi

MR görüntüleme esnasında bireylerin kafalarını hareket ettirmemeleri gerekmektedir. Çünkü hareket gürültü ve çeşitli derecelerde görüntü bulanıklığına sebebiyet verebilir. Böyle bir durum oluştuysa fonksiyonel MR zaman serilerinin bir bölümünde beyin vokselleri yanlış konumda bulunacak ve 2 farklı dokudan sinyal içerecektir. Hareket düzeltmenin amacı, beyin görüntü serisini daima aynı konumda olacak şekilde ayarlamaktır. Bu amaçla FSL'in MCFLIRT aracı kullanılmıştır. MCFLIRT aracı fonksiyonel MR zaman serilerinde kullanılmak üzere tasarlanmış olup küçük hareketlerin neden olduğu doğrusal değişiklerin düzeltilmesini sağlamaktadır. Böylece hareketin sonraki analizler üzerinde yaratabileceği olumsuz etkiler ortadan kaldırılmış olur [89].

4.2.4. Gürültü azaltma işlemleri

Geçici filtreleme ham sinyal içindeki ilgilenilmeyen frekansları kaldırmayı ve azaltmayı amaçlamaktadır. Bu çalışmada yüksek geçişli zamansal filtreleme, verideki yapay düşük frekanslı gürültüleri gidermek için kullanılmıştır. Böylece belirli bir eşik değerinin altındaki sinyallerin kesilerek sinyalin gürültüye oranı olan SNR değerinin iyileştirilmesi sağlanır. Bu noktada hangi frekansın altını gürültü kabul edeceğimizi belirlemek önemlidir. Gürültülerin kaynağını oluşturan tarayıcı kaymaları, bobin girişimi ya da nefes alma, kalp atışı gibi metabolik salınımların frekanslarının değerlendirilmesi sonucu elde edilmiş ve genel kabul gören 0.01 hertz değeri bu çalışmada gürültü sınır değeri olarak kullanılmıştır. Bu eşik değerin altındaki frekanslar kesilmiştir [88, 90].

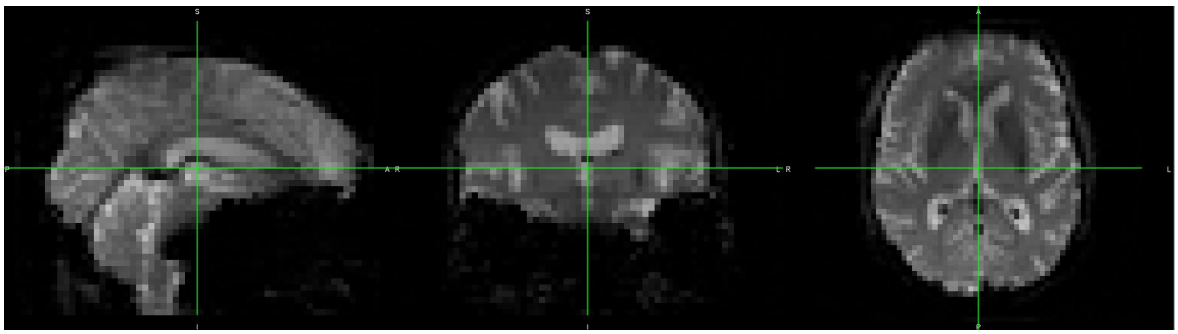
Gürültülerin azaltılması için veri setine uygulanan bir diğer işlem uzamsal yumuşatmadır. Fonksiyonel MR görüntüsünün her hacmi üzerinde ayrı ayrı yapılmakta ve yüksek frekans bölgelerini filtreleyerek verilerin sinyal gürültü oranını arttırmak amaçlanmaktadır. Bunu sağlamak için düşük geçişli filtreleme yapılır. Bu işlem aynı zamanda veri setindeki örnekler arasındaki doğal olan değişikliklerin yumuşatılmasını sağlayarak daha büyük ölçekli bulunması amaçlanan değişikliklerin daha belirgin hale getirilmesini de sağlar. Sezgisel olarak yumuşatma ne kadar fazla yapılırsa görüntünün bulanıklığı o kadar artacağından yüksek çözünürlüğü korumak ve gürültüleri kaldırmak arasında denge kurulması gereklidir. Bu nedenle sinyalin gürültü ile birlikte azalmasını önlemek için, optimal yumuşatma filtresi bulunması amaçlanan aktivasyon sinyallerinden daha büyük olmamalıdır. Yumuşatma görüntüye bir 3D Gauss çekirdeği uygulanarak gerçekleştirilir ve düzeltme miktarı tipik olarak FWHM parametresi ile belirlenir. Bu tez çalışmasında FSL yazılımının FEAT aracı ile standart değer olan 5 mm FWHM Gauss çekirdeği kullanılarak uzamsal yumuşatma gerçekleştirilmiştir [15, 91].

4.2.5. Normalizasyon

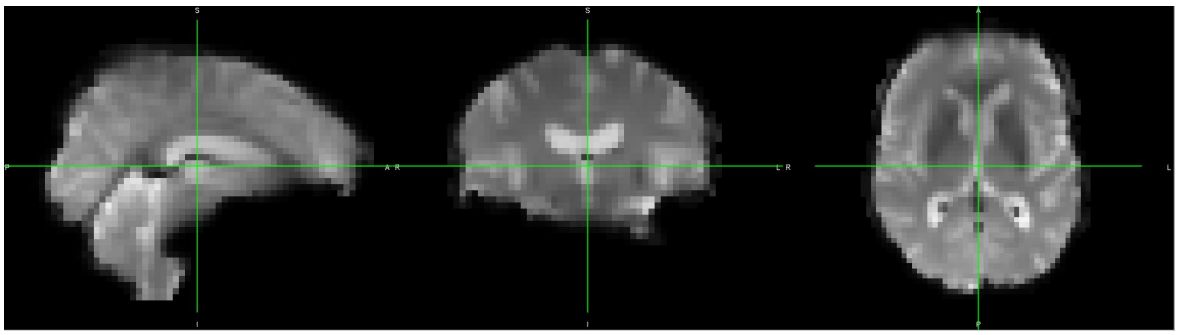
Veri ön işlemenin son adımı iki adımlı normalizasyondur. Veri setindeki her bir örnek beyin görüntüsü arasında bir karşılaştırma yapabilmek için görüntülerin bir referansa göre hizalanarak ortak bir yapıya çevrilmesi gereklidir. Çünkü farklı deneklerin beyin şekli değişkenlik göstermekte ve bu durum deneyler arası bölgesel karşılaştırma çalışmalarına engel olmaktadır. Normalleştirme veriyi birey örnek alanından referans alana eşler. Normalleştirme gerçekleştirildikten sonra farklı görüntülerde belirli alanlardaki belirli vokseller karşılaştırılabilir ve veri seti üzerinde analiz gerçekleştirememe sorununun üstesinden gelinmiş olur.

Normalleştirme işleminde kullanılmak üzere fonksiyonel MR görüntüsü ile birlikte aynı taramada elde edilmiş yapısal MR görüntüsü ve standart beyin şablonu kullanılmaktadır. Normalleştirmede kullanılmadan önce yapısal MR görüntü verisine beyin dışı bölümlerin çıkarılması amacıyla FSL BET aracı ile ön işleme gerçekleştirilir. Normalizasyonun ilk adımında bireyin fonksiyonel görüntüleri daha yüksek çözünürlüğe sahip yapısal görüntülerine göre hizalanır. Bu aşamada 7 serbestlik dereceli doğrusal dönüşüm kullanılmıştır. İkinci adımda hizalanan görüntüler bir şablon yardımıyla ortak bir uzaya

dönüştürülerek birbirleriyle karşılaştırılabilir hale getirilir. Bu tez çalışmasında veriler MNI152 referans beyin şablonuna 12 serbestlik dereceli doğrusal dönüşüm kullanılarak eşlenmiştir. MNI152 referansı Andrew Janke tarafından 152 yapısal görüntünün ortalaması alınarak elde edilmiş beyin atlasıdır ve FSL aracı ile birlikte gelen en yaygın kullanılan atlaslardan biridir [15, 91, 92].



Şekil 4.3. Ön işleme öncesi 006_S_4153 numaralı Alzheimer'lı hastanın rs-fMRI görüntüsü



Şekil 4.4. Ön işleme sonrası 006_S_4153 numaralı Alzheimer'lı hastanın rs-fMRI görüntüsü

