



Alzheimer Hastalığının Erken Teşhisinin Çoklu Değişken Kullanarak Tespiti

Mehmet Emre Sertkaya^{1*}, Burhan Ergen²

^{1*} Samsun Üniversitesi, Rektörlük, Uzaktan Araştırma ve Uygulama Merkezi, Samsun, Türkiye, (ORCID: 0000-0001-5060-1857), emre.sertkaya@samsun.edu.tr

² Fırat Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Elazığ, Türkiye (ORCID: 0000-0003-3244-2615), bergen@firat.edu.tr

(İlk Geliş Tarihi 3 Mart 2022 ve Kabul Tarihi 26 Mart 2022)

(DOI: 10.31590/ejosat.1082297)

ATIF/REFERENCE: Sertkaya, M. E., Ergen, B. (2022). Alzheimer Hastalığının Erken Teşhisinin Çoklu Değişken Kullanarak Tespiti. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (35), 306-314.

Öz

Alzheimer hastalığı (AD) Dementia'nın bir türü olup bilişsel bir rahatsızlıktır. Alzheimer Hastalığının teşhisi, özel olmayan çeşitli değerlendirme ve biyobelirteçlere dayanmaktadır. Erken teşhis konulmazsa, hastalığın ilerlemesi ile ölüme bile sonuçlanabilecek ya da yaşam süresini kısaltacak etkileri vardır. Kesin tanı için beyindeki amiloid plaklarına bakılarak teşhis konulsa da bu birikme hastalığın sebebi değil sonuçlarından biri değerlendirilmektedir. Hastalığın erken teşhisinde ve ilk safhalarında amiloid plaklarının birikimi gözlenmesi ile teşhis oldukça zor ve zahmetlidir. Bu çalışmada, bir açık kaynak veri tabanından alınan demanslı hastalara ait klinik, bilişsel ve biyobelirteç verileri ile önışlemeli makine öğrenmesi yöntemleri kullanılarak Alzheimer Hastalığının erken teşhisi için bir yöntem önerilmiştir. Kullanılan yöntemler Karar Ağaçları, Gradient Boost, Extreme Gradient Boost, Light Gradient Boost, Cat Boost ve Rasgele Orman yapılarıdır. Bu yöntemler arasında Gradient Boost %91,25 ile en iyi sonucu sergilemiştir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı, MR, OASIS, Boosting Yöntemleri.

Early Diagnosis of Alzheimer's Disease Using Multiple Variables

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a type of Dementia and is a cognitive disorder. Diagnosis of Alzheimer's Disease is based on a variety of nonspecific assessments and biomarkers. If not diagnosed early, it has effects that may result in the progression of the disease, even death, or shorten the life span. Although the diagnosis is made by looking at the amyloid plaques in the brain for a definitive diagnosis, this accumulation is considered as one of the results, not the cause of the disease. In the early diagnosis and early stages of the disease, the diagnosis is very difficult and troublesome with the observation of the accumulation of amyloid plaques. In this study, a method for early diagnosis of Alzheimer's Disease is proposed by using preprocessed clinical, cognitive and biomarker data of patients with dementia from an open-source database and machine learning methods. The methods used are Decision Trees, Gradient Boost, Extreme Gradient Boost, Light Gradient Boost, Cat Boost and Random Forest structures. Among these methods, Gradient Boost showed the best result with 91.25%.

Keywords: Alzheimer Disease, MR, OASIS, Boosting Methods.

* Sorumlu Yazar: emre.sertkaya@samsun.edu.tr

1. Giriş

Alzheimer hastalığı(AD), Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB) olarak adlandırılan demansın (Dementia) bir türü olup karmaşık testler sonucunda teşhisi konulabilen sinsi bir hastalıktır(Ferri et al., 2005; Peña-Bautista et al., 2018). Yapılan incelemelerde mevcut olarak 50 milyon civarında AD hastası olduğu saptanmış olup bu sayının 30 yıl içerisinde 3 kat artacağı öngörülmektedir(Prince, Comas-Herrera, Knapp, Guerchet, & Karagiannidou, 2016). Hastalığın başlangıç safhası belirsiz olup genellikle 65 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. İleri yaşlarda demansın en yaygın tipi AD, ilerleyici ve işlev kaybına sebep olarak hastanın ölümüyle sonuçlanabilecek kronik nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır(Wang, Qiu, & Yu, 2018). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO-World Health Organization) tarafından ölüm nedenleri arasında AD ilk 10'da olup AD teşhisinde kapsamlı araştırma ve klinik ilerlemelere rağmen Alzheimer hastalarının %50'den azına klinik semptomlarına dayalı olarak doğru teşhis konulmaktadır (Alzheimer's & Dementia, 2016; Factsheet, 2020).

AD'nin nedeni tam olarak anlaşılmasına rağmen çeşitli risk faktörleri genetik, kafa travması, depresyon, hipertansiyon ve yaşam kalitesi gibi çeşitli olumsuz durumların tetiklediği düşünülmektedir (Acharya et al., 2019). HBB, erken evrelerinde AD ile semptomları ayrılmaya başlamakta olup özellikle klinik incelemelerle ve nöro görüntülemelerle teşhis konulabilmektedir (McKhann et al., 2011). AD ilerledikçe vücutta amiloid proteinlerinin birikmesi sonucunda AD tanısında amiloid bazı biyolojik belirteçler ve testler kullanılarak teşhis yapılabilmektedir. Fakat AD erken teşhisinde amiloid birikimi tespiti zor olduğu ve diğer hastalıklarla karıştırıldığından AD erken tanısında çeşitli klinik testler ve demografik biyolojik belirteçler kullanılarak tespit edilmeye çalışılır (Makin, 2018; Morris, Clark, & Vissel, 2018; Tse & Herrup, 2017; F. Zhang, Wei, Li, Ma, & Gao, 2018). Bu testler hem hızlı ve maliyeti düşüktür.

Hastalık tanısı konduktan 3-10 yıl arasında yaşam süresi olan bu hastalığın erken teşhisi sayesinde hastaların yaşam süresi ve kalitesi artması amaçlanmaktadır (Albert et al., 2013). AD ölümcül bir hastalık olup henüz tedavisi bulunmamaktadır. Yapılan tıbbi çalışmalar hastalığın özellikle erken teşhisi ve hastalığı yavaşlatacak klinik çalışmalarlardır. Bu tür yavaşlatıcı yada durdurucu yöntemler özellikle amiloid kaynaklı hücre deformasyonu çok olmadan önce yapılmakta olup erken safhalardaki hastalara uygulanmaktadır. Bu yüzden hastalığın gelişimi esnasında beyin amiloid-beta (Amiloid Patolojisi) önce çeşitli klinik, bilişsel ve biyolojik belirteçler kullanılarak hastalığın saptanmasına ihtiyaç vardır (Eke et al., 2020; Makin, 2018).

