

**Atf İçin:** Çelebi, S. B. ve Emiroğlu, B. G. (2023). Alzheimer Teşhisi için Derin Öğrenme Tabanlı Morfometrik Analiz. *İğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 13(3), 1454-1467.

**To Cite:** Çelebi, S. B. & Emiroğlu, B. G. (2023). Deep Learning Based Morphometric Analysis for Alzheimer's Diagnosis. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 13(3), 1454-1467.

## Alzheimer Teşhisi için Derin Öğrenme Tabanlı Morfometrik Analiz

Selahattin Barış ÇELEBİ\*, Bülent Gürsel EMİROĞLU

### **Öne Çıkanlar:**

- Morfometrik istatistiksel analiz yapılmıştır
- Tensor tabanlı morfometri görüntüleri kullanılmıştır
- CNN tabanlı Alzheimer hastalığı teşhis edilmiştir

### **Anahtar Kelimeler:**

- Tensor tabanlı morfometri
- Alzheimer
- Derin Öğrenme
- Veri artırımı

### **Highlights:**

- Morphometric statistical analysis was examined
- Tensor-based morphology images were used
- Diagnosed with Alzheimer's disease based on CNN

### **Keywords:**

- Tensor-based morphology
- Alzheimer
- Deep Learning
- Data augmentation

### **ÖZET:**

Alzheimer, dünyadaki en yaygın bunama türüdür ve şu an için kullanılan tedavi yöntemleri sadece hastalığın ilerleyişini önleme amacına yöneliktir. Beyin dokusu hacmi Alzheimer hastalığı (AD) nedeniyle değişir. Tensor tabanlı morfometri (TBM) yardımıyla, hastalığın beyin dokularında neden olduğu değişiklikler izlenebilir. Bu çalışmada AD hastaları ve Bilişsel Normal(ler) (CN'ler) grubu denekleri arasında ayırım yapmak için etkili bir yöntem geliştirmek amaçlanmıştır. TBM veya küçük yerel hacim farklılıkları, sınıflandırma özelliği olarak benimsenmiştir. AD/CN sınıfına ait 3D TBM morfometrik görüntülerinden hipokampus ve temporal lobu kapsayan 5 piksel aralıklı ekseyel beyin görüntü dilimleri 2D olarak kaydedildi. Daha sonra her bir klinik gruptan (AD; CN) elde edilen veri setinin %60'ı eğitim, %20'si validasyon ve %20'si test veri setleri olarak ayrıldı (Eğitim: 480; doğrulama: 120; test: 120). Model validasyon (%92.5) ve test (%89) doğruluk değerleri ile AD/CN tahmini gerçekleştirdi. Sonuçlar, Derin öğrenme ile hipokampus ve temporal lobu kapsayan dilimlerden elde edilen TBM'nin AD'nin tanısında yüksek doğrulukla uygulanabileceğini göstermektedir.

### **Deep Learning Based Morphometric Analysis for Alzheimer's Diagnosis**

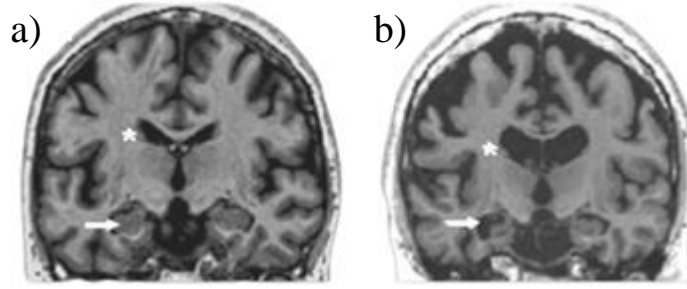
### **ABSTRACT:**

Alzheimer's disease is the most common type of dementia in the world, and the treatment methods currently used are aimed only at preventing the progression of the disease. Brain tissue volume changes due to Alzheimer's disease (AD). With the help of tensor-based morphometry (TBM), changes in brain tissues caused by the disease can be monitored. This study aimed to develop an effective method to differentiate between AD patients and the Cognitive Normal (CN) group subjects. TBM, or small local volume differences, are adopted as classification features. Axial brain image slices with 5-pixel intervals covering the hippocampus and temporal lobe from 3D TBM morphometric images belonging to the AD/CN class were recorded in 2D. Then, 60% of the dataset obtained from each clinical group (AD; CN) was allocated as training, 20% as validation, and 20% as test datasets (training: 480; validation: 120; testing: 120). The model performed AD/CN estimation with validation (92.5%) and testing (89%) accuracy values. The results show that TBM obtained from slices covering the hippocampus and temporal lobe with deep learning can be applied with high accuracy in the diagnosis of AD.

## GİRİŞ

Alzheimer, yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan nörolojik bir demans türüdür. Hafıza kaybı, konuşma eksikliği/düşüşü, kavramsal karışıklık, oryantasyon problemi, kişilik değişikliği ve öğrenme/algı güçlükleri gibi semptomlar bu hastalığın en belirgin işaretlerindedir. Alzheimer'ın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik faktörler, yaşlanma, beyin dokusu yapısı ve yaşam tarzının hastalıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tanı, fiziksel, nörolojik ve psikolojik muayeneler, beyin görüntüleme sonuçları ve hafıza testleri gibi yöntemlerle gerçekleştirilir (Zhang ve Shi, 2013). Ayrıca, bilişsel bozuklukları değerlendirmek için nöropsikolojik testler de kullanılabilir. Tedavi erken teşhisle daha etkilidir. İlaçlar, psikososyal tedaviler ve hizmetler gibi yöntemlere dayanır. Ancak, Alzheimer tamamen tedavi edilemez ve tedavi sadece semptomların yavaşlatılması için yapılır (Farina ark., 2017).

Alzheimer hastalığı, hekimin tecrübesi ve ciddi uzmanlık bilgisi birikimi ile teşhis edilebilen bir hastalıktır. Beyindeki normal yaşlanma sürecine veya farklı demans türlerine bağlı olarak gelişen doku değişiklikleri, hastalığın teşhisini zorlaştırabilir ve yanlış tanıya yol açabilir. Hastalığın erken aşamalarında doğru teşhisi, radyologların deneyimine bağlıdır. Alzheimer hastalığı, serebral kortekste ve bazı subkortikal bölgelerdeki nöron ve sinaps kaybına neden olan bir hastalıktır (Arnsten ve ark., 2021). Bu hastalık sürecinde beyin dokularında açıkça görülebilen farklılıklar meydana gelir. Şekil 1 bilişsel normal (CN) ve Alzheimer hastası (AD) bireylerin beyin MR görüntülerini göstermektedir. Şekil 1b'de beyaz ok ile gösterilen hipokampus dokusunda atrofi, yıldız ile gösterilen ventrikül dokusunda ise büyüme meydana geldiği şekil 1a'ya kıyasla görülmektedir.



Şekil 1. MR görüntüleri a) CN, b) AD (Wu ve ark., 2011)

Morfometrik ölçümler, hesaplamalı nöroanatomi alanında, bir hastalığın etkilerini veya yaşlanmaya bağlı beyinde meydana gelen değişiklikleri tespit etmek ve popülasyonlar arasındaki beyin anatomisindeki farklılıkları incelemek için kullanılan yaygın bir yöntemdir (Koikkalainen ve ark., 2011). Bununla birlikte bir hasta için tanı koyma ve hastalık karakterizasyonu tespiti morfometrik yöntemlerin karar desteği olarak kullanılmasıyla mümkündür.