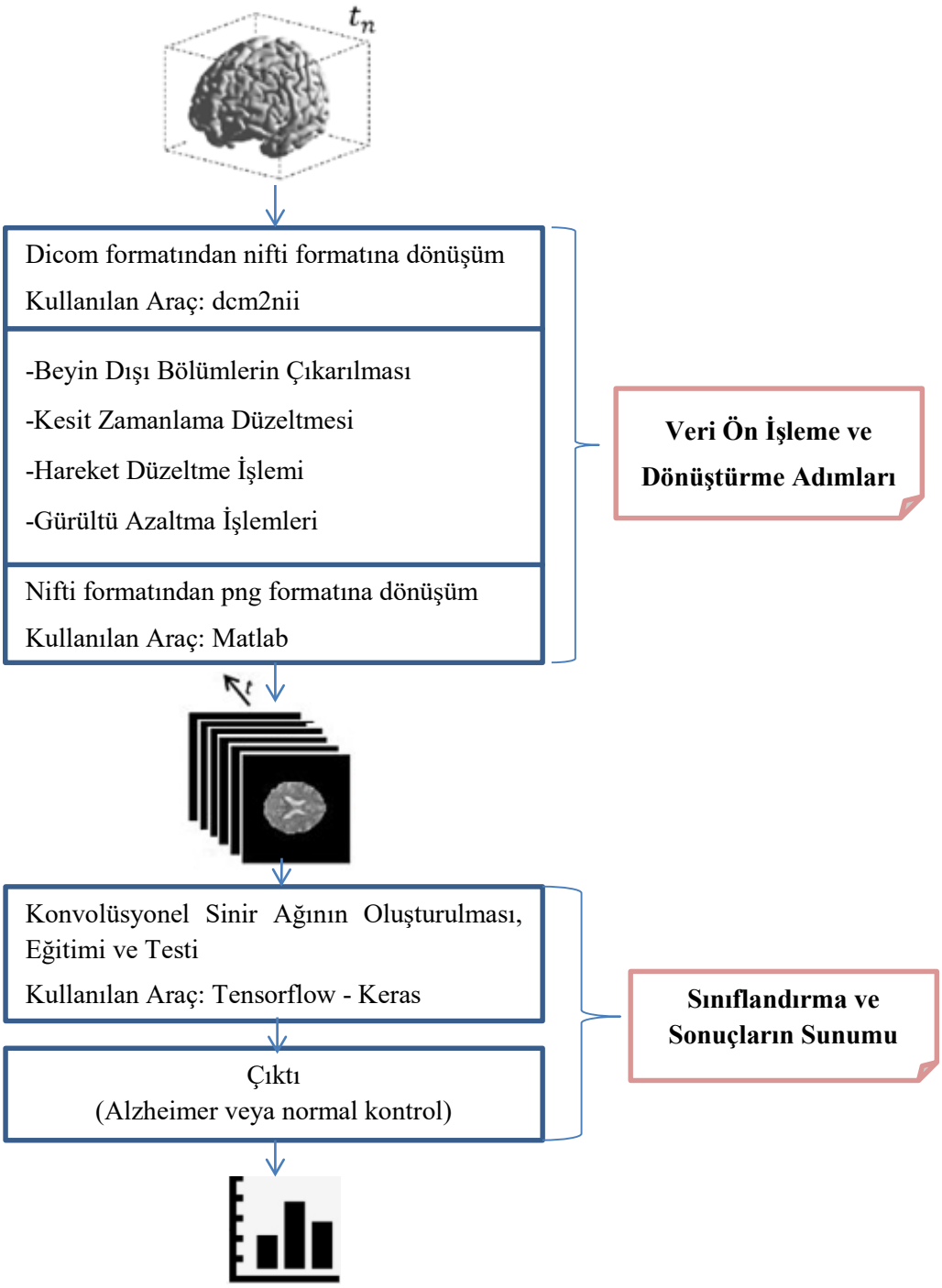
Şekil 4.3'te FSL Eyes kullanılarak elde edilen ön işleme öncesi veri setindeki bir örneğin detaylı 3 boyutlu görseline, Şekil 4.4'te ise ön işleme sonrasında aynı örneğin gösterimine yer verilmiştir. FSL ile veri setindeki her bir görüntünün işlenme süresi en az 20 dakika sürmektedir. Tez çalışmasında veri ön işleme aşaması bu nedenle zaman alan bir süreç olmuştur.

4.2.6. Veri dönüştürme işlemleri

Ön işlemeden geçirilen veri seti 4 boyutlu nifti formatında olduğundan verinin 2 boyutlu konvolüsyonel sinir ağına girdi olabilmesi için uygun formata dönüştürülmesi gerekmektedir. Matlab uygulamasında nifti ve görüntü analiz aracı kütüphanesi kullanılarak nifti formatındaki görüntüler z ve t zaman eksenleri boyunca 2 boyutlu (x, y) matrislerine ayrıştırılarak PNG formatına dönüştürülmüştür[93]. Dönüştürme esnasında piksel yoğunluğu sıfıra eşit olan yani taramanın başında ve sonunda karşılaşılan tamamen siyah görüntüler bir bilgi içermediğinden ihmal edilmiş ve girdilere dahil edilmemiştir. Ek olarak her görüntünün son 10 kesiti fonksiyonel bilgi içermediğinden ihmal edilmiştir. Bu işlemin sonucunda 167.168 Alzheimer ve 209.152 normal kontrol olmak üzere 376.320 adet 64x64 boyutunda PNG görüntü elde edilmiştir. Son olarak Alzheimer ve normal kontrol olmak üzere 2 farklı klasör altında bulunan veriler rasgele karıştırılmıştır.

4.3. Uygulanan Yöntem ve Sınıflandırma Boru Hattı

Alzheimer hastası ve sağlıklı kontrol bireylerinin dinlenme durumunda elde edilen fonksiyonel MR görüntülerinin sınıflandırılması probleminin derin öğrenme algoritmalarından olan konvolüsyonel sinir ağı kullanılarak çözümünde uygulanmak üzere bir sınıflandırma boru hattı oluşturulmuştur. Şekil 4.5'te tez çalışmasında uygulanan adımların, her adımda kullanılan uygulama ya da araçların özetlendiği boru hattına yer verilmiştir.



Şekil 4.5. Sınıflandırma boru hattı

Bu bölümde öncelikle konvolüsyonel sinir ağı modelinin oluşturulmasında kullanılan araçlar hakkında genel bilgiler verilmiş daha sonra modelin detaylı iç yapısı ve parametreleri, eğitim ve test ile ilgili konfigürasyonlar aktarılmıştır. Son olarak her katmanda öğrenilen özelliklerin görsel çıktıları sunulmuştur.

4.3.1. Kullanılan araçlar ve sistem özellikleri

Tez çalışmasının uygulaması Tensorflow altyapısı üzerinde Keras derin öğrenme kütüphanesi kullanılarak geliştirilmiştir. TensorFlow, makine öğrenmesi ve derin sinir ağları araştırmaları yapmak amacıyla Google Brain ekibinde çalışan araştırmacılar ve mühendisler tarafından geliştirilmiş açık kaynak kodlu optimize edilmiş tensör manipülasyon kütüphanesidir. Sinir ağlarının çok boyutlu veri dizileri olan tensörler üzerinde gerçekleştirdiği sayısal hesaplamalar nedeniyle bu ismi almıştır. İlk sürümü 2015 yılında kullanıcılara sunulmuştur [94].

Keras Python dili ile yazılmış Tensorflow, Theano gibi arka uç motor (backend engine) üzerinde çalışabilen yüksek seviyeli bir sinir ağı API'sidir. Bu sayede tensör çarpımları, konvolüsyon işlemleri gibi düşük seviyeli işlemlerle arka uç motor ilgilenir. CPU ve GPU üzerinde çalışabilmektedir. Konvolüsyonel sinir ağı prototiplemeyi desteklemekte ve yeni modeller oluşturmak için birleştirilmek üzere katmanlar, optimize ediciler, başlatma şemaları, aktivasyon fonksiyonları ve düzenleme şemalarını bağımsız modüller olarak sunmaktadır. Tüm bu bileşenler organize edilerek ana veri yapısı olan modeli oluşturmakta kullanılır. Modelin değerlendirilmesi için elde edilen sonuçların grafiklerle sunumu ve her katmanda çıkarılan özelliklerin gösterimi gibi kolaylıklar sağlamaktadır. Keras geliştiricileri tarafından Tensorflow arka uç motoru kullanılması önerilmektedir [95].

Ağın eğitimi ve doğrulanması NVIDIA GeForce 750M GPU ve 16 GB belleğe sahip bir sistemde gerçekleştirilmiştir. Geliştirme ortamının oluşturulması ve GPU kullanımının aktifleştirilebilmesi için Windows işletim sistemli makineye VS C++ 2015, CUDA 9.0, CUDNN 7.0 kurulumu gerçekleştirilmiştir. Daha sonra oluşturulan Anaconda ortamında Python 3.6, Tensorflow-gpu 1.8 ve Keras 2.1.6 sürümleri kullanılarak çalışılmıştır.

4.3.2. Konvolüsyonel sinir ağı modeli ve iç yapısı

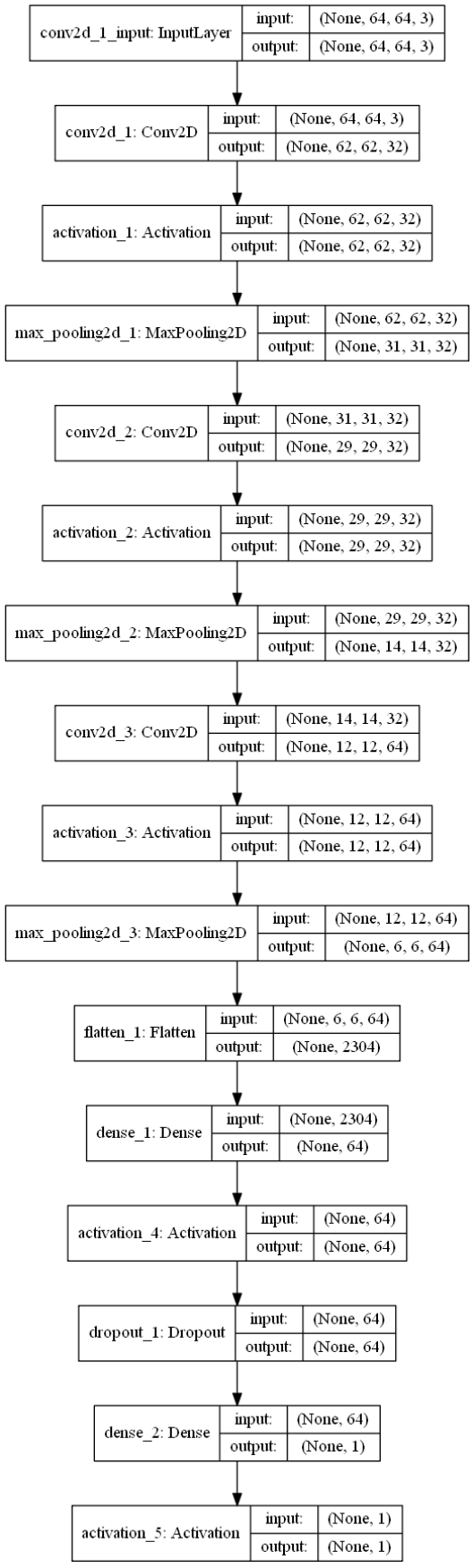
Bu bölümde ağın gizli katmanlarındaki kullanılan aktivasyon fonksiyonlarının seçimi, ağın mimarisi, kaç katmandan oluşacağı, katmanların birbirleri ile bağlantısı, katmanlardaki filtrelerin boyutları gibi oluşturulan ağın mimari tasarım detaylarına yer verilmiştir. Bunun yanı sıra ağın genelleme yapmasını sağlayabilmek ve ezberleme, yetersiz öğrenme gibi

sorunların önlenmesi için kullanılan ağı düzenleyici stratejilerden bahsedilecektir. Sınıflandırma boru hattında gösterildiği üzere ön işlemeden geçirilmiş ve PNG formatına dönüştürülmüş olan veri setindeki görüntüler konvolüsyonel sinir ağının girişi olarak kullanılmaya hazırdır.