AD teşhisinde en kesin tanı histopatolojisinde amiloid plaklarının ve nörofibriler yumakların varlığının saptanmasıdır. Fakat bu birikme hastalığın ilk safhalarında az gözüktüğünden plak varlığı incelenmeden ziyade sinaptik ve nöronal kayıp ile ilişkilendirilip incelenir (Perrin, Fagan, & Holtzman, 2009). Klinik semptomlar, nörolojik testler Klinik Demans Derecelendirmesi (CDR-Clinical Dementia Rating) skoru ve Mini-Mental Durum Değerlendirmesi (MMSE-Mini Mental State Examination) puanları dahil olmak üzere AD biyo belirteçleri, görüntüleme, genetik ve protein biyobelirteçleri kullanılarak AD

teşhisi yapılmaktadır (Barnes et al., 2013; Doecke et al., 2012; Zhao et al., 2019).

AD ilk göze çarpan belirtiler kısa süreli hafıza bozukluğu, dengede duramama, kişisel bakımını yerine getirememe, depresyon ve dil bozukluğu görülmektedir. AD'nin aşamaları bunama öncesi (pre-dementia), erken aşama (early stage), orta aşama (middle stage) ve ileri aşama (advanced stage) olarak sınıflandırılmaktadır. Bunama öncesi aşamada gözlemlenen semptomlar hafif bilişsel bozuklukla birlikte unutkanlık görülürken erken aşamalarda öğrenme, yürüme işlevi, hafıza kaybı ve dil bozukluğu daha belirgindir. Orta evrelerde konuşma gücü daha belirginleşir. Okuma ve yazma becerileri giderek zayıflar ve uzun süreli hafızada zarar görmeye başladığından uzun süreli hafızada da bozulmalar sergilemeye başlar. İleri safha ya da son safhada diye bileceğimiz safhada ise hasta basit eylemleri bile kendi başına yerine getiremeyecek duruma gelir. Hasta yatalak hale gelir ve sonunda ölüm meydana gelir (Lancet, 2011; Malik & Robertson, 2017).

AD tanısında ilk olarak hastanın geçmişine, nörolojik ve psikolojik durumu incelenir. Hastanın tıbbi öyküsü akrabalarından da alınabilmektedir. Hastanın davranışlarına bağlı olarak MMSE durum testleri yaparak ta incelenir. AD taramasında tıbbi öyküde; besleme düzeni, kullandığı ilaç ve diğer hastalıklarda dikkate alınır. Sonraki teşhis ve ilerlemesini takip aşamasında çeşitli tıbbi görüntüleme teknikleri Bilgisayarlı Tomografi (CT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ve Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-CT) teknikleri kullanılarak beyin ve kafatasının hacmi incelenir. Bu tıbbi görüntüleme teknikleri kullanılarak beyin temporel lobu, hipokampusu ve ön lob gibi kritik öneme sahip beyin bölgelerinin hacimleri incelenir. Beynin MRI taraması, beyin yapılarını, beyin büzülmesini, damar düzensizliklerini ve bilişsel işlev bozukluğuna neden olabilecek diğer yapısal değişiklikleri gösterir. Felç veya tümörlerin neden olduğu hafıza kaybı, MRI taramaları ile ekarte edilebilir. AD teşhisinde hastalıkta bulunan bilişsel bozukluklar Mini-Zihinsel Durum Muayenesi (MMSE) ve Mini-Cog testi gibi nöro-psikolojik testlerle değerlendirilir. Bu sayede Anksiyete veya depresyon gibi davranış değişikliklerini saptamak için hastanın ruh hali değerlendirmesi demantia ile örtüşen diğer rahatsızlıkları ekarte etmek için yapılır (Braskie, Toga, & Thompson, 2013; Merlo Pich et al., 2014; Mismetti et al., 2015).

Yapılan son çalışmalarda Bhagwat N. ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada 6 yıllık 9 kontrolden oluşan Alzheimer hastalığının erken teşhisinde MMSE ve Alzheimer hastalığı değerlendirme ölçeği (ADAS-13) klinik verilerini incelediler. Bu verilerle birlikte Alzheimer hastalığının erken teşhisini ve ileri safhalarında ek MR görüntüleri ve Genetik veriler kullanılarak hastalığın ilerlemesini yapay sinir ağları tespit etmeye çalıştılar. AD tespitinde %72-%90 arasında başarımla sergilediği görülmüştür (Bhagwat, Viviano, Voineskos, Chakravarty, & biology, 2018). Altaf T. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise hibrit bir derin öğrenme modeli önererek MR görüntüleri ile birlikte klinik veriler sentezlenmiş Alzheimer hastalığı ve HBB bozukluğu tespiti yapmışlardır. Yaptıkları bu çalışmada çoklu sınıflandırmalarda %79,8 başarımla sergilemiştir (Altaf et al., 2018).

Bu çalışmada Open Access Series Of Imaging Studies (OASIS) tarafından yayınlanan "OASIS-2 Longitudinal MRI

Data in Nondemented and Demented Older Adults” veri seti kullanılarak klinik, demografik ve beyin manyetik rezonans (MR) görüntülerinden elde edilen verilerin Alzheimer hastalığının erken teşhisi ve etkili parametreler araştırılmıştır (LaMontagne et al., 2019; Marcus, Fotenos, Csernansky, Morris, & Buckner, 2010; Marcus et al., 2007). AD erken tespiti ve etkili parametrelerin tespiti için çeşitli ağaç yapıları kullanılarak başarıları araştırılmıştır.

Sonraki bölümlerde sırasıyla ikinci bölümde materyal ve metot olarak kullanılan yöntem ve veri seti anlatılmaktadır. Üçüncü bölümde sınıflandırma sonuçları anlatılmaktadır. Son bölüm olan dördüncü tartışma bölümünde çalışmanın katkısı ve ileri de yapılan çalışmalar anlatılmaktadır.

2. Materyal ve Metot

2.1. Veri Seti

Bu çalışmada kullanılan veriler Open Access Series Of Imaging Studies (OASIS) tarafından yayınlanan “OASIS-2 Longitudinal MRI Data in Nondemented and Demented Older Adults” veri tabanında bulunan veriler bu çalışmada kullanılmıştır (LaMontagne et al., 2019; Marcus et al., 2010; Marcus et al., 2007). OASIS-2 veri seti 150 denekten oluşan 2 yıllık en az 2 kontrollü hastaya ait çeşitleri demografik ve klinik verilerden oluşmaktadır. Veri setindeki bireylerin yaş aralığı 60 ile 98 yaş aralığında gönüllük esasına bağlı olarak homojen olmayan bir dağılım sergilemektedir. Veri seti gönüllük esasına dayalı olduğundan etkin el kullanımı gibi bazı veri türlerinden tek tip içerikler bulunabilmektedir.

Sınıflandırma etiketleri 3 sınıftan oluşmuş olup bunlar; Demansız, Demanslı ve Converted olarak tanımlanmıştır. 150 denekten toplanan 373 örneğe ait 72 tanesi tüm kontroller boyunca Demansız olduğu görülmüştür. Bu Demansız olarak saptanan 72 hasta dışındaki 14 hasta sonraki kontrollerinde Demanslı olarak tespit edilmiştir. Bu 14 hasta veriler toplanırken Demans hastalığı ilerlediği için bunlara ait örnekler Converted olarak sınıflandırılmıştır. Geriye kalan 64 hasta Demans olarak tespit edilmiş olup hafif ve orta derece Demans derecesi gözlemlenmiştir. Veri setinde hastalık etiketleri Group olarak tanımlanmıştır. Bu sınıflara ait örnek sayısı Tablo 1’de gösterilmektedir.