Beyin anatomisindeki farklılıkları analiz etmek için birçok morfometrik yöntem mevcuttur. Bunlar arasında en yaygın olarak bilinen voksel tabanlı morfometri (VBM), gri maddenin yoğunluğunu veya konsantrasyonunu yerel olarak ölçerek hesaplanır (Ashburner ve Friston, 2000). Diğer morfometrik yöntemler, beyin şeklindeki farklılıkları karakterize eden birbirine benzer ölçüm teknikleri kullanır. Deformasyon tabanlı morfometri (DBM) ve tensör tabanlı morfometri (TBM) gibi yöntemlerde, görüntüler ortak bir referans uzayına kaydedilir ve deformasyon alanlarının parametreleri veya bunlardan türetilen ölçümler kullanılarak analiz yapılır (Brambati ve ark., 2007). Diğer bir morfometrik yöntem, yüzey taban morfometridir (SBM). Bu yöntem, beyin kabuğunun yüzey özelliklerini analiz için kullanılmaktadır. Beyin kabuğu, küre şeklinde bir model ile modellenebilir ve bu modeldeki özellikler (kalınlık, kıvrım derinliği, yüzey alanı) istatistiksel olarak ölçülebilir. SBM, özellikle AD gibi kortikal kayıpların meydana geldiği durumlarda kullanışlıdır (Lai ve ark., 2020).

Bilgisayar destekli tanı (BDT), hastalıkların teşhisinde yıllar içinde önemli gelişmeler kaydetmiştir (Çalışkan ve Çevik, 2018; Çınarer ve ark., 2020). Gelişmiş görüntüleme teknikleri (Aslan ve Çelebi, 2022), daha performanslı görüntü işleme araçları (Çalışkan ve ark., 2022), iyileştirilmiş makine öğrenimi teorileri ve son olarak derin öğrenme mimarisinin ortaya çıkışı bunu mümkün kıldı (Karaman ve ark., 2021; Pacal, 2022). Tıbbi görüntü işleme ve analizinde otomatik hastalık tespiti, hastalık kategorisi sınıflandırması, hastalık ilerlemesinin izlenmesi popüler araştırma konularıdır (Pacal ve Karaboga, 2021; Othman ve Aydın, 2022; Erkan, 2022). Tıbbi görüntüleri kullanan hastalık tespiti ve hastalık sınıflandırma problemlerine yönelik geleneksel yaklaşımlar, çeşitli özellik çıkarma ve sınıflandırma algoritmalarını benimsemiştir. Algoritmalar için en uygun öznelik kombinasyonunu ve başarılı sınıflandırıcıyı bulmak zorlu bir görev olarak kabul edilir. Bu kombinasyonun seçimi genellikle buluşsal/kestirim yöntemlerine dayanır. Derin öğrenme modeli, yani evrimsel sinir ağının (CNN) kullanılması öznelik kombinasyonu sorunu giderebilmektedir. Bir CNN mimarisi, bir öznelik çıkarıcı ve bir sınıflandırıcıdan oluşan blok yapısıdır (Aslan ve Çelebi, 2022; Othman ve Aydın, 2022). Günümüzde, CNN modelleri ile BDT sistemlerinin kullanılması popüler bir araştırma alanıdır (Çınarer ve Emiroglu, 2019). Bunun en büyük nedeni CNN tabanlı BDT uygulamalarının oldukça başarılı ve dikkate değer sonuçlar elde etmesidir (Yaman ve Tuncer, 2022).

Çeşitli görüntü sınıflandırıcı metotlar, farklı nörogörüntüleme verilerini kullanarak denekleri normal yaşlanma ve Alzheimer hastalığı olarak ayırma amacıyla kullanılmaktadır. Yapılan son çalışmalarda beyin dokusunda meydana gelen hacimsel değişikliklerin Alzheimer'dan mı yoksa normal yaşlanmadan dolayı mı oluşup oluşmadığını CNN tabanlı uygulamalar ile başarı ile tespit edilebileceğini göstermiştir (Gao ve Lima, 2022). İkili bir sınıflandırma (CN/AD: %100) işlemini gerçekleştirmek için ADNI veri tabanından 102 deneğin MR, FDG-PET ve PIB PET verilerini kullandılar (Kumari ve ark., 2022). Genel olarak, geleneksel makine öğrenmesi yöntemlerinden birisi olan destek vektör makinaları (SVM) tabanlı sınıflandırıcılar diğer birçok makina öğrenmesi modellerine kıyasla daha yüksek doğruluk ile sınıflandırma başarısı elde ederler (Abdullah ve Abdulazeez, 2021). Bu nedenle SVM tabanlı yöntemler, görüntü sınıflandırma problemlerini çözmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir başka çalışmada MR beyin görüntülerini kullanarak CN ve AD hastalarını SVM tabanlı bir sınıflandırıcı ile modelleyerek teşhis etmişlerdir. Çalışma sonucunda %90.0 doğruluk; %91,8 duyarlılık ve %87.8 özgüllük elde ettiler (Klöppel ve ark., 2008). Başka bir yöntemde ise fiber-yol modelleme ile görüntü özelliklerini çıkarmışlardır. AD'yi CN'den ayırt etmek için SVM tabanlı model ile ağlarını eğitmişlerdir. %86.2'lik bir doğruluk, %88,0'lik bir hassasiyet ve %89,2'lik bir özgüllük elde ettiler (Nir ve ark., 2015).

YSA'lar, kural tabanlı programlama kullanılarak çözülmesi zor olan karmaşık görevleri çözmek için geliştirilmiş bir sığ ağ makinesi yöntemidir (Birecikli ve ark, 2020). Yapılan bir çalışmada AD/CN sınıflandırması için modellerinde ilk olarak, MR verilerinden hacimsel ve şekil özelliklerini çıkardılar. Daha sonra, öznelik uzayının boyutlarını azaltmak için ilke bileşen analizinden (PCA) yararlandılar. Son olarak, AD sınıflandırması için bir geri yayımlı yapay sinir ağı kullandılar. 88.27% sınıflandırma başarısı elde ettiler (Yang ve ark., 2010). Ayrıca benzer bir çalışmada AD /CN sınıflandırılması için bir YSA modeli önerdiler. Sınıflandırma için, 80 deneğe ait beyin omurilik sıvısından alınan biyobelirteçleri kullandılar. %95.5 duyarlılık ve %91.43 özgüllük oranları elde ettiler (Aljović ve ark., 2016).

Sığ ağlara yeni katmanların eklenmesi ile oluşturulan derin ağlar, ham görüntülerin tıbbi sınıflandırılması ve tespiti görevlerinde yüksek doğruluk ortaya koymaktadır (Litjens ve ark., 2017). CNN, özellikle görüntü tanıma ve sınıflandırma işlemlerinde çok etkili olduğu kanıtlanmış bir derin sinir ağı modelidir. Derin öğrenme mimarilerinin, sığ ağlara veya geleneksel makine öğrenme modellerine kıyasla daha iyi performans gösterdikleri literatürdeki çalışmalar ile gösterilmektedir (Ganaie ve ark., 2022). CNN, esas olarak görüntü işleme alanında kullanılan ve birkaç katmandan oluşan bir derin sinir

ağıdır. CNN tabanlı tıbbi görüntü işleme üzerine yoğun çalışmalar mevcuttur (Çetiner ve Çetiner, 2022; Manera ve ark., 2019). Bir başka çalışmada ADNI veri tabanından elde edilen 2182 görüntüyü sınıflandırmak için önceden eğitilmiş farklı CNN tabanlı mimariler denendi. Sonuçlara göre EfficientNetB3 mimarisi en yüksek doğruluğu elde etti (Savaş, 2022). Derin öğrenme, Alzaymır ve demans tanısı gibi beyin hastalıkları teşhisinde başarıyla uygulanmıştır (Altinkaya ve ark., 2020). Plasensia, Inception V3 ile en yaygın kullanılan DL modellerinden biri olan ResNet3D'yi karşılaştırdı. ADNI veri setinden 55-92 yaş aralığındaki 3175 T1 MR görüntü verisini girdi olarak kullandı. Görüntülerin %15'ini test ve diğer %15'ini doğrulama için ayırdı. Inception V3 modelinde ince ayar yapmanın modelin Alzheimer'ı teşhir etme performansını artırdığını ve 3D yerine 2D MR görüntülerinin kullanılmasının ise modelin başarı oranında çok fazla değişiklik yapmadığını gösterdi (Plasensia, 2019).

