

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MRS VERİLERİ KULLANILARAK MAKİNE ÖĞRENMESİ
YÖNTEMLERİ İLE MS HASTALIĞININ TEŞHİS VE
SINIFLANDIRILMASI

DOKTORA TEZİ

Ziya EKŞİ

Bilgisayar ve Bilişim Mühendisliği Anabilim Dalı

ARALIK 2023

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MRS VERİLERİ KULLANILARAK MAKİNE ÖĞRENMESİ
YÖNTEMLERİ İLE MS HASTALIĞININ TEŞHİS VE
SINIFLANDIRILMASI

DOKTORA TEZİ

Ziya EKŞİ

Bilgisayar ve Bilişim Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cemil ÖZ

ARALIK 2023

Ziya Ekşi tarafından hazırlanan “MRS Verileri Kullanılarak Makine Öğrenmesi Yöntemleri ile MS Hastalığının Teşhis ve Sınıflandırılması” adlı tez çalışması 06.12.2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Bilgisayar ve Bilişim Mühendisliği Anabilim Dalı’nda Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Jüri Başkanı :	Prof. Dr. Cemil ÖZ (Danışman) Sakarya Üniversitesi
Jüri Üyesi :	Prof. Dr. Ahmet ZENGİN Sakarya Üniversitesi
Jüri Üyesi :	Prof. Dr. Ali BULDU Marmara Üniversitesi
Jüri Üyesi :	Doç. Dr. Barış BORU Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi
Jüri Üyesi :	Doç. Dr. Emre DANDIL Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğine ve Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesine uygun olarak hazırlamış olduğum “MRS VERİLERİ KULLANILARAK MAKİNE ÖĞRENMESİ YÖNTEMLERİ İLE MS HASTALIĞININ TEŞHİS VE SINIFLANDIRILMASI” başlıklı tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın tüm aşamalarında yukarıda belirtilen yönetmelik ve yönergeye uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, bu tezi başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve 20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince Sakarya Üniversitesi’nin abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Enstitü tarafından belirlenmiş ölçütlere uygun rapor alındığını, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun ortaya çıkması halinde doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi beyan ederim.

(06/12/2023).

Ziya EKŞİ

Eşim ve oğluma

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam boyunca beni yönlendiren, ilgi ve yardımlarımı esirgemeyen ve her türlü destek ve teővikini gördüğüm danışman hocam Prof. Dr. Cemil Z'e; benim bu günlere gelmemde çok fazla emeği bulunan anneme, babama ve eőime; doktora süreci boyunca destek olan tüm arkadaőlarımaya teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Ayrıca Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden MR Spektroskopi verilerinin temin edilmesine olanak sağlayan Prof. Dr. Ayőe ARALAŞMAK ve Prof. Dr. Muhammed Emin ÖZCAN'a; verilerin temini için maddi olanaklarından yararlandığım Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyon Baőkanlıđına (Proje No: 2015-50-02-012) teşekkür ederim.

Ziya EKŞİ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	v
TEŞEKKÜR	ix
İÇİNDEKİLER	xi
KISALTMALAR	xiii
SİMGELER	xv
TABLO LİSTESİ	xvii
ŞEKİL LİSTESİ	xix
ÖZET	xxi
SUMMARY	xxiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Literatürde Yapılan Çalışmaların Özetleri	4
1.2. Tez Çalışmasının Amacı, İzlenen Çalışma Yöntemi ve Katkıları	7
1.3. Tez Organizasyonu	8
2. MULTİPL SKLEROZ (MS) RAHATSIZLIĞI, BELİRTİLERİ VE TEŞHİSİ	11
2.1. Giriş	11
2.2. MS Hastalığının Nedenleri	12
2.2.1. Genetik faktörler	15
2.2.2. Çevresel faktörler	15
2.3. MS'in Klinik Belirtileri ve Bulguları	15
2.4. MS Teşhisi ve Tanı Kriterleri	17
2.4.1. Nörolojik muayene	17
2.4.2. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)	18
2.4.3. Uyarılmış potansiyel	21
2.4.3.1. Görsel uyarılmış potansiyeli (GUP, Visual evoked potentials, VEP)	22
2.4.3.2. Duyusal uyarılmış potansiyeller (DUP, Somatosensory evoked potentials, SEP)	22
2.4.3.3. Beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BİUP, Brainstem auditory evoked potentials, BAEP)	23
2.4.3.4. Motor uyarılmış potansiyeller (MUP, Motor evoked potentials, MEP)	24
2.4.3.5. Lomber ponksiyonu	25
2.5. MS Türleri (Hastalığın Farklı Şekilleri, Seyir Tipleri)	25
2.5.1. Klinik izole sendrom (KİS)	25
2.5.2. Radyolojik izole sendrom (RİS)	26
2.5.3. Atak ve iyileşmelerle giden MS (Relapsing-remitting MS, RRMS)	26
2.5.4. İkincil ilerleyen MS (Secondary-progressive MS, SPMS)	26
2.5.5. Birincil ilerleyen MS (Primer-progressive MS, PPMS)	27
2.5.6. Yenileyici ilerleyen MS (Relapsing-progressive MS, RPMS)	27

3. MS HASTALIĞININ TEŞHİSİ VE TAKİBİNDE MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)	33
3.1. Giriş	33
3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	33
3.2.1. Manyetik rezonans spektroskopi (MRS).....	36
3.2.2. MRS sinyalinin önışleme adımları	47
3.2.2.1. Zaman domaininde önışleme adımları	48
3.2.2.2. Frekans domaininde önışleme adımları.....	51
3.2.3. MRS ile incelenen metabolitler.....	52
4. MS TİPİNİN BİLGİSAYAR DESTEKLİ OLARAK OTOMATİK SINIFLANDIRILMASI VE YENİ BİR ÖZELLİK ÇIKARIM YÖNTEMİ GELİŞTİRİLMESİ	57
4.1. Giriş	57
4.2. Yapay Bağışıklık Sistemleri (YBS).....	58
4.2.1. Parçacık sürü optimizasyonu (PSO).....	60
4.3. Materyal ve Metotlar	61
4.3.1. Veri toplama.....	62
4.3.2. Sinyal önışleme	64
4.3.3. YBS-tabanlı hibrid özellik çıkarım yöntemi	65
4.3.3.1. Eğitim aşaması	66
4.3.3.2. Optimizasyon aşaması.....	66
4.3.3.3. Test aşaması	67
4.3.3.4. Pencereleme aşaması.....	68
4.3.3.5. Toplama aşaması ve özellik vektörünün oluşturulması	68
4.3.4. Sınıflandırma.....	69
4.3.4.1. Deneysel çalışmalar.....	69
4.4. Sonuç	74
5. SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRME.....	77
5.1. Sonuçlar.....	77
5.2. Tartışma ve Öneriler.....	78
KAYNAKLAR.....	81
ÖZGEÇMİŞ.....	91

KISALTMALAR

Ab	: Antikor kümesi
Acc	: Accuracy
Ag	: Antijen kümesi
Ala	: Alanin
Asp	: Aspartat
BAS	: Bağışıklık ağ sistemi
BDT	: Bilgisayar destekli teğhis
CAD	: Computer-aided diagnosis
CIS	: Clinically isolated syndrome
CSI	: Chemical shift imaging
DC	: Direct current
DRESS	: Depth resolved surface coil spectroscopy
DVM	: Destek vektör makineleri
EBV	: Epstein barr virus
EDSS	: Expanded disability status scale
FFT	: Fast fourier transform
FID	: Free induction decay
FLAIR	: Fluid attenuated inversion recovery
FOV	: Field of view
FROGS	: Fast rotating gradient spectroscopy
HSDV	: Hankel singular value decomposition
ISIS	: Image-selected invivo spectroscopy
KSA	: Klonal seçim algoritması
KYZ	: Kısa yankı zamanı
Lac	: Lactate
MR	: Manyetik rezonans
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRS	: Manyetik rezonans spektroskopisi
MS	: Multipl skleroz
MSS	: Merkezi sinir sistemi

NAA	: N-asetil aspartat
NAWM	: Normal appearing white matter
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
NSA	: Negatif seçim algoritması
PI	: Peak Integration
PCA	: Principal component analysis
ppm	: Particle per million
PPMS	: Primary-progressive MS
PRESS	: Point-resolved spectroscopy
PRMS	: Progressive-relapsing MS
PSO	: Parçacık sürü optimizasyonu
RF	: Radyo frekansı
RRMS	: Relapsing-remitting MS
RIS	: Radiologically isolated syndrome
Sen	: Sensitivity
SI	: Spectroscopic imaging
SNR	: Signal-noise ratio
SPARS	: Spatially resolved spectroscopy
SPMS	: Secondary-progressive MS
STEAM	: Stimulated echo acquisition mode
SVS	: Single voxel spectroscopy
T	: Tesla
TE	: Echo time
TR	: Repetition time
UYZ	: Uzun yankı zamanı
VEP	: Visual evoked potential
VOI	: Volume of interest
YZ	: Yankı zamanı

SİMGELER

B₀	: Statik manyetik alan
Cr	: Creatine
Ch	: Choline
Glx	: GABA, glutamate, glutamine
f	: frekans
Hz	: Hertz
Lip	: Lipids
mI	: myo-inositol
Spe	: Specificity
V₀	: Rezonans frekansı
w	: Açısal Hız
γ	: Jiromanyetik oran
δ	: Kimyasal kayma

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. MS’de alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001, 2005 ve yeni kriterler) [56], [57].....	20
Tablo 2.2. Revize Edilen McDonald kriterleri [55]	21
Tablo 3.1. Klinik MRS’de kullanılan nukleusların NMR özellikleri [77]	37
Tablo 3.2. Spektroskopi lokalizasyon yöntemleri [77]	44
Tablo 3.3. Zaman ve frekans domaininde önışleme işlemleri [83], [92]	48
Tablo 3.4. MRS metabolitlerinin kısaltmaları ve spektrumda ppm değerleri [73], [109]	53
Tablo 4.1. PSO algoritmasının sözde kodu	61
Tablo 4.2. Hastaların demografik bilgileri	62
Tablo 4.3. MRS Protokolleri	63
Tablo 4.4. MS seyir tiplerinde MRS metabolitlerinin yoğunluk değerlerinin incelenmesi.....	70
Tablo 4.5. RRMS ve sağlıklı kontrol grubunun sistem başarımlarını değerlendirilmesi	72
Tablo 4.6. 4 fold cross validation sonuçları	73
Tablo 4.7. RRMS ve SPMS grubuna ait sistem başarımlarını değerlendirilmesi.....	73
Tablo 4.8. 4 fold cross validation sonuçları	74

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1. Dünya üzerinde MS rahatsızlığı riskinin dağılımı [5]	2
Şekil 2.1. Dünya üzerinde MS dağılımı [5]	11
Şekil 2.2. Ülkemizde 2014 yılına ait MS verileri	12
Şekil 2.3. Merkezi Sinir Sistemi (MSS) [40]	13
Şekil 2.4. Normal ve hasar görmüş miyelin [42]	14
Şekil 2.5. MS'in belirtileri	16
Şekil 2.6. MS başlangıcında hastalık belirtilerinin görülme oranı	17
Şekil 2.7. MSS'nin fonksiyonlarının muayenesi [53]	18
Şekil 2.8. Sağlıklı ve MS'li bireylere ait MR görüntüleri	19
Şekil 2.9. Görsel uyarılmış potansiyel [61]	22
Şekil 2.10. Duyusal uyarılmış potansiyel [61]	23
Şekil 2.11. Beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyel [61]	24
Şekil 2.12. Motor uyarılmış potansiyel [61]	24
Şekil 2.13. Lomber ponksiyon işlemi [62]	25
Şekil 2.14. RRMS ve SPMS tiplerinde zamana göre özürlülük değişimi	27
Şekil 3.1. 1.5T MR Tarayıcı	34
Şekil 3.2. Aksiyel, koronal ve sagittal düzlem	35
Şekil 3.3. MS hastasına ait aksiyel, koronal ve sagittal düzlemde alınmış MR görüntüleri	35
Şekil 3.4. Tek ve çoklu voksel görüntüleme ile lokalizasyon	38
Şekil 3.5. Tek voksel ve çoklu voksel MRS görüntüleri [88], [89]	39
Şekil 3.6. 1.5, 3 ve 9.4T için MRS spektrumu [92]	41
Şekil 3.7. a) Sinyalin Zaman ekseninde iki düzlemde gerçek ve sanal parçaların gösterilmesi (Free induction decay - FID) b) Fourier dönüşümü gerçekleştirilmiş sinyalin gerçek ve sanal parçaları [92]	42
Şekil 3.8. a) PRESS darbe dizileri b) STEAM darbe dizileri [92]	43
Şekil 3.9. Kısa YZ ve uzun YZ'da elde edilen örnek bir MRS sinyali [92]	45
Şekil 3.10. T1 ve T2 relaksasyon zamanında elde edilmiş zaman domaininde olan sinyalin fourier domaininde gösterilmesi [92]	46
Şekil 3.11. Frekans düzleminde örnek bir pik	46
Şekil 3.12. Zaman domaininde olan bir sinyalden MRS piklerinin elde edilmesi [97]	47
Şekil 3.13. Farklı SNR değerlerinde MRS sinyali [92]	49
Şekil 3.14. Sıfır doldurma [103]	50
Şekil 3.15. Su baskılama [92]	50
Şekil 3.16. Faz düzeltme işlemi	51
Şekil 3.17. MRS metabolitler	52
Şekil 4.1. NSA algoritmasının eğitim ve test aşamaları	59
Şekil 4.2. Tasarlanan BDT sisteminin işlem adımları	62
Şekil 4.3. Sağlıklı kontrol, RRMS ve SPMS gruplarına ait MR voksel yerleşimi	64
Şekil 4.4. Ham ve önışlemeden geçirilmiş MRS sinyali	65

Şekil 4.5. Önerilen sistemin işlem adımları	66
Şekil 4.6. RRMS hastasına ait detektör kümesinin oluşturulması (a) NSA ile üretilen detektör kümesi (b) PSO ile optimize edilmiş detektör kümesi.....	67
Şekil 4.7. Pencereleme işlemi ve özellik vektörünün oluşturulması.....	68
Şekil 4.8. Kontrol ve RRMS gruplarına ait metabolitlerin box-plot diyagramda gösterilmesi	71
Şekil 4.9. RRMS ve SPMS gruplarına ait metabolitlerin box-plot diyagramda gösterilmesi	71

MRS VERİLERİ KULLANILARAK MAKİNE ÖĞRENMESİ YÖNTEMLERİ İLE MS HASTALIĞININ TEŞHİS VE SINIFLANDIRILMASI

ÖZET

Multipl Skleroz (MS), merkezi sinir sistemi (MSS)'nin otoimmün, enflamatuar, demiyelinizan hastalığı olup çoğunlukla genç erişkin çağda görülür. Hastalığın tam nedeni bilinmemekle beraber yapılan araştırmalarda genetik yatkınlık, güneş ışığına fazla maruz kalma, kuzey bölgelerde yaşama ve Epstein-Barr virüsü hastalığın başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. MS hastalığı dört tipte sınıflandırılmakta olup en yaygın görülen MS tipleri relapsing-remitting MS (RRMS) ve secondary progressive seyirli MS (SPMS)'dir. MS hastalığının teşhisinde klinik bulgular, beyin omurilik sıvısı incelemeleri, uyarılmış potansiyeller ve manyetik görüntüleme bulguları kullanılmaktadır. Manyetik Rezonans (MR), Multipl Skleroz (MS) hastalığının tanısı ve takibinde kullanılan en önemli görüntüleme tekniğidir. Ancak, MR görüntülemesinde MS lezyonları beyin tümörlerine benzerlik gösterebilmektedir. Bu nedenle MS tiplerinin sınıflandırılmasında gelişmiş MR tekniklerinden yararlanılmaktadır. Gerçekleştirilen tez çalışmasında Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) görüntüleme tekniği ve makine öğrenmesi metodlarından faydalanarak kontrol grubu, RRMS ve SPMS tiplerinin otomatik olarak sınıflandırılmasına yönelik bilgisayar destekli tespit sistemi önerilmiştir. Çalışmada kullanılan MRS verileri takip altında olan MS hastalarından bir yıl süresince alınmıştır. Çalışmada birbirinden habersiz iki nöroloji uzmanı tarafından teşhis edilen Kontrol (n=30), RRMS (n=36) ve SPMS (n=25) olmak üzere toplam 91 MS hastası için MRS çekimleri gerçekleştirilmiştir. Hastalardan alınan MRS verilerinden sinyal işleme yöntemleri ile metabolitler elde edilmiştir. Çalışmada yapay bağışıklık sistemi (YBS) tabanlı hibrid bir özellik çıkarım yöntemi önerilmiştir ve bu yöntem mevcut özellik çıkarım yöntemleri olan Peak Integration (PI) ve Principal Component Analysis (PCA) ile kıyaslanmıştır. MRS sinyallerinden çıkarılan özellikler SVM yöntemi ile Kontrol-RRMS ve RRMS-SPMS olmak üzere ikili olarak sınıflandırılmıştır. Gerçekleştirilen deney sonuçlarına göre, önerilen sisteminin kullanımı ile kontrol ve RRMS vakaları birbirlerinden %95 doğruluk ve %90.91 hassasiyet ile ayrılırken, RRMS ve SPMS grupları ise %88.89 doğruluk ve %90.91 hassasiyet ile otomatik olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmada önerilen YBS tabanlı hibrit özellik çıkarım metodunun diğer özellik çıkarım metodlarına göre daha başarılı olduğu görülmüştür. Sonuç olarak MRS'nin bilgisayar destekli teşhis yaklaşımı ile birlikte kullanılması, MS seyir tiplerinin sınıflandırılmasında MR ve diğer yöntemleri destekleyici ek bir yöntem olabileceğini göstermektedir.

DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF MS DISEASE WITH MACHINE LEARNING METHODS USING MRS DATA

SUMMARY

Multiple sclerosis (MS), is an inflammatory autoimmune disorder of the central nervous system and it is more common in young adult age. The immune system cause damage to myelin formed by cells, called oligodendrocytes, that surround neurons in central nervous system (CNS). MS symptoms can commonly appear between the ages of 20 and 40. MS is 3 times more common in female than male. MS is described as clinically isolated syndrome (CIS), relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) and progressive multiple sclerosis (PMS). RRMS is characterized as active or non-active. PMS, which can be primary progressive (PP) or secondary progressive (SP), has four possible sub-classifications considering the disability level. Clinical symptoms and findings, cerebrospinal fluid (CSF) examinations, and magnetic resonance imaging (MRI) findings have been used to diagnose MS. The widespread use of MRI has revolutionized the diagnosis and monitoring of MS. Nonetheless, MRI findings of MS types are similar to brain lesions so advanced MRI techniques should be used differentiation of MS types. MR spectroscopy (MRS) is a convenient alternative method to analyze MS, understand its pathogenesis, and determine its course. MRS is an unique MRI technique that measures biochemical changes and metabolites (NAA, choline, creatine etc.) of lesions in the brain.

In this study, it has been examined the combination of MRS and the machine learning method for automatic binary classification of Healthy Control Group, RRMS and SPMS types. MS MRS data were obtained from 61 consecutive MS patients who voluntarily participated in this study, which was conducted in the MS Clinic of the Neurology Department at the Bezmialem University Hospital. In addition, a healthy control group was created with demographic characteristics similar to those of the RRMS group. Two neurologists with clinical experience in MS and blinded to each other confirmed the diagnosis of healthy controls, RRMS, and SPMS. Among 61 MS patients, 36 were diagnosed with RRMS and the remainder with SPMS. The healthy control group consisted of 30 participants with a similar age to that of the RRMS group and no statistically significant difference.

Certain signal processing methods were used to determine the metabolites in the MRS signals. Single-voxel spectroscopy (SVS) data were obtained from Siemens .rda files. SVS raw data were analyzed with the TARQUIN software. TARQUIN is an accurate and robust algorithm for assessing and quantifying single-voxel MRS analysis in the time domain. Time-domain signals were transformed into frequency-domain ones using Fourier transform for the actual quantification. Conventional MRI and SVS data were examined by two radiology experts with at least 10 years of experience in the field. All SVS data were reviewed for quality and assessed with quality control (QC) criteria. Following the experts' opinion, SVS spectra of insufficient quality were not included in the final data set. In addition, all SVS data reached the TARQUIN quality control values. SVS comprises 1024 data points in the TARQUIN software. In this

step, SVS data features were extracted, and the most representative ones were determined. In this study, artificial immune system (AIS)-based ensemble feature extraction method is proposed.

The artificial immune system was developed inspired by the human immune system. Negative selection algorithm (NSA), clonal selection algorithm (CSA), immune network model algorithm (INME) and danger model immune algorithm (DMIA) are frequently preferred in the AIS. The proposed method mainly consist of training, optimization, windowing, testing, collection and creation of feature vectors. The proposed method is compared with Peak Integration ve Principal Component Analysis methods. The features vectors obtained in the feature extraction step were classified as Healthy Control Group-RRMS and RRMS-SPMS with SVM method. SVM is frequently adopted in fields such as image processing, statistics, and machine learning. This method can classify two or more classes of linear or non-linear data. It counts with optimization techniques, which attempt to find the optimal separating plane between the two classes. The SVM algorithm classifies the features that cannot be separated linearly with Kernel functions. Linear, radial basis, polynomial, and gaussian Kernel functions are commonly used. This study used the quadratic kernel function. Quadratic kernel function is a popular form of polynomial kernel function.

In the first evaluation, we assessed the detectability of MS types according to metabolite changes by performing a basic statistical analysis of the dataset. Based on the analysis, the mean levels of NAA peaks were 5.93 ± 2.92 , 9.24 ± 2.01 , and 7.70 ± 2.85 in healthy controls, RRMS patients, and SPMS patients, respectively. These values may reflect a decreasing trend in NAA peak in progressive forms of MS. In healthy controls, the mean level of Cr and Cho metabolites were 2.93 ± 1.75 and 2.83 ± 1.86 , respectively. The mean levels of the Cr and Cho metabolites were 5.88 ± 1.41 and 5.89 ± 1.42 , respectively, in RRMS patients and 4.93 ± 1.95 and 4.93 ± 2.11 , respectively, in SPMS patients. The metabolite ranges are closer in the RRMS and SPMS groups. Therefore, differentiating MS types with the help of basic statistical methods is difficult.

In the second evaluation, healthy controls, RRMS and SPMS patients were categorized in binary classification. The performance of the proposed system, which was developed to overcome the mentioned limitation in the differentiation of MS types, was evaluated according to accuracy, sensitivity and specificity parameters. According to experimental results, the proposed system classify Control Group and RRMS with 95% accuracy, 90.91% sensitivity and 100% specificity, respectively. In addition to this, the dataset were evaluated k-fold (4-fold) cross-validation technique. In this method, the SVS dataset was randomly divided into four parts – one used for the test and the remaining three for training. The total performance of RRMS and healty control classification was: accuracy: 90.90%, sensitivity: 91.66% and specificity: 90%. In the second evaluation, RRMS and SPMS patients were categorized in binary classification. Similarly, RRMS and SPMS are classified with 88.89% accuracy, 90.91% sensitivity and specificity: 85.71%. In addition, RRMS and SPMS dataset were evaluated k-fold (4-fold) cross-validation technique. The total performance of RRMS and SPMS classification was: accuracy: 88.52%, sensitivity: 88.89% and specificity: 88%.