Tablo 1. Group Bazlı Örnek Sayısı (Table 1. Number of Instances by Group)

Group	Örnek Sayısı
Non-dementia	190
Dementia	146
Converted	37

Veri setinde grup sınıf etiketi dışında 14 adet parametreye sahiptir. Bu parametreler; Yaş (Age), Atlas Scaling Factor (ASF), Clinical Dementia Rating (CDR), Educational years of patient (EDUC), Experimental Total Intracranial Volume result (eTIV), Hand, Patient’s Gender (M/F), Mini Mental State Examination score (MMSE), Magnetic Resonance (MR) delay, MRI ID, Normalized Whole Brain Volume result (nWBV), Socio Economic Status of a patient (SES), Subject ID ve Visit olarak

adlandırılmıştır. Her parametreye ait açıklamalar Tablo 2’de gösterilmektedir.

Bu parametrelerden eTIV, ASF ve nWBV beyin yapılarını inceleyerek beynin mevcut durumundan AD tespit ve takibini sağlar. Experimental Total Intracranial Volume veya eTIV, kafa içi beyin hacmini hesaplar. Atlas Scaling Factor (ASF) ise insan anatomisinden kaynaklı farklılıklardan dolayı toplam kafa içi hacminin eTIV ile karşılaştırılmasıdır. Normalized Whole Brain Volume (nWBV), tüm beynin hacmini hesaplar (Marcus et al., 2010).

Tablo 2. Veri Seti Parametre Açıklamaları (Table 2. Data Set Parameter Descriptions)

Parametre Adı	Parametre Açıklaması
Age	Hastanın tarama sırasındaki yaşı
ASF	Atlas Ölçeklendirme Faktörü
CDR	Klinik Demans Derecelendirmesi
EDUC	Hastanın eğitim hayatı (yıl)
eTIV	Deneysel Toplam Kafa İçi Hacmi
Group	Demented, Non-demented veya Converted sınıfları
Hand	Sağ el yada Sol el kullanma alışkanlığı
M/F	Hastanın cinsiyeti
MMSE	Mini Mental Durum Testi puanı
MR Delay	Magnetic Resonance (MR) gecikmesi, görüntü alımı yapılmadan önce verilen gecikme süresi
MR ID	Her hastanın MR kimlik numarası
nWBV	Normalize edilmiş tüm beyin hacmi
SES	Hastanın sosyo ekonomik durumu
Subject ID	Hastanın kimlik numarası
Visit	Her hastanın ziyaret sayısı

Doktorun hastaya ya da hasta yakınına yaparak hastanın psikolojik ve zihinsel değerlendirmesini ölçtüğü demans testleri CDR ve MMSE’dir. Clinical Dementia Rating (CDR) 0 ile 3 arasında bir değer alan demans testidir. Tablo 3’de CDR skorları gösterilmektedir.

Tablo 3. CDR Demans Skorları (Table 2. CDR Dementia Scores)

CDR	Demans Skoru
0	Sağlıklı (Demans Değil)
0,5	Erken aşama Alzheimer (Very Mild Alzheimer)
1	Orta aşama Alzheimer (Mild Alzheimer)
2	İleri aşama (Moderate Alzheimer)
3	Şiddetli (Son) aşama (Severe Alzheimer)

Kullanılan veri setindeki hasta katılımcılar CDR ölçeğinde erken teşhise yönelik sağlıklıdan orta aşama Alzheimer aralığında yayılım göstermektedir. Mini Mental State Examination (MMSE) skor testi hastaya sorulan kısa süreli hafıza, güncel bilgiler, el koordinasyonu ve işlem kabiliyetini ölçtüğü bir test olup

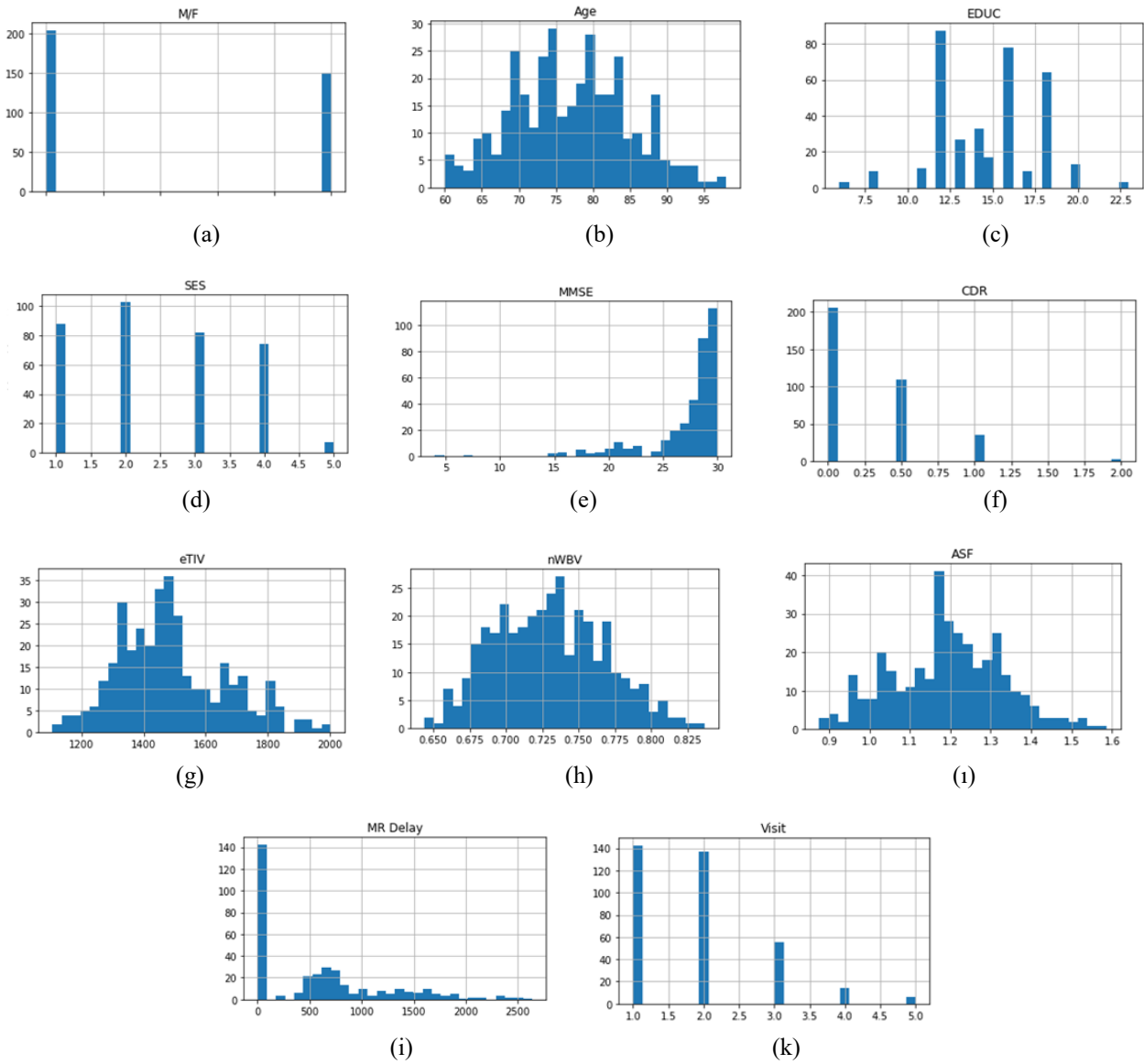
maksimum 30 puandan oluşur. Puan aralığı Tablo 4’de gösterilmektedir.