Derin öğrenme, Alzaymır ve demans tanısı gibi beyin hastalıkları teşhisinde başarıyla uygulanmıştır (Buvaneswari ve Gayathri, 2021). CNN gibi derin öğrenme yöntemleri son zamanlarda morfometrik analizde kullanılmaktadır (Ledig ve ark., 2018). CNN, AD tanısı için başarıyla kullanılan ve beyin görüntüleri üzerinde otomatik özellik çıkarımı yetisine sahip bir makine öğrenmesi yöntemidir (Hedayati ve ark., 2021). Yapılan bir çalışmada HerstonNet adlı mimaride geleneksel bilgi çıkarma prosedürlerine alternatif olarak 3D ResNet tabanlı bir sinir ağı regresyon modeli kullanarak beyin morfometrisi verilerinden önemli özellikleri çıkarıldı. İki farklı veri tabanından toplam 1893 katılımcının MR görüntülerini mimarilerinde kullandılar. HerstonNet, sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) açısından derin öğrenme tabanlı olmayan yaklaşımlarla karşılaştırıldığında, morfometrik özelliklerin tutarlılığını hacim için %6.09, kalınlık için %21.73 ve ortalama eğrilik için %43.15 artırdı (Cruz ve ark., 2021). Farklı makine öğrenmesi yöntemlerinin denendiği bir diğer çalışmada Ulusal Demans Araştırma Merkezi (NRCD) veri setini kullanarak VBM, hipokampal hacim (HV) ve kortikal ve subkortikal segmentli bölge teknikleri yardımıyla yapısal MR (sMR) görüntülerinden çıkarılan üç farklı özelliği birleştirdiler. Ardından K-en yakın komşu, SVM ve rastgele orman sınıflandırma metotları ile kıyasladılar. En yüksek doğruluk değerini SVM tabanlı sınıflandırma ile elde ettiler (Gupta ve ark., 2019). Bir başka çalışmada MR görüntülerden elde edilen VBM kullanarak AD'li hastalar ile CN kontrol grupları arasında ayırım yapmak için bir aşırı öğrenme makinesi (ELM) modeli geliştirdiler. SVM, Gaussian process regresyon (GPR) ve kısmi en küçük kareler (PLS) regresyon yöntemleri ile ELM modelini kıyasladılar. Çalışma sonucunda ELM yöntemi ile %96 doğruluk elde etti (Zhang ve ark., 2019).

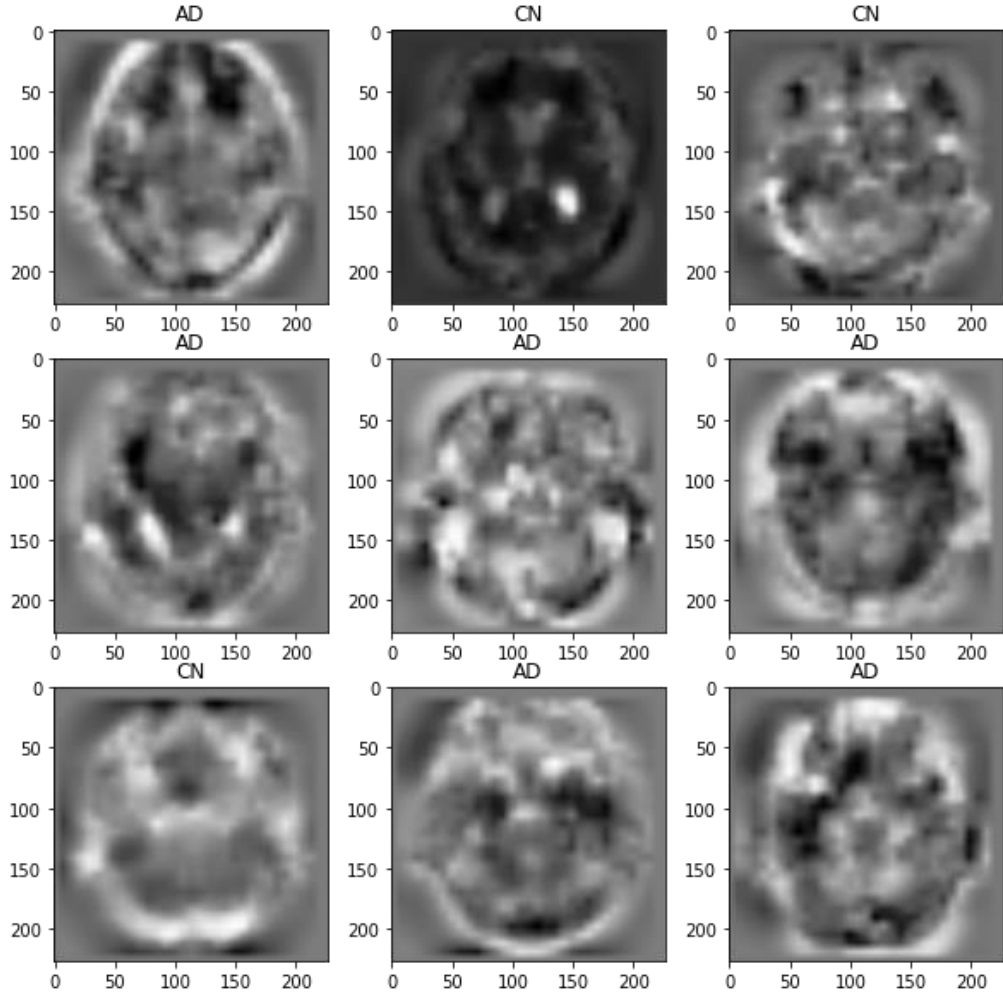
Bu çalışmada, DL tabanlı yöntemler ile TBM görüntü analizi yapılarak AD hastası ile CN sağlıklı bireyini ayırmak için etkili bir yöntem geliştirmek amaçlanmaktadır. Genellikle literatürde, doğrudan MR görüntüleri kullanılarak Alzheimer teşhisine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Ancak, bu çalışma morfolojik istatistiksel haritalar ve derin öğrenme tabanlı yöntemlerin birleştirilmesi ile, AD'ye ait örüntülerin başarılı bir şekilde tanınabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte hipokampus ve temporal lobu kapsayan aksenel dilimlerle eğitilen CNN tabanlı modelin performansını literatürde yapılan diğer çalışmalar ile kıyasladık. Makalenin 2. bölümde " Materyal ve Metot", 3. kısmında "Bulgular ve Tartışma", 4. bölümde "Sonuç" yer almaktadır.

## MATERYAL VE METOT

### Veri Kümesi

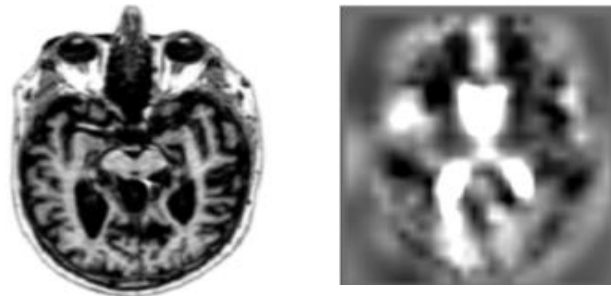
AD demans tanısı için birçok veri tabanı kümesi araştırmacılar tarafından kullanılmaktadır. ADNI veri tabanı, diğer veri tabanlarından farklı olarak, büyük miktarda tıbbi beyin görüntüsünü bilimsel araştırmalarda kullanılmak üzere açmıştır (Jack ve ark., 2015). Toplam 817 deneğe ait TBM görüntüsü nifti formatında online veri tabanında sunulmaktadır. Veri seti aksenel, sagittal ve koronal bölümlerin

çoklu görüntü dilimlerini içerir. Her dilim  $220 \times 220$  boyutundadır. Bu çalışmada sadece aksel görüntüler kullanılmıştır. Şekil 2’te modelin beslenmesinde kullanılan veri kümesine ait örnek TBM görüntüleri sunulmaktadır.