According to the results, a novel CAD approaches combined with MRS may provide supportive means to MRI for diagnosing and classifying different MS types. We can affirm that SVS associated with machine learning approaches has the potential to

contribute further to identifying MS types. Differentiating between healthy controls, RRMS cases, and SPMS cases is clinically important since the type of MS determines the treatment strategy. If the RRMS-SPMS differentiation occurs at a very early stage, the treatment algorithm can be organized accordingly.

Some limitations of our study and areas for future research should be mentioned. The most important factor that determined the success of our approach is the training dataset. If the MRS dataset is enriched with healthy control, RRMS, and SPMS samples, the success of our method increases due to better learning of MS cases. Another limitation of the study was obtaining MRS data from a single MR scanner. In future studies, the proposed CAD can be evaluated with MRS data collected from different MR scanners. Moreover, a future study is planned in which RRMS, SPMS, and PPMS will be compared separately with sufficient numbers of patients in each group.

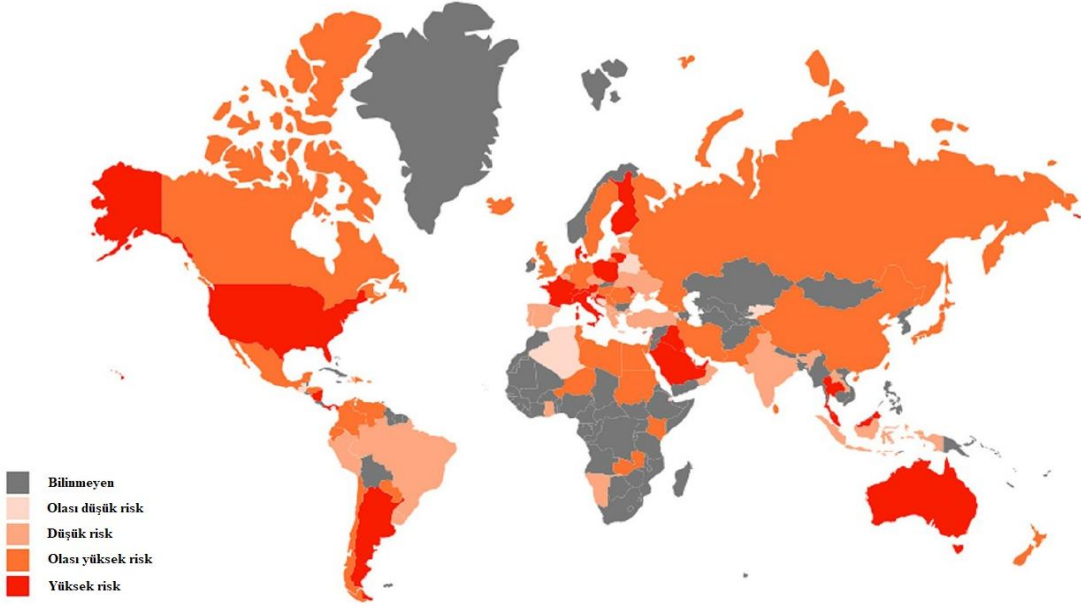
1. GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS), merkezi sinir sistemi (MSS)'nin otoimmün, enflamatuvar, demiyelinizan hastalığı olup çoğunlukla genç erişkin çağda görülür. Hastalığa dair belirtiler genellikle 20-40 yaş arasında görülmektedir. MS hastalığının görülme ihtimali kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazladır [1]. MS hastalığında; bağışıklık sisteminin MSS'deki nöronların etrafını saran ve oligodentrosit adı verilen hücreler tarafından oluşturulan miyelin adı verilen sinir kılıflarında hasara yol açması sonucu tipik bulgular ortaya çıkmaktadır [2],[3]. Miyelin kılıfta oluşan bu bozukluklar, vücutta duyuşsal, bilişsel ve görsel bölgeleri etkileyebilmekte ve klinik belirtileri oluşturmaktadır. MS rahatsızlığının en önemli belirtisi belirli dönemlerde gerçekleşen MS ataklarıdır.

MS rahatsızlığının teşhisi, tanımlanması ve sınıflandırılmasında 19. yüzyılın ortalarında büyük gelişmeler olsa da 2000'li yılların başında Manyetik Rezonans (MR) görüntülemenin hızlı gelişimi ve MS hastalığına yönelik geliştirilen nöropsikolojik testler yardımıyla hastalığın daha iyi anlaşılması ve seyir tiplerinin irdelenmesi sağlanmıştır [4].

2020 yılında Uluslararası MS Federasyonu tarafından gerçekleştirilen MS çalışmasına göre dünya üzerinde yaklaşık 2.8 milyon MS'li insan olduğu tahmin edilmektedir. Bu sayının 2023 yılının sonunda 2.9 milyon olacağı tahmin edilmektedir. Yine MS federasyonunun yaptığı bu çalışmaya göre Türkiye'de yaklaşık 60.000 MS hastası olduğu belirtilmiştir ve bu sayı hem ülkemizde hem de dünya genelinde giderek artmaktadır [5].

Şekil 1.1.'de MS rahatsızlığının dünya üzerindeki risk haritası görülmektedir [5].



Şekil 1.1. Dünya üzerinde MS rahatsızlığı riskinin dağılımı [5]

MS rahatsızlığı seyir olarak genellikle, atak ve iyileşmelerle giden (relapsing-remitting, RRMS), ikincil ilerleyici (secondar-progressive, SPMS), birincil ilerleyici (primer-progressive, PPMS) ve yineleyen ilerleyen (relapsing-progressive, PRMS) MS olmak üzere dört tipte incelenmektedir. Her seyir tipinde MS ataklarının sıklığı artmakta, hastanın günlük yaşamını olumsuz etkilemekte ve ilerleyen aşamalarda özürllüklere yol açabilmektedir. En sık görülen MS tipi RRMS'dir ve bu tipteki hastaların 5 yıl içerisinde SPMS'ye dönüşme oranı %50'nin üzerindedir [6]. SPMS tipinde hastalarda özürllülük görülebilmektedir. Bu nedenle hastalığın erken aşamada teşhis edilmesi oldukça önemlidir. Böylelikle hastalığın tedavi süreçlerine erken başlanabilir ve doğru tedavi programı ile hastada oluşabilecek özürllülüğün önüne geçilebilir.

MS hastalığının erken aşamada teşhisi, uygulanacak tedaviler ile beraber MS ataklarının önüne geçilmesine veya sıklığının azaltılmasına katkı sağlamaktadır [7]. MS hastalığın teşhisinde klinik semptom ve bulgular, beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemeleri, uyarılmış potansiyeller ve MR bulguları kullanılmaktadır [8], [9]. Özellikle, MR'ın kullanımının yaygınlaşması, MS hastalığının tanısı ve takibinde çığır açmıştır. Ancak, MR'daki bulguların birçoğu MS dışındaki nörolojik hastalıkların belirtisi olabilmektedir. Migren, vaskülit ile seyreden sistemik hastalıklardan kaynaklanan lezyonlar, bazı beyin tümörleri, behçet hastalığında görülen lezyonlar MS lezyonlarına benzer olabilmektedir.

MS nedeniyle oluşan tipik lezyonlar genelde küçük, yuvarlak veya eliptik şekildedir ve miyelinin bulunduğu merkezi sinir sisteminin herhangi bir yerinde gelişebilir. Ancak, bazı MS lezyonları atipik yapıda olabilmektedir. Bu lezyonlar, bir kaç santimetre büyüklükte olabilmekte ve T2-ağırlıklı görüntülemelerde beyin tümörleri, leukodystrohis ve diğer beyaz cevher anormallikleri gibi görülebilmektedir. Özellikle de MR görüntülemelerde görülen tekil (solitary) demyelinizan lezyonlar teşhis açısından zorluğa neden olmaktadır. Çünkü bu lezyonlar görüntülemelerde bazı neoplastik ve bulaşıcı hastalıklarla benzer karakteristikler göstermektedir [10].

Günümüzde, bu karışıklığı gidermek için çeşitli kriterler kullanılmaktadır. Ancak, MR bulgularını destekleyecek, tanıyı kolaylaştıracak, MS seyir tiplerinin belirlenmesine katkı sağlayacak ve şüpheli durumları daha belirgin hale getirecek ek yöntemlere ihtiyaç duyulduğu gözlemlenmektedir. Günümüzde MR görüntüleme yöntemlerinden olan MR Spektroskopi (MRS)'nin MS hastalığının teşhisinde, ilerleyişinde ve diğer beyin rahatsızlıklarından ayrılmasında doktorlara yardımcı bir klinik araç olacağı vurgulanmaktadır [11], [12]. MRS'de metabolitlerin belirlenmesi, analizi ve doktorlar tarafından yorumlanması zahmetli olduğundan bilgisayar destekli MRS yazılımlarından yararlanılmaktadır. Son yıllarda, görüntü işleme ve yapay zeka tekniklerini içeren bu sistemler doktorların işini oldukça kolaylaştırmaktadır [13–16]. Hastalığın türüne göre bazı BDT sistemleri otomatik teşhis işlemi gerçekleştirirken bazıları ise doktorlara yardımcı ikincil bir araç olarak kullanılmaktadır. Yapılan bu yazılımlar, hekimlerin karar verme süreçlerine destek vermekte ve olası hataların minimize edilmesini sağlamaktadır. Ayrıca bu yazılımlar ile hekimlerin iş yükünün azaltılması hedeflenmektedir. Bu tür sorunların önüne geçebilmek için nörolojik rahatsızlıkların klinik tanısı, araştırılması ve sınıflandırılmasında yapay zeka ve makine öğrenmesi tekniklerinden yararlanılmaktadır.

Bu tez çalışmasında, bahsedilen ihtiyaçlar doğrultusunda MRS verilerinden yararlanarak RRMS (Relapsing-remitting MS) ve SPMS (secondary-progressive MS) seyir tiplerinin sınıflandırılmasını sağlayacak otomatik bir BDT sistemi geliştirilmiştir. Önerilen sistemde, makine öğrenmesi tekniklerinden yararlanılmakta ve MS hastalığının seyri otomatik olarak tespit edilmektedir. Böylece, doktorların teşhis ve tedavi süreçlerinde daha yüksek başarımlar elde edilmesi hedeflenmiştir.

Bir sonraki alt bölümde, gerçekleştirilen tez ile ilgili olabilecek literatür özetlerine kısaca değinilmektedir.

1.1. Literatürde Yapılan Çalışmaların Özetleri

2023 yılında Naji ve ark. MS hastalığının teşhisi ve sınıflandırılmasında yapay zekanın kullanımına yönelik bir review çalışması yapmışlardır. Çalışmada son dört yılda hakemli dergilerde yapılan çalışmalar incelenmiş ve yapay zeka kullanımının MS hastalığının teşhis ve erken tedavi süreçleri için faydalı olduğu vurgulanmıştır [17].

2022 yılında Bonacchi ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada MS klinik uygulamalarında yapay zekanın önemi araştırılmıştır. Literatürde bu alanda yapılmış birçok çalışmanın sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre yapay zeka içeren yöntemlerin MS hastalığında lezyon tespiti, sınıflandırılması ve hastalığın izleme ve tedavi süreçlerinde hekimlere yardımcı olacağı belirtilmiştir [18].

2022 yılında yapılan bir diğer çalışmada 7.0T MRS görüntülemesi ile MS hastalarında beyin patolojik değişiklikleri kapsamlı şekilde analiz edilmiştir. 2016 ve 2017 yılları arasında veri toplama işlemi gerçekleştirilmiştir. MRS metabolitleri normal görünümlü beyaz cevher ve kortikal gri cevher bölgelerinde alınmıştır. Elde edilen metabolitler istatistiksel yöntemler ile analiz edilerek metabolit değişimleri yorumlanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre mI ve NAA piklerinin değişimlerinin hastalığın seyrinde önemli olduğu vurgulanmıştır [19].

2020 yılında yapılan diğer bir çalışmada ise MS hastalığının değerlendirme süreçlerinde MR görüntüleme yöntemlerinden olan MRS'nin etkisi araştırılmıştır. MS patobiyolojisinde MRS kullanımının hastalığın erken aşamada tespit edilmesinde ve tedavi süreçlerine erken başlanmasında yararlı olacağı bildirilmiştir [20].

2019 yılında Swanberg ve ark. tarafından MS hastalığında proton MRS metabolitlerinin ölçülmesindeki mevcut zorluklar ve gelecekte MRS'nin MS hastalığında kullanımı üzerine kapsamlı bir review çalışması gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, literatürde bulunan çalışmalara atıf yapılarak MS seyir tiplerinde metabolit değişimleri ve kantatif değerleri ayrıntılı olarak incelenmiştir. Çalışma sonucunda MRS metabolitlerinin elde edilmesi ve yorumlanmasında yeni tekniklerin gerekliliğine de vurgu yapılmıştır. Ayrıca ¹H MRS'nin MS hastalığının tanısında önemli bir yardımcı görüntüleme tekniği olacağı belirtilmiştir [21].

2017 yılında Ion-Margineanu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada MS seyir tipleri klinik veriler ile desteklenmiş MRS metabolit verileri kullanılarak makine öğrenmesi yöntemleri ile sınıflandırılmıştır. MS hastalarının MRS metabolitleri,

EDSS değerleri, lezyon yükü değerleri, yaş ve hastalık verileri sınıflama aşamasında kullanılmıştır. Sınıflama aşamasında linear discriminant analysis (LDA), support vector machine (SVM) ve random forest (RF) algoritmalarından yararlanılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre yalnızca metabolitler kullanıldığında başarı oranı düşüktür. Klinik veriler ile metabolit verileri birleştirilerek sınıflandırma yapıldığında başarı oranı daha yüksek elde edilmiştir [22].

2017 yılında AI-iedani ve ark. yaptıkları çalışmada hızlı manyetik rezonans spektroskopi tekniklerinin MS hastalığında uygulanmasını incelemişlerdir. Bu yöntemde geleneksel MRSI'da yeterli sinyalin toplanması için gereken uzun tarama süresi azaltılmıştır ve MRS'nin klinik olarak daha kullanışlı hale getirmek için alternatif bir yaklaşım olduğu vurgulanmıştır. Çalışmada hastalığın seyrinde metabolitlerin değişimleri de incelenmiş olup NAA pikinin potansiyel nörolojik işaretçi olduğu belirtilmiştir [23].

2013 yılında Vingara ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada MS hastalarında frontal lob metabolitleri ve klinik özellikler arasındaki ilişkinin belirlenmesine metabolik bir yaklaşım sunulmuştur. Çalışmada, veriler 27 RRMS hastası ile 14 kontrol grubundan alınmıştır. Çok-değişkenli istatistiksel metotlar kullanılarak MRS verileri incelenmiş ve başarılı bir ayırım gerçekleştirilmiştir. Yazarlar, klinik ortamda MRS'nin MS hastalığının patogenezinin incelenmesi ve ilerleyişinin belirlenmesinde kullanışlı olacağını vurgulamıştır [24].

2009 yılında Sajja ve ark. MS hastalığında Proton MR Spektroskopinin (¹H-MR) kullanımını, üstünlüklerini ve sınırlılıklarını araştırmışlardır. Çalışmada MS hastalığının takibinde, patogenezinin anlaşılmasında, seyrinin belirlenmesinde ve hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde MRS'nin kullanışlı olduğu vurgulanmıştır [11].

2013 yılında yapılan bir başka çalışmada Kirov ve ark. 3T MRS tarayıcı ile RRMS hastalarında gri ve beyaz maddenin incelenmesini gerçekleştirmiş ve pik değişimleri gözlemlemiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre hastalığın ilerleyişine bağlı olarak metabolitlerin değişimleri hem gri madde de hem de beyaz madde de incelenmiştir [25].

2012 yılında Aboul-Enein tarafından sunulan çalışmada kontrol grubu, RRMS ve SPMS seyirlerinin sınıflandırmasında MRS metabolitlerinin değişimleri hakkında bir

review çalışması gerçekleştirilmiştir. Çalışmada literatürde MRS ile ilgili yapılmış birçok çalışmada elde edilen bulgular ayrıntılı olarak sunulmuştur. Gerçekleştirilen çalışmaların birçoğunda MS hastalığının seyrinde etkili olan NAA, Cho ve Cre piklerinin düzeyleri incelenmiştir [26].

Yine, 2012 yılında El-Rahman ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise, RRMS ve SPMS hastalarının değerlendirilmesinde ¹H-MR Spektroskopinin klinik kullanımı sunulmuştur. 50 RRMS, 50 SPMS ve 50 kontrol grubu hastalarının verileri incelendiğinde SPMS hastalarında MS plaklarında NAA pikinde önemli düzeyde bir azalma gözlemlenmiştir. Yine SPMS hastalarında NAWM (Normal appearing white matter)'de NAA/Cr ve NAA/Cho piklerinin oranlarında azalma gözlemlenmiştir [27].

Achtnichts ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada 3T MR tarayıcısı kullanılarak uzun hastalık sürelerinin kontrol grubu, iyi huylu ve iyi huylu olmayan MS hastalarında NAA konsantrasyonunun değişimine etkisi incelenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre kontrol grubunda NAA konsantrasyonu iyi huylu ve iyi huylu olmayan MS hastalarına göre daha yüksektir [28].

2010 yılında Marliani ve ark. 3T ¹H-MR tarayıcısı kullanarak RRMS hastalarında omurilik bölgesi MS plaklarında MRS metabolitlerinin değişimleri sağlıklı bireylere göre karşılaştırmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre MS plaklarında sağlıklı bireylere göre NAA/Ch oranında önemli bir azalış olduğu Cho/Cre ve mI/Cre oranlarında ise artışın olduğu vurgulanmıştır [29].

Literatürde, beyin tümörleri ile MS lezyonlarının benzerliklerini vurgulayan ve ayırtmalarının zorluğuna değinen birçok çalışma da bulunmaktadır [30–32]. Patolojik olarak da MS lezyonları ile karıştırılan tümörlerin başında low grade astrocytomalar, high grade astrocytomalar ve oligodendrogliomaların geldiği rapor edilmiştir [33], [34]. Ayrıca literatürde MS hastalarında görülebilen ve MS lezyonlarına benzerlik gösterebilen oligodendroglioma tipi beyin tümörleri ile ilgili bir çalışmada bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda MS lezyonlarına benzerlik gösterebilen oligodendroglioma beyin tümörünün teşhisinin zorluğu vurgulanmıştır [35], [36].

Beyin tümörleri ile benzerlik gösterebilen lezyonların başında tümeaktif demiyelinizan lezyonlar gelmektedir. Bu lezyonlar MS hastalarında görülebilmekte ve beyin tümörleri ile tipik benzerlikler gösterebilmektedir. Bu benzerliklerin olduğu

vakalarda hastalar takibe alınmakta ve tedavi süreçleri uzayabilmektedir [37]. Bahsedilen çalışmalardan da anlaşılacağı üzere erken dönemde olan beyin tümörlerinin MS lezyonlarından kesin olarak ayrılabilmesi oldukça zordur. Yanlış teşhisler yüzünden MS terapisi alan ve gerçek beyin tümörü teşhisi geciken hastaların tedavileri daha zorlaşabilmektedir.

1.2. Tez Çalışmasının Amacı, İzlenen Çalışma Yöntemi ve Katkıları

Bu tez çalışmasının amacı, MS rahatsızlığının MRS verileri kullanılarak seyir tiplerini otomatik belirlemeye yönelik bir bilgisayar destekli sınıflandırma sistemi geliştirmektir. Tasarlanan sistemin hedefi; MRS verilerinden yararlanarak MS rahatsızlığının RRMS (Relapsing remitting MS) mi yoksa SPMS (Secondary progressive MS) mi olduğunu otomatik tespit etmektir. Literatürde yapılan çalışmalarda MS hastalığının seyir tipinin belirlenmesinde MRS'nin kullanışlı olacağı vurgulanmıştır. Bu amaçlar doğrultusunda gerçekleştirilen tasarımın ilk adımında alınan ham MRS verileri sinyal işleme teknikleri ile bilgisayarda işlenecek hale getirilmiştir. Sonrasında, MRS verileri üzerinde hastalığın ilerleyişinde etkili olan tüm metabolitler belirlenmiştir ve bu metabolitlerden en önemli olanları özellik olarak seçilmiştir. Bu aşamada Yapay Bağışıklık Sistemi tabanlı yeni bir özellik çıkarım yöntemi önerilmiştir. Seçilen özellikler destek vektör makinaları yönteminden yararlanarak sınıflandırılmıştır ve hastalığın seyir tipi otomatik olarak tespit edilmiştir. Sistemin başarımlı değerlendirilmesinde 30 Sağlıklı Kontrol, 36 RRMS ve 25 SPMS olmak üzere toplamda 91 adet MRS verisi kullanılmıştır. Gerçekleştirilen deney sonuçlarına göre önerilen sistem Kontrol ve RRMS gruplarını %95, RRMS ile SPMS tiplerini ise %83.58 doğruluk ile sınıflandırmıştır. Sonuç olarak hekimlere MS hastalığında RRMS ve SPMS seyir tiplerini otomatik belirleyecek ve onlara yardımcı olabilecek BDT sistemi önerilmiştir.

Gerçekleştirilen bu tez çalışmasını klasik eşleniklerinden ayıran katkılar özetle şunlardır:

- MS rahatsızlığında MRS verilerinin kullanımına yönelik literatürde önerilmiş önemli çalışmaların sistematik olarak sunumu gerçekleştirilmiştir.
- MS'in en çok görülen türlerinden olan RRMS ile SPMS vakalarının birbirlerinden ayrımı otomatik olarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca sağlıklı kontrol grubu ile RRMS hastalarının sınıflandırılması da gerçekleştirilmiştir.

- MS hastalığında MRS metabolitlerinin değişimi ayrıntılı şekilde incelenmesine olanak sağlayan bir arayüz tasarlanmıştır.
- Geniş ve kapsamlı MRS veri seti üzerinde farklı özellik çıkarımı ve sınıflandırma yöntemleri kullanılarak birçok deney gerçekleştirilmiştir.
- MRS sinyallerinin değişimleri ve anormal durumlarının tespitine yönelik yeni bir özellik çıkarım yöntemi önerilmiştir.
- İlerleyen çalışmalarda kullanılmak üzere MS hastalarının klinik verilerini de (EDSS, yaş vb.) içeren veritabanı oluşturulmuştur. Hastalara ait hem MR hem de MRS verileri bu veritabanında bulunmaktadır.

1.3. Tez Organizasyonu

Tez aşağıda kısaca özetlenen beş bölümden oluşmaktadır:

Bölüm 1: Giriş: Tez çalışmasının bu bölümünde çalışmanın tanımı ve amacı, literatürde gerçekleştirilen çalışmaya benzerlik gösteren çalışmaların özeti, tez çalışmasını literatürde yapılan çalışmalardan ayıran temel özellikler ve tez organizasyonu hakkında bilgi sunulmaktadır.