Tablo 4. MMSE Demans Skor Tablosu (Table 4. MMSE Dementia Scoreboard)

MMSE	Demans Skoru
25-30	Sağlıklı (Demans Değil)
21-24	Erken aşama Alzheimer (Very Mild Alzheimer)
10-20	Orta aşama Alzheimer (Mild Alzheimer)
<10	İleri aşama (Moderate Alzheimer)

Bu çalışmada kullanılan veri setindeki bazı parametreler işlem maliyeti ve AD tespitinde etkisi olmayan sınıf etiketlerinden oluştuğu için kullanılmamıştır. Bu parametrelerden biri olan Hand olarak ifade edilen hastanın hangi eli kullandığı bilgisi veri setinde veri olarak tüm hastalarda sağ el olarak bulunduğu parametre olarak alınmayacaktır. MRI ID ve Subject ID hasta ve görüntü etiket kimliğini oluşturduğundan bu parametrelerde bu çalışmada kullanılmamıştır. Kullanılan parametrelerin veri dağılımları Şekil 1’de gösterilmektedir.

Şekil 1’de veri setinde kullanılan parametrelerin veri dağılımları görüldüğü üzere (Cinsiyet gibi) homojen dağılımlı olduğu görülmektedir. Bunun sebebi veri setine veriler toplanırken gönüllülük esası ile toplanmasındandır.



Şekil 1. Veri setinde kullanılan parametrelerin veri dağılım skalası (Figure 1. Data distribution scale of the parameters used in the data set)

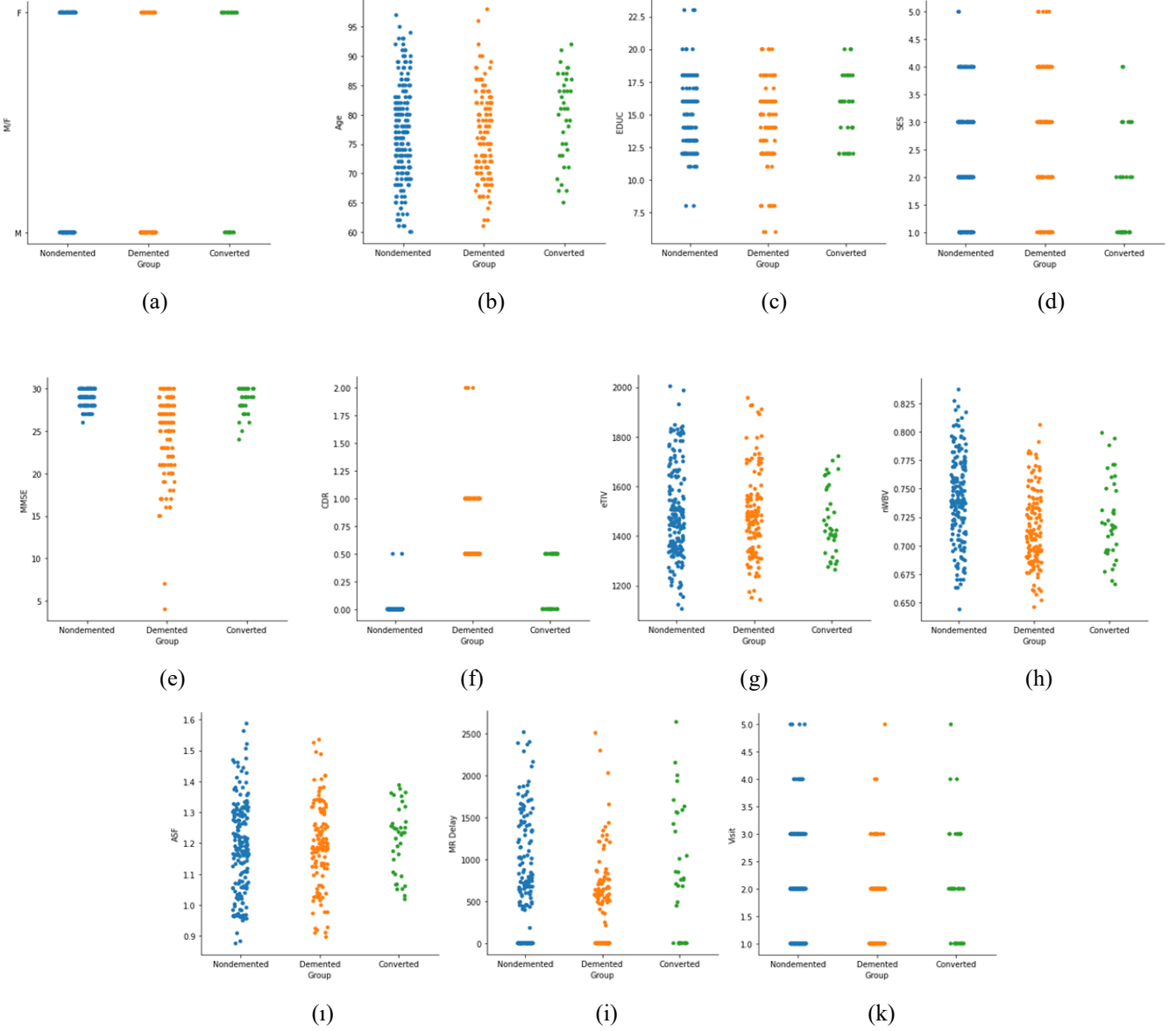
Şekil 1 incelendiğinde de verileri homojen dağılımlı hale getirmek için veri eksiltme işlemine gidilmemiştir. (Şekil 1a) veri setindeki verilerin cinsiyete göre dağılımını, (Şekil 1b) verilerin yaşlara göre dağılımlarını göstermektedir. (Şekil 1c) eğitim düzeyleri dağılımını ve (Şekil 1d) veri setindeki katılımcıların

sosyo ekonomik dağılımlarını göstermektedir. (Şekil 1e) ve (Şekil 1f) ise mini mental testler olan MMSE ve CDR skor dağılımlarını göstermektedir. (Şekil 1g), (Şekil 1h) ve (Şekil 1i) beyin kafatası hesaplamaları olan eTIV, NWBV ve ASF dağılımlarını göstermektedir. (Şekil 1j) ve (Şekil 1k) ise MR

bekleme süresi dağılımını ve ziyaret sayısını göstermektedir. Veri miktarının fazla olması başarımı artacağı düşünülmektedir.