Şekil 2. Veri kümesine ait örnek görüntüler (AD: Alzheimer hastası; CN: Bilişsel sağlıklı)

Morfometrik görüntüler görsel incelemeden ziyade grup düzeyinde istatistiksel analiz değerlendirmeleri için kullanılmaktadır (Hua ve ark., 2013). Şekil 2’te gösterildiği üzere, TBM morfometrik görüntüleri MR görüntülerine kıyasla, bulanık ve gözle yorumlanması zordur. Bunun nedeni, TBM’nin şablon kullanarak her bir deneğin görüntüsüne ait yerel morfolojik farklılıkları sunmasıdır. Veri kümesindeki bir AD deneğine ait MR ve buna karşılık gelen TBM görüntüsü Şekil 3’te sunulmuştur.



Şekil 3. Bir deneğe ait: a) MR b) TBM görüntüsü

Çalışmada kullanılan veri kümesinde 28 AD hastası [ortalama yaş:  $75.0 \pm 5.0$  yıl, 16 erkek (E) / 12 kadın (K)]; ve 54 CN deneğine [ortalama yaş:  $74.4 \pm 5.5$  yıl, 30 (E)/24 (K)] ait görüntüler bulunmaktadır.

Modelin beslenmesi için kullanılan toplam 82 deneğe ait demografik özellikler Çizelge 1'de sunulmuştur. Çalışmada şakak loblarını ve hipokampusu kapsayan aksel dilimleri modelin eğitimi için kullanılmıştır. Ardından modelin performans değerleri analiz edilmiştir.

**Çizelge 1.** Veri kümesine ait demografik özellikler

Gruplar	CN	AD
Sayı	54	28
Cinsiyet (E/K)	30/24	16/12
Yaş (ort±Ss)	74.4±5.5 yıl	75.0±5.0 yıl

### Tensör Tabanlı Morfometri

İstatistiksel haritalama yöntemleri ile beyin dokusunda meydana gelen atrofiyi bölgesel olarak analiz etmek mümkündür. TBM istatistiksel haritalama yardımıyla görüntü analizidir. Nörogörüntüleme analizleri ve klinik deneyler için TBM objektif, güvenilir, yüksek verimli bir görüntüleme ölçüsüdür. TBM, görüntüleri ortak bir anatomik şablona göre “hizalayan” veya “çarpıtan” doğrusal olmayan deformasyon alanlarının gradyanlarından bölgesel yapısal farklılıklarını tanımlar (Hua ve ark., 2008). Her vokselde bir Jacobian determinanı değeri, yerel hacim fazlalığını veya açığını gösterir. Bir Jacobian matrisi kullanarak bir şablondaki  $(x_1; x_2; x_3)$  noktaları tek tek kaynak resimlerdeki  $(y_1; y_2; y_3)$  karşılık gelen konumlarla eşleyen deformasyon alanlarını kullanarak beyin grupları arasındaki yerel hacim farklılıklarını belirlemeyi amaçlar. Yerel hacim farklılıkları, deformasyona dahil olan yerel gerilim, kayma ve dönme hakkında bilgi içerir. Bir Jacobian matrisi Eşitlik 1.' ile hesaplanır.

$$J = \begin{bmatrix} \partial y_1 / \partial x_1 & \partial y_1 / \partial x_2 & \partial y_1 / \partial x_3 \\ \partial y_2 / \partial x_1 & \partial y_2 / \partial x_2 & \partial y_2 / \partial x_3 \\ \partial y_3 / \partial x_1 & \partial y_3 / \partial x_2 & \partial y_3 / \partial x_3 \end{bmatrix} \quad (1)$$

3D TBM görüntüleri yerel bilgisayarımıza indirildikten sonra med2image yazılımı yardımıyla 3D nifti görüntülerinden 2D png görüntüleri elde edilmiştir (Pienaar, 2019). Bu işlemde 82 deneğin her bir 3D görüntüsünden hipokampus ve temporal lobu kapsayan 5 piksel aralıklarla görüntü dilimleri alınmıştır. İşlem sonunda her bir denekten elde edilen on iki adet 2D aksel beyin dilimi modellerin beslenmesinde kullanılmıştır. Daha sonra her bir klinik grup (AD; CN) için elde edilen veri setinin %60'ı eğitim, %20'si validasyon ve %20'si test veri setleri olarak ayrıldı (eğitim: 480; doğrulama: 120; test: 120).

### Derin Öğrenme

Derin öğrenme, birbirine bağlı yapay nöronların birden çok katmanından oluşur ve insan sinir ağlarından ilham almıştır. Nöron sayıları ne kadar yüksekse, ağ insan beynine o kadar benzer ve o kadar "derin" olur. Derin öğrenmeye dayalı metodolojiler, çeviri prosedürleri, metin yazma hizmetleri, endüstriyel robotlar, otonom sürüş sistemleri, sağlık hizmetleri, pazarlama ve satış dahil olmak üzere çeşitli sektörlerde yaygın olarak kullanılmaktadır (Karaman ve ark., 2023).

### CNN Mimarisi

CNN'ler, otomatik özellik çıkarımları sayesinde derin öğrenme mimarisinde popüler olarak kullanılmaktadır. CNN tabanlı bir mimari olan AlexNet 2012 yılında ImageNet yarışmasında gösterdiği başarıdan dolayı özellikle görüntü sınıflandırma çalışmalarında tercih edilmektedir (Krizhevsky ve ark., 2012). Çalışmada sadece hipokampus ve temporal lobu kapsayan 5 piksel aralıklı aksiyal görüntüler dilimlenerek, denek başına on iki görüntü elde edilmiştir. Hipokampus ve temporal lob AD'den en çok etkilenen bölgeler olduğu için ilgi alanları olarak seçilmiştir (Alsop ve ark., 2008). Eğitim sonunda bu görüntülerle beslenen AlexNet ağı %90'ın üzerinde başarı elde etmiştir. Önerilen yöntemde, beyin TBM görüntülerinden özellikleri çıkarmak için CNN kullanılmaktadır. CNN modeli, Çizelge 2'de mimari