Bu tez çalışmasında literatürde standart haline gelmiş CNN mimarilerinden biri doğrudan kullanılmamıştır. LeNet'in gelişmiş bir varyasyonu olan bir mimari oluşturularak kullanılmıştır. Bölüm 3'te literatür ile ilgili bilgilerde yer verildiği üzere LeNet sonrası ağı düzenleyen ve optimize eden pek çok yenilik ortaya konmuştur. Dolayısıyla oluşturulan mimaride bu yeniliklerden yararlanılmış, aktivasyon fonksiyonları, konvolüsyon katmanları sonrası aşırı öğrenmeyi engellemek için düzenleyiciler ile katman sayısının artırılması ile ağ parametre sayısının daha yüksek olması bunlara örnektir. LeNet 2 konvolüsyon katmanı, 2 havuzlama katmanı ve 3 tamamen bağlı katman içerir. Oluşturulan mimari 3 konvolüsyon ve 3 havuzlama katmanı ve ağda çeşitli düzenlemeler içermektedir. Kullanılan filtrelerin boyutları 3x3, havuzlama boyutu ise 2x2 olarak belirlenmiştir. LeNet mimarisinde konvolüsyon katmanlarından sonra kullanılan aktivasyon fonksiyonu olan tanh yerine relu kullanılmıştır. Böylece tanh aktivasyonuna göre SGD'nin yakınsaması hızlandırılmış ve kaybolan gradyanlar azaltılmıştır. Mimaride her konvolüsyon katmanını aktivasyon ve havuzlama katmanı takip etmiş ve tam bağlı katmanlarla mimari sonlanmıştır. Alzheimer 0 ve normal kontrol 1 etiketli olmak üzere ikili bir sınıflandırma yapılacağından son katmanın aktivasyon fonksiyonu olarak sigmoid kullanılmış ve böylece sınıflandırma gerçekleştirilmiştir. Oluşturulan mimarinin özeti ve detaylı yapısı uygulamanın çıktısı olarak elde edilen Şekil 4.6'da gösterilmiştir.

Derin bir ağın daha iyi genelleme yapabilmesi için daha büyük veride eğitilmesi gerekir. Ancak pratikte özellikler medikal görüntü verilerinin boyutlarının sınırlı olması dikkate alındığında veri büyütme stratejisi uygulamak gerekir. Bu amaçla ağın eğitiminde veri çoğaltma yöntemlerinin ağ düzenleyiciler olarak kullanılması bir yöntemdir. Aşırı öğrenmeyi azaltmak amacıyla Keras kütüphanesindeki ImageDataGenerator sınıfı ile gerçek zamanlı olarak ölçeklendirme kullanılarak veri çoğaltma gerçekleştirilmiştir. Aşırı öğrenmeyi azaltmak amacıyla geliştirilen ağı düzenleyici yöntemlerden bir diğeri olan bırakma (dropout) önerildiği makalede(AlexNet mimarisi) olduğu gibi tam bağlı katmanlar arasında 0,5 oranı ile kullanılmıştır.

Derinliğin artırılmasının doğruluğu arttırdığı bilinmektedir. Literatürde bulunan çok daha derin olan mimarilerden birinin kullanılmamasının nedeni yüksek derinliğin veri setindeki örnek sayısının da yüksek olmasını gerektirmesidir. Derinlik arttıkça ağın ağırlık ve parametre sayısı artmakta olup eğer yeterli veri yoksa aşırı öğrenme sorunu ortaya çıkmaktadır. Bu sorunun çözümünde en temel yaklaşımlar örnek sayısının artırılması ya da ağın basitleştirilmesidir. Bu çalışmada kullanılan veri seti yüzbinlerle sınırlı olduğundan daha az katmanlı bir mimari tercih edilmiştir.



Şekil 4.6. Konvolüsyonel sinir ağı iç yapısı

4.3.3. Ağın eğitimi ve özellik çıkarımı

Konvolüsyonel sinir ağının eğitimi için optimizasyon algoritmasının, kayıp fonksiyonunun (maliyet fonksiyonu) ve çıktı biriminin şeklinin belirlenmesi gerekmektedir. Son dönemde derin sinir ağlarının eğitiminde kullanılan Rmsprop, Adam, Adagrad gibi adaptif optimizasyon yöntemleri popüler hale gelmiştir. Özellikle SGD optimizasyon algoritması ile karşılaştırıldıklarında daha hızlı eğitim zamanı nedeniyle tercih edilmektedirler. Ancak Wilson ve diğerlerinin (2017) yaptığı çalışma ikili bir sınıflandırma probleminde adaptif optimizasyon algoritmaları ve SGD'nin kullanımı değerlendirildiğinde diğer yöntemlerin eğitim doğruluğunda iyi sonuç verseler dahi SGD'nin önemli ölçüde daha düşük test hatası elde ettiğini ve genelleme konusunda diğerlerine oranla daha iyi performans gösterdiğini belirtmişlerdir. Uygulayıcılara araştırmalarında sinir ağlarının eğitiminde adaptif yöntemlerin yerine SGD optimizasyon algoritmalarını kullanmalarını önermişlerdir[96]. Yakın zamanda yayımlanan bu makalenin de katkısıyla ağın eğitiminde SGD tercih edilmiştir.

Derin ağların eğitiminde zamanla öğrenme oranının sağlamlaştırılması yararlıdır[33]. Keras, SGD optimizasyon algoritmasının her eğitim adımında öğrenme oranını ayarlama imkanı vermektedir. Öğrenme oranı 1e-3 ve her eğitim adımında öğrenme oranını azaltma faktörü(decay) 1e-3/50 olarak belirlenmiştir. Burada azalma faktöründeki 50 değeri eğitim adımı sayısı olup bunun nedeni Keras'ın kodları incelendiğinde eğitim oranı hesaplama formülünde azalma faktörünün bir sonraki halinin hesaplanması sırasında eğitim adımı ile azalma faktörü değerinin çarpılmasıdır. Bu sayede model ağırlıklarını iyileştirmeyi bıraktığında öğrenme oranı da buna göre ayarlanmış olur.

Modelin derlenmesi için belirlenmesi gereken bir diğer parametre kayıp fonksiyonudur. Kayıp fonksiyonu modelin tahminlerinin doğruluğunu değerlendirmekte olup, ikili sınıflandırma problemi için yaygın kullanılan ikili çapraz entropi(binary cross entropy) kayıp fonksiyonu tercih edilmiştir.

Veri seti Alzheimer ve normal kontrol örnekleri olmak üzere iki sınıftan oluştuğundan çıkış katmanı sigmoid aktivasyon fonksiyonu ile tek düğümden oluşacak şekilde konfigüre edilmiştir. Çoklu sınıflandırma problemlerinde son katman genellikle her sınıfa bir düğüm

olmak üzere sınıf sayısı kadar düğümden oluşmakta ve softmax aktivasyon kullanılmaktadır. Ancak ikili sınıflandırma probleminde sigmoid softmax ile aynı işlevi görmektedir.

Veri setinin %80'i eğitim, geri kalan %20'si test için kullanılmış olup veri setinin eğitim ve test olarak bölümlenmesi işlemi Keras kütüphanesinin ImageDataGenerator sınıfında test için ayrılan görüntü oranını ifade eden validation_split değerinin 0,2 olarak belirtilmesi ile sağlanmıştır. Modelin eğitimi 50 eğitim adımında(epoch) gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen sonuçlar ve doğruluk oranları, literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırılması ve sonuçların değerlendirilmesi bir sonraki bölüm olan sonuç bölümünde yapılmıştır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

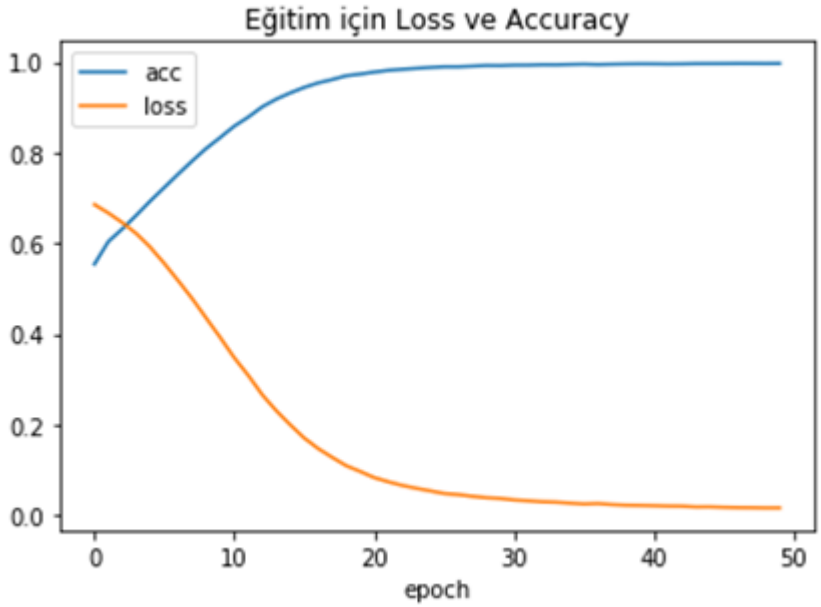
Geleneksel makine öğrenme algoritmaları kullanılarak görüntü sınıflandırma çalışmaları özellik çıkarma, özellik seçimi, boyut azaltma ve özellik tabanlı sınıflandırma adımlarını içermekte olup önemli düzeyde alan uzman bilgisine ihtiyaç duyulmaktadır. Alzheimer özelinde değerlendirildiğinde beyin nörogörüntüleme tarama verilerinde hastalığın beyinde meydana getirdiği hastalıkla ilişkili desenlerin ve bilgilerin uzman yardımıyla belirlenerek özelliklerin eldesine ihtiyaç duyulur. Doğrudan verilerden özellik çıkarımını sağlayan yeni makine öğrenme araştırma alanı olan derin öğrenme bu ihtiyacı ortadan kaldırmaktadır.

Alzheimer hastalığına sahip bireylerin beyin verileri ile yaşlı erişkinlerin sağlıklı beyin verileri arasındaki farkları belirlemek özellikle 75 yaş üzeri bireyler için oldukça benzer beyin formları ve görüntü yoğunlukları nedeniyle zor bir görevdir. Bu tez çalışmasında Alzheimer hastalığının medikal görüntülerden bilgisayar destekli otomatik sınıflandırması için makine öğrenme ve yapay zeka araştırma alanlarının ortak paydası olan derin öğrenmenin kullanımının başarısı araştırılmıştır. Alzheimer hastalığından etkilenen beyinleri normal beyinlerden ayırt edebilmek için literatürde farklı görüntü sınıflandırma problemlerinde başarılı olan derin öğrenme yaklaşımı 2B konvolüsyonel sinir ağlarının uygulanabilirliği araştırılmış, oluşturulan modelin genelleme yeteneği değerlendirilmiştir.