Bu veri setinin parametre türünden sınıf bazlı veri dağılımları Şekil 2’de gösterilmektedir. Şekil 2 İncelendiğinde Demented (Alzheimer hastası) ve Nondemented (Alzheimer değil) sınıflarına ait verilerin çok iken Converted (Alzheimer değilken

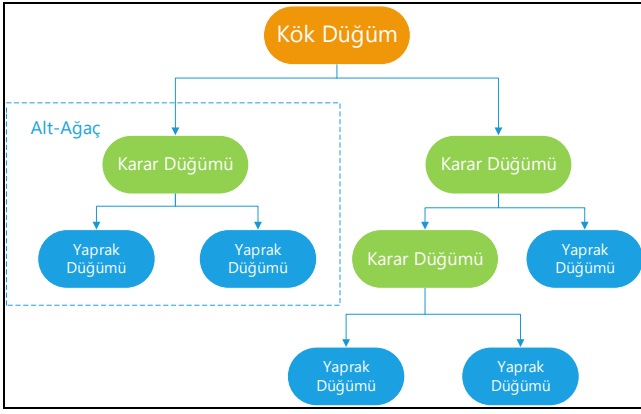
Alzheimer dönüşmüş hasta) sayısının az olduğu görülmektedir. Bu çalışmada Converted sınıfının alınma sebebi veri seti toplanırken, başlangıçta sağlıklıyken Alzheimer’a dönüşen bu hastaların diğer sınıfları etkilememesini sağlamaktır. Converted sınıf iki sınıf arası geçiş evresi olarak çalışmada kabul edilip, bu sayede sağlıklı bireyler ile Alzheimer hastalığına geçiş arasında bir evre olup olmadığını araştırmaktır.



Şekil 2. Sınıf bazlı Parametrelerin dağılımı (Figure 2. Distribution of parameters by class)

2.2. Decision Tree

Karar Ağaçları (DT-Decision Tree) diğer adıyla günümüzde veri madenciliği, görüntü işleme ve örüntü tanımlama gibi çeşitli alanlarda kullanılan bir makine öğrenmesidir. DT, ardışık bir modeldir. Yani her seferinde sayısal bir özelliğin bir eşik değeriyle karşılaştırarak uyumlu bir şekilde birleştirir. Bunu gruplandırma işlemi yaparak gerçekleştirir. DT, düğüm ve dallardan oluşan bir yapıdadır. Her düğüm, sınıflandırılacak bir kategorideki özellikleri temsil eder. Düğüm sonucu oluşturulan yeni alt kümeler düğüm tarafında alınabilecek değerleri tanımlar. Basit analizleri ve çoklu veri formundaki kesinlikleri nedeniyle cazip bir yöntem haline gelmektedir. Ağaç yapısı Şekil 3’te gösterilmektedir [29].



Şekil 3. Decision Tree (Figure 3. Ağaç Yapısı)

Düğümler, entropi kullanılarak oluşturulur. Entropi bir veri kümesinin saflığını veya rastgeleliğini ölçmek için kullanan bir yapıdır. Entropi kullanılarak elde edilen her bir değer 0-1 arasındadır. Değer 0'a ne kadar yakınsa o kadar iyidir. Hedef farklı öznitelik değerine sahip G olmak üzere, S kümesinin c durumlarına göre sınıflandırılması Denklem 1'de gösterilmektedir (Charbuty, Abdulazez, & Trends, 2021).

$$Entropy(S) = \sum_{i=1}^c P_i \log 2^{P_i} \quad (1)$$

Denklem 1'de gösterilen P_i , alt kümenin örnek sayısının ve i -th öznitelik değerine oranıdır. Bilgi kazancı (Gain), segmentasyon için kullanılan karşılıklı bilgi olarak adlandırılır. Bu rasgele bir değişkenin değeri hakkında ne kadar bilgi sahibi olduğunu sezgisel olarak bildirir. Bilgi kazancı entropinin tersi olup ne kadar sıfırdan uzaksa o kadar iyidir. Bilgi kazancı Denklem 2'de gösterilmektedir. Denklem 2'de A özniteliği aralığı $V(A)$ ve S_V, v öznitelik değerine eşit olan S kümesinin alt kümesidir (Charbuty et al., 2021).

$$Gain(S, A) = \sum_{v \in V(A)} \frac{|S_V|}{|S|} Entropy(S_V) \quad (2)$$

2.2. Gradient Boosting

Gradient Boosting (GB), yanlış sınıflandırılmış gözlemleri yeniden ağırlıklandırarak temel ağacı yinelemeli olarak oluşturur ve sınıflandırıcı eğitiminden sonra ağırlığı değiştirir. Yanlış sınıflandırılan gözlemin ağırlığı artırılırken doğru sınıflandırılan gözlemin ağırlığı azaltılır. Ancak her eğitim gözleminde kayıp fonksiyonun negatif kısmı türevleri üzerinde çalışarak belirler. Bu kısmi türevler aynı zamanda sözde kalıntılar olarak da adlandırılır. Bu sözde kalıntılar kullanılarak yinelemeli olarak topluluk büyütülür. Kayıp fonksiyonu, model tarafından hata derecesi olarak adlandırılabilir. Amaç kayıp fonksiyonunu ve hatalı oranı en aza indirmek olduğundan en çok bu amaçla kullanılan kayıp fonksiyonu gradyan fonksiyonudur. Sonuç olarak özellik uzayını benzer sözde artıkları bir arada kullanarak gruplandırarak böler (Chang, Chang, & Wu, 2018; Dev, Eden, & engineering, 2019).

2.3. Extreme Gradient Boosting

Extreme Gradient Boosting (XGBoost), Regresyon ağacı ve gradient boosting birleşimidir. Algoritma $n-1$ ağaçtan gradyan inişi öğrenerek birden çok ağaç yapısı oluşturur. Son olarak tüm ağaçların toplanarak nihai sonuç hesaplanır. XGBoost'un GBT'den farkı model varyantlarını azaltmak için kayıp fonksiyonunu normalleştirilmesidir. Bu normalleştirme sayesinde modellemenin karmaşıklığı azalır ve dolayısıyla aşırı uygunluk olasılığını azaltır. GBT yöntemi sınıflandırma temeli olarak

sadece Decision Tree kullanırken XGBoost doğrusal sınıflandırıcıları da destekler (Chang et al., 2018).