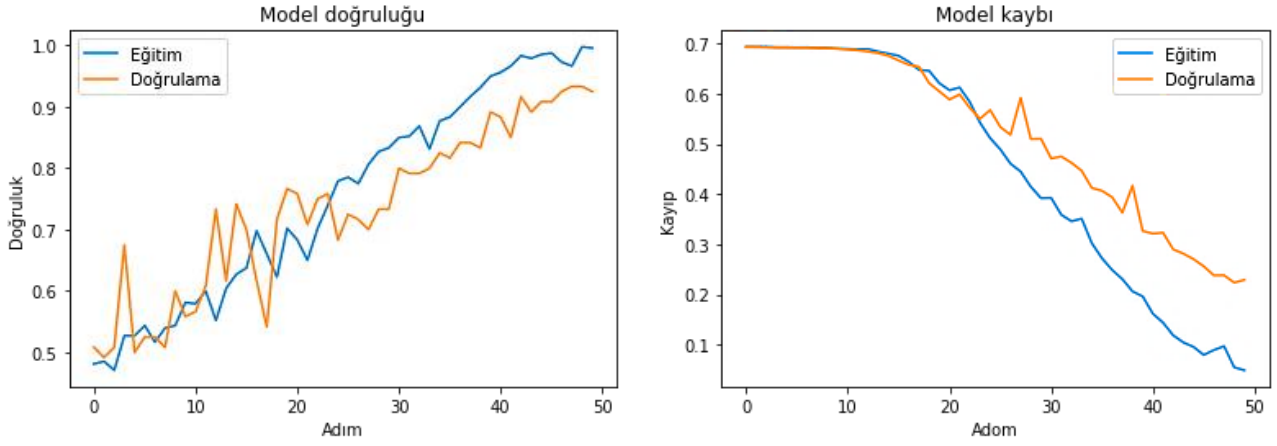
parametreleri sunulan beş “evrişim (Conv)” ve üç tane “fully connected” katmanından meydana gelmektedir. Linear olmayan bir fonksiyon olan Rectified Linear Unit(ReLU) aktivasyon fonksiyonu evrişim aşamalarında kullanılmaktadır. Son katmanda aşırı öğrenmeyi önlemek için 0.5 oranında dropout işlemi yapılmıştır. Son olarak softmax aktivasyon fonksiyonu ile model sınıflandırma işlemi tamamlanmaktadır.

**Çizelge 2.** Modelde kullanılan CNN mimarisinin ayrıntıları

Katman	Çıkış şekli	Parametre
conv2d	55x55x96	34944
batch_normalization	55x55x96	384
max_pooling2d	27x27x96	0
conv2d_1	27x27x256	614656
batch_normalization_1	27x27x256	1024
max_pooling2d_1	13x13x256	0
conv2d_2	13x13x384	885120
batch_normalization_2	13x13x384	1536
conv2d_3	13x13x384	1327488
batch_normalization_3	13x13x384	1536
conv2d_4	13x13x256	884992
batch_normalization_4	13x13x256	1024
max_pooling2d_2	6x6x256	0
flatten	9216	0
dense	4096	37752832
dropout	4096	0
dense_1	10	40970
<b>Total Parameter</b>		<b>41.546.506</b>

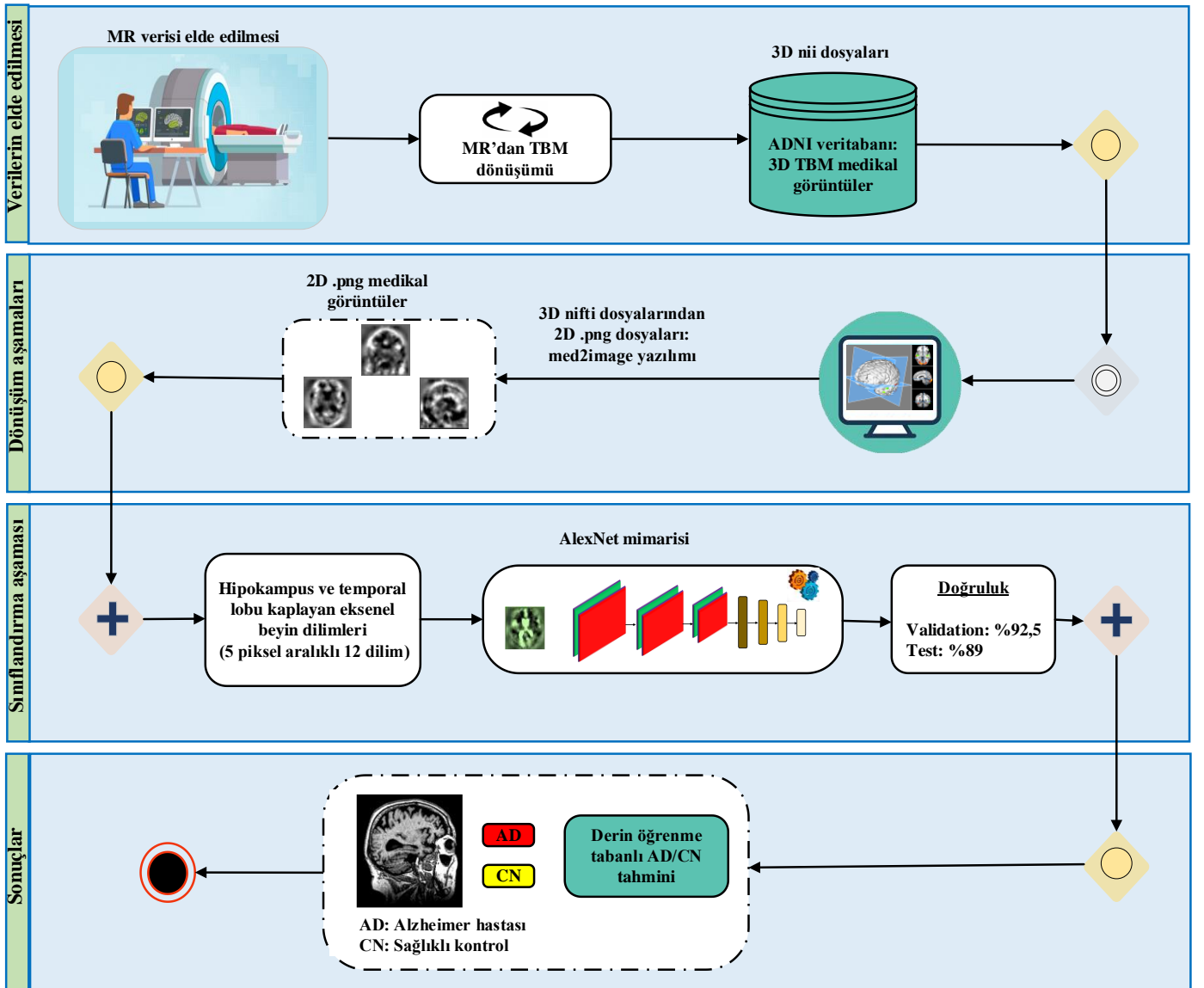
## BULGULAR VE TARTIŞMA

3D TBM medikal görüntülerden 220x220 piksel boyutlarında 2D medikal görüntüler elde edilmiştir. AlexNet mimarisi için görüntü giriş boyutu 227x227'dir. Bu nedenle, dilimler 227 x 227 piksellik boyutlara çevrilmiştir. Aşırı öğrenme sorununu önlemek ve model performansı iyileştirmek için veri setimiz yapay olarak genişletilmiştir. Veri artırma için eğitim esnasında rasgele görüntüler üzerinde: 30 derece döndürme; %10 zoom; yatay düzlemde %10 yana kaydırma; dikey olarak %10 yukarı kaydırma; yatay olarak rasgele çevirme işlemleri uygulanmıştır. Modelin, öğrenme oranı Adaptif Moment Tahmini (Adam optimizer) ile optimize edilmiştir. Öğrenme oranı başlangıç parametresi 1e-5 olarak ayarlanmıştır. Model 200 epoch eğitim için ayarlanmıştır. Bununla birlikte “validation loss” değeri eğitim esnasında erken durdurma için kurulmuştur. Model 47. adımda optimum değere ulaşmıştır. İkili bir sınıflandırma yapıldığından etiketleme sonucunda “binary\_crossentropy” kayıp değeri ve “binary\_accuracy” doğruluk fonksiyonları kullanılmıştır. Modeli besleyen veri setleri dengeli olduğundan accuracy sonucu modelin başarısını göstermektedir. Eğitim sonucunda model doğruluğu (eğitim: 99.58; validasyon: 92.5) model kaybı (eğitim: 0,04; validasyon: 0.22) olarak bulunmuştur. Grafiklerin paternleri incelendiğinde herhangi bir aşırı öğrenme belirtisi göstermemektedir. Test seti üzerinde model test edildiğinde ise %89 doğrulukla başarılı bir AD/CN tahmini yapmıştır (Şekil 4).