Çalışmada modelin eğitim ve testinde Alzheimer ve sağlıklı kontrol örnekleri için dinlenme durumunda elde edilmiş fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme verilerinden oluşan ADNI veri tabanının bir alt kümesi kullanılmıştır. Uygulanan yöntemin bir özeti niteliğinde tüm adımların yer aldığı bir sınıflandırma boru hattı oluşturulmuştur. Bu kapsamda ilk olarak ham fonksiyonel MR veri seti üzerinde detaylı bir ön işleme gerçekleştirilmiştir. Ön işleme sonrasında görüntüler konvolüsyonel sinir ağının düşükten yüksek seviyeye pek çok özelliği çıkarabilmesi için ağın eğitimi ve doğrulanmasında kullanılmıştır.

Bu tez çalışması derin öğrenmenin medikal görüntüleme verilerinin analizinde kullanımını ve uygulanan sınıflandırma boru hattı ve yöntemin Alzheimer hastalığı teşhisinde uygulanabilirliğini incelemiştir. Uygulanan yöntemin sonucunda %99,99 sınıflandırma doğruluk oranı elde edilmiştir. Modelin 50 eğitim adımı(epoch) içerisindeki

eğitim ve doğrulamasında doğruluk oranlarının gelişimi ve kayıp fonksiyonlarındaki değişimin çıktılarına Şekil 5.1 ve Şekil 5.2'de yer verilmiştir.

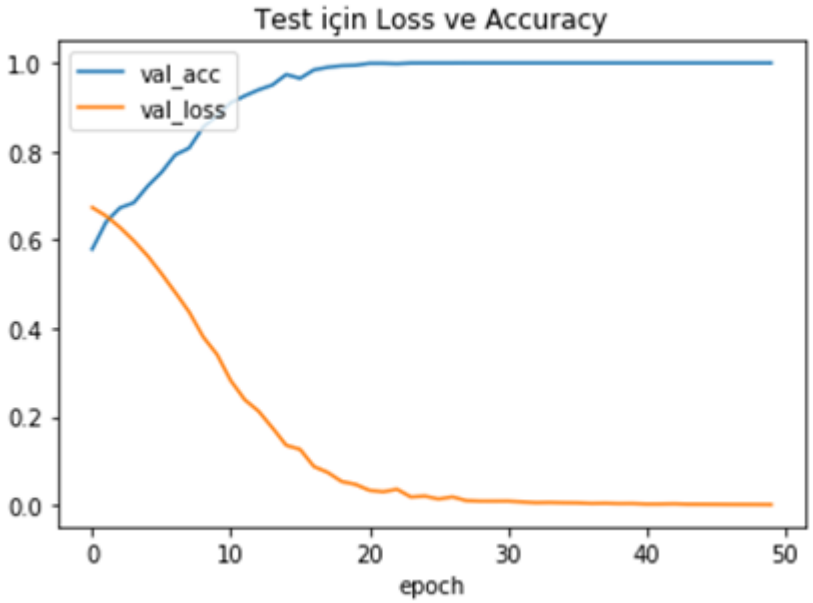


Şekil 5.1. Eğitim doğruluk ve kayıp fonksiyonu değişimi

Algoritma eğitim verisinde iyi performans gösterirken test veri setinde benzer başarıyı göstermediğinde eğitim verisinin ezberlenmesi sorunu oluşur, grafik incelendiğinde eğitim ve test başarısının benzerliği ilk defa görülen verilerin sınıflandırmasında başarılı olunduğunu ve ezberleme sorunu nedeniyle doğruluğun düşmediğini göstermektedir.

Elde edilen doğruluk oranı göstermektedir ki konvolüsyonel sinir ağları nörogörüntüleme verilerinden Alzheimer teşhisi konusunda oldukça başarılıdır. Bu tez çalışmasının sonuçları literatürdeki Alzheimer ve normal beyin ikili sınıflandırma problemi için geleneksel ve diğer derin öğrenme yöntemlerinin uygulandığı çalışmalarda elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldığında üstün bir performans elde etmiştir. Donanım kısıtları ve medikal veri seti ile ilgili genel sorun olan veri miktarı yetersizliği nedeniyle daha büyük bir ağda çalışılmadığı göz önünde bulundurulduğunda, oluşturulan nispeten daha az derinlikteki ağın dahi bunun gibi bir sınıflandırma probleminin çözümü konusunda potansiyelini sonuçlar göstermektedir. Gelecek çalışmalarda daha büyük veri setleri ve daha derin ağlar ile daha güçlü donanım kaynakları gerektiren çalışmalar gerçekleştirilebilir. Aynı zamanda Alzheimer'ın ayırt edilmesi daha güç olan erken

işaretçilerinin tespitinin incelenmesi ilgi çekici bir çalışma olabilir ve başarılı olursa Alzheimer araştırma topluluğuna son derece faydalı katkılar sunulabilir.



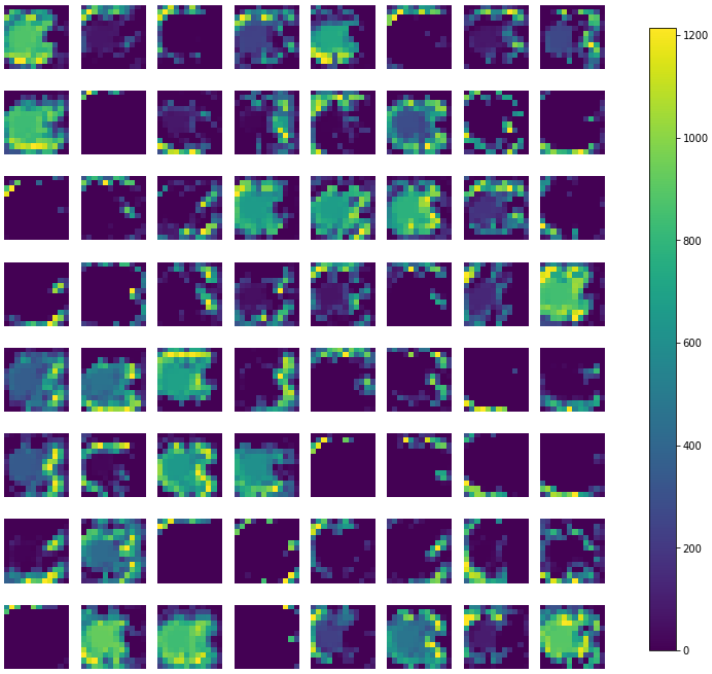
Şekil 5.2. Test doğruluk ve kayıp fonksiyonu değişimi

Önerilen yaklaşımla, herhangi bir fonksiyonel MR görüntüleme taramasından anında tahmin yapılabilmesi için, gelen görüntüler kafatası çıkarma ve normalizasyon gibi ön işleme adımlarından otomatik olarak geçirildikten sonra son derece kolaydır. Bu tez çalışmasının literatürdeki diğer çalışmalara göre ana avantajları el yapımı özellik üretimine gerek olmaması ve kullanım kolaylığıdır. Alandaki önceki çalışmalar incelendiğinde, derin öğrenme yöntemleri ile elde edilen özelliklerin yanı sıra MR esaslı geleneksel Alzheimer teşhis çalışmalarında yaygın kullanılan ve görüntüdeki ilgilenilen bölgelere göre elde edilen özelliklerin de özellik seçimine katıldığı görülmektedir. Bu şekilde geleneksel yöntemlerle elde edilen özelliklerin kullanıldığı derin öğrenme yöntemlerine göre bu tez çalışmasındaki yöntem veriden doğrudan özelliklerin elde edilmesi nedeniyle avantajlıdır. Ayrıca önceden tanımlanmış geleneksel beyindeki ilgili bölgelerden çıkarılan özellikler, Alzheimer ile ilgili etkili özelliklerin çıkarılması ve tanımlanmasındaki zorluklar nedeniyle tanı performansını da sınırlayacaktır.

Bu tez çalışmasının bir diğer önemli özelliği fonksiyonel MR görüntü veri setinin kullanılmasıdır. Bölüm 3'te bahsedildiği üzere literatürdeki çalışmaların büyük bir bölümünde yapısal MRG, PET veya iki görüntüleme verisi birlikte kullanılmış, Alzheimer

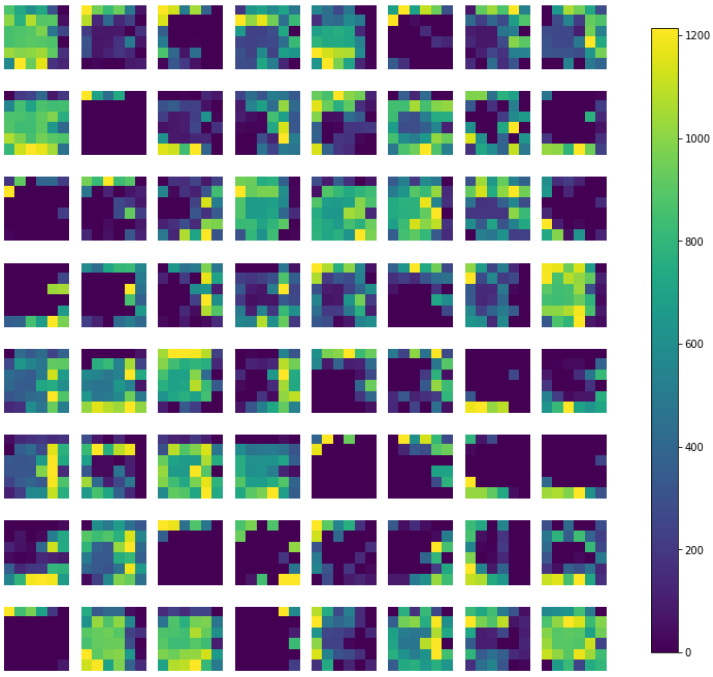
teşhisi konusunda fonksiyonel MR görüntülerinin kullanımı çalışmalarda son birkaç yıldır kullanılmaya başlanmıştır. Bölüm 2'de daha önce bahsedildiği üzere yapısal MR görüntüleri ile beyin anatomisi incelenerek beyinde anlamlı hacim farklılıkları görüntülenebilmektedir ancak yalnızca bu parametre teşhiste yeterli değildir. Çünkü Alzheimer vakalarındaki formlar farklı hastalıklarla örtüşen örüntülere sahip olabilmektedir. Yapısal MR moleküler patolojiyi ve fonksiyonaliteyi göstermekten yoksun olduğundan çalışmalarda fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemlerinin kullanımı yaygınlaşmıştır. Bu kapsamda fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinden olan fonksiyonel MRG verileri tercih edilmiş, bu nedenle çalışma literatürdeki çalışmaların büyük bir bölümünden farklı görüntüleme verisi kullanılması ile ayrılmaktadır. Tez çalışmasında elde edilen doğruluk oranları ise derin öğrenmenin fonksiyonel MR biyolojik belirteçlerini karakterize etmede başarılı algoritmalar olarak hizmet ettiğini göstermiştir.