Bölüm 2: Multipl Skleroz (MS) Rahatsızlığı, Belirtileri ve Teşhisi: Bu bölümde MS rahatsızlığına ait genel bilgiler verilmektedir. Ayrıca rahatsızlığın belirtileri, seyir tipleri ve teşhis yöntemleri hakkında ayrıntılı bilgiler sunulmaktadır.

Bölüm 3: MS Hastalığının Teşhisi ve Takibinde Manyetik Rezonans Görüntüleme: Bu bölümde MS rahatsızlığının teşhisinde kullanılan Manyetik Rezonans Görüntülemeye dair bilgiler verilmektedir. Ayrıca tezin temelini oluşturan MR Spektroskopisi (MRS) yöntemine dair bilgiler ayrıntılı olarak ele alınmaktadır.

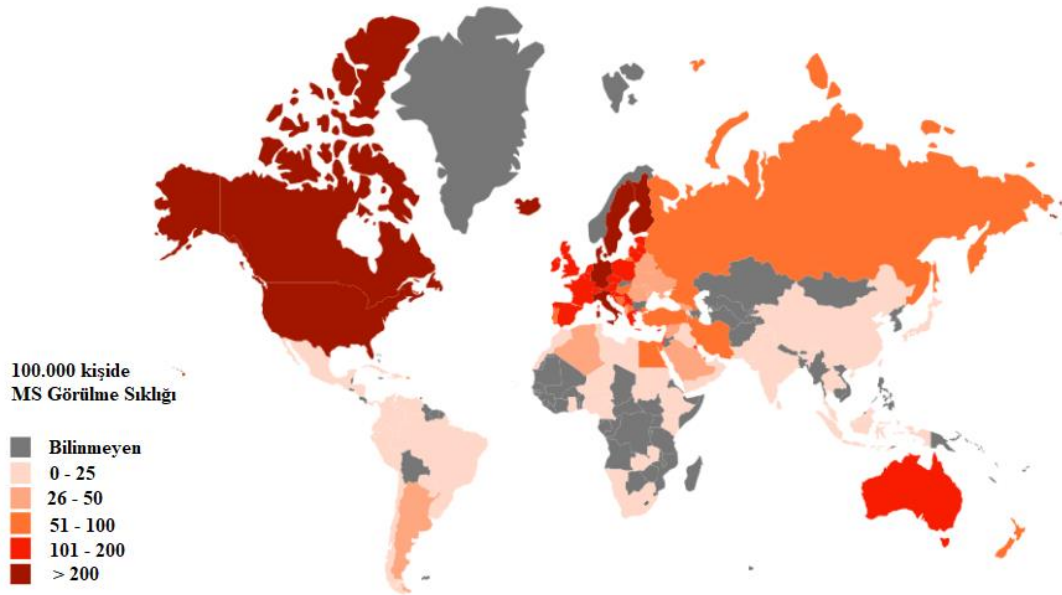
Bölüm 4: MS Seyrinin Bilgisayar Destekli Olarak Otomatik Sınıflandırılması ve Yeni Bir Özellik Çıkarım Yöntemi Geliştirilmesi: Bu bölümde MRS verilerinden yararlanarak MS seyrinin sınıflandırmasına yönelik bir BDT sistemi önerilmiştir. Bu sistemde yapay bağışıklık sistemi ve parçacık sürü optimizasyonu tabanlı yeni bir özellik çıkarım yöntemi geliştirilmiştir. Çalışmada sağlıklı kontrol, RRMS ve SPMS gruplarının sınıflandırılması gerçekleştirilmiştir. Ayrıca elde edilen sonuçlar literatürde benzerlik gösteren çalışma ile de kıyaslanmıştır.

Bölüm 5: Sonuçlar ve Değerlendirmeler: Tezin bu bölümünde ise yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar sunulmaktadır. Elde edilen sonuçların literatüre sunduğu katkılar tartışılmaktadır. Ayrıca gelecekte yapılabilecek çalışmalar için önerilerde bulunmaktadır.

2. MULTİPL SKLEROZ (MS) RAHATSIZLIĞI, BELİRTİLERİ VE TEŞHİSİ

2.1. Giriş

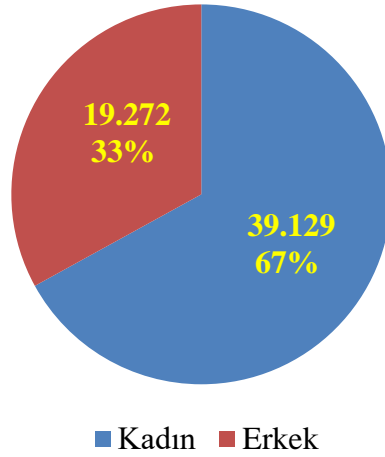
MS, 20-40 yaş arası kapsayan genç erişkin dönemde başlayan bir beyin ve omurilik (merkezi sinir sistemi) rahatsızlığıdır. ‘Skleroz’ sözcüğü Yunanca’da sert anlamında kullanılan skleroz kökeninden gelmektedir. ‘Multiple’ sözcüğü ise hastalıkta Merkezi Sinir Sistemi (MSS)’nde miyelinin zarar görebileceği birçok alanı kasetmektedir [38]. 19. yüzyılın ortalarında Carswell MS lezyonlarının patolojisinin tanımlanmasında önemli katkılarda bulunmuştur. 1868 yılında ise Fransız nörolog Jean Martin Charcot hastalığın klinik ve patolojik yönlerini tanımlamıştır [4]. 2020 yılında Uluslararası Multiple Skleroz Federasyonu (Multiple Sclerosis International Federation) tarafından gerçekleştirilen çalışmaya göre dünya üzerinde 2.8 milyon MS’li insan olduğu tahmin edilmektedir [5]. MS hastalığı kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir. Özellikle ekvatorun her iki kutuba doğru gittikçe MS hastalığının görülme oranı artmaktadır. En sık görülen yerler Kuzey Amerika, Kanada, İsveç gibi ülkelerdir [39]. Şekil 2.1.’de dünya üzerindeki ülkelere göre MS’in dağılımı görülmektedir [5].



Şekil 2.1. Dünya üzerinde MS dağılımı [5]

Yine 2020 yılında uluslararası MS federasyonunun yaptığı MS çalışmasında ülkemize ait MS verileri de paylaşılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre ülkemizde 58.401 MS hastası olduğu tahmin edilmektedir. Bu kişilerin %67'si kadın iken, %33'ü erkektir. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de MS hastalığı kadınlarda daha sık görülmektedir. Şekil 2.2.'de 2020 yılı itibariyle ülkemizde MS tanısının cinsiyete göre dağılımı görülmektedir [5].

Ülkemizde MS Hastalığının Cinsiyete Göre Dağılımı

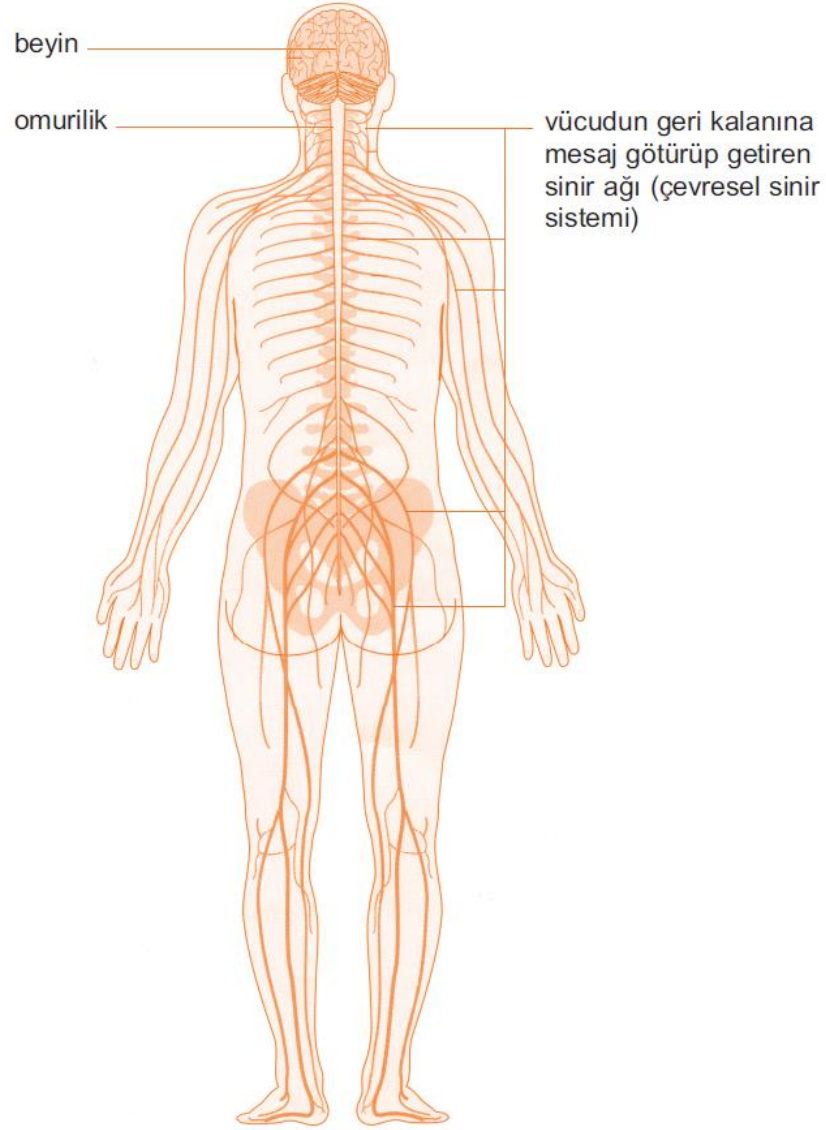


Şekil 2.2. Ülkemizde 2014 yılına ait MS verileri

2.2. MS Hastalığının Nedenleri

MS'in nedenlerini ve işleyişini anlayabilmek için öncelikle merkezi sinir sisteminin (MSS) çalışma mantığını ve işlevini kavramakta fayda vardır [40]. Merkezi sinir sistemi (MSS), beyin ve omurilikten oluşan ve vücudumuzun kontrolünü gerçekleştiren sinir sistemidir. Beyinden sinirler yardımıyla vücudumuzun farklı bölgelerine elektriksel uyarılar iletilerek vücudun bilinçli ve bilinçsiz hareketleri kontrol edilmektedir.

Şekil 2.3.'te MSS'nin şekli görülmektedir [40].



Şekil 2.3. Merkezi Sinir Sistemi (MSS) [40]

MSS’de sinir liflerinin dışını koruyan ve mesajların kaybolmadan iletilmesini sağlamaya yardımcı olan miyelin adı verilen bir kılıf bulunmaktadır. Bu kılıfın zarar görmesi sonucunda MS rahatsızlığı ortaya çıkmaktadır. Miyelin kılıfın zarar görmesinin nedeni bağışıklık sistemi ile alakalıdır. Normal şartlarda vücuttaki enfeksiyonlarla savaşmaya yardımcı olan bağışıklık sistemi, miyelin kılıfı yabancı bir madde olarak algılayabilmekte ve ona saldırmaktadır. Bu durumda miyelin zarar görmekte ve sinir liflerinden soyularak yaraya dönüşmektedir. Bu yaralar MS lezyonları olarak adlandırılmaktadır. Miyelinin zarar görmesi sonucunda sinir lifleri de zarar görebilmekte ve bunun sonucu olarak da beyin ve omurilik arasındaki mesaj iletimi bozulabilmektedir [38], [41]. Hasar görmemiş normal sinirde mesaj aktarımı

yaklaşık 400 km/h ile gerçekleştirilirken miyelin kılıfı hasarlı sinirde ise yaklaşık 4 km/h'a kadar düşmektedir [41]. Şekil 2.4.'te normal ve hasar görmüş miyeline ait örnek resimler görülmektedir [42].



Şekil 2.4. Normal ve hasar görmüş miyelin [42]

MS hastalığında miyelin kılıfının zarar görmesine yol açan lezyonların (iltihaplar) aktivitesi her zaman aynı şiddette olmayabilir ve kritik sınır aşıldığında atak meydana gelmektedir. Atak hastalarda yeni belirtilerin veya eski belirtilerde artışların olması ve bu belirtilerin en az 24 saat sürmesi ve üç ay içinde tam ya da tama yakın düzelen nörolojik yakınmalar olarak tanımlanır [39], [43]. MS atağının oluşması ile hastalık belirtileri artık hissedilmektedir [41].

MS'in nedenleri yukarıda vurgulandığı gibi birçok araştırmada vücudun bağışıklık sisteminin anormal yanıtı sonucu miyelin kılıfının zarar görmesi olarak vurgulanmaktadır. Ancak bağışıklık sisteminin tetiklenmesinin ve miyelin kılıfa zarar vermesinin nedenlerine neyin yol açtığı tam olarak bilinmemektedir [39]. Son yıllarda yapılan araştırmalarda MS'e yakalanmada en önemli nedenler arasında genetik ve çevresel faktörlerin etkin rol oynadığı ileri sürülmektedir.

2.2.1. Genetik faktörler

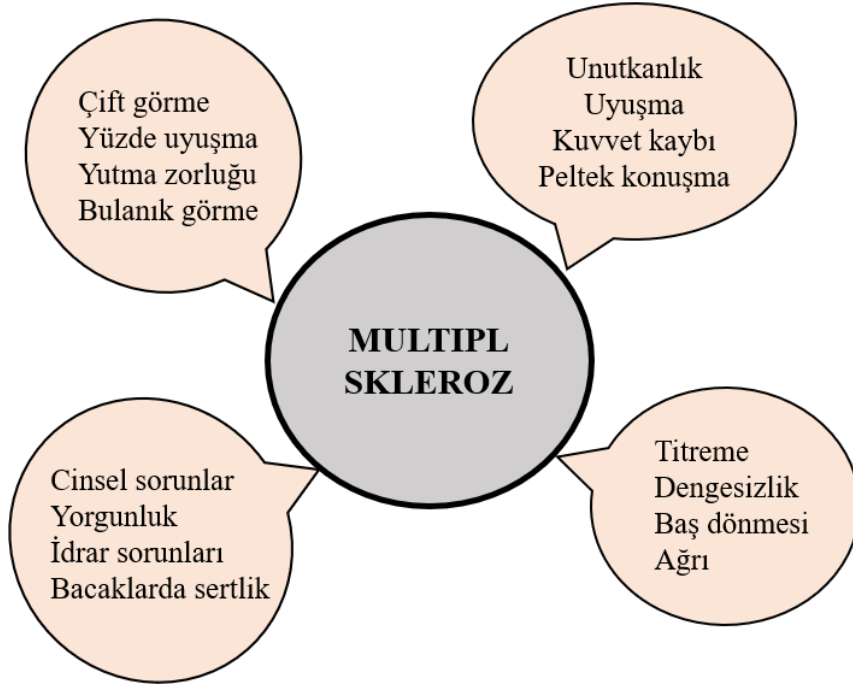
MS kalıtsal bir rahatsızlık değildir. Ancak akrabalıkla birlikte hastalığın ortaya çıkma oranında artış olabilmektedir [45]. Gerçekleştirilen bir çalışmaya göre MS görülen bir ailede tekrar MS görülme oranı %20 olarak bulunmuştur. Ayrıca ikiz çocuklarda MS rahatsızlığının görülmesi üzerine yapılan araştırmalarda ise tek yumurta ikizlerinde %25, çift yumurta ikizlerinde ise %5 oranında görüldüğü saptanmıştır [46], [47]. Yapılan araştırmalarda MS'in oluşumuna tek bir gen neden olmamaktadır. Belli bir gen kombinasyonu MS oluşumunda etkili olabilmektedir ancak MS'in sadece genlerden kaynaklandığını ispatlayan bir çalışma yoktur. Gen kombinasyonlarının yanında başka faktörlerde MS oluşumunda rol oynamaktadır [48].

2.2.2. Çevresel faktörler

MS Asya ve tropik bölgelerde nadir görülürken, Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Kanada gibi bölgelerde daha sık görülmektedir [49]. Prevalansı ekvatorundan uzak olan ülkelerde artış göstermektedir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle beraber o ülkelerdeki çevresel etkilerin MS nedeni olabileceği tahmin edilmektedir [50]. Düşük güneş ışığına maruz kalma, D vitamini eksikliği, sigara içme, toksinlere maruz kalma gibi durumların MS rahatsızlığının oluşumunu arttırdığına dair kanıtlar mevcuttur. Aşırı sigara kullanan bireylerde MS görülme risk artışı %70 olarak sunulmuştur [44]. Yapılan çalışmalarda MS'e neden olan tek bir virüs belirlenememiştir. Ancak, Epstein Barr Virüs (EBV) enfeksiyonunun MS'de rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur. Ancak gen kombinasyonunda olduğu gibi sadece tek bir virüsün MS'in ortaya çıkmasında etkin olduğunu dair kesin bir kanıt bulunamamıştır [51].

2.3. MS'in Klinik Belirtileri ve Bulguları

MS rahatsızlığı önceden kestirilemeyen bir hastalıktır. Bu nedenle bireylerde oluşan bazı belirtilerle MS tanısı konması zordur. MS'li bireylerde belirtiler farklılık gösterebilmekte ya da belli belirtiler her hastada gözükmemektedir [52]. Çoğu hastada birkaç belirti görülürken tüm belirtilerin tek bir hastada görülme olasılığı çok düşüktür [40].



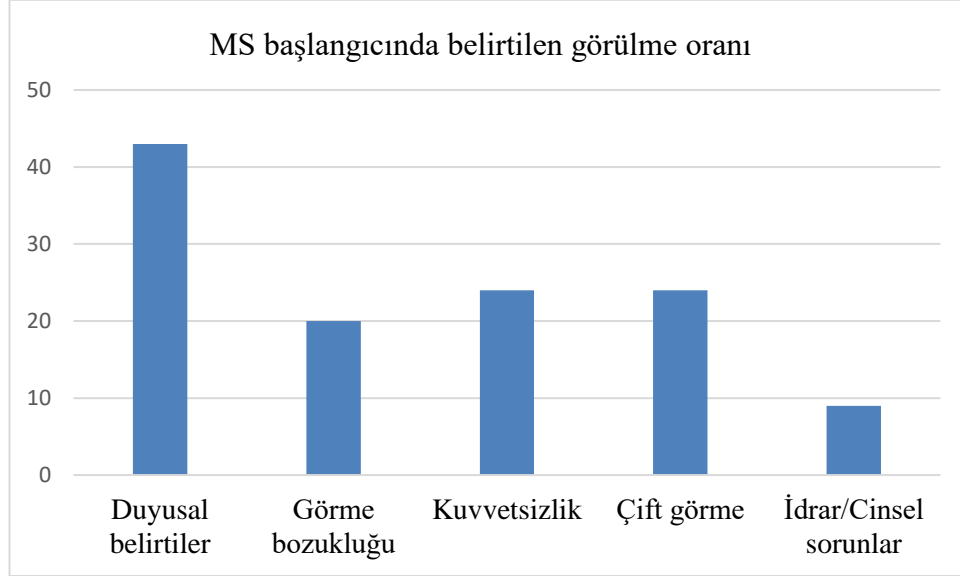
Şekil 2.5.MS'in belirtileri

MS sonucu oluşan lezyonların yeri, sayısı ve büyüklüğüne göre bireylerde değişik semptomlar görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda MS'li hastalarda sık görülen belirtiler ve bulgular şunlardır [40], [41]:

- Görme ile ilgili belirtiler: çift görme, bulanık görme, görmeye azalma ve bir gözde veya her ikisinde geçici görme kaybı
- Motor bulgular: paraparezi, monoparezi, kas zayıflığı
- Denge sorunları ve baş dönmesi: yürüme güçlükleri, denge ve koordinasyon sorunları
- Yorgunluk: zihinsel ve fiziksel faaliyetleri zorlaştıran kuvvetli yorgunluk hissi
- Uyuşma veya karıncalanma: eller ya da ayaklarda uyuşma ve karıncalanmalar
- Duyusal bozukluklar: yanma, ağrı, tat almada bozukluk, duyu kaybı ve vertigo
- Zihinsel sorunlar: hafıza ve konsantrasyon güçlükleri
- Kasılma ve spazmlar: belirli kas gruplarında gerilme veya sertleşme
- Konuşma sorunları: Heceleri karıştırma, konuşmada yavaşlık veya ses tonunda değişiklikler
- Vücuda hakim olamama: mesane rahatsızlıkları, acil idrar yapma hissi, idrar boşaltma sorunları, sık idrar yapma, bağırsak sorunları
- Cinsel sorunlar: cinsel isteğin yitirilmesi, ereksiyon sorunları

- Genel fonksiyon bozuklukları: Halsizlik, uyku sorunları, kronik yorgunluk, sıcağa tahammülsüzlük
- Kaygı, depresyon ve ruh halinde dalgalanmalar

Şekil 2.6.'da gösterilen grafikte MS başlangıcında belirtilerin görülme oranları verilmiştir [52].



Şekil 2.6. MS başlangıcında hastalık belirtilerinin görülme oranı

MS belirtilerinin şiddeti değişkenlik göstermektedir. Hafif ve şiddetli düzeyler arasında kısa süreli veya uzun süreli görülebilmektedir. MS'de yürümede bozukluk, konuşmada bozukluk gibi bazı belirtiler diğer kişiler tarafından fark edilebilirken; yorgunluk, halsizlik gibi belirtiler fark edilemeyebilir. Bu tür belirtilere gizli, görünmez veya sessiz semptomlar adı verilir [40].

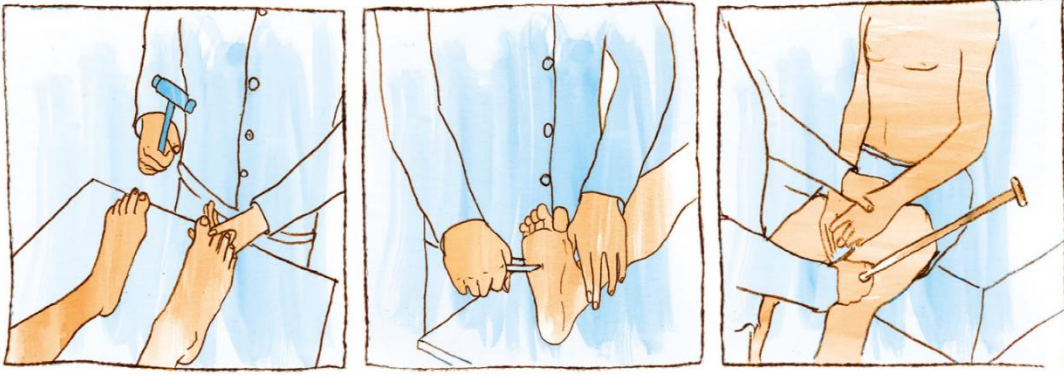
2.4. MS Teşhisi ve Tanı Kriterleri

MS esas itibariyle klinik bir tanıdır ve MS hastalığının teşhisi konulurken birtakım belirtilerin hastada görülmesine, MR çekimlerine, beyin-omurilik sıvısının (BOS) incelenmesine ve bazı nörofizyolojik testlerin sonuçlarına göre karar verilmektedir. Kesin tanı koyduracak tek bir inceleme ya da test henüz yoktur [1], [53]. Aşağıda MS tanısında en sık kullanılan testler ve yöntemler listelenmiştir [40].