Şekil 4. Eksenel dilimlerle eğitilen modelin: a) doğruluk b) kayıp grafiği

Daha sonra eğitilen modelin test veri setindeki doğruluk, kesinlik, duyarlılık ve F1-Score değerleri ölçülmüştür. Böylelikle modelin başarısı diğer parametreler içinde incelenmiştir.



Şekil 5. DL tabanlı TBM analizi ile AD teşhisi akış şeması



Çalışma, Google Colab ortamında, Python tensorflow kütüphanesi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Model sonuçları incelendiğinde, yöntemin hipokampus ve temporal lob bölgeleri etrafındaki yerel morfolojik atrofi paternlerini algılamış olduğu ve AD'yi başarıyla tahmin edebildiği görülmektedir. Bir sınıflandırma işlemi sonucu performansı, bir karışıklık matrisi ile gösterilebilir. Bir karışıklık matrisi tahmin edilen ve gerçek değerlere ait dört farklı kombinasyonunu içeren bir tablodur: doğru pozitif (DP), doğru negatif (DN), yanlış pozitif (YP) ve yanlış negatif (YN). Dolayısıyla, doğruluk (Do-Eşitlik 2.), f-skoru (F-skor Eşitlik 3.), kesinlik (Ke-Eşitlik 4.), ve duyarlılık (Du-Eşitlik 5.) olarak hesaplanabilir (Krstinić ve ark., 2020):

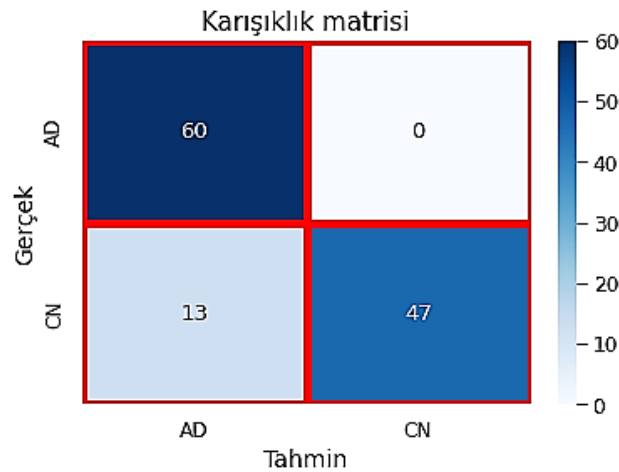
$$Do = \frac{DP + DN}{DP + DN + YP + YN} \quad (2)$$

$$F - skor = \frac{2 * Ke * Du}{Ke + Du} \quad (3)$$

$$Ke = \frac{DP}{DP + YP} \quad (4)$$

$$Du = \frac{DP}{DP + YN} \quad (5)$$

Modelin performansı, gerçek değerleri önceden bilinen tahmini verilere dayalı olarak bir karışıklık matrisi ile ölçülebilir. Matriste, tahmin edilen bir sınıfa ait örnekler sütunlarda temsil edilirken, gerçek bir sınıfa ait örnekler satırlarda gösterilir. Matrisin köşegeni, aynı sınıfa ait kaç adet örneğin doğru sınıflandırıldığını, kalan kareler ise iki sınıfa ait kaç adet örneğin yanlış sınıflandırıldığını gösterir. Şekil 5'te modelin test verisinden elde edilen karışıklık matrisi gösterilmektedir.



Şekil 5. Modelden elde edilen karışıklık matrisi

Çizelge 3. Modelin test verilerine ait kesinlik, duyarlılık ve F1 skoru değerleri

	Doğruluk	Kesinlik	Duyarlılık	F1-score
AD	0.89	0.82	1	0.9
CN	0.89	1	0.78	0.88

Modelin test verileri için elde edilen kesinlik, duyarlılık, F1-skor değerleri Çizelge 3'te gösterilmektedir.

Değerler incelendiğinde modelin, AD hastalarının hepsini tam olarak doğru tahmin edebildiği görülmektedir. Oysaki modelin CN grubundaki deneklerde yanlış tahminlerde bulunduğu görülmektedir. Veri seti eşit dağıldığı için validasyon (%92.5) ve test (%89) sonuçlarından elde edilen

doğruluk değerleri modelin performansını gösteren metrikler olarak kabul edilebilir. Bu değerler modelin sadece eğitim ve doğrulama verilerinde değil, test verilerinde de yüksek başarı elde ettiğini göstermektedir. (Chen ve ark., 2020), AlexNet, VGGNET, GoogleNet, ResNet ve LeNet ile 3D görüntüler üzerinde VBM analizine dayalı bir yaklaşım kullandı. T1 ağırlıklı manyetizasyon kullanılarak 1,5 ve 3 Tesla tarayıcılarla taranan MR'lardan oluşan veri kümesindeki deneysel çalışmalarında her ikisinde de en başarılı sonuçları AlexNet ve GoogleNet mimarilerinden elde etmişlerdir. Bu nedenle, bu çalışmada kullanılan AlexNet mimarisinden elde edilen yüksek doğruluk oranı, morfoloji tabanlı sınıflandırma işlemlerinde bu mimarinin kullanılabileceğini gösteren önceki bulguyu desteklemektedir. (Chen ve ark., 2020) tarafından yapılan VBM tabanlı çalışmadaki model (%96.22), mevcut çalışmadakinden (%92.5) yaklaşık dört puan daha iyi bir oran elde etse de, TBM tabanlı analizlerin VBM tabanlı analizler kadar başarılı olabileceğini göstermektedir. Ayrıca VBM analizine dayalı SVM tabanlı sınıflandırıcının performansı (%88 doğruluk), bu çalışmada kullanılan DL tabanlı morfolojik analize kıyasla düşük kalmıştır (Farouk ve ark., 2018). Derin öğrenme tabanlı yöntem, geleneksel makine öğrenmesi yöntemlerine kıyasla daha başarılı sonuçlar vermiştir.

## SONUÇ

Bu çalışmada, CNN tabanlı yöntemler kullanılarak AD tanısı, tensör tabanlı morfometri ile ölçülebilir yerel morfolojik değişiklikler yardımıyla tahmin edildi. Literatür ile uyumlu olarak, en ciddi yerel atrofiye maruz kalan beyin bölgeleri (yani, hipokampus ve temporal loblar) ilgi olanı olarak seçilerek CNN algoritmasını beslemek için kullanıldı. Çalışma sonucunda TBM'nin beyinde tümörler gibi oldukça küçük bir bölgeyle ilişkili hastalıkları veya anormallikleri teşhis etmek için uygun olduğunu ayrıca DL tabanlı yöntemlerin TBM analizinin, geleneksel makine öğrenimi tabanlı yöntemlere kıyasla daha doğru sonuçlar verdiğini göstermektedir.