XGBoost kavramsal olarak, özellikler X ve hedef Y arasındaki fonksiyonel ilişki f olmak üzere bireysel ağaçların önceki ağaçtan kalanlar üzerinde sıralı olarak eğitildiği bir yinelemeli bir yapıdadır. Matematiksel olarak Denklem 3'te gösterilmektedir (Chakraborty, Elhegazy, Elzarka, & Gutierrez, 2020).

$$\hat{Y} = \phi(X) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n f_k(X) \quad (3)$$

Burada \hat{Y} tahmin edilen; $1 \leq k \leq n$, n fonksiyon tarafından öğrenilen ağaç sayısıdır. Aşağıda Denklem 4 ve Denklem 5'te amaç fonksiyonu $L(\phi)$ modelde kullanılan f_k fonksiyon setini öğrenmek için minimize edilmesidir (Chakraborty et al., 2020).

$$\Omega(f_k) = \gamma T + \frac{1}{2} \lambda \|w\|^2 \quad (4)$$

$$L(\phi) = \sum_i l(\hat{y}_i, y_i) + \sum_k \Omega(f_k) \quad (5)$$

Denklem 4'te l olarak ifade edilen \hat{y}_i tahmin edilen ve y_i hedef arasındaki farkı ölçen türevlenebilir bir kayıp fonksiyonudur. Ω , karmaşıklığı önlemek için modelde daha fazla ağaç büyümesini cezalandıran aşırı uydurmayı engelleyen yapıdır. γ , her yaprağın karmaşıklığı iken T bir ağaçtaki yaprak sayısıdır. λ Denklem 4'te bir ceza parametresidir. $\|w\|$ ise yapraklardaki puanların vektörüdür. Ω ne kadar sıfıra yaklaşırsa hedef gradyan ağacı yüklenmesine geri döner (Chakraborty et al., 2020).

2.4. Light Gradient Boosting

Light Gradient Boosting (LGBost), XGBoosting farklı olarak eğitim sürecini artırmak, bellek tüketimini azaltmak ve derinlik kısıtlamaları ile yaprak şeklinde bir büyüme sağlayan histogram tabanlı bir algoritmadır. Histogram yapısı sürekli kayan nokta öz değerlerini k kutularını ayırarak k genişliğinde bir histogram oluşturur. Histogram yapısı önceden oluşturulan ağaç yapılarını depolama ihtiyacı duymaz bunun için 8 bitlik tamsayılarla depolamak için yeterli olan özelliklerin ayrıklaştırılmasından sonra değerini kaydeder bu sayede 1/8 oranında bellek tüketimini düşürür. Derinlik kısıtlamaları ve histogram algoritması LGBost başarımını etkilemez (Chakraborty et al., 2020).

2.4. Cat Boost

CatBoost, gradyan artırma karar ağacına dayalı bir makine öğrenme yöntemidir. Cat Boost, kategorik özellikleri sınıflandırmada daha iyi performans sağlar (Y. Zhang, Zhao, & Zheng, 2020). Spesifik olarak her örnek için CatBoost veri kümesinin rastgele bir permütasyonunu gerçekleştirir. Rastgele bir permütasyonu örnekleyerek ve temelinde gradyanlar elde ederek algoritmanın sağlamlığını artırmak için çoklu permütasyonlar kullanılır (Huang et al., 2019). İkili değişkenler parametre olarak kullanılır. Bu sayede belirli özelliklerin belirli bir eşiği aştığı anlamına gelmektedir. Ağaçtaki her son yaprağa regresyon görevi için bölge yanıt tahmini olan bir değer verir (Gupta et al., 2021).

2.4. Random Forest

Random Forest (RF), Breimen tarafında 2001 yılında önerilen bir veri madenciliği algoritmasıdır. RF verilerin farklı örnekleri üzerine inşa edilmiş birçok derin ama birbiriyle ilişkisiz ağaçtan oluşur (Krauss, Do, & Huck, 2017). Temel olarak RF,

topluluk öğrenmesine dayalı olarak birkaç modelin bir kombinasyonu oluşturarak tek bir tahmin problemi gibi çözmeye çalışır. RF başlangıçta birden fazla model üretir ardından üretilen modelleri birbirinden bağımsız öğrenip tahminlerde bulunur. Son olarak bu tahminleri bir tek tahminde birleştirir. Bu yapıyı sayesinde diğer sınıflandırıcılardan iyidir. RF aynı zamanda bir karar ağacı oluştururken bölünmüş öznelik kümelerini rasgele seçme yöntemini kullanır. Bu sayeden genelleme ve yanlışlıktan ortadan kalkar (Y. Zhang et al., 2020).

Kavramsal bakış açısında göre k . ağaç, geçmişteki Q_1 ile Q_{k-1} rasgele vektörlerinden bağımsız ancak aynı dağılıma sahip bir Q_k vektörü olarak eğitilir. Bunun sonucunda $h(X, Q_k)$ ağacı X giriş vektörü ile sonuçlanır. Ormanda çok sayıda ağaç yetiştirildiğinde, bunların ortalama tahminleri alınır, bu da tahminin doğruluğunu artırır ve fazla uydurmayı kontrol eder. Matematiksel olarak, bu Denklem 6'daki temsil edilir (Chakraborty et al., 2020):

$$\hat{Y} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n h_k(X) \quad (6)$$

Burada \hat{Y} hedef, $1 \leq k \leq n$ ve n üretilen ağaç sayısıdır. Herhangi bir ağacın $h(X)$ ortalama kare hatasıdır. Giriş vektörü X ve hedef Y için $E_{X,Y}(Y - h(X))^2$ ile hesaplanır. Ormandaki ağaç sayısı $h(X)$ sonsuza giderken Denklem 7'de gösterildiği gibi hesaplanır (Chakraborty et al., 2020).

$$E_{X,Y}(Y - av_k h(X, Q_k))^2 \rightarrow E_{X,Y}(Y - E_Q h(X, Q))^2 \quad (7)$$

3. Araştırma Sonuçları

Bu çalışmada Python 3.6 programlama dili kullanılarak Karar ağacı ve Boosting makine öğrenmesi yöntemleri geliştirildi. Spyder 5.1.5, Python derleme arayüzüdür. Yazılımı derlemek için kullanılan donanımın özellikleri; 12 GB belleğe sahip Nvidia Rtx3060 ekran kartı, 32 GB DDR RAM, AMD Ryzen 7 3800X işlemci ve Windows 10 işletim sistemidir. Veri setinin %80 eğitim ve %20 test olarak ayrılmıştır.

Karmaşıklık matrisinden elde edilen performans ölçütleri deneysel analiz için kullanılmaktadır. Denklem 8'den Denklem 12'ye kadar bu metrik hesaplamaları için kullanılmıştır. Bu metrikler Duyarlılık (Se), Özgüllük (Sp), F-skoru (F-Scr), Kesinlik (Pre) ve Doğruluk (Acc). Metrikleri hesaplamak için karışıklık matrisinin Doğru Pozitif (TP), Yanlış Pozitif (FP), Gerçek Negatif (TN) ve Yanlış Negatif (FN) parametreleri kullanıldı (Toğaçar, Ergen, Cömert, & medicine, 2020).