2.4.1. Nörolojik muayene

MS hastalığı karmaşık nörolojik bir rahatsızlık olduğundan hastalığın teşhisi ve süreçlerinin izlenmesinin MS konusunda uzman bir nörolog tarafından

gerçekleştirilmesi oldukça önemlidir. Nörolog öncelikle hastanın yaşadığı belirtileri, bu belirtileri önceden yaşayıp yaşamadığını ve bu süreçteki sorunları hakkında sorular sorar [40]. Ayrıca MSS'nin vücuttaki çeşitli fonksiyonlarını basit yöntemlerle muayene eder ve vücutta fonksiyon kaybının olup olmadığını gözlemler [53]. Şekil 2.7.'de MSS'nin fonksiyonlarının muayenesi verilmiştir.

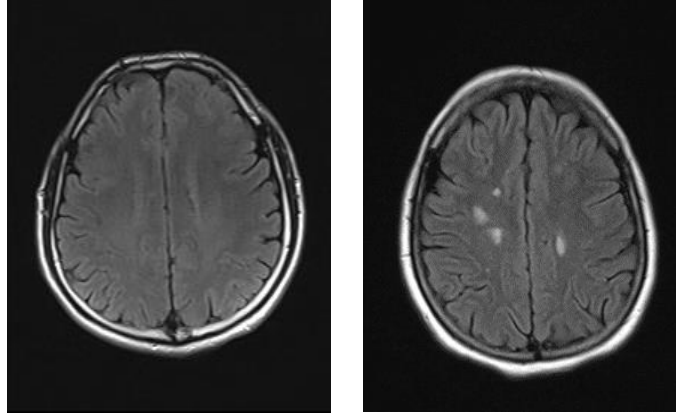


Şekil 2.7. MSS'nin fonksiyonlarının muayenesi [53]

Gerçekleştirilen muayene ile hastanın refleksleri, hareket, denge, görme ve hissetme gibi birçok fonksiyonu test edilir ve hastalık hakkında ilk tahminler gerçekleştirilerek hastalığın vücutta oluşturduğu hasarlar tespit edilmeye çalışılır [53].

2.4.2. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

MRG MS'in tanısının konulmasında ve hastalığın seyrinin takibinde nörologlar tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. Beyinde oluşan MS lezyonlarının tespitinde ve bu lezyonların zamanla oluşturduğu etkinin görüntülenmesinde MRG oldukça önemlidir ancak kesin tanı konulmasında ek kriterlerin kullanılması gerekmektedir [54]. MR çekiminde enjekte edilen kontrast maddesi ile MS lezyonlarının erken aşamada net görüntülenmesi sağlanabilmektedir [53]. Şekil 2.8'de MS lezyonlarının MR görüntüleme ile tespitine yönelik örnek resim görülmektedir.



Şekil 2.8. Sağlıklı ve MS'li bireylere ait MR görüntüleri

Tezin 3. bölümünde MRG ve MR Spektroskopi (MRS) hakkında ayrıntılı bilgiler sunulmuştur.

MS hastalığının kesin bir tanısı ve laboratuvar bulgusu olmadığından tanıyı kolaylaştırmak amaçlı birçok tanı kriterleri önerilmiştir. Schumacher (1965), Rose (1976) ve Roser (1983) kriterleri hastalık tanısında uzun süreden beri kullanılan tanı kriterleridir. En yeni ve günümüzde nöroloji uzmanları tarafından sıkça kullanılan tanı kriteri Mc Donald's kriteridir (2001). Mc Donald 2001 kriterlerinde tanı konulurken üç önemli özellik dikkate alınmaktaydı [55]:

- Zaman içerisinde dağılım (Ataklar ya da progresif seyir)
- Alan içerisinde dağılım (multifokal olma)
- Klinik ve paraklinik bulgular için MS'den daha iyi bir açıklamanın olmaması

2005 ve 2010 yıllarında bu kriterler revize edilerek tanı kriterlerinin duyarlılığı ve özgüllüğünün artırılması hedeflenmiştir. Diğer tanı kriterlerini güncelleştirerek ve tanı şeması içerisinde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'yi yerleştirerek geliştirilen bu kriter hastalığı MS, Olası MS ve MS değil olmak üzere 3 kategoriye indirgemıştır [4], [6]. Tablo 2.1.'de MS'de alansal ve zamansal yayılıma ait kriterler verilmiştir.

Tablo 2.1. MS’de alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001, 2005 ve yeni kriterler) [56], [57]

	Alansal	Zamansal
McDonald 2001	Aşağıdakilerin en az üçü: ≥ 9 T2 hiperintens lezyon ve ya ≥ 1 kontrast tutan lezyon ≥ 3 periventriküler lezyon ≥ 1 jukstrakortikal lezyon ≥ 1 infratentorial lezyon 1 spinal kord lezyonu 1 beyin lezyonu olarak sayılabilir	İlk klinik olaydan ≥ 3 ay sonra çekilen MRG’de kontrast tutan lezyon veya yeni T2 lezyonunun saptanması
McDonald 2005	Aşağıdakilerin en az üçü: ≥ 9 T2 hiperintens lezyon ve ya ≥ 1 kontrast tutan lezyon ≥ 3 periventriküler lezyon ≥ 1 jukstrakortikal lezyon ≥ 1 infratentorial lezyon spinal kord lezyon/lezyonları İnfratentorial lezyon yerine geçebilir. Total lezyon sayısına dahil olabilir. Kontrast tutulumu varsa kontrast tutan lezyon yerine geçebilir.	İlk klinik olaydan ≥ 3 ay sonra çekilen MRG’de kontrast tutan lezyon (ilk klinik olayla ilişkili alanda değilse) veya ilk klinik olayda çekilen referans MRG’den en az 30 gün sonra çekilen referans MRG’de, referans MRG ile kıyaslandığında, yeni T2 lezyonun gösterilmesi
Swanton 2007 Yeni Kriter	≥ 2 karakteristik lokalizasyonda ≥ 1 lezyon, periventriküler, jukstrakortikal, posterior fossa, spinal kord. Beyin sapı ve spinal kord sendromundakiler hariç semptomatik bölgedeki tüm lezyonlar	Bazal görüntülemenin zamanına bakılmaksızın takip MRG’de yeni T2 lezyonu

2010 yılında revize edilen McDonald kriterleri ise Tablo 2.2.’de görülmektedir.

Tablo 2.2. Revize Edilen McDonald kriterleri [55]

Klinik Bulgu	MS Tanısı İçin Ek Bilgi
≥ 2 atak; ≥ 2 lezyona ait objektif klinik kanıt	Gerekmiyor
≥ 2 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt	Alanda yayılım (MRG ile) veya MRG de ≥ 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS veya farklı bölgeyi tutan yeni atak bekle Yeni Kriter: Alanda yayılım; 4 alandan ikisinde (periventriküler, jukstakortikal, infratentorial, spinal kord) 1 veya daha fazla T2 lezyonun varlığı kanıtlanmalı.
1 atak; ≥ 2 lezyona ait objektif klinik kanıt	Zamanda yayılım (MRG ile) veya ikinci klinik atağı bekle Yeni Kriter: Zamanda yayılım; herhangi bir zamanda kontrast tutan veya tutmayan asemptomatik lezyon veya kontrast tutan yeni T2 lezyon veya ikinci bir klinik atak beklenmeli
1 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt (monosemptomatik başlangıç; klinik izole sendrom)	Alanda yayılım (MRG ile) veya MRG de 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS ve zamanda yayılım (MRG ile) veya ikinci klinik atağı bekle Yeni Kriter: Zamanda ve alanda yayılım kanıtlanmalı; Alanda yayılım için 4 alandan ikisinde 1 ya da daha fazla T2 lezyon veya farklı bir alanda ikinci bir klinik atak beklenmeli Zamanda yayılım için; Herhangi bir zamanda kontrast tutan ya da tutmayan lezyon varlığı veya kontrast tutan yeni T2 lezyon veya ikinci bir klinik atak beklenmeli
Primer Progressif MS	Yeni Kriter: 1 yıllık hastalık progresyonu ve aşağıdakilerden en az ikisi; 1-Periventriküler, jukstakortikal veya infratentorial bölgede 1 ya da daha fazla T2 lezyon 2-Spinal korda 2 ya da daha fazla T2 lezyon 3-Pozitif BOS bulguları (OKB pozitifliği ve/veya artmış IgG indeksi)

2.4.3. Uyarılmış potansiyel

MS hastalığında miyelin kılıfın zarar görmesi sonucunda sinirlerin mesaj iletimi yavaşlamaktadır. Bunun sonucunda hastalarda MS belirtileri ortaya çıkabilmektedir. Uyarılma potansiyelinde; değişen bir dama tahta deseni (VEP), bir ses (AEP) veya

küçük bir ağrı uyarımı (SEP) gibi bir uyarımın beyne ulaştığı süre ölçülmektedir. Bu uyarım sayesinde beyinde oluşan elektriksel potansiyel ve bunun oluşması için gerekli süre ölçülerek sağlıklı bir insandaki ortalama süre ile karşılaştırılır. Test sonuçlarına göre hastalardaki muhtemel gecikmeler tespit edilir. Böylelikle nörologlar hastalıklı sinirleri ve henüz hastalık belirtisi oluşturmamış lezyonları belirleyebilmektedir [53].

2.4.3.1. Görsel uyarılmış potansiyeli (GUP, Visual evoked potentials, VEP)

Görsel uyarılmış potansiyeli (GUP), MS tanısında kullanılan ve oldukça faydalı bir testtir [58]. Hastaya uygulanan bir uyarımın görme siniri üzerinden beyin bölgesine aktarılma süresi hesaplanmaktadır [53]. Non-invazif bir yöntem olan bu testte, hasta dama tahtası şeklinde hazırlanan ekranın ortasına bakmaktadır. Ekranda önceden belirlenen aralıklarla yer değiştiren siyah beyaz kareleri izlemekte ve her kaymada göz sinirinde oluşup beyne ulaşan potansiyeller başa takılan elektrotlar yardımıyla toplanmakta ve bu sinyallerin ortalama hızı belirlenmektedir. Her iki göz içinde uygulanan bu yöntem en az iki kere tekrarlanmaktadır [59], [60].

Şekil 2.9.'da görsel uyarılma potansiyeli uygulanan bir hasta görülmektedir [61].



Şekil 2.9. Görsel uyarılmış potansiyel [61]

2.4.3.2. Duyusal uyarılmış potansiyeller (DUP, Somatosensory evoked potentials, SEP)

Duyusal Uyarılmış Potansiyelde (DUP), uyarın oluşturmak için genellikle ayakta diz bölgesi ve kolda ise bilek bölgesine kısa süreli elektrik uyarın verilir [59]. Bu uyarınların sinirin vücuttaki gidiş yolu ve sonlandığı beyin bölgesindeki yanıtları kaydedilir [60]. Bu uyarınlara karşı alınan tüm yanıtların ortalaması alınır ve çeşitli

işaretlemeler yapılarak elde edilen yanıtların zamana göre dağılımlı, şekli ve genlikleri kontrol edilir. Sinir yolunda meydana gelen bozulmalar sonucunda yanıtlar gecikebilmekte, genliği dűşebilmekte veya şekli bozulabilmektedir [60]. Birincil ilerleyen MS’de ayaklardan yapılan DUP incelemesinde yüksek oranda bozulma olduğu gözlemlenmiştir [59].

řekil 2.10.’da duyuusal uyarılmıř potansiyel deneyine ait örnek görűlmektedir.



şekil 2.10. Duyusal uyarılmış potansiyel [61]

2.4.3.3. Beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BİUP, Brainstem auditory evoked potentials, BAEP)

Bu incelemede hastaya ses şiddeti ayarlanabilen bir kulaklık verilir ve her kulağa artan ve azalan şiddetlerde ardışık klik sesi verilerek işitme dűzeyi belirlenir [61]. Uygulanan klik sesi işitme siniri yardımıyla beyin kabuğuna iletilir ve burada oluşan uyarıcı dalgası kafa derisi üzerine yerleştirilen elektrotlar ile kaydedilir [59]. Belli frekanslarda uygulanan klik sesi uyarıcıları ile beyin kabuğundan elde edilen yanıtlar incelenir ve bu yanıtlar birçok kez tekrarlanarak ortalama bir şekil elde edilir [60]. Elde edilen sinyalin şekli, genliği ve zamana göre dağılımları incelenerek normal değerler ile karşılaştırılır.

řekil 2.11.’de beyinsapı iřitsel uyarılmıř potansiyele ait örnek bir gűrsel verilmiřtir.



Şekil 2.11. Beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyel [61]

2.4.3.4. Motor uyarılmış potansiyeller (MUP, Motor evoked potentials, MEP)

Diğer uyarılmış potansiyellerden farklı olarak iletim bedenden beyne değil beyin ve omurilikten bedene doğru gerçekleşmektedir. Beyinde motor korteks güçlü elektriksel veya manyetik uyarıcılar yardımıyla kafa derisi üzerinden uyarılır [59–61]. Bu yöntemde beyinden verilen uyarımların iletimi sonrasında bacak ya da kol kaslarındaki yanıtları kayıt yapılır [59]. MEP yöntemi daha çok bilimsel araştırma amaçlı tercih edilmektedir ve klinik olarak kullanımı oldukça nadirdir [61].

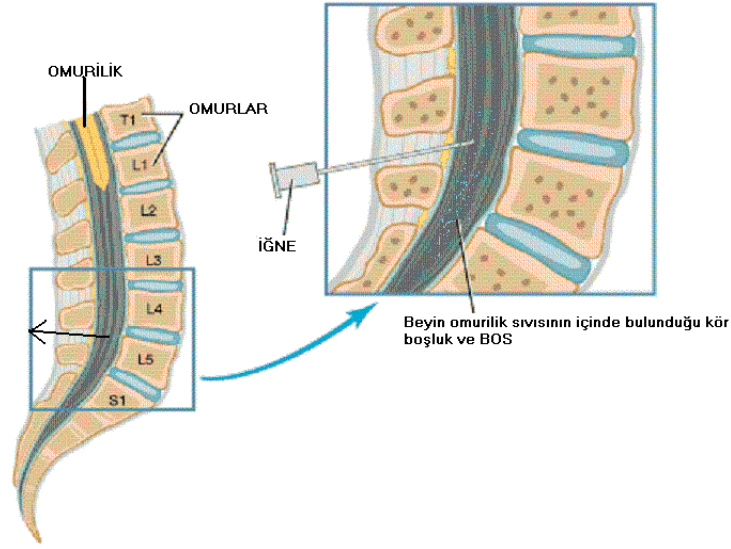
Şekil 2.12.'de motor uyarılmış potansiyele örnek bir görsel verilmiştir [61].



Şekil 2.12. Motor uyarılmış potansiyel [61]

2.4.3.5. Lomber ponksiyonu

MS teşhisinde laboratuvar testlerinden elde edilecek sonuçlar oldukça önemlidir. Bu testlerin en önemlisi beyin-omurilik sıvısının (BOS) incelenip analiz edilmesidir. BOS beyin ve omuriliğin etrafında dolaşan ve ikisini de koruyan bir sıvıdır ve bu sıvı iğne yardımıyla omurilik kanalından alınabilmektedir. Bu işleme lomber ponksiyon adı verilmiştir [40]. Lomber ponksiyonu işlemi omuriliğe bir zarar vermemektedir ve günümüzde eskisi kadar sık kullanılmamaktadır. Şekil 2.13.'te lomber ponksiyonu işleminin nasıl yapıldığı görülmektedir [62].



Şekil 2.13. Lomber ponksiyon işlemi [62]

2.5. MS Türleri (Hastalığın Farklı Şekilleri, Seyir Tipleri)

MS hastalığı kişiden kişiye farklılık gösteren ve hastalarda farklı şekillerde ortaya çıkan bir rahatsızlıktır. Bu nedenle MS'in seyri ve prognozu bireylerde çok farklı olabilmektedir [51], [63]. Hastaya MS tanısı konulmadan önce ilk belirtilerinin ortaya çıkması izole sendromlar ile tanımlanır. Klinik İzole Sendrom (KİS) ve Radyolojik İzole Sendrom (RİS) olmak üzere iki tip izole sendrom tanımlanmıştır.

2.5.1. Klinik izole sendrom (KİS)

KİS, MS ile uyumlu klinik bulguların ilk defa olduğu ilk nörolojik epizod ya da atak olarak adlandırılmaktadır. Bu sendrom görme siniri, omurilik ya da beyin sapında tanımlanan en az 24 saat süren belirtiler ile başlamaktadır [51], [52]. KİS ile gelen hastalardan klinik kesin MS tanısı konulan hasta oranı 5 yıl sonunda %43, 10 yıl sonunda %59, 14 yıl sonunda ise %68 olmaktadır [64].

2.5.2. Radyolojik izole sendrom (RİS)

Beyin ve omurilik MR görüntülemesinde MS lezyonlarına benzer beyaz madde lezyonları saptanmasına karşın hastanın bir yakınmasının olmaması durumudur. Hastalar baş ağrısı, boyun ağrısı, travma gibi nedenlerle MR çekimlerine gelmekte ve bu hastalarda MS lezyonlarına benzer lezyonlar görülebilmektedir [44]. Ancak bu lezyonların varlığı MS tanısı için yeterli değildir. MR sonucunda MS ile benzer lezyonları bulunan hastaların %40'ına yakınında 5 yıl içinde MS belirtileri görülmektedir [52].

İzole sendromların takibi ve tanı ölçütleri ile MS tanısı konulan hastalarda MS dört farklı tipte seyredebilmektedir.

2.5.3. Atak ve iyileşmelerle giden MS (Relapsing-remitting MS, RRMS)

RRMS en sık karşılaşılan MS tipidir ve MS başlangıcında %80 oranında bu tip gözlemlenmektedir. Bu MS türünde hastaların atakları tekrarlar ve bu atakları tam veya kısmen düzelmeye (iyileşme dönemi) takip eder [6], [40]. Atakların tekrar nüksettiği dönemde eski belirtiler tekrar gözlemlenebilirken yeni belirtilerde ortaya çıkabilmektedir [38]. Hastalarda atakların hangi sıklıkta olacağını tahmin etmek mümkün değildir. Bu gruptaki hastaların 10 yıl içerisinde SPMS formuna dönüşme oranı %50, 25 yıl içerisinde ise %90'dır [6]. 10 – 20 yıl sonunda hastalık kötüye gitmemişse ve hastada herhangi bir özürllülük bırakmadıysa veya çok az miktarda özürllülük bıraktıysa hasta için 'iyi huylu' MS tanısı söylenebilir. MS hastalarının %10 - %30 arası bu tanıma girebilmektedir [38].

2.5.4. İkincil ilerleyen MS (Secondary-progressive MS, SPMS)

MS hasta grubunun %30'unu içeren MS tipidir. RRMS tipindeki MS'lere tedavi uygulanmadığı takdirde %90 SPMS'e dönüşmektedir [6]. Bu tipte atakların tekrarlamasının ardından belirtiler tamamen yok olmamakta ve hastanın özürllülük düzeyinde sürekli artış olmaktadır. Bir hastanın SPMS formuna dönüşüp dönüşmediğini belirlemek için atakların tekrarlamasına bakılmaksızın hastada en az altı ay boyunca sürekli kötüleşme gözlemlenmelidir [40].

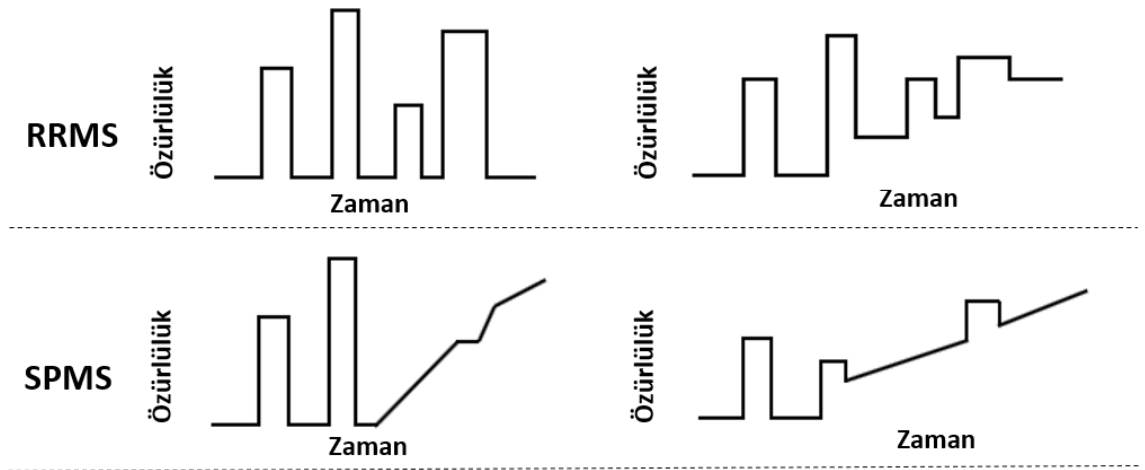
2.5.5. Birincil ilerleyen MS (Primer-progressive MS, PPMS)

PPMS, MS'in diğ er seyir tiplerine göre daha nadir rastlanan bir biçimdir ve genellikle 40 yaş ve üzerindeki kişilerde teş hisi konulmaktadır. Bu tipte baş langıçtan itibaren hastalık belirtilerinde belirgin şekilde artışlar ve öz ürlülük düzeyinde kötüleşmeler olmaktadır [40], [63]. PPMS tipik olarak sinsi baş lar ve yavaş yavaş ilerleme gösterir. Hastalığın belli dönemlerinde hafif iyileşmeler görülebilmektedir [65]. PPMS'de en sık görülen klinik belirti miyelopati denilen omurilikteki görev bozukluğudur. Hastalığın MR bulgularında diğ er seyir tiplerine göre lezyon yükü daha azdır [63].

2.5.6. Yenileyici ilerleyen MS (Relapsing-progressive MS, RPMS)

MS hastalarının %5'lik dilimi oluşturur ve en nadir görülen MS tipidir [6]. RRMS'ye benzer şekilde ataklar olmakta ancak bu tipte ataklar sonrasında düzelme görülmemektedir. RPMS aslında SPMS ve PPMS tipinin farklı bir versiyonu olarak değ erlendirilebilmektedir [63]. Hastalık seyri değı ştikçe zamana göre öz ürlülük düzeyinde değı şkenlikler olmaktadır [66].