## TEŞEKKÜR

Bu proje için veri toplama ve paylaşımı Alzheimer Hastalığı Nörogörüntüleme Girişimi (ADNI) (Ulusal Sağlık Enstitüleri Hibe U01 AG024904) ve DOD ADNI (Savunma Bakanlığı ödül numarası W81XWH-12-2-0012) tarafından finanse edilmiştir. ADNI, Ulusal Yaşlanma Enstitüsü, Ulusal Biyomedikal Görüntüleme ve Biyomühendislik Enstitüsü tarafından ve aşağıdakilerin cömert katkılarıyla finanse edilmektedir: AbbVie, Alzheimer's Association; Alzheimer's Drug Discovery Foundation; Araclon Biotech; BioClinica, Inc; Biogen; Bristol-Myers Squibb Company; CereSpir, Inc; Cogstate; Eisai Inc; Elan Pharmaceuticals, Inc; Eli Lilly and Company; EuroImmun; F. Hoffmann-La Roche Ltd ve bağlı şirketi Genentech, Inc; Fujirebio; GE Healthcare; IXICO Ltd; Janssen Alzheimer Immunotherapy Research & Development, LLC; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC; Lumosity; Lundbeck; Merck & Co, Inc; Meso Scale Diagnostics, LLC; NeuroRx Research; Neurotrack Technologies; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Pfizer Inc; Piramal Imaging; Servier; Takeda Pharmaceutical Company; ve Transition Therapeutics. Kanada Sağlık Araştırma Enstitüleri Kanada'daki ADNI klinik sahalarını desteklemek için fon sağlamaktadır. Özel sektör katkıları Ulusal Sağlık Enstitüleri Vakfı ([www.fnih.org](http://www.fnih.org)) tarafından kolaylaştırılmaktadır. Hibe alan kuruluş Kuzey Kaliforniya Araştırma ve Eğitim Enstitüsü'dür ve çalışma Güney Kaliforniya Üniversitesi'ndeki Alzheimer Terapötik Araştırma Enstitüsü tarafından koordine edilmektedir. ADNI verileri Güney Kaliforniya Üniversitesi Nöro Görüntüleme Laboratuvarı tarafından dağıtılmaktadır.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

**Yazar Katkısı**

Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan eder.

**KAYNAKLAR**

- Aljović, A., Badnjević, A., & Gurbeta, L. (2016). Artificial neural networks in the discrimination of Alzheimer's disease using biomarkers data. *2016 5th Mediterranean Conference on Embedded Computing, MECO 2016 - Including ECyPS 2016, BIOENG.MED 2016, MECO: Student Challenge 2016*, 286–289. Retrieved from <https://doi.org/10.1109/MECO.2016.7525762>
- Alsop, D. C., Casement, M., De Bazelaire, C., Fong, T., & Press, D. Z. (2008). Hippocampal hyperperfusion in Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 42(4), 1267–1274. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2008.06.006>
- Altinkaya, E., Polat, K., Barakli, B., & Author, C. (2020). Detection of Alzheimer's Disease and Dementia States Based on Deep Learning from MRI Images: A Comprehensive Review. *Journal of the Institute of Electronics and Computer*, 1(1), 39–53. Retrieved 31 March 2023 from <https://doi.org/10.33969/JIEC.2019.11005>
- Arnsten, A. F. T., Datta, D., Del Tredici, K., & Braak, H. (2021). Hypothesis: Tau pathology is an initiating factor in sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 17(1). Retrieved from <https://doi.org/10.1002/alz.12192>
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry - The methods. *NeuroImage*, 11(6 I). Retrieved from <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
- Aslan, A., & Çelebi, S. B. (2022). Real Time Deep Learning Based Age and Gender Detection For Advertising and Marketing. In H. İş & İ. Demir (Eds.), *Uluslararası Bilişim Kongresi (IIC 2022): bildiriler kitabı* (pp. 10–16). Batman: <https://hdl.handle.net/20.500.12402/4205>.
- Birecikli, B., Karaman, Ö. A., Çelebi, S. B., & Turgut, A. (2020). Failure load prediction of adhesively bonded GFRP composite joints using artificial neural networks. *Journal of Mechanical Science and Technology*, 34(11), 4631–4640. Retrieved 31 March 2023 from <https://doi.org/10.1007/s12206-020-1021-7>
- Brambati, S. M., Renda, N. C., Rankin, K. P., Rosen, H. J., Seeley, W. W., Ashburner, J., ... Gorno-Tempini, M. L. (2007). A tensor based morphometry study of longitudinal gray matter contraction in FTD. *NeuroImage*, 35(3). Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.01.028>
- Buvaswari, P. R., & Gayathri, R. (2021). Deep Learning-Based Segmentation in Classification of Alzheimer's Disease. *Arabian Journal for Science and Engineering*, 46(6), 5373–5383. Retrieved 31 March 2023 from <https://doi.org/10.1007/S13369-020-05193-Z/TABLES/5>
- Jack Jr, C. R., Barnes, J., Bernstein, M. A., Borowski, B. J., Brewer, J., Clegg, S., ... & Weiner, M. (2015). Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease neuroimaging initiative 2. *Alzheimer's & Dementia*, 11(7), 740-756.
- Çalışkan, A., & Çevik, U. (2018). An efficient noisy pixels detection model for CT images using extreme learning machines. *Tehnicki Vjesnik*, 25(3). Retrieved from <https://doi.org/10.17559/TV-20171220221947>
- Çalışkan, A., Demirhan, S., & Tekin, R. (2022). Comparison of different machine learning methods for estimating compressive strength of mortars. *Construction and Building Materials*, 335, 127490. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/J.CONBUILDMAT.2022.127490>
- Aslan, A., & Çelebi, S. B. (2022). Machine Learning Based Audio Classification. In H. İş & İ. Demir (Eds.), *Uluslararası Bilişim Kongresi (IIC 2022): bildiriler kitabı* (pp. 119–122). Batman: <https://hdl.handle.net/20.500.12402/4205>.

- Çetiner, H., & Çetiner, İ. (2022). Classification of Cataract Disease with a DenseNet201 Based Deep Learning Model. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 12(3), 1264–1276. Retrieved 1 April 2023 from <https://doi.org/10.21597/JIST.1098718>
- Chen, S., Zhang, J., Wei, X., & Zhang, Q. (2020). Alzheimer's Disease Classification Using Structural MRI Based on Convolutional Neural Networks. *ACM International Conference Proceeding Series*, 7–13. Retrieved 31 March 2023 from <https://doi.org/10.1145/3440054.3440056>
- Cinarer, G., & Emiroglu, B. G. (2019). Classification of Brain Tumors by Machine Learning Algorithms. In *3rd International Symposium on Multidisciplinary Studies and Innovative Technologies, ISMSIT 2019 - Proceedings*. Retrieved from <https://doi.org/10.1109/ISMSIT.2019.8932878>
- Çinarer, G., Gürsel, B., & Haşim, A. (2020). Prediction of glioma grades using deep learning with wavelet radiomic features. *Applied Sciences (Switzerland)*, 10(18). Retrieved from <https://doi.org/10.3390/APP10186296>
- Cruz, R. S., Lebrat, L., Bourgeat, P., Dore, V., Dowling, J., Frupp, J., ... Salvado, O. (2021). Going deeper with brain morphometry using neural networks. *Proceedings - International Symposium on Biomedical Imaging*, 2021-April, 711–715. Retrieved from <https://doi.org/10.1109/ISBI48211.2021.9434039>
- Erkan, E., & Arserim, M. A. (2022). Mobile Robot Application with Hierarchical Start Position DQN. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2022. Retrieved from <https://doi.org/10.1155/2022/4115767>
- Farina, Nicolas, David Llewellyn, Mokhtar Gad El Kareem Nasr Isaac, and Naji Tabet. (2017) "Vitamin E for Alzheimer's Dementia and Mild Cognitive Impairment." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*
- Farouk, Y., Rady, S., & Faheem, H. (2018). Statistical features and voxel-based morphometry for Alzheimer's disease classification. *2018 9th International Conference on Information and Communication Systems, ICICS 2018*, 2018-January, 133–138. Retrieved from <https://doi.org/10.1109/IACS.2018.8355455>
- Ganaie, M. A., Hu, M., Malik, A. K., Tanveer, M., & Suganthan, P. N. (2022). Ensemble deep learning: A review. *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, 115, 105151. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/J.ENGAPPAI.2022.105151>
- Gao, S., & Lima, D. (2022). A review of the application of deep learning in the detection of Alzheimer's disease. *International Journal of Cognitive Computing in Engineering*. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.ijcce.2021.12.002>
- Gupta, Y., Lee, K. H., Choi, K. Y., Lee, J. J., Kim, B. C., & Kwon, G. R. (2019). National Research Center for Dementia; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Early diagnosis of Alzheimer's disease using combined features from voxel-based morphometry and cortical, subcortical, and hippocampus regions of MRI T1 brain images. *PloS One*, 14, e0222446.
- Hedayati, R., Khedmati, M., & Taghipour-Gorjikolaie, M. (2021). Deep feature extraction method based on ensemble of convolutional auto encoders: Application to Alzheimer's disease diagnosis. *Biomedical Signal Processing and Control*, 66, 102397. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/J.BSPC.2020.102397>
- Hua, X., Hibar, D. P., Ching, C. R. K., Boyle, C. P., Rajagopalan, P., Gutman, B. A., ... Thompson, P. M. (2013). Unbiased tensor-based morphometry: Improved robustness and sample size estimates for Alzheimer's disease clinical trials. *NeuroImage*, 66, 648–661. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2012.10.086>
- Hua, X., Leow, A. D., Parikshak, N., Lee, S., Chiang, M. C., Toga, A. W., ... Thompson, P. M. (2008).