Modelin sınıflandırmadaki başarısının ölçülmesinde doğruluk oranının yanı sıra duyarlılık (recall), kesinlik(precision) ve f1 skoru metriklerinin de hesaplanarak incelenmesi faydalıdır. İlgili metriklerden duyarlılık Alzheimer hastalığına sahip bireylerin hasta olarak etiketlenme oranını, kesinlik Alzheimer hastalığına sahip olarak etiketlenen kişilerden gerçekten hasta olanların oranını, f1 skoru ise her iki metriği de kullanarak harmonik ortalamadan elde edilen oranı ifade etmektedir. Sınıflandırma sonucunda Alzheimer hastalığına sahip olan bireylerin sağlıklı olarak etiketlenmesi ve hasta olmayan kişilerin Alzheimer hastalığına sahip olarak etiketlenmesi istenmeyen durumlar olduğundan sınıflandırma başarısının değerlendirilmesinde bu metriklerin incelenmesi önemlidir. Bu tez çalışmasında metriklerin hesaplanması keras_metrics kütüphanesi kullanılarak Keras'a bırakılmış ve elde edilen sonuçlarda her üç metrik için de yaklaşık %99,99 oranına ulaşılmıştır. Metrikler elde edilen doğruluk oranı ile örtüşen değerlere sahip olduğundan modelin başarısını onaylamaktadır.



Şekil 5.3. Aktivasyonların görselleştirilmesi 1

Konvolüsyon katmanlarının öğrenmede ne kadar başarılı olduğunu anlamak ve elde edilen temsiller hakkında fikir edinmek için ileri aktivasyonların görselleştirilmesi tekniği kullanılmıştır. Konvolüsyon katmanları tarafından öğrenilen temsillerin görselleştirilmesi ağın başarısını onaylamamızı ve ölü filtreler gibi sorunların oluşup oluşmadığı kontrol etmemizi sağlar. Şekil 5.3 ve Şekil 5.4'te aktivasyonların görselleştirilmesi sonucu elde edilen özellikler incelendiğinde öğrenmenin başarılı olarak gerçekleştirildiği görülebilir.



Şekil 5.4. Aktivasyonların görselleştirilmesi 2

Fonksiyonel MR görüntülerinin derin öğrenme uygulamalarında kullanılması çok yeni bir alandır. Bu kapsamda farklı beyin anormallikleri ve hastalıklarının sınıflandırılmasında fonksiyonel MR nörogörüntüleme verileri ve konvolüsyonel sinir ağları kullanılması ile yapılacak çalışmaların gelecekteki potansiyel araştırmalar olduğu açıktır. Günümüzde medikal verilerle yapılan çalışmalardaki en büyük sıkıntı büyük verilere erişim zorluğudur. Bu zorlukların aşılması bu alandaki gelecek araştırmaların da önünü açacaktır.

Bu çalışmanın devamı niteliğindeki gelecek çalışmalarda ise Azheimer'ın farklı evrelerindeki beyin görüntülerinin de dahil edildiği büyük boyuttaki veri seti ile literatürdeki çok derin konvolüsyonel sinir ağları kullanılarak çoklu bir sınıflandırma problemindeki sınıflandırma başarısının değerlendirilmesidir.

Alzheimer'ın değerlendirilmesi ve bilgisayar destekli teşhisinde literatürdeki çalışmalarda tercih edilen çok modlu nörogörüntüleme analizleri öne çıkan bir diğer çalışma alanıdır. Bu kapsamda tamamlayıcı bilgi sağlayan çok sayıda farklı görüntü verilerinin birleştirilerek kullanıldığı çalışmalar Alzheimer'ın erken tanısını iyileştirmeye yardımcı olacaktır. Bu şekilde PET gibi diğer fonksiyonel nörogörüntüleme belirteçlerinin de veri setine dahil edilmesi ile hastalığın farklı belirteçleri arasındaki örüntülerin incelendiği

derin öğrenme çalışmaları gerçekleştirilebilir. Aynı zamanda kan testleri, CSF, beyin performans testleri gibi farklı biyolojik belirteçleri de kapsayan bir veri seti üzerinde çalışma yapmak hastalığın oluşumuna sebep olan faktörlerin ilişkilerini tanımlamayı sağlayacak ve teşhisi kolaylaştıracaktır. Ancak çok modlu verilerle işlem yapmak konusundaki en önemli problem bazı bilgilerin eksik olabilmesidir. Ancak veri elde edilebilirse tüm verilerin hastalığın teşhisinde kullanılması kapsamlı analiz imkanı vererek performansı artıracaktır.

Bölüm 2'de bahsedildiği üzere literatürdeki çalışmalar göstermektedir ki Alzheimer hastalığının beyindeki etkileri semptomlar ortaya çıkmadan on yıllarca önce başlamaktadır. Alzheimer kademeli olarak kötüye giden yapıda bir nörolojik rahatsızlıktır. Bu nedenle hastanın geçmiş beyin görüntülerinde insanların bulamayacağı biyolojik işaretleri ve önceki görüntülemelerle karşılaştırmalı analizini yapma imkanı elimizde bulunmaktadır. Bu noktada derin öğrenme yöntemleri verilerdeki örüntü ve eğilimlerin tespitinde insanlardan daha iyi analiz yapma imkanı vermektedir. Alzheimer teşhisi konulan bireylerin zamana bağlı olarak geçmiş MR verilerini içeren bir veri seti elde etme imkanı söz konusu olursa derin öğrenme yöntemleri ile insanların MR görüntülerinde fark edemediği örüntülerin çıkarılması sağlanabilir. Hastalığın en erken safhada teşhisi ile önlem alınması sağlanabilir. Bu kapsamda analiz için büyük veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle medikal araştırmalarda kullanılmak üzere büyük veri setlerinin elde edilmesi araştırmacılar için zorlu bir görev olarak karşımıza çıkmaktadır. Zamana bağlı büyük manyetik rezonans görüntü veri setinin oluşturulması araştırmacıların alanda daha etkili çalışmalar yapmalarına ve bilinmeyen ilişkileri bulmalarına yardımcı olacaktır. MR görüntülemenin insan vücudu üzerinde negatif bir etkisinin olmadığı, güvenli olduğu kabul edilse de hangi aralıklarla alınmasının daha uygun olacağı konusunda uzman görüşü alınarak belirli aralıklarla düzenli olarak alınan MR görüntülerinden faydalanılabilir. Bu şekilde elde edilen kaynak veri ile hastalıkla ilgili bilinmeyen yönlerin araştırılması ve hastalığın analizine ışık tutulması mümkün hale gelebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Duthey, B. (2013). *Priority Medicines for Europe and the World A Public Health Approach to Innovation*. İsviçre: World Health Organization, 1-243.

2. World Health Organization. (2012). *Dementia: A Public Health Priority*. Birleşik Krallık: World Health Organization, 6-16.

3. Türkiye İstatistik Kurumu. (2018). *İstatistiklerle Yaşlılar, 2017*. Ankara: Türkiye İstatistik Kurumu, 1-3.

4. Türkiye İstatistik Kurumu. (2019). *Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2018*. Ankara: Türkiye İstatistik Kurumu, 1-2.

5. National Institute on Aging. (2016). *Alzheimer's Disease Fact Sheet*. Washington: National Institute on Aging, 1-7.

6. İnternet: Türkiye Alzheimer Derneği. URL: http://www.alzheimerdernegi.org.tr/haber/turkiyede-600-000-aile-alzheimer-hastaligi-ile-mucadele-ediyor, Son Erişim Tarihi: 09.06.2019.

7. Johnson, K. A., Fox, N. C., Sperling, R. A. and Klunk, W. E. (2012). Brain Imaging in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(4), 1-36.

8. LeCun Y., Bengio Y. and Hinton G. (2015). Deep Learning. *Nature*, 521, 436-444.

9. Krizhevsky, A., Sutskever, I. and Hinton, G. E. (2012). *Imagenet classification with deep convolutional neural networks.* Advances in neural information processing systems, Las Vegas, USA.

10. Alzheimer's Association. (2019). 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 15(3), 321-387.

11. Öztürk G.B. ve Karan M.A. (2009). Alzheimer Hastalığının Fizyopatolojisi. *Klinik Gelişim*, 22(3), 36-45.

12. Gordon, B. A., Blazey, T. M., Su, Y., Hari-Raj, A., Dincer, A., Flores, S. and Cairns, N. J. (2018). Spatial patterns of neuroimaging biomarker change in individuals from families with autosomal dominant Alzheimer's disease: a longitudinal study. *The Lancet Neurology*, 17(3), 241-250.

13. Varghese, T., Sheelakumari, R., James, J. S. and Mathuranath, P. (2013). A review of neuroimaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Neurology Asia*, 18(3), 239–248.

14. Zhang, X. Y., Yang, Z. L., Lu, G. M., Yang, G. F. and Zhang, L. J. (2017). PET/MR Imaging: New Frontier in Alzheimer's Disease and Other Dementias. *Frontiers in molecular neuroscience*, 10(343), 1-12.

15. İnternet: Notter, M. (2017). Nipype Beginner's Guide. (Release 1.0). 7-17. URL: https://miykael.github.io/nipype-beginner-s-guide/, Son Erişim Tarihi: 09.06.2019.

16. İnternet: Calhoun, V. D. (2007). Analysis Methods in Functional Magnetic Resonance Imaging Course Notes. URL: http://ece-research.unm.edu/vcalhoun/courses/fMRI_Spring07/Lecture02_IntroTofMRI.pdf, Son Erişim Tarihi: 09.06.2019.