Ş ekil 2.14.'te RRMS ve SPMS tiplerinde zamana göre öz ürlülük düzeyindeki değı şim gösterilmiştir



Ş ekil 2.14. RRMS ve SPMS tiplerinde zamana göre öz ürlülük değı şimi

Yukarıda belirtildiğ i üzere 1996 yılında MS'in klinik seyri 4 baş lık altında sınıflandırılmış tır. Ancak 2014 yılında Lublin ve arkadaşları MS'in klinik seyrini klinik izole sendrom (KİS), relapsing (ataklarla seyreden) MS ve progresif (kötüleş en) MS olarak üç e ayırmış lardır. Bu seyirler içerisinde hastalığın ilerlemesi, öz ürlülüğ ün

artması veya hastalık aktivitelerinden olan atak gelişmesi ve MR'de lezyon aktivitesi hastalığın alt seyirlerinin belirlenmesinde önem kazanmıştır. MS'in yeni klinik seyir tiplerinde progresif relapsing terimi yer almamaktadır. Bu hastalar progresif seyir tipinin alt grubu olan progresif-aktif hastalar grubu içine alınmıştır. Ayrıca progresif MS hastalığının ilerleme seyrine göre PPMS veya SPMS olarak sınıflandırılmıştır [67].

MS hastalığının klinik seyrinin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan ölçek EDSS (Kurtzke Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası, Kurtzke's Expanded Disability Status Scale)'dir. 1995 yılında Kurtzke tarafından ilk kez sunulan Özürlülük Durum Skalası 1983 yılında revize edilerek EDSS olarak kullanılmaya başlanmıştır [1], [55]. Bu ölçekte değerlendirilirken nörolojik bozuklukların yanında özürlülük durumu da gözönüne alınır. EDSS kısmi olarak işlevsel sekiz adet fonksiyonel sistemin nörolojik muayenesine ve ölçümüne dayanmaktadır [68].

EDSS ölçeğinden yararlanılarak ölçülen işlevsel sistemler şöyledir [68]:

- Piramidal
- Beyin sapı
- Görme
- Beyin
- Beyincik
- Duyu
- Bağırsak ve mesane
- Diğer

Değerlendirme sonuçları 0 ile 10 puan arasında değerlendirilmektedir. 0 puan normal nörolojik durumu ifade ederken 10 puan ise MS nedeniyle ölümü belirtmektedir. Ancak MS'den dolayı ölüm nadir görülen bir durumdur.

EDSS Ölçeği

EDSS ölçeğindeki temel adımlar şöyledir [69]:

0. Normal nörolojik bulgular

1. Özürlülük yok ve minimal anormal muayene bulgusu

2. Yalnızca bir işlev sisteminde minimal özürlülük
3. Yardımsız yürüeyebilir fakat bir işlev sisteminde orta derecede özürlülük mevcuttur.
4. En az 500 metre yardımsız yürüeyebilir fakat bir işlev sisteminde şiddetli derecede özürlülük mevcuttur.
5. En az 200 metre yardımsız yürüeyebilir fakat özürlülük işini tam olarak yapmasını engelleyecek kadar şiddetlidir.
6. 100 metre yürümek için dinlenme olsun olmasın baston, koltuk değneği ya da diğer yardımlara gereksinim duyar.
7. Yardımla 5 metreden fazla yürüyemez, tekerlekli sandalyeyi kullanabilir ve yardımsız gidebilir.
8. Tekerlekli sandalyeye bağımlı, gitmek için yardıma gereksinim duyar, kollar işlevseldir.
9. Çaresiz ve yatağa bağımlı, kollar işlevsel değil fakat yiyebilir ve konuşabilir.
10. MS nedeniyle ölüm (nadir görülür)

Tam EDSS ölçeği

Genişletilmiş EDSS ölçeği ise şöyledir [69]:

- 0.0 Normal nörolojik muayene fonksiyonel sistemlerin (FS) tümünde 0 derece
- 0.5 Özürlülük yok, bir FS' de minimal bulgu
- 1.0 Özürlülük durumu yok birden fazla FS' de minimal bulgu (birden fazla FS'de 1. derece)
- 2.0 Bir FS' de minimal özürlülük (Bir FS de 2, diğerleri 0 veya 1. derece)
- 2.5 İki FS' de minimal özürlülük (İki FS 2 diğerleri 0 veya 1. derece)
- 3.0 Bir FS de orta derecede özürlülük (bir FS 3. derece diğerleri 0 veya 1) ya da üç veya dört FS' de hafif özürlülük (üç/dört FS 2. derece, diğerleri 0 veya 1) hasta tamamen ambulatuvar
- 3.5 Tam ambulatuvar hasta, ancak bir FS de orta derecede özürlülük (bir FS'de 3. derece) ve bir veya iki FS'de 2. derece veya beş FS'de 2. Derece (diğerleri 0 veya 1)

4.0 Yardımsız tam ambulatuvar hasta. Bir FS'de 4. derece ağır özürllülük (diğerleri 0 veya 1) günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.

4.5 Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuvar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS' de 4. derece görece olarak ağır özürllülük (diğerleri 0 veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

5.0 Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürllülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak bir FS' de 5. derece, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)

5.5 Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürllülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak bir FS'de 5. derece, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)

6.0 Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS' de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

6.5 Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS' de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

7.0 Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir: yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS de 4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)

7.5 Birkaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm gününü geçiremez, motor tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS ve eşdeğerleri 4. derece bozukluk veren birden fazla FS)

8.0 Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalye hareket edebilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)

8.5 Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir. Bazı işlerini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde ve üstü dereceleri içerir)

9.0 Ümitsizce yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir (genel FS eşdeğerlerinin çoğu grade 4+ kombinasyonları).

9.5 Tamamen çaresiz yatalak; etkin iletişim kurulamaz ya da yiyemez, yutamaz (genel FS eşdeğerleri hemen hepsi grade 4+ kombinasyonları).

10.0 MS'e bağlı ölüm.

3. MS HASTALIĞININ TEŞHİSİ VE TAKİBİNDE MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)

3.1. Giriş

Bölüm 1’de bahsedildiği gibi MS hastalığının tanısı konulurken klinik özellikler, hastalığın gidişi ve laboratuvar testlerinden yararlanılmaktadır. Ayrıca MS’in teşhisi ve tedavi süreçlerinin izlenmesinde MRG en önemli görüntüleme tekniklerinden birisidir ve sinir sisteminin 3 boyutlu incelenmesini sağlamaktadır. MS rahatsızlığında en önemli belirtilerden birisi beyinde beyaz cevher adı verilen bölgede oluşan MS lezyonlarıdır [39]. Hastalığın ilk aşamasında ve ilerleyen evrelerinde MS lezyonlarının değişiminin gözlenmesinde MRG kullanılmaktadır. MRG, MS lezyonlarının tespitinde hassas bir tetkiktir ancak MS’in kesin tanısının koyulmasında tek başına yeterli değildir.

3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

1971 yılında Paul C. Lauterbur tarafından geliştirilen MRG, vücutta iç organların ayrıntılı ve detaylı olarak görüntülenmesini sağlamaktadır. MRG, vücudumuzun büyük bir bölümünün yapısında bulunan hidrojen atomlarının manyetik alan içerisinde titreştirilmesi sonucu oluşan sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi ile elde edilmektedir. Güçlü bir manyetik alan içerisinde hidrojen atomları radyofrekans (RF) dalgası yardımıyla uyarılır ve rezonansa uğratılır. Bunun sonucunda oluşan sinyaller görüntüye dönüştürülür. MRG’nin tercih edilmesinin birçok nedeni bulunmaktadır. Başlıca nedeni, insan vücudunun büyük bölümünde bulunan yumuşak dokuların yüksek çözünürlükte ayrıştırılmasına ve görüntülenmesine imkan sağlamaktadır. Ayrıca hastanın pozisyonunu değiştirmeden değişik düzlemlerden görüntüler alınabilmektedir. MR çekimleri genel olarak beyin, omurilik, kalp ve damar rahatsızlıkları, diz, omuz, el-ayak bilekleri yaralanmalarının teşhisinde kullanılmaktadır [70], [71]. Şekil 3.1.’de hasta verilerini aldığımız MR cihazına ait resim görülmektedir.

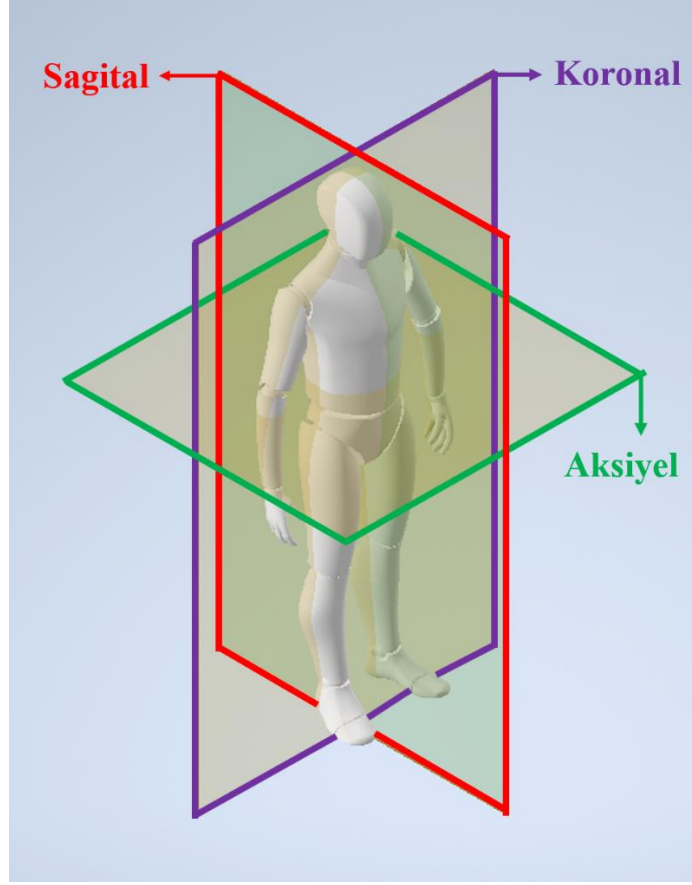


Şekil 3.1. 1.5T MR Tarayıcı

MRG diğer görüntüleme teknikleri ile kıyaslandığında en zararsız görüntüleme tekniğidir. MRG'nin tercih edilmesinin başlıca nedenleri şöyledir [72]:

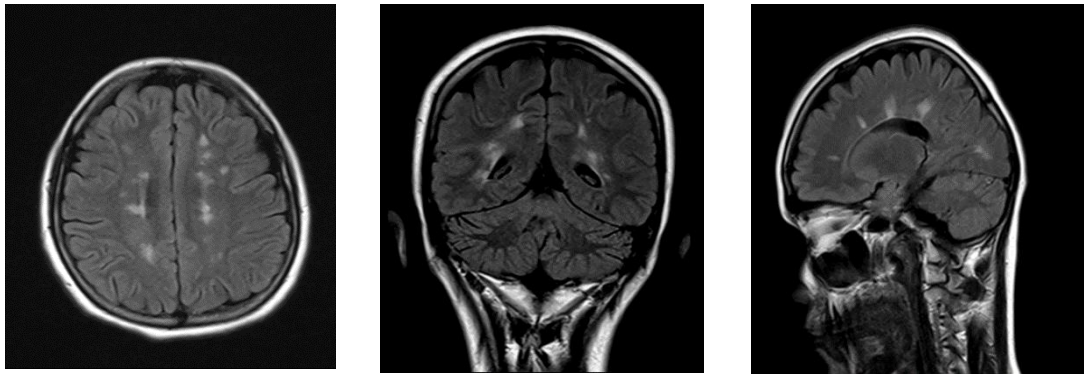
- Beyinde sinir kılıflarının incelenmesine olanak sağlamakta ve beyin rahatsızlıklarının teşhisini kolaylaştırmaktadır.
- Vücutta yumuşak dokuların görüntülenmesinde iyi bir karşıtlık sağlar.
- Beyin tümörlerinin görüntülenmesi ve ilerleyişi hakkında bilgi verir.
- Kaslar, kan damarları, kalp, karaciğer gibi organların net bir şekilde görüntülenmesine olanak sağlar.
- Beyin rahatsızlıklarının yanında ruhsal bozuklukların incelenmesinde de kullanılmaktadır. Bir uzman yardımıyla ek testler kullanılarak hastalığa ait daha detaylı ve farklı bilgiler elde edilebilir.
- MRG çağımızda beyin ve omurilik hastalıklarının görüntülenmesinde en değerli görüntüleme yöntemi olarak bilinmektedir.

MR görüntüleme aksiyel, koronal ve sagittal olmak üzere üç farklı kesitten görüntü alınabilmektedir. Şekil 3.2.'de insan vücudunda üç farklı düzlem gösterilmiştir.



Şekil 3.2. Aksiyel, koronal ve sagital düzlem

Aksiyel görünümde kesit yukarıdan aşağıya doğru alınırken koronal görünümde arkadan öne doğru, sagital görünümde ise soldan sağa doğru elde edilir. Şekil 3.3.'te bir MS hastasına ait beyin MR görüntüsünde aksiyel, koronal ve sagital görünümler verilmiştir.



(a) Aksiyel

(b) Koronal

(c)Sagital

Şekil 3.3. MS hastasına ait aksiyel, koronal ve sagital düzlemde alınmış MR görüntüleri

Günümüzde hastalıkların görüntülenmesinde farklı tipte MRG'ler kullanılmaktadır.

Bunlar [72]:

- T1-ağırlıklı MRG (T1-weighted MRI)
- T2-ağırlıklı MRG (T2-weighted MRI)
- T2*-ağırlıklı MRG (T2*-weighted MRI)
- Proton yoğunluğu MRG (Proton density imaging)
- Difüzyon MRG (Diffusion tensor imaging MRI)
- Manyetizasyon transfer MRG (Magnetization transfer MRI)
- T1rho MRG
- FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery) MRG
- Manyetik rezonans anjiyografi (Magnetic resonance angiography)
- Fonksiyonel MRG (Functional MRI)
- Gerçek zamanlı MRG (Real time MRI)
- Manyetik rezonans perfüzyon (MR perfusion)
- Girişimsel MRG (Interventional MRI)
- Akış duyarlı MRG (Flow sensitive MRI)
- Hassas ağırlıklı MRG (Susceptibility weighted imaging)
- Manyetik rezonans spektroskopisi (Magnetic resonance spectroscopy)

Gerçekleştirilen tez çalışmasında MR Spektroskopisi verilerinden yararlanıldığı için bu bölümde MR Spektroskopisi ayrıntılı olarak verilmiştir.

3.2.1. Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS)

MRS, bir MR tekniği olup belli dokulardaki metabolitlerin *invivo* ölçümü sağlayan ve spektrumda gösterebilen bir yöntemdir. Non-invazif bir teknik olmasından dolayı beyin rahatsızlıklarının teşhisi ve tedavi süreçlerinin izlenmesinde tercih edilen ve sıkça kullanılan bir yöntemdir [73]. Odeblad ve arkadaşları 1966 yılında MRS'nin tıbbi uygulamalarda kullanımına öncülük etmişlerdir [74]. Normal çekimlerde elde edilen MR görüntüleri ile beyin dokusu hakkında bilgiler elde edilmesine karşın beynin biyokimyası ve metabolizması hakkında yeterince bilgi alınamamaktadır [75].

Bu nedenle klinik ortamda dokuların biyokimyasını araştırmak amaçlı MRS kullanılmaktadır. MRS bir MR tekniği olup uygun yazılımlar ile MR cihazlarından rahatlıkla alınabilmektedir [76]. MRS belli dokulardaki proton içerikli metabolitler hakkında bilgi vermektedir. MRS ile beynin kimyasal yapısı hakkında ölçümler gerçekleştirilebilmektedir. Bunun sağlanması için H (proton), Na (sodyum) ve P (fosfor) atom çekirdeklerinden yararlanılmaktadır. Bu çekirdeklerin dışında daha az kullanılan atom çekirdekleri de mevcuttur (Tablo 3.1.). ¹H MRS olarak bilinen proton MRS diğerlerine göre hem kullanım kolaylığı hem de iyi sinyal-gürültü hassaslığı sağlamaktadır [72].

Tablo 3.1. Klinik MRS’de kullanılan nukleusların NMR özellikleri [77]

Çekirdek	Jirom Manyetik Oran(MHz/T)	1.5T’da rezonans frekansı	Yorumlar
¹ H	42.6	63.9	Vücutta en çok oranda bulunan nükleus, standart MRG sargıları kullanılabilir.
³¹ P	17.2	25.9	MRS çalışmalarında ikinci en sıklıkla kullanılır, yüksek enerji metabolizmasında önemli
¹³ C	10.7	16.1	Doğada az oranda bulunduğundan en iyi invivo bir sisteme eklendiğinde kullanılabilir
¹⁹ F	40.1	60.1	Invivo ortamda çok küçük miktarlarda bulunduğundan, eksojen florin içeren bileşiklerin ortama ilavesi gerekir
¹⁵ N	4.3	6.5	Nitrojen akışını ölçümde, ölçümü zor, henüz az sayıda çalışmalar yapılmıştır.
³⁹ K	2.0	3.0	İntraselüler ortamın majör katyonu, K ⁺ homeostazını değerlendirmede.
⁷ Li	16.5	24.8	Bipolar bozukluğun tedavisi için Li alan hastaların beyinde araştırılmak üzere

MRS günümüzde Alzheimer, Multipl Skleroz (MS), Parkinson, Şifozren gibi birçok beyin rahatsızlığının teşhisi ve izlenmesinde kullanılmaktadır [78–82]. MRS beyin

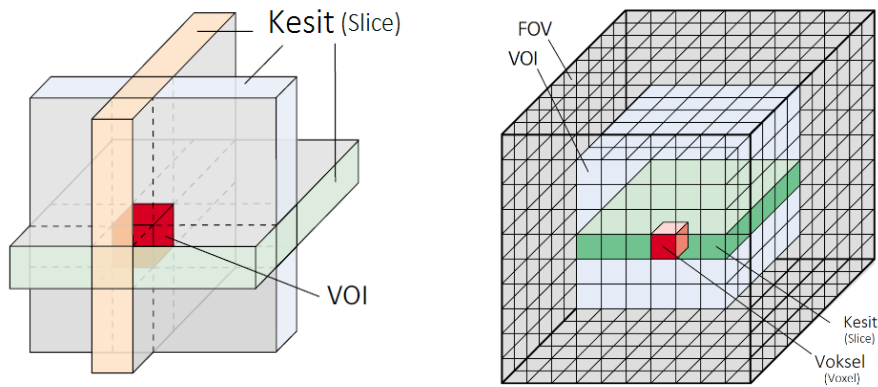
rahatsızlıklarının dışında meme tümörü/kanseri, karaciğer rahatsızlıkları, prostat kanseri ve iskelet kas rahatsızlıklarında teşhisi ve izlenmesinde kullanılmaktadır [83]. Özellikle beyin MR görüntülerinde tespit edilen lezyonların hangi hastalık sonucu olduğu ve hastalığın izlenebilirliği aşamasında MRS'den yararlanılmaktadır. Uzman hekimler tarafından MR görüntülerinin yanında MRS ile doğrulama da gerçekleştirilmektedir.

MRS ile doku hakkında elde edilebilecek genel bilgiler şunlardır [73], [84]:

- Metabolitlerin tanınması,
- Metabolitlerin sayısal analizi,
- Metabolitlerin miktarı ve çeşitlerindeki dinamik değişiklikler,
- ^{13}C , ^{15}N gibi eksojen metabolitlerin belirlenmesi,
- pH, ısı, hücre içi katyonlar gibi doku ve hücresel çevre hakkında bilgi edinilmesi,
- Manyetizasyon transferin neden olduğu kimyasal reaksiyonlar ve ilişkilerinin kinetiği hakkında bilgi sahibi olunması.

MRS'de MR lokalizasyonu için tek voksel spektroskopisi (Single Voxel Spectroscopy, SVS) ve çoklu voksel spektroskopisi (Multivoksel Spectroscopy veya Spectroscopic Imaging, SI) iki ana yaklaşım tanımlanmıştır. Tek voksel spektroskopide lokalize bir bölgeden sinyal alınmaktadır. Çoklu voksel görüntüleme ise geniş bir bölgede değişik bölümlerden çoklu sinyal alınmaktadır [77], [85].

Şekil 3.4.'te tek ve çoklu voksel spektroskopinin lokalizasyonu verilmiştir.



Şekil 3.4. Tek ve çoklu voksel görüntüleme ile lokalizasyon

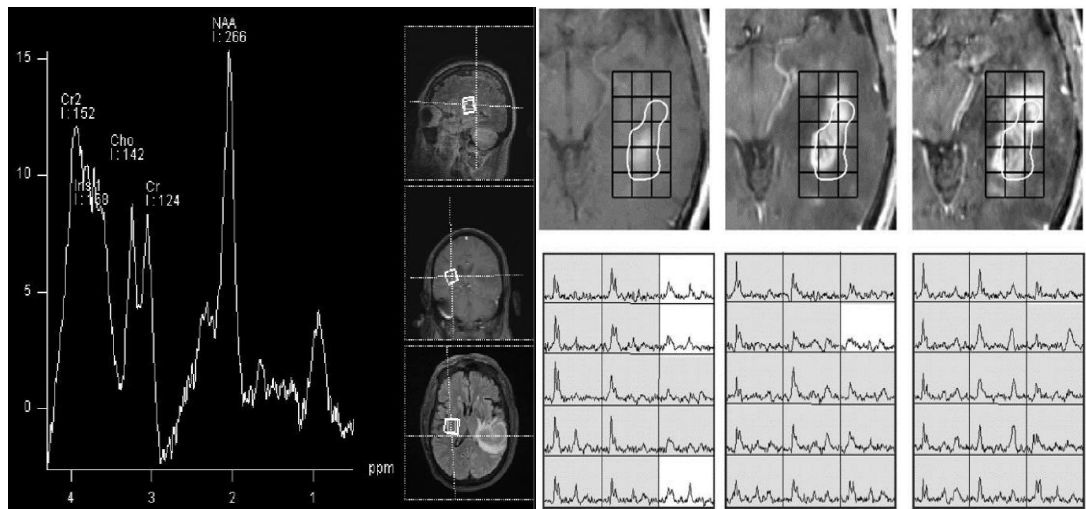
Voksel görüntü üzerinde örnek alınan volüm elemanı olarak ifade edilmektedir ve yükseklik, uzunluk ve derinliğe sahip olduğu için 3 boyutludur. Uygulamada voksel boyutu 2-8 cm³ arasında değişiklik göstermektedir. Ancak yeni teknolojiye sahip cihazlarla bu boyut 1 cm³'e kadar indirilebilmektedir [86]. Tek voksel görüntüleme daha kesin lokalizasyon imkanı sunmakta, daha iyi spektral kalite sonuçları üretmekte ve daha az post-processing işlemleri gerektirmektedir. Çoklu voksel görüntüleme ise tek voksele göre daha büyük bir alanı görüntüleme imkanı vardır. Ayrıca küçük voksellerin görüntülenmesi ve birçok voksele ait metabolitlerin sinyalleri elde edilmektedir [87]. MRS çekiminde protokol belirlemede kullanılan bazı parametreler ve tanımları şöyledir:

Kesit (Slice): Görüntü çekimlerinde görüntü serisi içerisindeki aksiyal, koronal ya da sagittal açıdan alınmış görüntülerden her biri bir kesittir.