$$Se = \frac{TP}{TP+FN} \quad (8)$$

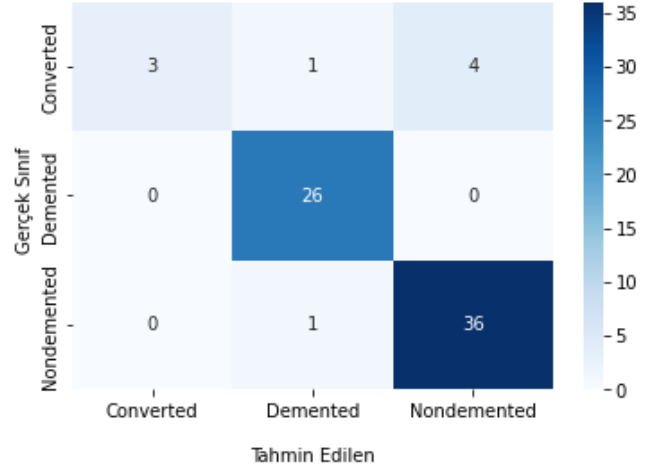
$$Sp = \frac{TN}{TN+FP} \quad (9)$$

$$Pre = \frac{TP}{TP+FP} \quad (10)$$

$$F - scr = \frac{2xTP}{2xTP+FP+FN} \quad (11)$$

$$Acc = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN} \quad (12)$$

Yapılan denemeler sonucunda 10 çapraz geçirme ile bu 6 adet makine öğrenmesi yöntemlerinin başarımları Tablo 5'te gösterilmektedir. Bu modeller arasında en yüksek doğruluk sergileyen yöntem %91,55 başarımla Gradient Boost yöntemi olarak gözlemlenmiştir. Gradient Boosted yönteminin karmaşıklık matrisi Şekil 4'te gösterilmektedir.



Şekil 4. Gradient Boost Karmaşıklık Matrisi (Figure 4. Gradient Boost Confusion Matrix)

Şekil 4 Gradient Boost karmaşıklık matrisi incelendiğinde özellikle Demented ve Nondemented sınıfına ait test sınıflarını doğru bir şekilde sınıflarken Converted sınıfına ait değerlerin hepsininin doğru sınıflandırılmadığı gözlemlenmektedir. Bunun sebebinin Converted sınıfındaki örneklerin başta sağlıklıken daha sonra Alzheimer teşhisi konmasında kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Bazı örnekler sağlıklı özellikler gösterirken daha sonraki aşamalarda hastalık teşhisi konulduğundan eğilimi Alzheimer'lı hastaların değerleriyle aynı olmasından kaynaklanmaktadır.

Her 3 sınıfa ait genel başarımlar Tablo 5 incelendiğinde en yüksek başarımları Gradient Boost ve Random Forest verdiği gözlemlenmiş olup özellikle az veriye sahip Converted sınıfında Gradient Boost yönteminin daha iyi başarımlar sergilediği gözlemlenmiştir. Converted sınıfı veri seti toplanırken sağlıklı bireyden hasta bireye geçiş evresi olarak nitelendirilebilecek bir sınıf olup hastalığın erken teşhisinde kritik öneme sahiptir. Gradient Boost yöntemi Converted sınıfında %92.96 başarımla sergilemiş olup diğer yöntemler göre daha iyi sonuç sergilemiştir. Demented ve Nondemented olarak adlandırılan sırasıyla hasta ve sağlıklı bireylere ait sınıfların tespitinde de Gradient Boost daha iyi sonuçlar sergilediği gözlemlenmiştir.

Tablo 5. Kullanılan Yöntemlere ait Karmaşıklık Matrislerinin Metric Değerleri (Table 5. Metric Values of Complexity Matrices of the Methods Used)

Model	Sınıflar	F skoru F- scr(%)	Duyarlılık (Se.(%))	Özgüllük (Sp.(%))	Kesinlik (Pre.(%))	Doğruluk (Acc. (%))	Overall Acc(%)
Decision Tree	Converted	15	14	12,38	17	84,51	84,51
	Demented	90	88	35,61	92	92,96	
	Nondemented	92	95	52,05	90	91,55	
Gradient Boosted	Converted	55	38	11,26	100	92,96	91,55
	Demented	96	100	36,61	93	97,18	
	Nondemented	94	97	52,11	90	92,96	
XGBoost	Converted	25	25	10,66	25	84	82,67
	Demented	91	89	36,00	92	93,33	
	Nondemented	89	90	53,33	88	88	
LGBost	Converted	36	25	11,26	67	90,14	88,73
	Demented	93	96	36,61	89	94,37	
	Nondemented	94	97	52,11	90	92,9	
CatBoost	Converted	50	38	11,26	75	91,55	90,14
	Demented	93	96	36,61	89	94,37	
	Nondemented	95	97	52,11	92	94,37	
Random Forest	Converted	50	38	11,26	75	91,55	90,14
	Demented	93	96	36,61	89	94,37	
	Nondemented	95	97	52,11	92	94,37	

4. Tartışma

Bu çalışmada Python 3.6 programlama dili kullanılarak Karar ağacı ve Boosting yöntemleri kullanılarak bilişsel, klinik ve biyobelirteç verileri ile Alzheimer hastalığı erken teşhisi tespiti yapılmıştır. Alzheimer hastalığında erken teşhis kritik bir öneme sahip olup hastanın yaşam ömrünü ve kalitesini artırmaktadır. Alzheimer hastalığının ilk safhalarında MR, biyopsi ve genetik testi gibi teknikler yüksek maliyetli ve çok zaman almaktadır. Bu yüzden bu hastalığın erken teşhisinde klinik veriler kullanılarak yapılmakta ve ilk safhalarda amiloidiz birikimi tespiti zor olduğundan bu tür hasta verileri ile hastalık tespit edilmeye çalışılmaktadır[9, 10]. Bu çalışmada Gradient Boost yönteminin Alzheimer hastalığının erken teşhisinde %91.55 oranında başarımla sergilediği gözlemlenmektedir. Bu başarımla sadece Alzheimer ve sağlıklı bireylerin sınıflandırılmasında değil aynı zamanda geçiş evresi olarak adlandırabileceğimiz Converted sınıfı ile birlikte bu başarımla sergilemiştir. Bir sonraki çalışmalarda hibrit yapılar kullanarak gereksiz verilerin kaldırılması ve derin öğrenme yöntemleri ile bu başarımla artacağı değerlendirilmektedir.

Kaynakça

- Acharya, U. R., Fernandes, S. L., WeiKoh, J. E., Ciaccio, E. J., Fabell, M. K. M., Tanik, U. J., . . . Yeong, C. H. J. J. o. M. S. (2019). Automated detection of Alzheimer's disease using brain MRI images—a study with various feature extraction techniques. *43(9)*, 1-14.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., . . . Petersen, R. C. J. F. (2013). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *11(1)*, 96-106.
- Altat, T., Anwar, S. M., Gul, N., Majeed, M. N., Majid, M. J. B. S. P., & Control. (2018). Multi-class Alzheimer's disease classification using image and clinical features. *43*, 64-74.
- Alzheimer's, A. s. A. J., & Dementia. (2016). 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *12(4)*, 459-509.
- Barnes, J., Carmichael, O. T., Leung, K. K., Schwarz, C., Ridgway, G. R., Bartlett, J. W., . . . Biessels, G. J. J. N. o. a. (2013). Vascular and Alzheimer's disease markers