17. Risacher, S. L. and Saykin, A. J. (2013). Neuroimaging and other biomarkers for Alzheimer's disease: the changing landscape of early detection. *Annual review of clinical psychology*, 9, 621–648.

18. Kamavisdar P., Saluja S. and Agrawal S. (2013). A Survey on Image Classification Approaches and Techniques. *International Journal of Advanced Research in Computer and Communication Engineering*, 2(1), 1005-1009.

19. Liua W., Wanga Z., Liua X., Zengb N., Liucid Y. and Alsaadi F.E., (2017). A survey of deep neural network architectures and their applications. *Neurocomputing*, 234, 11–26.

20. Karabulut M. E. (2016). *Investigation Of Deep Learning Approaches for Biomedical Data Classification*, Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, 1-108.

21. Bengio, Y. (2009). Learning deep architectures for AI. *Foundations and trends in Machine Learning,* 2(1), 1-127.

22. İnternet: Mikolov, T., Deoras, A., Povey, D., Burget, L. and Cernocky, J. (2011). *Strategies for training large scale neural network language models*. 2011 IEEE Workshop on Automatic Speech Recognition and Understanding, Big Island, Hawaii.

23. Sainath, T., Mohamed, A. R., Kingsbury, B. and Ramabhadran, B. (2013). *Deep convolutional neural networks for LVCSR*. 2013 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing, Vancouver, Canada.

24. İnternet: Kaggle. Higgs boson machine learning challenge. (2014). URL: https://www.kaggle.com/c/higgs-boson, Son Erişim Tarihi: 09.05.2018.

25. Helmstaedter, M. (2013). Connectomic reconstruction of the inner plexiform layer in the mouse retina. *Nature,* 500, 168–174.

26. Xiong, H. Y. (2015). The human splicing code reveals new insights into the genetic determinants of disease. *Science.* 347(6218), 144-154.

27. Collobert, R. (2011). Natural language processing (almost) from scratch. *Journal of machine learning research*. 12, 2493–2537.

28. Bordes, A., Chopra, S. and Weston, J. (2014).Question answering with subgraph embeddings. *Empirical Methods in Natural Language Processing*. arXiv preprint arXiv:1406.3676.

29. Jean, S., Cho, K., Memisevic, R. and Bengio, Y. (2015). On using very large target vocabulary for neural machine translation. *ACL-IJCNLP.* arXiv preprint arXiv:1412.2007.

30. Sutskever, I. Vinyals, O. and Le. Q. V. (2014).Sequence to sequence learning with neural networks. *Advances in Neural Information Processing Systems*. 27, 3104–3112.

31. Silver, D., Huang, A., Maddison, C.J., Guez, A., Sifre, L., Van Den Driessche, G. and Hassabis D. (2016). Mastering the game of go with deep neural networks and tree search. *Nature,* 529, 484–489.

32. McCulloch, W.S. and Pitts, W. (1943). A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *The bulletin of mathematical biophysics*, 5(4), 115-133.

33. İnternet: Karpathy, A. (2019). Stanford University CS231n Convolutional Neural Networks for Visual Recognition Course Notes. URL: http://cs231n.github.io/, Son Erişim Tarihi: 09.06.2019.

34. Goodfellow I., Bengio, Y. and Courville, A. (2016). *Deep Learning*. İngiltere:MIT Press, 164-341.

35. Coşkun, M., Yıldırım, Ö., Uçar, A. ve Demir, Yakup. (2017). An Overview of Popular Deep Learning Methods. *European Journal of Technic EJT*, 7(2), 165-176.

36. Albawi, S., Mohammed, T.A. and Al-Zawi, S. (2017, Ağustos). *Understanding of a convolutional neural network*. 2017 International Conference on Engineering and Technology (ICET), Antalya, Türkiye.

37. Gu, J., Wang, Z., Kuen, J., Ma, L., Shahroudy, A., Shuai, B. and Chen, T. (2018). Recent advances in convolutional neural networks. *Pattern Recognition*, 77, 354-377.

38. Rawat, W. and Wang, Z. (2017). Deep convolutional neural networks for image classification: A comprehensive review. *Neural computation*, 29(9), 2352-2449.

39. LeCun Y., Boser B., Denker J. S., Henderson D., Howard R. E., Hubbard W. and Jackel L. D. (1989). Backpropagation applied to handwritten zip code recognition. *Neural Computing*. 1(4), 541–551.

40. LeCun Y., Huang F.J. and Bottou L. (2004). *Learning methods for generic object recognition with invariance to pose and lighting*. Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*,* Washington, USA.

41. Fei-Fei, L., Fergus, R. and Perona, P. (2007). Learning generative visual models from few training examples: An incremental bayesian approach tested on 101 object categories. *Computer Vision and Image Understanding*, 106(1), 59–70.

42. İnternet: Griffin G., Holub A. and Perona P. (2007). *Caltech-256 object category dataset*. URL: https://authors.library.caltech.edu/7694/1/CNS-TR-2007-001.pdf, Son Erişim Tarihi: 09.06.2019.

43. Krizhevsky A. (2009). *Learning multiple layers of features from tiny images*. Master's thesis, Department of Computer Science, University of Toronto, Toronto.

44. Ciresan D., Meier U. and Schmidhuber J. (2012). *Multi-column deep neural networks for image classification*. IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), Providence, RI, USA.

45. Russell B.C., Torralba A., Murphy K.P. and Freeman W.T. (2008*).* Labelme: a database and web-based tool for image annotation. *International journal of computer vision*, 77(1), 157–173.

46. Deng J., Dong W., Socher R., Li L.-J., Li K. and Fei-Fei L., (2009). ImageNet: A Large-Scale Hierarchical Image Database. *IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, Miami, USA.

47. Russakovsky O., Deng J., Su H., Krause J., Satheesh S., Ma S., Huang Z., Karpathy A., Khosla A., Bernstein M., Berg A.C. and Fei-Fei L., (2015). ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge, *International Journal of Computer Vision.* 115(3), 211-252.

48. Zeiler, M. D. and Fergus, R. (2014, Eylül). Visualizing and understanding convolutional networks. *European conference on computer vision*, 8689, 818-833.

49. Simonyan K. and Zisserman A. (2015). *Very Deep Convolutional Networks for Large-Scale Image Recognition*. International Conference on Learning Representations 2015, San Diego, USA.

50. Szegedy C., Liu W., Jia Y., Sermanet P., Reed S., Anguelov D., Erhan D., Vanhoucke V. and Rabinovich A., (2014). *Going Deeper with Convolutions*. IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), Ohio, USA.

51. He, K., Zhang, X., Ren, S. and Sun, J. (2016). *Deep residual learning for image recognition.* IEEE conference on computer vision and pattern recognition (CVPR), Las Vegas, USA.

52. Bengio Y., Simard P. and Frasconi P. (1994). Learning long-term dependencies with gradient descent is difficult. *IEEE Transactions on Neural Networks.* 5(2), 157–166.

53. Glorot, X. and Bengio, Y. (2010, March). *Understanding the difficulty of training deep feedforward neural networks*. Thirteenth international conference on artificial intelligence and statistics (AISTATS), Sardinia, İtalya.

54. Ioffe, S. and Szegedy, C. (2015). *Batch normalization: Accelerating deep network training by reducing internal covariate shift*. ICML'15 Proceedings of the 32nd International Conference on International Conference on Machine Learning. 37, 448-456.

55. Shah, A., Kadam, E., Shah, H., Shinde, S. and Shingade, S. (2016, Eylül). *Deep residual networks with exponential linear unit*. Third International Symposium on Computer Vision and the Internet, Jaipur, Hindistan.

56. Bengio, Y., Frasconi, P. and Simard, P. (1993). *The problem of learning long-term dependencies in recurrent networks*. IEEE International Conference on Neural Networks. San Francisco, USA.

57. Veit, A., Wilber, M. J. and Belongie, S. (2016, Aralık). *Residual networks behave like ensembles of relatively shallow networks*. NIPS'16 Proceedings of the 30th International Conference on Neural Information Processing Systems, Barcelona, İspanya.

58. Srivastava, R. K., Greff, K. and Schmidhuber, J. (2015). *Highway networks*. International Conference on Machine Learning, Lille, Fransa.

59. Szegedy, C., Ioffe, S., Vanhoucke, V. and Alemi, A. (2017, Şubat). *Inception-v4, inception-resnet and the impact of residual connections on learning*. Thirty-First AAAI Conference on Artificial Intelligence, San Francisco, USA.

60. Zagoruyko, S. and Komodakis, N. (2016, Eylül). *Wide residual networks*. British Machine Vision Conference (BMVC), York, Birleşik Krallık.

61. Huang, G., Liu, Z., Weinberger, K. Q. and Van der Maaten, L. (2017, Temmuz). *Densely connected convolutional networks.* IEEE conference on computer vision and pattern recognition (CVPR), Honolulu, USA.

62. Xie, S., Girshick, R., Dollár, P., Tu, Z. and He, K. (2017, Temmuz). *Aggregated residual transformations for deep neural networks*. IEEE conference on computer vision and pattern recognition (CVPR), Honolulu, USA.

63. Chollet, F. (2017). *Xception: Deep learning with depthwise separable convolutions*. IEEE conference on computer vision and pattern recognition (CVPR), Honolulu, USA.

64. Huang, G., Sun, Y., Liu, Z., Sedra, D. and Weinberger, K. Q. (2016, Ekim). *Deep networks with stochastic depth*. European Conference on Computer Vision, Amsterdam, Hollanda.

65. Zoph, B. and Le, Q. V. (2017, Nisan). *Neural architecture search with reinforcement learning*. Fifth International Conference on Learning Representations. Toulon, Fransa.

66. Zoph, B., Vasudevan, V., Shlens, J. and Le, Q. V. (2017). *Learning transferable architectures for scalable image recognition*. IEEE conference on computer vision and pattern recognition, Honolulu, Hawaii.

67. Suk, H. I. and Shen, D. (2013, Eylül). *Deep learning-based feature representation for AD/MCI classification*. Medical image computing and computer-assisted intervention: MICCAI 2013, Nagoya, Japonya.

68. Liu, S., Liu, S., Cai, W., Pujol, S., Kikinis, R. and Feng, D. (2014, Mayıs). *Early diagnosis of Alzheimer's disease with deep learning*. IEEE 11th Internation Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), Beijing, Çin.