FOV (Field of view): Uzman ekranında görüntülenecek olan beyin bölgesini veya vücudun diğer parçalarını göstermektedir. FOV genellikle kullanıcı tarafından özel boyutlarda seçilmektedir [83].

VOI (Volume of interest): Asıl incelenen kısımdan spektroskopisi alınacak bölgedir. Tek voksel MRS'de VOI uygulanan üç kesit darbeleri (üç adet ard arda 90⁰ puls veya ard arda bir 90⁰, iki 180⁰ puls) sonucu elde edilir. Çoklu voksel MRS'de ise FOV içerisinde özel boyutlarda belirlenmektedir [73].

Şekil 3.5.'te beyinden alınan tek voksel ve çoklu voksel MRS görüntüleri verilmiştir [88], [89].



Şekil 3.5. Tek voksel ve çoklu voksel MRS görüntüleri [88], [89]

MRS işleminin gerçekleştirilmesindeki temel işlem adımları şunlardır [75]:

- Çekirdeğin uyarılması
- Serbest indüksiyon kaybolması (Free induction decay, FID)
- Fourier Dönüşümü
- Spektrumun gösterilmesi

MR cihazlarında görüntünün ve sinyallerin elde edilmesi için öncelikle atom çekirdeklerinin uyarılması gerekmektedir. Çekirdekler Denklem 3.1’de verilen Larmor denklemi ile tanımlanan bir frekans ile salınım hareketi yapmaktadırlar ve bu denklemde rezonans frekansı ν_0 , statik manyetik alan B_0 ile doğru orantılıdır [72].

$$\nu_0 = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 \quad (3.1)$$

$$w = \gamma \cdot B_0 \text{ veya } w = 2\pi f \quad (3.2)$$

Denklem 3.2’de verilen w açısal hızı, f frekansı, oransal sabit olan γ ise çekirdeğin jromanyetik oranını göstermektedir. Çekirdekleri birbirinden farklı özelliklere sahip olan atomlar farklı Larmor frekanslarında rezonans gösterirler. MRS incelemelerinde genellikle hidrojen (^1H) tercih edilmektedir. Bunun nedeni; diğer çekirdeklere göre organik yapıda daha çok bulunmaları ve yüksek duyarlılığa sahip olmasıdır. 1.5T manyetik alanda ^1H çekirdeği için rezonans frekansı 63.86 MHz’dir [90]. Yüksek manyetik alan yüksek frekansın emileceğini göstermektedir [72].

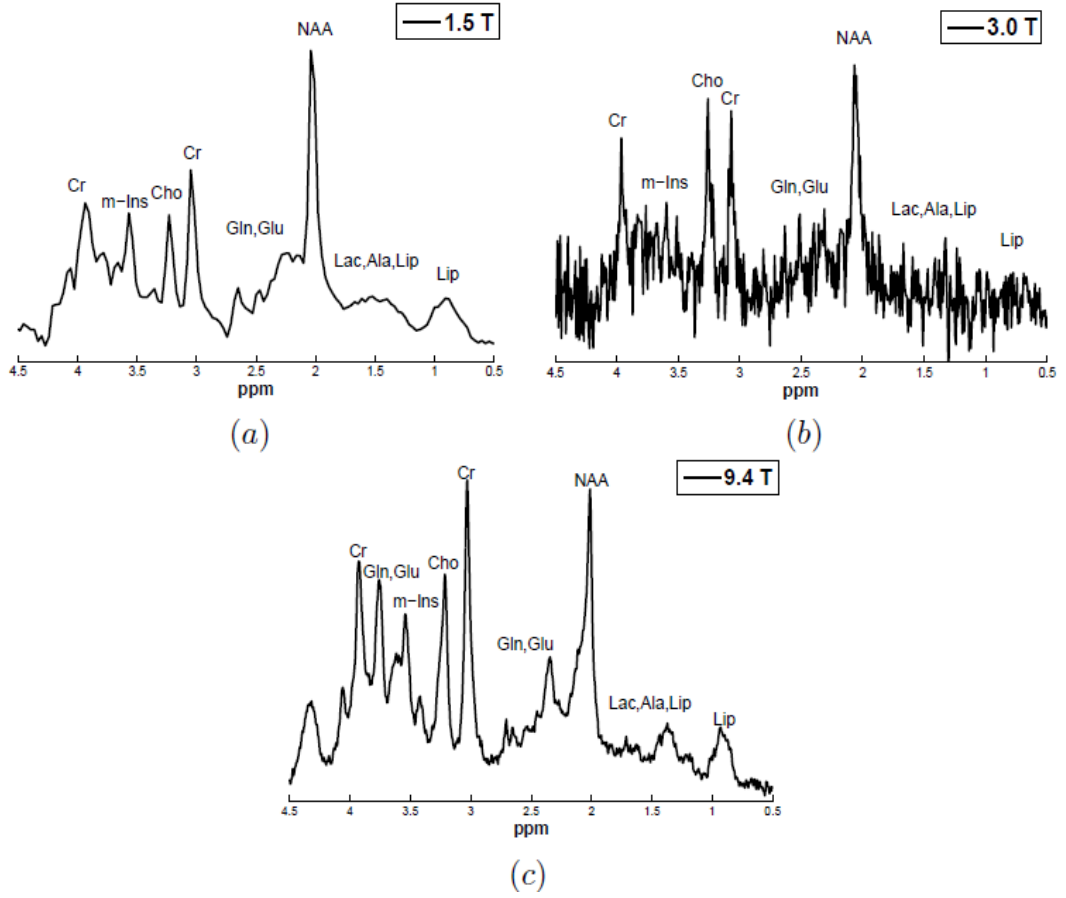
Bir proton NMR spektrumundaki farklı sayıda bulunan sinyaller moleküldeki farklı hidrojenlerin sayısına eşittir. Sinyalin spektrumdaki yeri sinyali oluşturan hidrojenin bulunduğu kimyasal çevreye bağlıdır. Moleküllerde bulunan farklı kimyasal çekirdekler farklı frekanslarda emilim yapacaklardır ve her biri spektrumda farklı konumlarda bulunurlar. Bu duruma kimyasal kayma denilmektedir. Statik manyetik alan (B_0) değişiklik gösterdiği için frekans spektrumunda (Hz) farklı rezonans frekanslarının gösterilmesi pratik bir durum değildir. Bu nedenle milyonda bir parçacık sayısını belirten ve ppm (particle per million) adı verilen kimyasal kayma (değişim) ölçeği (δ ölçeği) kullanılmaktadır [72]. Denklem 3.3’te bir i çekirdeğinin rezonans frekansı (δ_i) ppm ölçeğinde i ’nin frekansı (ν_i) ile referans frekansının farkının

(ν_{ref}) referans frekansı olarak bilinen spektrometre frekansına (ν_{spc}) bölünmesi ile yaklaşık olarak hesaplanır [91]:

$$\delta_i = \frac{10^6(\nu_i - \nu_{ref})}{\nu_{ref}} \approx \frac{10^6(\nu_i - \nu_{ref})}{\nu_{spc}} \quad (3.3)$$

MRS alınan cihazın manyetik alan gücü arttıkça sinyaldeki piklerin görüntülenmesi ve ayrılması çok daha iyi olmaktadır.

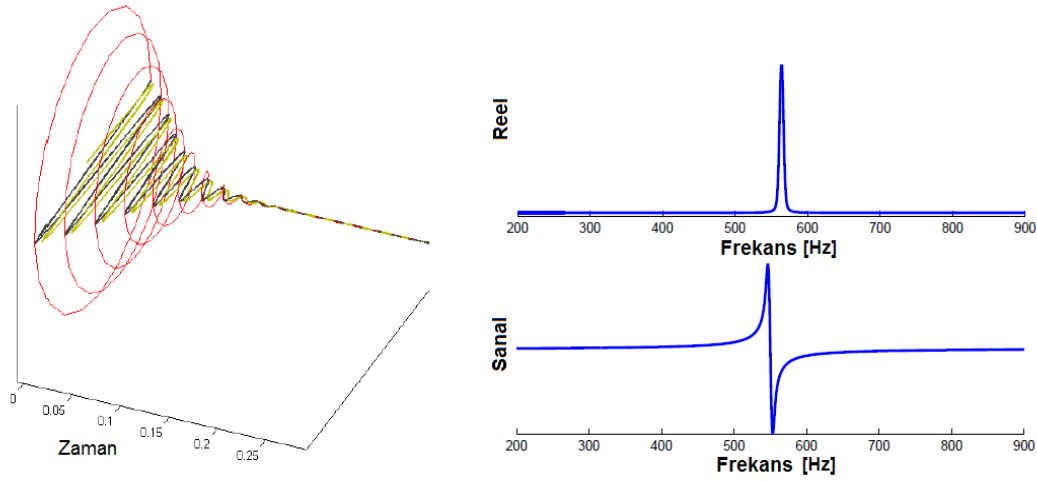
Şekil 3.6.'da 1.5, 3 ve 9.4T cihazlarından elde edilen MRS sinyalleri görülmektedir.



Şekil 3.6. 1.5, 3 ve 9.4T için MRS spektrumu [92]

Güçlü bir manyetik alan içindeki dokuya 90° radyofrekans pulsi uygulandığında dokunun net manyetik vektörü Z ekseninden 90° saparak X-Y ekseninde dönmeye başlar. Puls kesilince çekirdek Z aksisindeki orijinal pozisyonuna döner. Bu dönüş için gereken zaman relaksasyon zamanı ile belirlenir. Alıcı sargı (coil) bu süre içerisinde pekçok noktada voltaj değişikliklerini algılar ve “free induction decay” zamanı domain bilgisini oluşturur.

Şekil 3.7.'de görüldüğü gibi bu bilgiler Fourier dönüşümü ile değişik Larmor frekanslarında spektral pikler halinde ortaya konmaktadır [72], [77], [92].

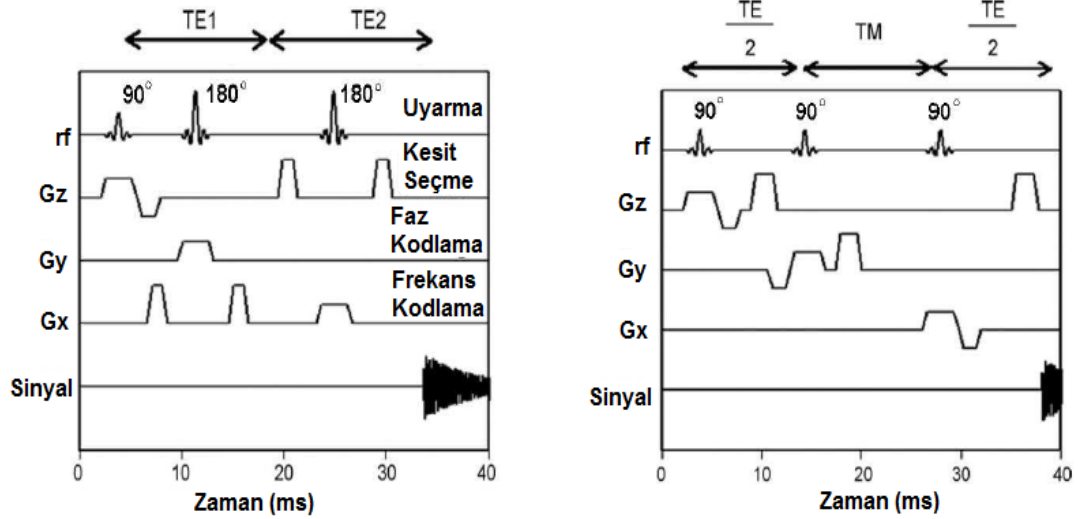


Şekil 3.7. a) Sinyalin Zaman ekseninde iki düzlemde gerçek ve sanal parçaların gösterilmesi (Free induction decay - FID) b) Fourier dönüşümü gerçekleştirilmiş sinyalin gerçek ve sanal parçaları [92]

Serbest İndüksiyon Sönümlenmesi (Kayboluşu, FID)'nin elde edilmesinde kullanılan parametreler şunlardır:

Darbe dizisi (pulse sequence): Bir vokselin seçilmesi için Radyo frekansı (RF) sinyallerine ihtiyaç vardır. ¹H MRS'de en sık kullanılan darbe dizileri Point-RESolved Spectroscopy (PRESS) ve STimulated Echo Acquisition Mode (STEAM)'dir [93], [94]. Ayrıca image-selected invivo spectroscopy (ISIS), depth resolved surface coil spectroscopy (DRESS), fast rotating gradient spectroscopy (FROGS), spatially resolved spectroscopy (SPARS) ve chemical shift imaging (CSI) teknikleri de mevcuttur [73], [77]. CSI tekniği çoklu voksel spektroskopi olarak bilinmektedir. PRESS sekanslarında (dizisinde) bir 90°'lik uyarma ve iki adet 180° yönlendirme darbeleri kullanılır. STEAM'de ise toplamda üç adet 90°'lik uyarma darbeleri vardır [92].

Şekil 3.8.'de PRESS ve STEAM darbe dizileri görülmektedir.



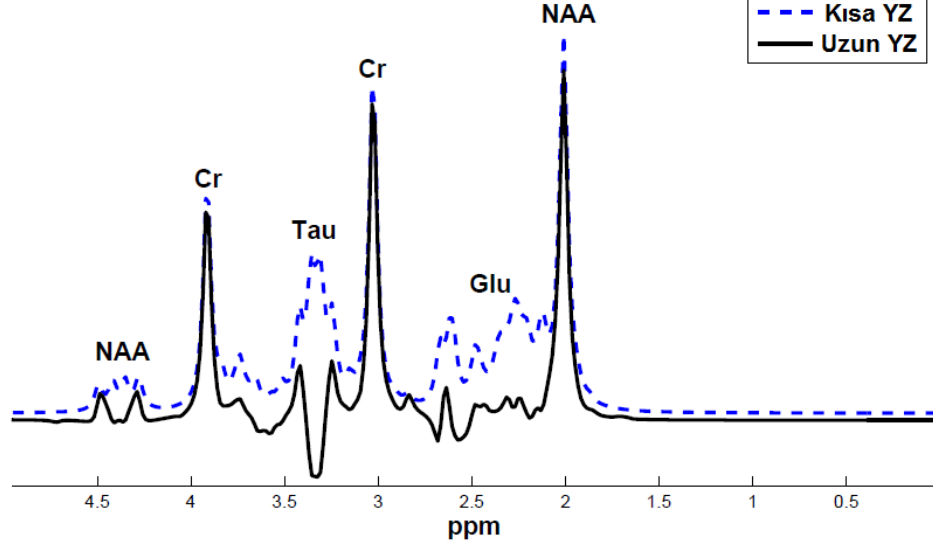
Şekil 3.8. a) PRESS darbe dizileri b) STEAM darbe dizileri [92]

Tek voksel uygulamalarda, STEAM ve PRESS teknikleri daha yaygın kullanılmaktadır. Bu iki teknikte işlemler birbirine dik üç kesit düzleminin peş peşe uyarılması ile gerçekleştirilmektedir [73]. Tablo 3.2.'de spektroskopide kullanılan darbe dizileri ve lokalizasyon yöntemleri karşılaştırılmalı olarak verilmiştir.

Yankı Zamanı (Echo Time, TE): ilk darbenin uygulanması ile verinin elde edilmesinin başlaması arasındaki milisaniye (ms) düzeyindeki zamanı göstermektedir. MRS sinyalleri alınırken genelde uzun (long TE, UYZ) ve kısa yankı (short TE, KYZ) zamanları tercih edilmektedir [92]. Uzun yankı zamanı kullanılarak elde edilen spektrumda daha az metabolit gözlemlenmektedir. Ayrıca gürültü ve sinyallerin karışması ve üst üste binme oranı düşüktür [95]. Kısa yankı zamanında uzun yankı zamanına göre daha fazla metabolit gözlemlenmektedir. Genellikle KYZ verileri STEAM ile daha başarılı sonuçlar üretmektedir [72]. Şekil 3.9.'da kısa ve uzun yankı zamanlarında elde edilmiş MRS sinyali görülmektedir [92].

Tablo 3.2. Spektroskopi lokalizasyon yöntemleri [77]

STEAM (Stimulated - echo acquisition mode)	Bir volumde kesişen 3 adet 90 ⁰ RF puls uygulanımı sonucu oluşan ekonun kaydı ile	Dışardan olabilecek “kontaminasyon”dan oldukça az etkilenir; su supresyonu ile kullanıldığında yararlı nispeten düşük SNR; düşük T2 rezonanslarında kullanılmaz.
PRESS (Point resolved - spectroscopy)	Ortogonal gradient varlığında, uzaysal selektif bir seri 180 ⁰ inversiyon plus ve ardından uygulanan 90 ⁰ plus ile	T2 relaksasyondan olan sinyal kaybı minimal, bu nedenle düşük T2 değerli nukleusların ölçümünde avantajlı (örn: 31P); eksternal manyetik alan inhomojenitesine daha az duyarlı, bu sebeple yüzeysel yerleştirilen sargılarda daha iyi sonuç
CSI (Chemical shift imaging) veya MRSI (magnetic resonance spectroscopic imaging)	Gradient kullanmaksızın istenilen tüm boyutlarda kaybolan serbest indüksiyon kodlanır; spektrayı oluşturmak üzere Fourier Transform frekans verileri oluşturulur.	Çok sayıda bölgeden aynı anda spektra elde edilir; ¹ H ve 31P’a uygulanabilir; 1DFT, 2DFT, 3DFT uygulamaları mümkün; 3 DFT’un sınırlaması görüntüleme zamanının uzun olması
DRESS (Depth- resolved surface spektroskopi)	Yüzey sargılarla, hızlı, selektif RF pulsarı ile birbirine dik manyetik alan gradientleri kullanılır.	Yüzey sargıların kullanıldığı, örneğin 31P spektroskopinin uygulanabileceği yüzey vücut bölgelerine kas gibi uygun; uzaysal selektivite sınırlı; faz artefaktları çok

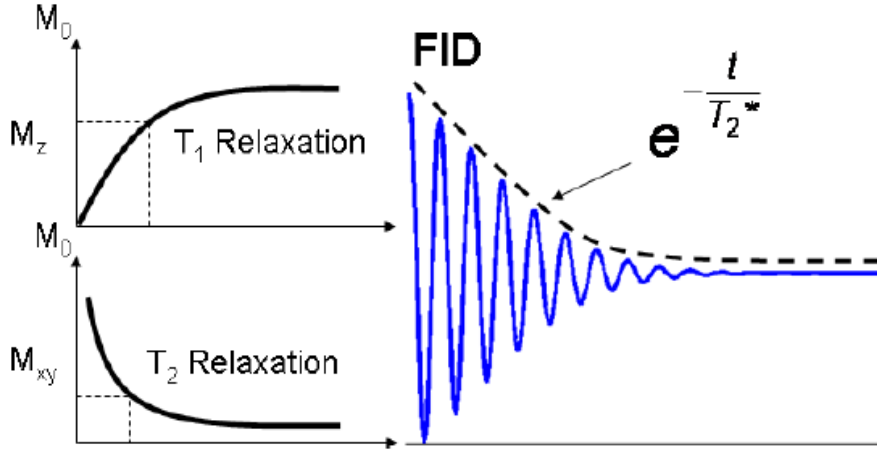


Şekil 3.9. Kısa YZ ve uzun YZ’da elde edilen örnek bir MRS sinyali [92]

Tekrar zamanı (Repetition time, TR): aynı slice (kesite) uygulanan başarılı puls sekansları arasında geçen zamandır.

T_1 , Boylamasına Relaksasyon, Spin-Lattice Relaksasyon: Spin-lattice relaksasyona boylamasına (longitudinal) veya z-yönünde relaksasyon da denmektedir. Nükleer çekirdekler yüksek enerji durumundan düşük enerji durumuna geçiş yaparken mevcut enerjilerini çevrelerinde bulunan çekirdeklere aktarırlar. Geri dönüş olayı eksponensiyel bir işlemdir ve sonuç magnetizasyon vektörünün z yönündeki konumuna dönmesidir. Relaksasyon zamanı ise nükleer çekirdeğin denge haline dönüş hızı olarak tanımlanmaktadır [96].

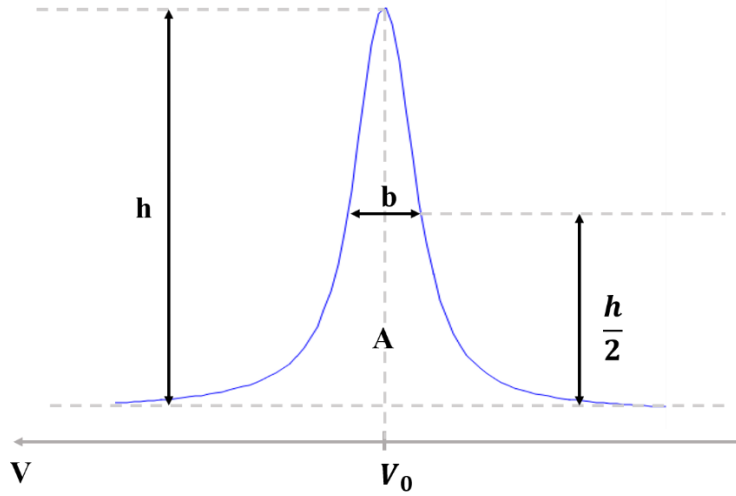
T_2 , Enlemesine Relaksasyon, Spin-Spin Relaksasyon: Spin-spin relaksasyona enlemesine (transvers) veya x-y düzleminde relaksasyon da denmektedir. Spin-spin veya enlemesine relaksasyon zamanı, sinyal bölünme hızını tanımlamaktadır [96].



Şekil 3.10. T₁ ve T₂ relaksasyon zamanında elde edilmiş zaman domaininde olan sinyalin fourier domaininde gösterilmesi [92]

Şekil 3.10’da görüldüğü gibi T₁ ve T₂ relaksasyon zamanları ile elde edilmiş zaman domaininde olan sinyal Fourier dönüşümü kullanılarak frekans domainine aktarılmış olur.

Frekans düzleminde elde edilen örnek bir pik değeri Şekil 3.11.’de verilmiştir.