- Tensor-based morphometry as a neuroimaging biomarker for Alzheimer's disease: An MRI study of 676 AD, MCI, and normal subjects. *NeuroImage*, 43(3), 458–469. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2008.07.013>
- Karaman, Ö. A., Tanyıldızı Ağır, T., & Arsel, İ. (2021). Estimation of solar radiation using modern methods. *Alexandria Engineering Journal*, 60(2). Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.aej.2020.12.048>
- Karaman, A., Pacal, I., Basturk, A., Akay, B., Nalbantoglu, U., Coskun, S., Sahin, O., Karaboga, D. (2023). Robust real-time polyp detection system design based on YOLO algorithms by optimizing activation functions and hyper-parameters with artificial bee colony (ABC). *Expert Systems with Applications*, 221, 119741. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2023.119741>
- Klöppel, S., Stonnington, C. M., Chu, C., Draganski, B., Scahill, R. I., Rohrer, J. D., ... Frackowiak, R. S. J. (2008). Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease. *Brain*, 131(3). Retrieved from <https://doi.org/10.1093/brain/awm319>
- Koikkalainen, J., Lötjönen, J., Thurfjell, L., NeuroImage, D. R.-, & 2011, undefined. (n.d.). Multi-template tensor-based morphometry: application to analysis of Alzheimer's disease. *Elsevier*. Retrieved 31 March 2023 from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811911003053>
- Krstinić, D., Braović, M., Šerić, L., & Božić-Štulić, D. (2020). Multi-label Classifier Performance Evaluation with Confusion Matrix. Retrieved from <https://doi.org/10.5121/csit.2020.100801>
- Krizhevsky, A., Sutskever, I., & Hinton, G. E. (2017). Imagenet classification with deep convolutional neural networks. *Communications of the ACM*, 60(6), 84-90. <https://doi.org/10.1145/3065386>
- Kumari, R., Nigam, A., & Pushkar, S. (2022). An efficient combination of quadruple biomarkers in binary classification using ensemble machine learning technique for early onset of Alzheimer disease. *Neural Computing and Applications*, 34(14). Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s00521-022-07076-w>
- Lai, K. L., Niddam, D. M., Fuh, J. L., Chen, W. T., Wu, J. C., & Wang, S. J. (2020). Cortical morphological changes in chronic migraine in a Taiwanese cohort: Surface- and voxel-based analyses. *Cephalalgia*, 40(6). Retrieved from <https://doi.org/10.1177/0333102420920005>
- Ledig, C., Schuh, A., Guerrero, R., Heckemann, R. A., & Rueckert, D. (2018). Structural brain imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: biomarker analysis and shared morphometry database. *Scientific Reports 2018 8:1*, 8(1), 1–16. Retrieved 31 March 2023 from <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29295-9>
- Litjens, G., Kooi, T., Bejnordi, B. E., Setio, A. A. A., Ciompi, F., Ghafoorian, M., ... Sánchez, C. I. (2017). A survey on deep learning in medical image analysis. *Medical Image Analysis*. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.media.2017.07.005>
- Manera, A. L., Dadar, M., Collins, D. L., & Ducharme, S. (2019). Deformation based morphometry study of longitudinal MRI changes in behavioral variant frontotemporal dementia. *NeuroImage: Clinical*, 24. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102079>
- Mustafa Abdullah, D., & Mohsin Abdulazeez, A. (2021). Machine Learning Applications based on SVM Classification A Review. *Qubahan Academic Journal*, 1(2). Retrieved from <https://doi.org/10.48161/qaj.v1n2a50>
- Nir, T. M., Villalon-Reina, J. E., Prasad, G., Jahanshad, N., Joshi, S. H., Toga, A. W., ... Thompson, P. M. (2015). Diffusion weighted imaging-based maximum density path analysis and classification of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 36(S1), S132–S140. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2014.05.037>

- Othman, N. A., & Aydin, I. (2022). A New UAV-Based Social Distance Detector for COVID-19 Outbreaks Reduction, Using IoT, Computer Vision and Deep Learning Technologies. *Traitement Du Signal*, 39(6), 1951–1959. Retrieved from <https://doi.org/10.18280/TS.390607>
- Pienaar, R. (n.d.). med2image. Retrieved 31 March 2023 from <https://github.com/FNNDSC/med2image>
- Plasensia, O. E. . (2019). *Personalized Medicine: Comparison of Techniques for the Automatic Diagnosis of Alzheimer's Disease*. Unir la Universidad En Internet.
- Pacal, I., & Karaboga, D. (2021). A robust real-time deep learning based automatic polyp detection system. *Computers in Biology and Medicine*, 134, 104519. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104519>
- Pacal, İ. Deep Learning Approaches for Classification of Breast Cancer in Ultrasound (US) Images. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 12(4), 1917-1927. Retrieved from <https://doi.org/10.21597/jist.1183679>
- Savaş, S. (2022). Detecting the Stages of Alzheimer's Disease with Pre-trained Deep Learning Architectures. *Arabian Journal for Science and Engineering*, 47(2), 2201–2218. Retrieved 31 March 2023 from <https://doi.org/10.1007/S13369-021-06131-3/TABLES/5>
- Wu, L., Rosa-Neto, P., & Gauthier, S. (2011). Use of biomarkers in clinical trials of alzheimer disease: From concept to application. *Molecular Diagnosis and Therapy*. Retrieved from <https://doi.org/10.2165/11595090-000000000-00000>
- Yaman, O., & Tuncer, T. (2022). Exemplar pyramid deep feature extraction based cervical cancer image classification model using pap-smear images. *Biomedical Signal Processing and Control*, 73. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.103428>
- Yang, S. T., Lee, J. Der, Huang, C. H., Wang, J. J., Hsu, W. C., & Wai, Y. Y. (2010). Computer-aided diagnosis of Alzheimer's disease using multiple features with artificial neural network. *Lecture Notes in Computer Science (Including Subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 6230 LNAI, 699–705. Retrieved 31 March 2023 from [https://doi.org/10.1007/978-3-642-15246-7\\_72/COVER](https://doi.org/10.1007/978-3-642-15246-7_72/COVER)
- Zhang, F., Tian, S., Chen, S., Ma, Y., Li, X., & Guo, X. (2019). Voxel-Based Morphometry: Improving the Diagnosis of Alzheimer's Disease Based on an Extreme Learning Machine Method from the ADNI cohort. *Neuroscience*, 414, 273–279. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2019.05.014>
- Zhang, J., & Shi, S. (2013). A literature review of AD7c-ntp as a biomarker for Alzheimer's disease. *Annals of Indian Academy of Neurology*. Retrieved from <https://doi.org/10.4103/0972-2327.116902>