69. Liu, S., Liu, S., Cai, W., Che, H., Pujol, S., Kikinis, R. and Fulham, J.H. (2015). Multimodal neuroimaging feature learning for multiclass diagnosis of Alzheimer's disease. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 62(4), 1132–1140.

70. Suk, H. I., Lee, S. W., Shen, D. and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2014). Hierarchical feature representation and multimodal fusion with deep learning for AD/MCI diagnosis. *NeuroImage*, 101, 569–582.

71. Li, R., Zhang, W., Suk, H. I., Wang, L., Li, J., Shen, D. and Ji, S. (2014). *Deep learning based imaging data completion for improved brain disease diagnosis*. International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, Boston, USA.

72. Li, F., Tran, L., Thung, K. H., Ji, S., Shen, D. and Li, J. (2015). A Robust Deep Model for Improved Classification of AD/MCI Patients. *IEEE journal of biomedical and health informatics*, 19(5), 1610–1616.

73. Suk, H. I., Lee, S. W., Shen, D. and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Latent feature representation with stacked auto-encoder for AD/MCI diagnosis. *Brain structure & function*, 220(2), 841–859.

74. Cheng, D., Manhua, L., Fu, J. and Wang, Y. (2017, Temmuz). *Classification of MR brain images by combination of multi-CNNs for AD diagnosis*. Ninth Conference on Digital Image Processing (ICDIP), Hong Kong, Çin.

75. Cheng, D. and Liu, M. (2017, Ekim). *CNNs based multi-modality classification for AD diagnosis*. 10th International Congress on Image and Signal Processing, Biomedical Engineering and Informatics (CISP-BMEI), Shanghai, Çin.

76. Aderghal, K., Benois-Pineau, J. and Karim, A. (2017, Haziran). FuseMe: Classification of sMRI images by fusion of Deep CNNs in 2D+E projections. 15th International Workshop on Content-Based Multimedia Indexing , Florence, İtalya.

77. Korolev, S., Safiullin, A., Belyaev, M. and Dodonova, Y. (2017, Nisan). *Residual and plain convolutional neural networks for 3D brain MRI classification*. IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2017), Melbourne, Avustralya.

78. Vu, T. D., Yang, H. J., Nguyen, V. Q., Oh, A. R. and Kim, M. S. (2017, Şubat). *Multimodal learning using convolution neural network and Sparse Autoencoder*. 2017 IEEE International Conference on Big Data and Smart Computing (BigComp), Jeju Adası, Kore.

79. Liu, M., Zhang, J., Adeli, E. and Shen, D. (2018). Landmark-based deep multi-instance learning for brain disease diagnosis. *Medical image analysis*, 43, 157–168.

80. Payan, A. and Montana, G. (2015, Ocak). *Predicting Alzheimer's disease: a neuroimaging study with 3D convolutional neural networks*. Fourth International Conference on Pattern Recognition Applications and Methods, Lisbon, Portekiz.

81. Kazemi, Y. and Houghten, S. (2018). *A deep learning pipeline to classify different stages of Alzheimer' disease from fMRI data*. 2018 IEEE Conference on Computational Intelligence in BioInformatics and Computational Biology, St. Louis, USA.

82. Claesson, L. and Hansson, B. (2017). Deep Learning Methods and Applications. Yüksek Lisans Tezi. Chalmers University of Technology, Department of Signals and Systems, İsveç.

83. İntenet: Sarraf, S., DeSouza D., Anderson, J. and Tofighi, G. (2016). DeepAD: Alzheimer's Disease Classification via Deep Convolutional Neural Networks using MRI and fMRI. bioRxiv. URL: https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2017/01/14/070441.full.pdf, Son Erişim Tarihi: 09.06.2019.

84. İnternet: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Source of Data. URL: http://adni.loni.usc.edu/data-samples/access-data/, Son Erişim Tarihi: 09.06.2019.

85. İnternet: Dicom to Nifti Conversion Tool dicom2nii. URL: https://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/dcm2nii.html, Son Erişim Tarihi: 09.06.2019.

86. İnternet: FMRIB Software Library v6.0. URL: https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki, Son Erişim Tarihi: 09.06.2019.

87. İnternet: FSL BET Tool. URL: https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/BET, Son Erişim Tarihi: 09.06.2019.

88. İnternet: FSL FEAT Tool. URL: https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FEAT/UserGuide, Son Erişim Tarihi: 09.06.2019.

89. İnternet: Neuroimaging Data Processing/Realignment. (2018, Eylül). *Wikibooks, The Free Textbook Project*. URL: https://en.wikibooks.org/wiki/Neuroimaging_Data_Processing/Realignment, Son Erişim Tarihi: 09.06.2019.

90. İnternet: Neuroimaging Data Processing/Temporal Filtering. (2018, Eylül). *Wikibooks, The Free Textbook Project*. URL: https://en.wikibooks.org/wiki/Neuroimaging_Data_Processing/Temporal_Filtering, Son Erişim Tarihi: 09.06.2019.

91. Clare, S. (1997). *Funtional MRI: Methods and Applications*. Doktora Tezi. Nottingham Üniversitesi, Nottingham.

92. İnternet: Neuroimaging Data Processing/Coregistration and Normalization. (2018, September 6). *Wikibooks, The Free Textbook Project*. URL: https://en.wikibooks.org/wiki/Neuroimaging_Data_Processing/Coregistration_and_Normalization, Son Erişim Tarihi: 09.06.2019.

93. İnternet: Shen J., MathWorks Tools for NIFTI and ANALYZE image version 1.27.0.0. URL: https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/8797-tools-for-nifti-and-analyze-image, Son Erişim Tarihi: 09.06.2019.

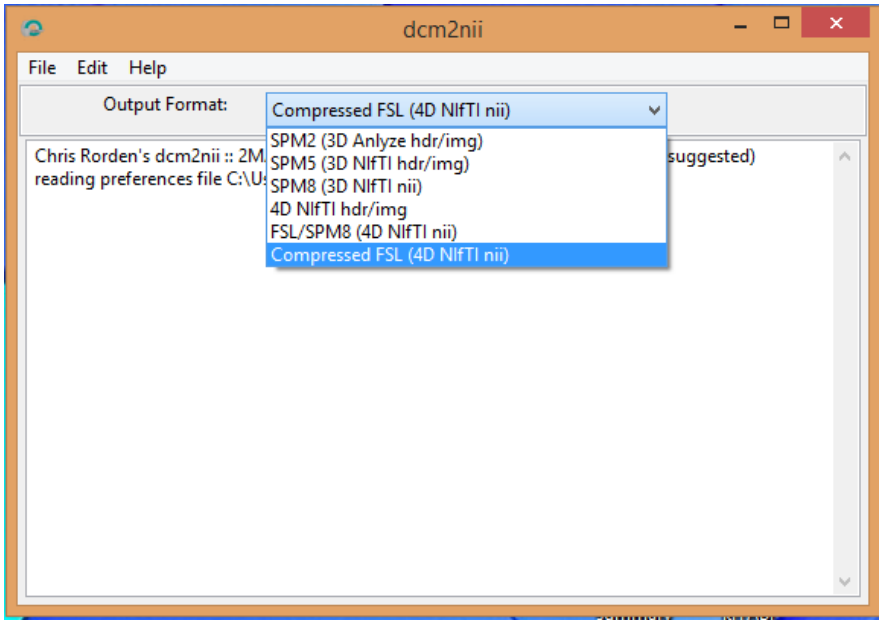
94. İnternet: Tensorflow Kütüphanesi. URL: https://www.tensorflow.org/, Son Erişim Tarihi: 09.06.2019.

95. İnternet: Keras Kütüphanesi. URL: https://keras.io/, Son Erişim Tarihi:09.06.2019.

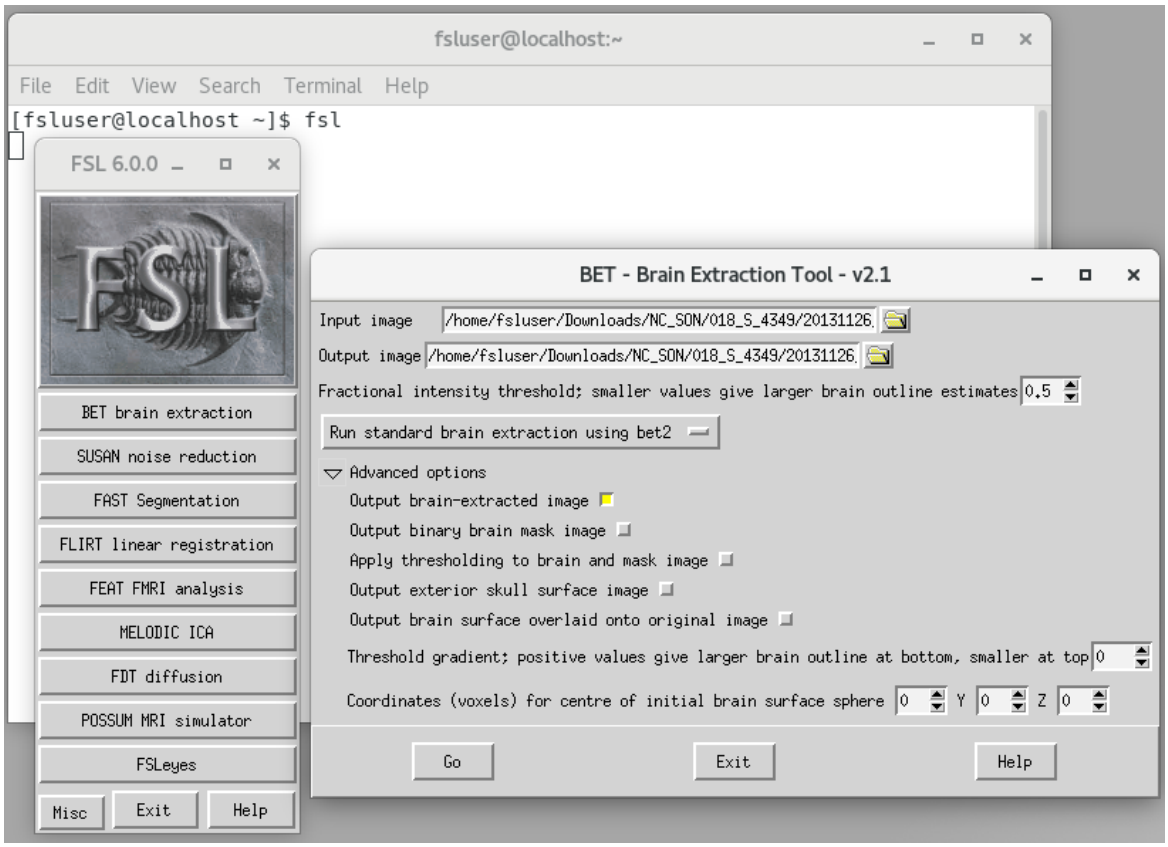
96. Wilson, A. C., Roelofs, R., Stern, M., Srebro, N. and Recht, B. (2017). *The marginal value of adaptive gradient methods in machine learning*. Advances in Neural Information Processing Systems, California, USA.