Şekil 3.11. Frekans düzleminde örnek bir pik

Verilen pikte;

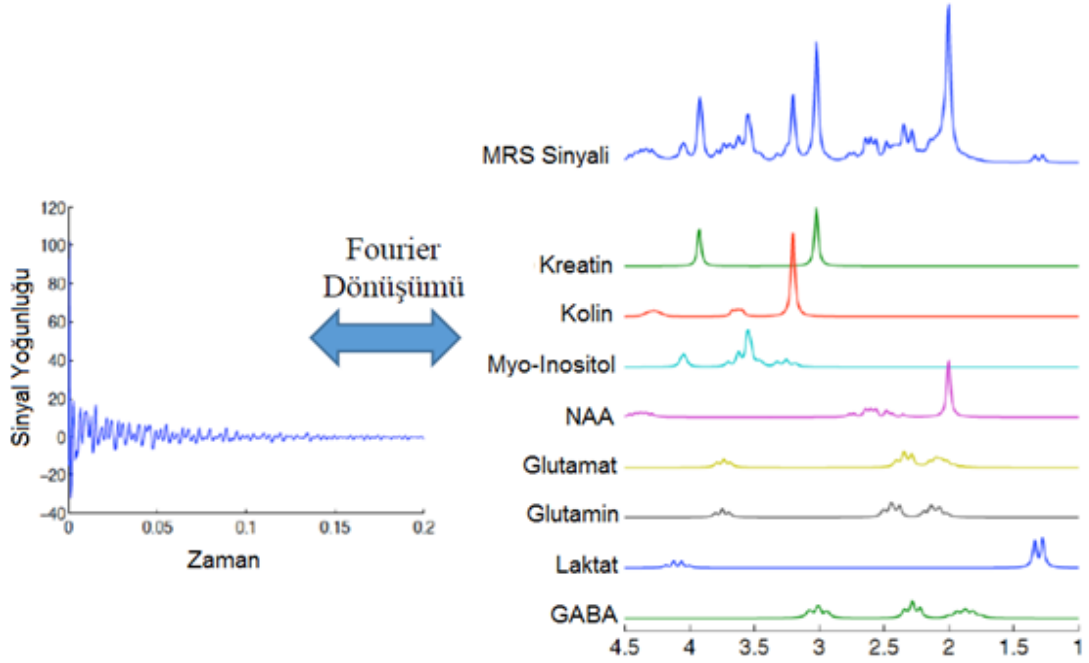
V_0 : rezonans frekansını,

h : pikin genliğini,

b : yarım maksimumdaki pikin genişliğini,

A : Pik alanını (integral) göstermektedir.

Şekil 3.12.'de ise zaman domainindeki bir MRS sinyalinin fourier dönüşümü ile frekans düzlemine aktarılması verilmiştir. Ayrıca frekans düzleminde oluşan metabolitlerin oluştukları ppm değerleri gösterilmiştir [97].



Şekil 3.12. Zaman domaininde olan bir sinyalden MRS piklerinin elde edilmesi [97]

3.2.2. MRS sinyalinin önışleme adımları

MR cihazlarından alınan MRS ham sinyallerinden metabolitlere ait uygun bilgilerin elde edilebilmesi için bir takım önışleme işlemleri gerekmektedir. ^1H MRS'de su baskılamasının gerçekleştirilmesi ve istenmeyen artifaktların yok edilmesi için bazı önışleme adımları mevcuttur [98], [99]. Önışlemeler zaman ve frekans domaininde uygulanmaktadır. Her iki domainde benzerlik ve farklılık gösteren önışlemeler mevcuttur [83]. ^1H MRS'de zaman ve frekans domaininde kullanılan temel önışleme adımları Tablo 3.3.'te verilmiştir [83], [92]:

Tablo 3.3. Zaman ve frekans domaininde önişleme işlemleri [83], [92]

Zaman Domaini	Frekans Domaini
Eddy akım kompenzasyonu	Faz Düzeltme
Offset düzeltme	Temel çizgi düzeltme
Gürültü filtreleme	Kalan su baskılama
Sıfır doldurma	
Kalan su baskılama	

3.2.2.1. Zaman domaininde önişleme adımları

Zaman domaininde MRS analizi cihazdan alınan ham datanın doğru bir şekilde gösterilmesidir. Cihazdan alınan ham data farklı sinüsoidal sinyallerin karışımından oluşan ve zamanla sönmülenen bir sinyaldir. Bu sinyal bazı önişlemlerden geçirilerek kantitatif (ölçülebilir) formata dönüştürülür. Aşağıda zaman domaininde uygulanan önişleme adımları ve açıklamaları verilmiştir [83]:

- **Eddy akım kompenzasyonu (Eddy current compensation)**

Eddy akımı MRS verisinin elde edilmesi sırasında MR tarayıcıda manyetik alan gradyanları (gradient) tarafından oluşmaktadır [83]. Eddy akımları manyetik alan gradyanlarının elektriklenmesiyle oluşan akımın Faraday yasaları ile gösterilmesidir. Klose [100] tarafından geliştirilen metotta eddy akım doğrulması ile su bastırılmamış sinyalden bölünerek zaman domaininde su bastırılmış sinyal ayrılmaktadır.

- **Offset düzeltme (Offset correction)**

DC (doğru akım) offset gerilimi serbest indüksiyon sönmünün non-zero ortalamasında verici referans frekansındaki kaçığın alıcıda sonuçlanması ile oluşmaktadır. Bu nedenle elde edilen spektrumda sıfır frekansında ani bir yükseliş (spike) oluşmaktadır. Offset düzeltilmesi işleminde bu yükseliş yok edilmektedir [83], [101].

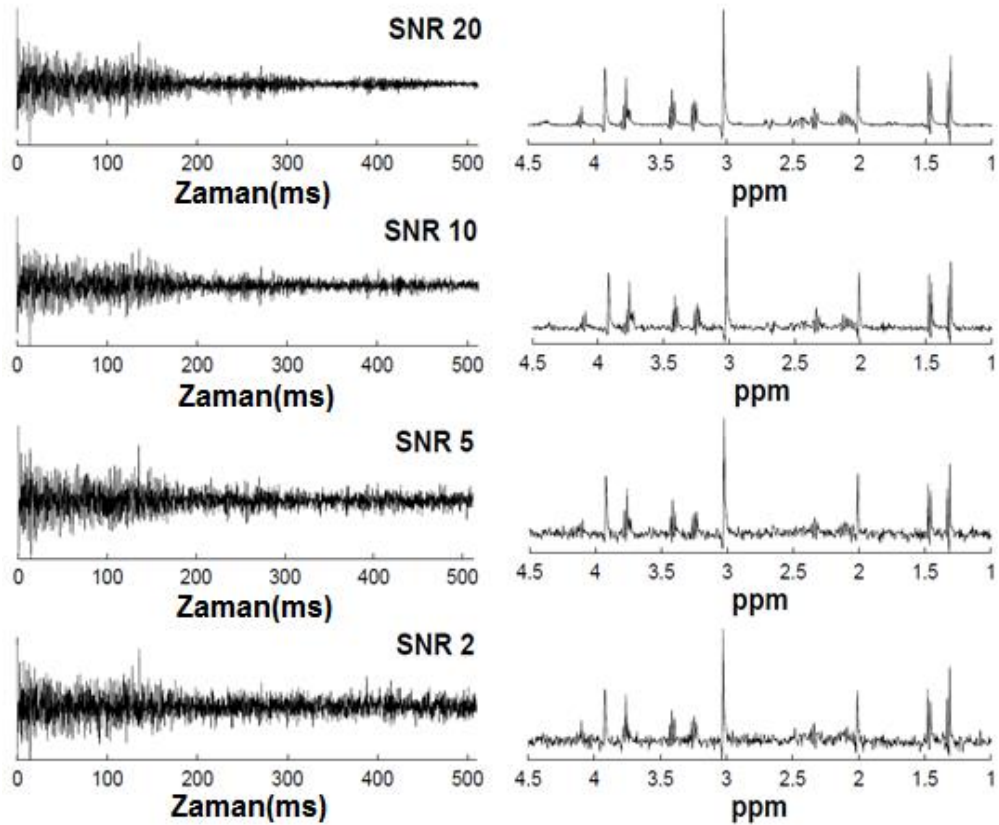
- **Gürültü filtreleme (Noise filtering)**

MR tarayıcısından ham sinyal alınırken bu sinyalde gürültüler bulunmaktadır. Bu gürültüler cihazdaki yükselteçlerden, sinyal tespitinde kullanılan bobinlerden kaynaklı termal gürültüler veya spektrometredeki diğer elektronik elemanlardan kaynaklanabilmektedir. Bu gürültülerin yok edilmesi sinyal gürültü oranının (signal-

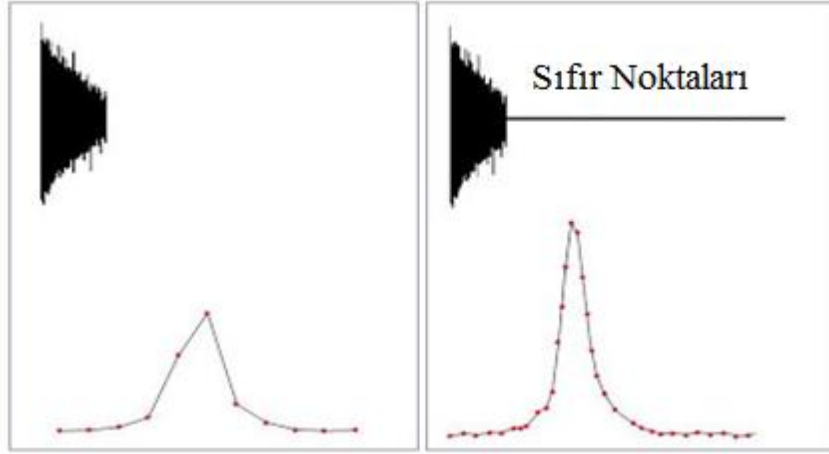
to-noise, SNR) geliştirilmesi için oldukça önemlidir [83]. Elde edilecek spektral pikin kalitesi SNR'ye bağlıdır. SNR arttıkça elde edilen pik kaliteside artmaktadır [77]. SNR artışı FOV ve kesit kalınlığı ile doğru orantılıdır ve FOV ve kesit kalınlığı arttıkça SNR değeri de artış göstermektedir [102]. MRS sinyallerinde gürültüleri azaltmak için genellikle eşleştirme filtreleri kullanılmaktadır [83]. Şekil 3.13'te farklı SNR değerlerinin MRS sinyali üzerindeki etkisi görülmektedir.

- **Sıfır Doldurma (Zero filling)**

FID sinyalinin bilgisayar tarafından işlenmeden önce dijital bir forma dönüştürülerek saklanması gerekmektedir. Bunun için belirli zamanlarda örnek alınmakta ve sinyal oluşturulmaktadır. FID sinyali Fourier dönüşümü uygulanarak frekans spektrumunu aktarıldığında belli örnekleri alınmış bir sinyal görülmektedir. FID sinyalindeki en son veri noktasından sonra sıfır eklenmektedir. Böylelikle frekans domaininde sinyalin çözünürlüğünün artırılması mümkündür. Şekil 3.14.'te sıfır doldurma işlemi uygulanmış bir sinyal görülmektedir [103].



Şekil 3.13. Farklı SNR değerlerinde MRS sinyali [92]

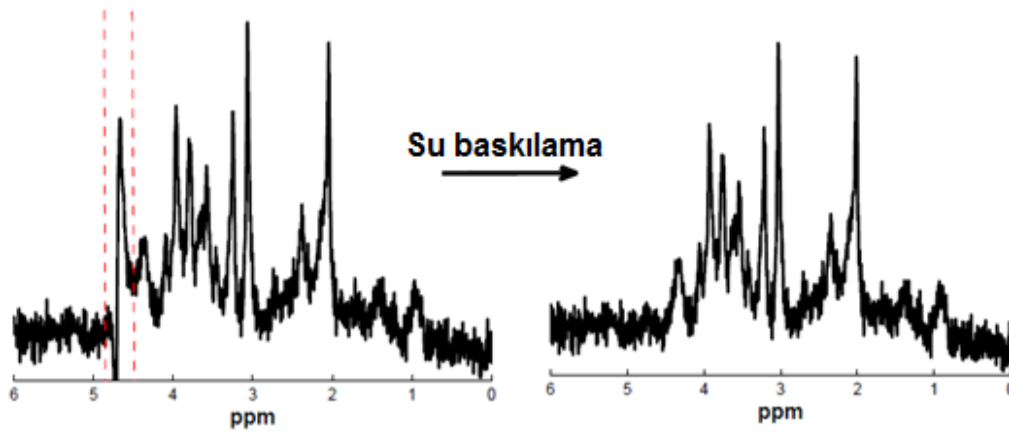


Şekil 3.14. Sıfır doldurma [103]

- **Kalan su baskılama (Residual water suppression)**

MRS’de sinyalleri diğer metabolitlerin konsantrasyonlarından yaklaşık 10^3 ve 10^4 kat daha büyük su konsantrasyonu içermektedir. Eğer vokseldeki su baskılanmaz ise diğer metabolitlere ait pikler izlenemez. Bu nedenle sinyalin elde edilmesi esnasında su baskılamanın yapılması diğer metabolitlerin piklerinin gözlemlenmesini kolaylaştıracaktır. Bu nedenle su baskılamanın doğru ve tam bir şekilde yapılması metabolitlerin güvenilir bir şekilde ölçülmesini sağlayacaktır [77], [92]. Su baskılama için yaygın olarak filtreleme [98], [104], Hankel Singular Value Decomposition (HSVD) [105], [106], wavelet [107] ve indirect covariance [108] metotları kullanılmaktadır. Bu metotların başarılı sonuçlar sağladığı görülmüştür.

Şekil 3.15.’te MRS sinyali üzerinde su baskılama örneği gösterilmiştir.



Şekil 3.15. Su baskılama [92]

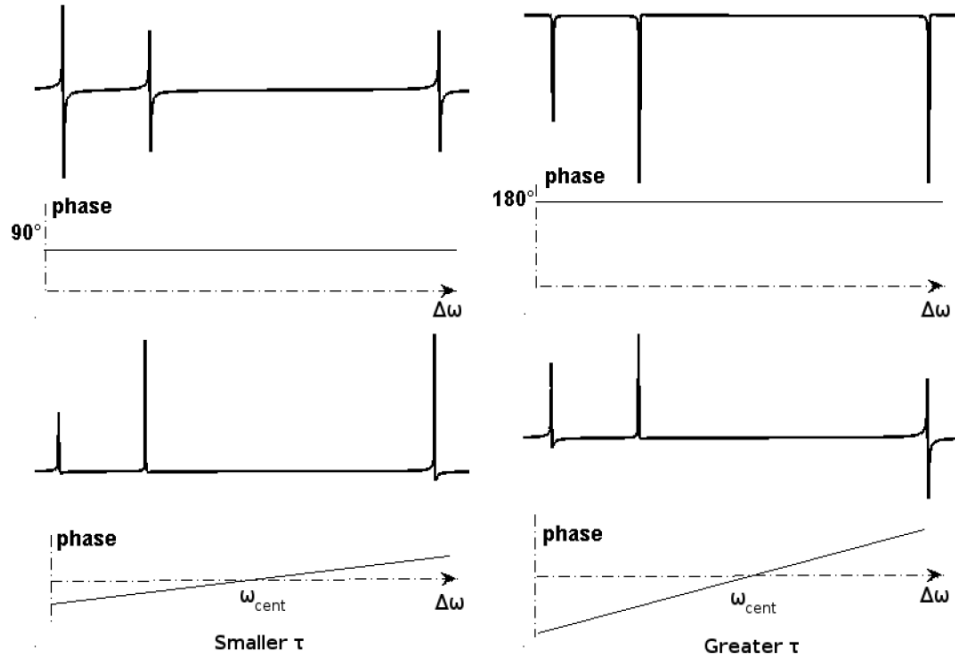
3.2.2.2. Frekans domaininde önişleme adımları

Frekans domaininde fourier dönüşümü ile işlenmiş FID sinyali metabolitlerin özel rezonans frekanslarında karakterize edilerek gösterilmesi gerçekleştirilir. İdeal bir FID sinyalinin üstel olarak sönümlenen sinüsoidal fonksiyonların toplamı olarak düşünülmektedir. Frekans domaininde FID sinyali için mevcut model fonksiyonu Lorentzian ($e^{-\alpha t}$), Gaussian ($e^{-\beta t^2}$) ve Voigt ($e^{-\alpha t - \beta t^2}$)'larını içermektedir. Sinyalin frekans domaininde düzgün bir şekilde gösterilebilmesi için bazı önişlemlerden geçirilmesi gerekmektedir. Zaman domaininde uygulanan bazı önişlemler (eddy akım kompanzasyonu, offset düzeltme vb) frekans domaininde de kullanılmaktadır [83]. Bu yöntemlerin dışında kullanılan önişleme adımları şunlardır [83]:

- **Faz düzeltme**

Frekans domaininde metabolik rezonans piklerindeki belli bozulmalar faz düzeltme yöntemi ile düzeltilmektedir. Faz düzeltme sıfırcı dereceden faz düzeltme (zero order phase correction) ve birinci dereceden faz düzeltme (first order phase correction) olmak üzere iki adımdan oluşmaktadır. Faz düzeltme işlemi manuel veya otomatik olarak gerçekleştirilebilmektedir.

Şekil 3.16.'da faz düzeltme işlemine örnek verilmiştir.



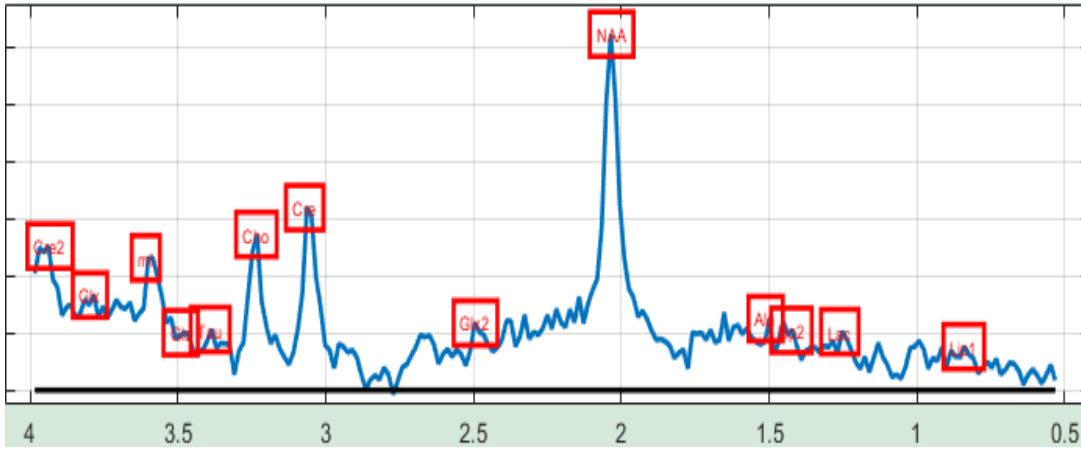
Şekil 3.16. Faz düzeltme işlemi

- **Temel çizgi düzeltmesi/tahmini**

MRS metabolitleri sayısallaştırılırken karşılaşılan en önemli sorunlardan birisi yetersiz temel çizgi düzeltme işlemidir. Bu işlemde farklı ppm değerlerindeki lipitlerden oluşan güçlü sinyaller ve/veya kalan su konsantrasyonu temel çizginin değişmesine neden olmaktadır ve bu nedenle temel çizgi düzeltme işlemi uygulanmaktadır. Bu işlem MRS sinyallerinin işlenmesi için hazırlanmış programlarda otomatik olarak gerçekleştirilebilmektedir [83].

3.2.3. MRS ile incelenen metabolitler

MRS sinyallerinin analizinde temel olarak kullanılan metabolitler N-acetyl aspartate (NAA), choline-containing compounds (Cho), creatine / phosphocreatine (Cr), glutamate / glutamine (Glx), myo-inositol (mI), lactate (Lac), alanin (Ala) ve lipids (Lip)'dir. Şekil 3.17.'de MRS sinyalinde oluşan metabolitler gözükmemektedir. MRS sinyalinde elde edilen metabolitler kısa yankı zamanı (KYZ) ve uzun yankı zamanı (UYZ)'na göre farklılık göstermektedir. 1.5T KYZ'da NAA, Cho, Cr, Ala, Lac, mI (myo), Glx, Gc, Lip metabolitleri gözlemlenirken, UYZ'da NAA, Cho, Cr, Ala, Lac metabolitleri gözlemlenmektedir [72].



Şekil 3.17. MRS metabolitler

Tablo 3.4.'te MRS metabolitlerine ait ayrıntılı bilgiler sunulmuştur.

Tablo 3.4. MRS metabolitlerinin kısaltmaları ve spektrumda ppm değerleri [73], [109]

MRS Metaboliti	Kısaltması	Görüldüğü ppm	Özelliği
N-Asetil aspartat	NAA	2.01, 2.6	Nöro-aksonal işaretçi
Kolin	Cho	3.2	Hücre zarı işaretçisi
Kreatin	Cr	3.02, 3.94	Enerji metabolizması
Aspartat	Asp	2.85	Apse
Lipidler	Lip	0, 8, 1.2, 1, 5, 6.0	Beyin hücrelerinin yıkımı
Laktat	Lac	1.3, 4.1	Anaerobik glikoz üretimi
Glutamat	Glu	2.05, 2.35, 3.75	Nörotransmitter
Glutamin	Gln	2.05, 2.45, 3.75	Nörotransmitter
Myo-Inositol	mI	3.56	Glial hücre işaretçisi

- **N-Asetil Aspartat (NAA)**

NAA 2.0 ppm'de rezonans yapan çoğunlukla nöronlarda bulunan özel bir aminoasittir. NAA metabolitinin daha çok merkezi ve çevresel sinir sisteminde özellikle nöron, akson ve dentritlerde bulunduğu düşünülmektedir. Nörolojik rahatsızlıklarda oluşan nöron yıkımlarında, sağlıklı nöronların tümör vakalarına dönüşümlerinde, nörolojik beyin rahatsızlıklarında NAA pikinin azaldığı gözlemlenmektedir. NAA, normal beyin dokusunda en fazla miktarda bulunan metabolittir ve bu nedenle normal spektrumda 2.02 ppm ile en yüksek pik değerine sahiptir. Çözünürlük daha yüksek olursa ikinci piki 2.5 ppm, üçüncü piki ise 2.6 ppm frekans değerlerinde gözlemlenebilir [72], [73]. NAA konsantrasyonlarında azalma nöron kaybının gözlemlendiği dejeneratif beyin rahatsızlıkları, inme ve beyin tümörlerinde görülmektedir [86]. Birçok beyin ve nörolojik rahatsızlıkta NAA pikinde azalma görülürken, tek artışın görüldüğü rahatsızlık Canavan hastalığıdır [73].

- **Kolin (Choline, Cho)**

Kolin piki gliserofosfokolin, fosfokolin ve fosfatidilkolinden katkı almaktadır ve beyin toplam kolin bileşenlerini yansıtmaktadır [73]. Frekans spektrumunda 3.2 ppm'de gözlemlenen kolin metaboliti aktif myelin bozulmalarında ortaya çıkmakta ve demiyelinizan lezyonlarda artış göstermektedir [86]. Kolin konsantrasyonları gri ve beyaz maddelerde farklı düzeylerde bulunmaktadır ve beyaz maddede gri maddeye göre biraz yüksektir [86], [110], [111]. Kolin'deki artış NAA ve Cr ile de ilişkili olmaktadır. Hücrel damar tıkanıklığı, tümör, MS ve travma gibi rahatsızlıklarda artış gözlemlenebilmektedir Hücre zarının yıkımının gerçekleştiği durumlar, hepatik ensefalopati ve asemptomatik karaciğer hastalıklarında kolin pikinde azalmalar gözlemlenebilir [72], [75].