- independently predict brain atrophy rate in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative controls. *34*(8), 1996-2002.
- Bhagwat, N., Viviano, J. D., Voineskos, A. N., Chakravarty, M. M., & biology, A. s. D. N. I. J. P. c. (2018). Modeling and prediction of clinical symptom trajectories in Alzheimer's disease using longitudinal data. *14*(9), e1006376.
- Braskie, M. N., Toga, A. W., & Thompson, P. M. J. J. o. A. s. D. (2013). Recent advances in imaging Alzheimer's disease. *33*(s1), S313-S327.
- Chakraborty, D., Elhegazy, H., Elzarka, H., & Gutierrez, L. J. A. E. I. (2020). A novel construction cost prediction model using hybrid natural and light gradient boosting. *46*, 101201.
- Chang, Y.-C., Chang, K.-H., & Wu, G.-J. J. A. S. C. (2018). Application of eXtreme gradient boosting trees in the construction of credit risk assessment models for financial institutions. *73*, 914-920.
- Charbuty, B., Abdulazeez, A. J. J. o. A. S., & Trends, T. (2021). Classification based on decision tree algorithm for machine learning. *2*(01), 20-28.
- Dev, V. A., Eden, M. R. J. C., & engineering, c. (2019). Formation lithology classification using scalable gradient boosted decision trees. *128*, 392-404.
- Doecke, J. D., Laws, S. M., Faux, N. G., Wilson, W., Burnham, S. C., Lam, C.-P., . . . Brown, B. J. A. o. n. (2012). Blood-based protein biomarkers for diagnosis of Alzheimer disease. *69*(10), 1318-1325.
- Eke, C. S., Jammeh, E., Li, X., Carroll, C., Pearson, S., Ifeachor, E. J. I. J. o. B., & Informatics, H. (2020). Early Detection of Alzheimer's Disease with Blood Plasma Proteins Using Support Vector Machines. *25*(1), 218-226.
- Factsheet, W. J. G. W. H. O. (2020). The top 10 causes of death.
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., . . . Huang, Y. J. T. I. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *366*(9503), 2112-2117.
- Gupta, H., Kumar, P., Saurabh, S., Mishra, S. K., Appasani, B., Pati, A., . . . Srinivasulu, A. J. R. R. D. S. T.-S. E. E. E. (2021). CATEGORY BOOSTING MACHINE LEARNING ALGORITHM FOR BREAST CANCER PREDICTION. *66*(1), 201-206.
- Huang, G., Wu, L., Ma, X., Zhang, W., Fan, J., Yu, X., . . . Zhou, H. J. J. o. H. (2019). Evaluation of CatBoost method for prediction of reference evapotranspiration in humid regions. *574*, 1029-1041.
- Krauss, C., Do, X. A., & Huck, N. J. E. J. o. O. R. (2017). Deep neural networks, gradient-boosted trees, random forests: Statistical arbitrage on the S&P 500. *259*(2), 689-702.
- LaMontagne, P. J., Benzinger, T. L., Morris, J. C., Keefe, S., Hornbeck, R., Xiong, C., . . . Vlassenko, A. J. M. (2019). OASIS-3: longitudinal neuroimaging, clinical, and cognitive dataset for normal aging and Alzheimer disease.
- Lancet, T. J. T. L. (2011). The three stages of Alzheimer's disease. In (Vol. 377, pp. 1465): Elsevier.
- Makin, S. J. N. (2018). The amyloid hypothesis on trial. *559*(7715), S4-S4.
- Malik, G. A., & Robertson, N. P. J. J. o. n. (2017). Treatments in Alzheimer's disease. *264*(2), 416-418.
- Marcus, D. S., Fotenos, A. F., Csernansky, J. G., Morris, J. C., & Buckner, R. L. (2010). Open Access Series of Imaging Studies: Longitudinal MRI Data in Nondemented and Demented Older Adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *22*(12), 2677-2684. doi:10.1162/jocn.2009.21407 %J Journal of Cognitive Neuroscience
- Marcus, D. S., Wang, T. H., Parker, J., Csernansky, J. G., Morris, J. C., & Buckner, R. L. (2007). Open Access Series of Imaging Studies (OASIS): Cross-sectional MRI Data in Young, Middle Aged, Nondemented, and Demented Older Adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*(9), 1498-1507. doi:10.1162/jocn.2007.19.9.1498 %J Journal of Cognitive Neuroscience
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr, C. R., Kawas, C. H., . . . dementia. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *7*(3), 263-269.
- Merlo Pich, E., Jeromin, A., Frisoni, G. B., Hill, D., Lockhart, A., Schmidt, M. E., . . . Therapy. (2014). Imaging as a biomarker in drug discovery for Alzheimer's disease: is MRI a suitable technology? , *6*(4), 1-7.
- Mismetti, P., Laporte, S., Pellerin, O., Ennezat, P.-V., Couturaud, F., Elias, A., . . . Roy, P.-M. J. J. (2015). Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *313*(16), 1627-1635.
- Morris, G. P., Clark, I. A., & Vissel, B. J. A. n. (2018). Questions concerning the role of amyloid- β in the definition, aetiology and diagnosis of Alzheimer's disease. *136*(5), 663-689.
- Peña-Bautista, C., Vigor, C., Galano, J.-M., Oger, C., Durand, T., Ferrer, I., . . . Medicine. (2018). Plasma lipid peroxidation biomarkers for early and non-invasive Alzheimer Disease detection. *124*, 388-394.
- Perrin, R. J., Fagan, A. M., & Holtzman, D. M. J. N. (2009). Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. *461*(7266), 916-922.
- Prince, M., Comas-Herrera, A., Knapp, M., Guerchet, M., & Karagiannidou, M. (2016). World Alzheimer report 2016: improving healthcare for people living with dementia: coverage, quality and costs now and in the future.
- Toğaçar, M., Ergen, B., Cömert, Z. J. C. i. b., & medicine. (2020). COVID-19 detection using deep learning models to exploit Social Mimic Optimization and structured chest X-ray images using fuzzy color and stacking approaches. *121*, 103805.
- Tse, K. H., & Herrup, K. J. J. o. n. (2017). Re-imagining Alzheimer's disease—the diminishing importance of amyloid and a glimpse of what lies ahead. *143*(4), 432-444.
- Wang, T., Qiu, R. G., & Yu, M. J. S. r. (2018). Predictive modeling of the progression of Alzheimer's disease with recurrent neural networks. *8*(1), 1-12.
- Zhang, F., Wei, J., Li, X., Ma, C., & Gao, Y. J. J. o. A. s. D. (2018). Early candidate urine biomarkers for detecting Alzheimer's disease before amyloid- β plaque deposition in an APP (swe)/PSEN1 dE9 transgenic mouse model. *66*(2), 613-637.
- Zhang, Y., Zhao, Z., & Zheng, J. J. J. o. H. (2020). CatBoost: A new approach for estimating daily reference crop evapotranspiration in arid and semi-arid regions of Northern China. *588*, 125087.
- Zhao, J., Feng, Q., Wu, P., Lupu, R. A., Wilke, R. A., Wells, Q. S., . . . Wei, W.-Q. J. S. r. (2019). Learning from longitudinal data in electronic health record and genetic data to improve cardiovascular event prediction. *9*(1), 1-10.