EKLER

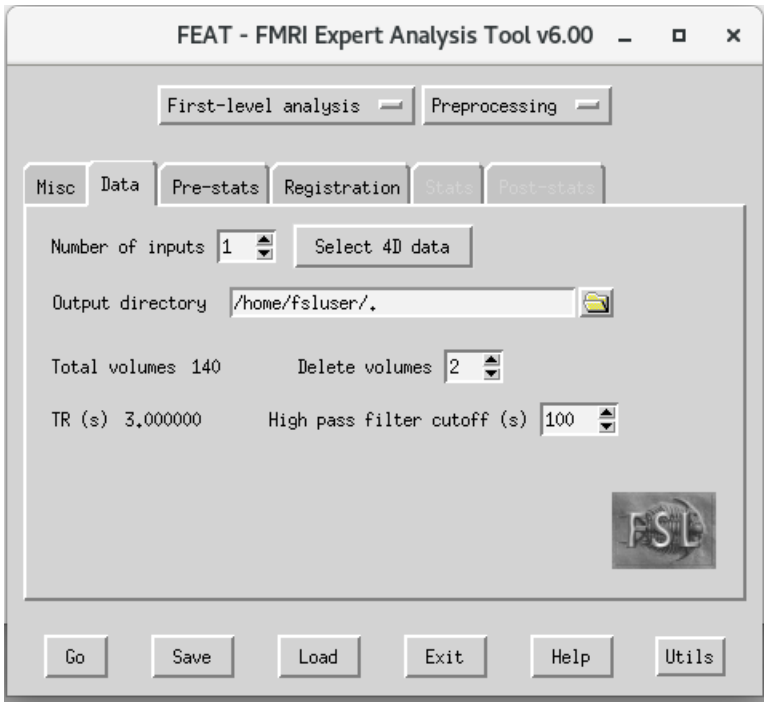
EK-1. Veri setinde dicom formatındaki her bir fonksiyonel MR görüntüsünün FSL aracı için uygun format olan nifti'ye dönüştürülmesi için kullanılan Dcm2nii aracından bir ekran görüntüsü

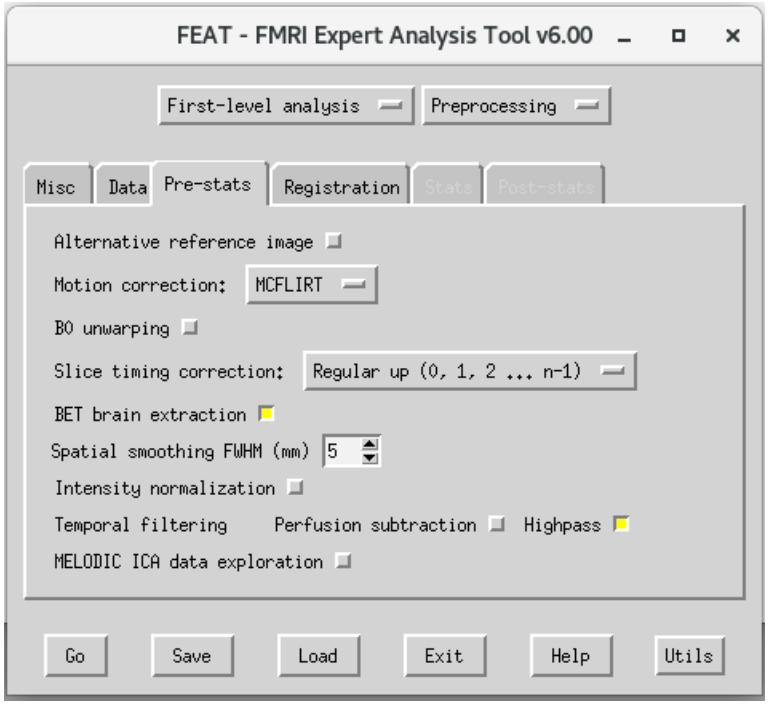


EK-2. Veri ön işlemede kullanılan FSL BET uygulamasında kullanılan parametreler ve uygulamadan ekran görüntüsü

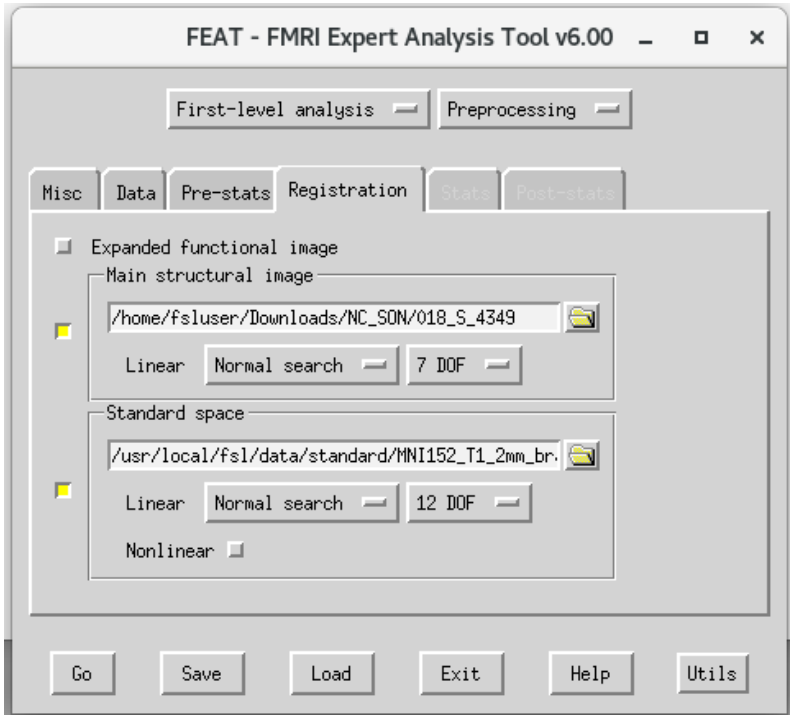


EK-3. Veri ön işlemeden kullanılan FSL FEAT uygulamasında kullanılan parametreler ve uygulamadan ekran görüntüleri

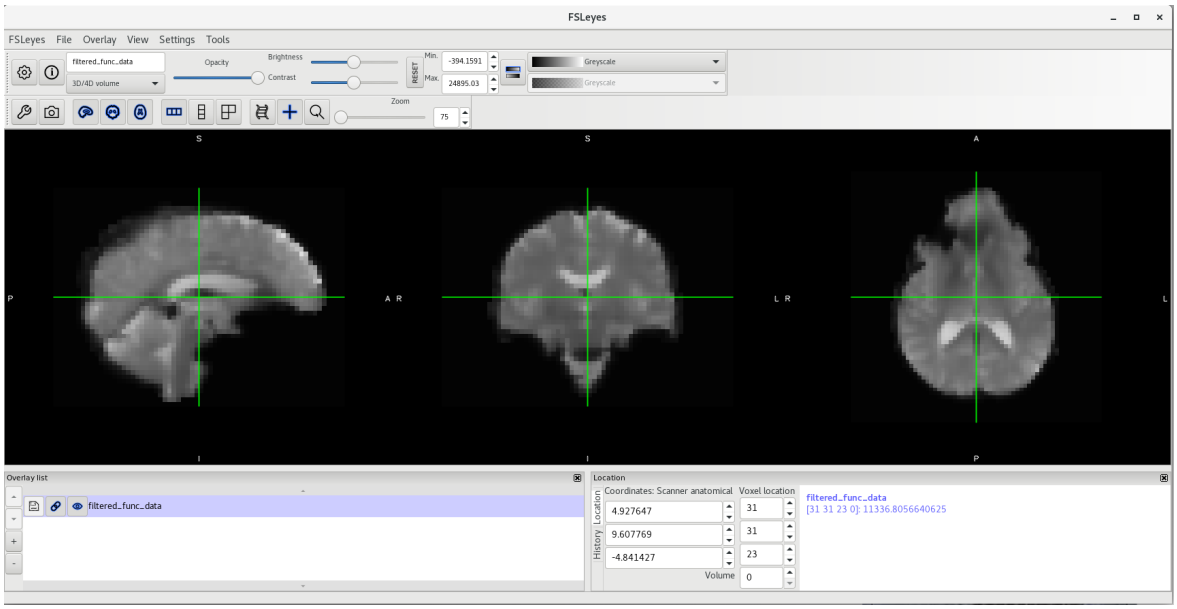




EK-3. (devam) Veri ön işlemeden kullanılan FSL FEAT uygulamasında kullanılan parametreler ve uygulamadan ekran görüntüleri



EK-4. FSL Eyes ile ön işlemeden geçirilmiş verilerin görüntülenmesi ve uygulamadan ekran görüntüsü



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler



Soyadı, Adı : CANTEMİR, Zeynep

Uyruğu : T.C.

Doğum tarihi ve yeri : 12.10.1991, Çorum

Medeni hali : Bekar

e-mail : zynpc91@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi / Bilgisayar Mühendisliği	Devam ediyor
Lisans	Erciyes Üniversitesi / Bilgisayar Mühendisliği	2013
Lise	Mehmet Emin Resulzade Anadolu Lisesi	2009

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2016-Halen	Hazine ve Maliye Bakanlığı	Uzman Yardımcısı
2013-2016	Türkiye İstatistik Kurumu	Uzman Yardımcısı

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Cantemir, Z. ve Karacan, H. (2019, Mayıs). *Derin Öğrenme Teknikleri Kullanılarak Alzheimer Hastalığı Teşhisi*. MAS European International Congress on Mathematics-Engineering-Natural & Medical Sciences-V, Erzurum, Türkiye.

Hobiler

Gezi, tenis, yüzmek.



GAZİ GELECEKTİR..