- **Kreatin (Creatine, Cr)**

Kreatin pikleri 3.02 ile 3.94 değerlerinde gözlemlenmektedir ve dokuda enerji metabolizması işaretçisidir. Kreatin piki spektrumda kolin pikinin sağında yer almaktadır ve NAA ile kolinden sonra üçüncü en yüksek piktir [72], [73]. Kreatin konsantrasyonları gri ve beyaz maddede birbirine yakın düzeydedir [92]. Kreatin piki çoğu hastalık durumlarında nispeten etkilenmemiş olduğundan genellikle sabit olarak kullanılır ve Cho/Cr, NAA/Cr gibi metabolit oranlarının hesaplamalarında kullanılmaktadır [72], [77]. Kreatin piki travma ve yaşın ilerleme durumuna göre artış gösterebilmekte ilerleyen tümör vakalarında, MS, inme, hipoksi, lenfoma gibi rahatsızlıklarda azalma göstermektedir [75], [101].

- **Laktat (Lactate, Lac)**

Laktat piki doublet adı verilen iki farklı rezonans piki içermektedir ve bu laktat doubleti normal spektrumda 1.3 ppm'de görülmektedir. Laktat piki için ikinci pik 4.1 ppm'de oluşmaktadır [73]. Laktat piki glikolizin son ürünüdür ve aktiviteler sırasında glikozun yıkılması ve enerjinin ortaya çıkması durumlarından üretilmektedir [86]. Normal beyin dokusunda ölçülebilir düzeyde bulunmamakta ve normal spektroskopik teknikleri görüntülenmesi oldukça zordur [72], [77]. Metabolik rahatsızlıklar, iltihaplanma, oksijen yetmezliği, lenfoma, inme gibi rahatsızlıklarda laktat pikinde artış gözlemlenmektedir [75].

- **Myo-Inositol (Myo, mI)**

Myo-inositol piki spektrumda 3.56 ppm'de görülmektedir ve hormona duyarlı nöroreseptörlerle ilgili bir metabolittir [77], [86]. mI metabolitinin beyin gelişmesine ve bakımına katkı sağladığı düşünülmektedir ve özellikle astrositlerde çok bulunmaktadır. mI metabolitindeki artış glial hücre bölünmesine ve iltihaplanma durumlarına işaret etmektedir [72]. Alzheimer, renal yetmezlik gibi rahatsızlıklarda mI metabolitinde artış gözlemlenirken, düşük grade malignite, inme, hiponatremi gibi rahatsızlıklarda ise azalma görülmektedir [75].

- **Glutamat (Glutamate, Glu) ve Glutamin (Glutamine, Gln) (Glx)**

Bu iki metabolit frekans spektrumunda birbirine oldukça yakın bulunurlar ve 2.05 ile 2.5 ppm'de görülmektedirler. Glutamat, mitokondriyal metabolizmada rol oynayan uyarıcı bir nöro-transmitterdir [77], [112]. Glutamat ve glutamin çiftinin toplamı Glx ile gösterilmektedir. Genellikle 3-4T gibi yüksek rezonanslarda bu çift ayrılmaya başlamaktadır. Bu nedenle 1.5T gibi düşük rezonanslarda bu çifti ayrı gözlemek oldukça zordur [72], [112]. Hipoksi, akut gibi rahatsızlıklarda Glx metabolitinde artış gözlemlenirken travma, alzheimer gibi rahatsızlıklarda ise azalma görülmektedir [75].

- **Lipitler (Lip)**

Lipitler frekans spektrumunda 0,8, 1.2, 1,5 ve 6.0 ppm'de görülmektedirler. Genellikle UYZ çekimlerinde görülmezler fakat KYZ çekimlerinde görülmektedirler [72], [73]. Oluşan lipid pikleri doğmamış yağ asitlerinin metil, metilen vinil ve allelic protonlarını içermektedir [73]. Çocuklarda görülen beyin hasarlarında lipid sinyalleri sıklıkla gözlemlenmektedir [77]. Bu metabolitler yüksek dereceli astrositomlarda ve menenjiomlarda artış gösterebilmektedirler [73].

4. MS TİPİNİN BİLGİSAYAR DESTEKLİ OLARAK OTOMATİK SINIFLANDIRILMASI VE YENİ BİR ÖZELLİK ÇIKARIM YÖNTEMİ GELİŞTİRİLMESİ

4.1. Giriş

MS'in klinik teşhisi, merkezi sinir sisteminde meydana gelen demyelinizasyonun zamanda ve konumda yayılması prensibine göre gerçekleştirilir ve bu aşamada MR bulguları oldukça önemlidir. Ancak, MR' daki bulguların birçoğu MS dışındaki migren, low grade beyin tümörleri, behçet gibi hastalıkların belirtileri benzerlik gösterebilmektedir. Günümüzde, bu karışıklığı gidermek için hasta izlemeye alınmakta ve hastaya MR bulgularının değişimine göre tanı konulmaktadır.

Son yıllarda MS hastalığının seyrinin incelenmesinde MR'a ek olarak MRS yönteminden de yararlanılmaktadır. MRS yönteminin en önemli avantajı non-invazif bir yöntem olmasıdır. Ancak, MRS sinyallerinin analizinin/yorumlanmasının zorluğu ve bazı koşullarda düşük hassasiyete sahip olması MRS'nin kullanımını sınırlamaktadır.

Literatür incelendiğinde, MS hastalığının MRS kullanılarak teşhisi ve seyir tipinin belirlenmesine yönelik yapay zekâ ve makine öğrenmesi algoritmalarını içeren bilgisayar destekli çalışmaların sınırlı sayıda olduğu görülmektedir. Gerçekleştirilen bu çalışmada, MS hastalığının seyir tiplerinin belirlenmesine yönelik yapay bağlıklık sistemi tabanlı bilgisayar destekli teşhis ve sınıflandırma yöntemi önerilmiştir. Bu yöntemde, Sağlıklı Kontrol Grubu, atak ve iyileşmelerle giden MS (Relapsing-remitting MS, RRMS) ve ikincil ilerleyen MS (Secondary-progresif MS, SPMS) hastaları ikili olarak (Kontrol-RRMS ve RRMS-SPMS) sınıflandırılmaktadır. Hastalardan alınan MRS sinyalleri ön işleme, özellik çıkarma/seçme ve sınıflandırma aşamalarını içeren bütüncül bir sistem yardımıyla sayısal olarak ölçülebilir (quantitative) hale getirilmekte ve otomatik olarak hastanın hangi tipte MS olduğu belirlenmektedir.

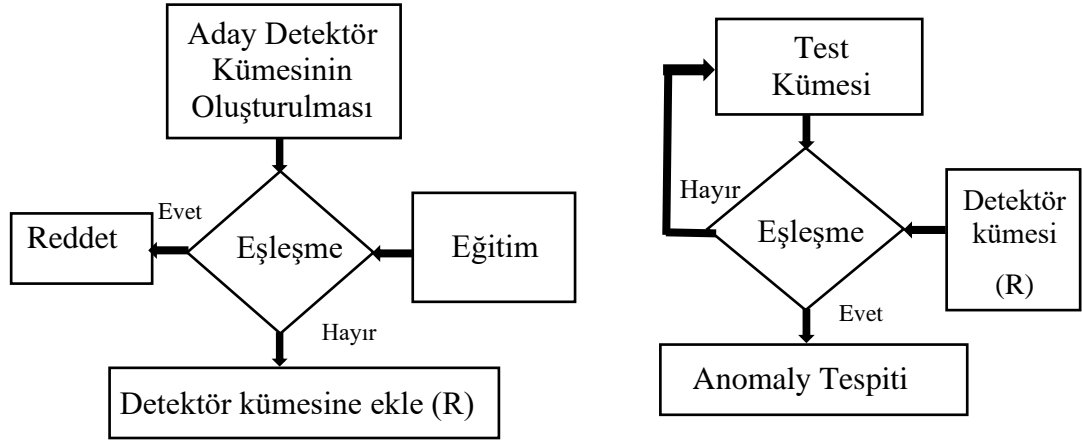
4.2. Yapay Bağışıklık Sistemleri (YBS)

Yapay bağışıklık sistemi canlıların bağışıklık sistemini model olarak geliştirilmiş bir yöntemdir. Günümüzde daha çok mühendislik, matematik gibi alanlarda hata ve anomali tespiti, örüntü tanıma ve sınıflandırma gibi uygulamalarda YBS tekniğinden yararlanılmaktadır [113]. Vücutta bulunan doğal bağışıklık sisteminde, bağışıklık sistemi lenfositler yardımıyla vücuda giren patojen ve antijenleri tanır ve bunları yok eder. Lenfositler T ve B hücreleri olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar. T hücreleri vücuda giren antijenleri tanınmasını ve yardımcı hücrelerin uyarılmasını sağlar. B hücreleri ise vücuda giren antijenlere özgü antikorlar üretmektedir. Bağışıklık sistemi vücuda giren yabancı antijenler ile vücudun kendi hücrelerini birbirinden ayırmaktadır. Vücudun kendi hücrelerini self, vücuda giren yabancı hücreler ise non-self olarak adlandırılmakta ve bağışıklık sistemi non-self hücreleri yok etmektedir. Ancak MS gibi bazı otoimmün rahatsızlıklarda bağışıklık sistemi self hücreleride yok edebilmektedir [114].

YBS'de doğal bağışıklık sisteminin çalışma prensibini referans alan Negatif Seçim Algoritması (NSA), Klonal Seçim Algoritması (KSA), Bağışıklık Ağ Sistemleri (BAS) gibi birçok algorithmadan yararlanılmaktadır. NSA genel olarak sistemde anormal ve değişiklik gösteren durumların belirlenmesinde kullanılmaktadır. KSA algoritması ise optimizasyon problemlerinde tercih edilmektedir [72]. Bu çalışmada, MRS sinyallerindeki farklılıkların tespitini gerçekleştirmek için NSA yöntemi kullanılmıştır.

- **Negatif seçim algoritması (NSA)**

NSA algoritması Forrest ve ark. tarafından önerilmiştir ve insanın bağışıklık sistemindeki doğal seçim özelliğinden esinlenerek geliştirilmiştir [115]. Negatif seçim algoritması eğitim ve test olmak üzere 2 aşamadan oluşmaktadır ve bu aşamalar Şekil 4.1.'de sunulmuştur.



Şekil 4.1. NSA algoritmasının eğitim ve test aşamaları

NSA’da ilk adım, vücudun kendisine ait öz hücrelerinin (self) tanınmasıdır. Self hücrelerin tanınması işlemi T hücreleri yardımıyla gerçekleştirilmektedir. T hücreleri yardımıyla vücutta tanınan self hücreler kümesi (self-set) oluşturulur. Oluşturulan self hücrelerin dışında vücuda giren non-self hücrelerin tanınması için rastgele detektörler üretilir. Üretilen detektörler ile self hücreler karşılaştırılır ve self hücreler ile eşleşmeyenler detektör kümesine eklenir. Self hücreler ile detektörlerin eşleşmesi aralarındaki uzaklık hesaplanarak belirlenir [72]. Eşleşmenin hesaplanmasında genelde Hamming uzaklık ölçümü kullanılır (Denklem 4.1).

$$D = \sum_{i=1}^n \delta_i \quad \text{için} \quad \delta_i = \begin{cases} 1 & \text{if } Ab_i \neq Ag_i \\ 0 & \text{diğer} \end{cases} \quad (4.1)$$

Formülde Ag ($[Ag_1, Ag_2, \dots, Ag_n]$) antijenleri, Ab ise ($[Ab_1, Ab_2, \dots, Ab_n]$) ise antikorları temsil etmektedir. NSA algoritmasında detektörlerin verimli şekilde oluşturulması oldukça önemlidir. Detektörlerin oluşturulması self-set’in büyüklüğü, detektörler ve self arasındaki eşleşme kuralı gibi birkaç faktöre bağlıdır. Ancak, rastgele üretilen detektörler MRS sinyali ile tam örtüşmediği durumlarda en optimum sonucu üretmeyebilir. Bu nedenle, çalışmada NSA detektörlerinin optimizasyonunu sağlamak için en yaygın kullanılan optimizasyon yöntemlerinin başında gelen PSO algoritmasından yararlanılmıştır [72].

4.2.1. Parçacık sürü optimizasyonu (PSO)

PSO 1995 yılında Kennedy ve Eberhart tarafından önerilen sürü zekasına dayalı bir optimizasyon algoritmasıdır. Kuş veya balık sürülerinin yiyecek arama algoritmalarından esinlenerek oluşturulmuştur [116]. Sürü halinde hareket eden kuşlar yiyecek ararken etkileşim içindedirler ve yiyecek kaynağı bulduklarında bunu diğer kuşlara bildirmektedirler. Diğer kuşlar bu yiyecek kaynaklarından en iyi olanına doğru hareket ederek arama işlemini gerçekleştirmektedir. Böylelikle arama uzayındaki en iyi çözüme yakın bir çözüm elde edilmiş olur [117].

PSO algoritması rasgele üretilmiş parçacıklarla başlatılır ve parçacıklar için en uygun değer araştırılır. Her bir parçacık her iterasyonda kendi en iyi değerini (pbest) ve global en iyi değeri (gbest) güncellemektedir. Parçacığın en iyi değeri her bir iterasyonda hafıza da tutulur ve sonraki iterasyonlarda diğer parçacıkların durumuna göre konumu güncellenir ve o anki konum önceki pbest değeri ile karşılaştırılır [116],[117]. Eğer önceki pbest değerinden daha iyi bir çözüm elde edilmişse yeni çözüm pbest olarak atanır [117]. Popülasyon içerisinde parçacıklar arasında elde edilen en iyi değer gbest'te her bir iterasyonda güncellenmektedir.

Başlangıçta her bir parçacığın hız ve konum değerleri bulunmaktadır ve her bir iterasyonda parçacıklar hem kendilerine hem de sürüye göre hızlarını güncelleyerek hareket etmektedirler. Böylelikle her iterasyon sonucunda optimum çözüme biraz daha yaklaşmış olurlar [117]. Parçacıkların yer değiştirme işlemi Denklem 4.2'ye göre gerçekleştirilmektedir [116]:

$$x_i(t + 1) = x_i(t) + v_i(t) \quad (4.2)$$

Denklemden x_i o anki parçacığın değerini; v_i hız vektörünü; t ise o anki iterasyon sayısını vermektedir.

Parçacığa ait hız vektörü ise Denklem 4.3'te verilmiştir.

$$v_i(t + 1) = v_i(t) + c_1 r_1(t) * (pbest_i^t - x_i(t)) + c_2 r_2(t) * (gbest_i^t - x_i(t)) \quad (4.3)$$

Formülde $v_i(t)$ t iterasyonunda i parçacığının hızını, $x_i(t)$ parçacığın o andaki konumunu, $pbest_i^t$ parçacığın o ana kadar bulunduğu en iyi kaynağın konumunu, $gbest_i^t$

sürü içerisindeki o ana kadar bulunmuş en iyi çözümün konumunu belirtmektedir. c_1 ve c_2 kişisel ve sosyal öğrenim katsayılarını, r_1 ve r_2 ise [0-1] aralığında üretilmiş rasgele sayıları göstermektedir.

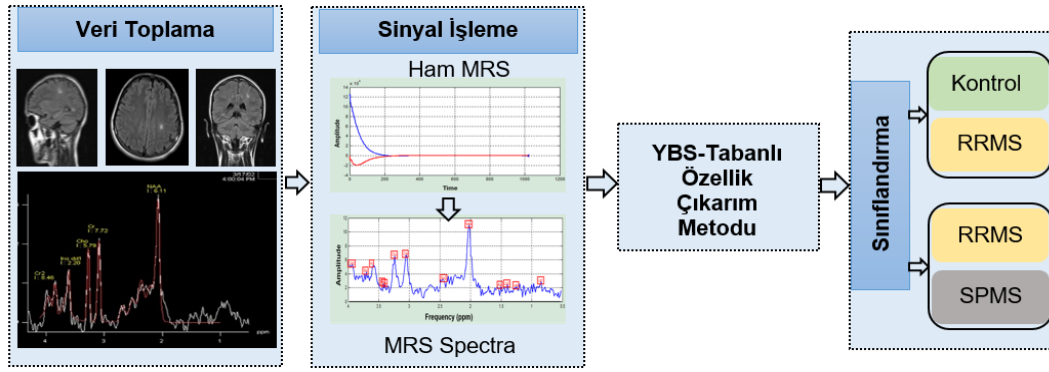
Tablo 4.1.'de PSO algoritmasının sözde kodu verilmiştir.

Tablo 4.1. PSO algoritmasının sözde kodu

```
1: Her parçacık için rasgele pozisyon ( $x$ ) ve hız ( $v$ ) değerlerini oluştur
2: Repeat
3:   for  $i = 1$  to parçacık sayısı
4:     If ( $Pbest_i, Pbest$ 'den iyi mi)
5:        $Pbest = Pbest_i$ 
6:     end if
7:     If ( $Pbest, Gbest$ 'den iyi mi)
8:        $Gbest = Pbest$ 
9:     end if
10:  end
11:    for Sürüdeki her parçacık için
12:      hızı ve pozisyonu güncelle
13:    end
14: Until sonlandırma kriteri
```

4.3. Materyal ve Metotlar

Kontrol, RRMS ve SPMS gruplarının bilgisayar destekli otomatik sınıflandırmasını yüksek hassasiyetle gerçekleştirebilmek için tasarlanan YBS-tabanlı bilgisayar destekli teşhis sistemi işlem adımları Şekil 4.2.'de görülmektedir. Gerçekleştirilen sistem temel olarak veri toplama, sinyal işleme, özellik çıkarma ve sınıflandırma olmak üzere 4 adımdan oluşmaktadır. Sistemde ilk olarak hastalardan ham MRS sinyalleri alınmaktadır. İkinci adımda, alınan ham MRS sinyalleri sinyal işleme yöntemleri ile MR spektrasına dönüştürülmektedir. Üçüncü adımda, MRS sinyallerinden özellik çıkarımı gerçekleştirilmektedir ve bu adımda YBS-tabanlı hibrid bir özellik çıkarım yöntemi önerilmektedir. Son adımda ise çıkarılan özellik vektörlerine göre Kontrol, RRMS ve SPMS sınıflandırması gerçekleştirilmektedir.



Şekil 4.2. Tasarlanan BDT sisteminin işlem adımları

4.3.1. Veri toplama

Gerçekleştirilen çalışmada MRS verileri Sakarya Üniversitesi ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Nöroloji Departmanı ile yürütülen proje kapsamında Haziran 2015 ve Nisan 2016 tarihleri arasında prospektif olarak alınmıştır. Öncelikle MS tanısıyla takip edilen hastalar konsekütif (ardışık) olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grubu McDonald 2010 revizyonuna göre RRMS ve SPMS tanısı almış hastalardan bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra MRS çekimine yönlendirilmiştir. Tanılar birbirinden habersiz ve bu konuda uzman iki ayrı nöroloji uzmanı tarafından komfirmite edilmiştir. MS grubu oluşturulduktan sonra RRMS grubuna benzer özellikler taşıyan sağlıklı kontrol grubu oluşturulmuştur. Sağlıklı kontrol grubu 30 kişiden oluşurken MS hasta grubu ise toplam 61 kişiden oluşmaktadır. MS hastalarının 36 tanesi RRMS, 25 tanesi ise SPMS seyir tipine sahiptir.

Hasta grubuna ait demografik bilgiler Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların demografik bilgileri

	Kontrol	RRMS	SPMS
Kişi Sayısı	30 (b:18, e:12)	36 (b:24, e:12)	25 (b:16, e:9)
Yaş*	37,3±9,87	34,2±8,85	48,1±8,84
Hastalık Süresi (y)*	----	2,33 ±2,08	10,51±6,32
EDSS⁺	----	1 (0-3,5)	4(2,5-7,5)

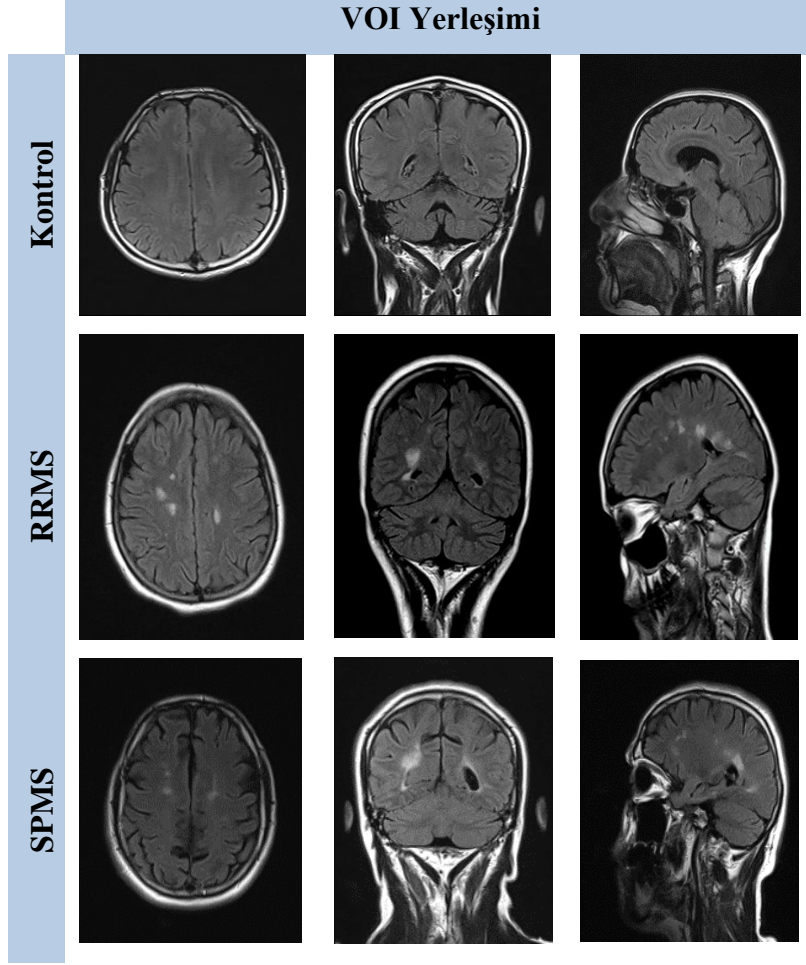
- ❖ Kısaltmalar: EDSS: Expanded Disability Status Scale; b: bayan; e: erkek; y:yıl
- ❖ *Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.
- ❖ ⁺Değerler medyan (min-maks) değerler olarak verilmiştir.

Hastalara ait MRS verilerinin çekimi 1.5T Siemens Avanto marka MR cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm MRS verileri 1.5T ¹H single-voksel short echo (SE) sinyallerdir ve STEAM sekansında alınmıştır. Çekimde kullanılan parametreler şöyledir: tekrarlama süresi (periyodu) (TR) 2000 ms, yankı süresi (TE) 32 ms, spektral genişlik (SW) 1000 Hz ve spectrum başına alınan örnek sayısı 1024'tür. MRS protokolüne ait ayrıntılı çekim bilgileri Tablo 4.3.'te sunulmuştur.

Tablo 4.3. MRS Protokolleri

MRS Sekansı	STEAM
Manyetik Alan	1.5T
TR	2000 ms
TE	32 ms
Spektral Genişlik	1000 Hz
Kesit Kalınlığı	16
Görünüm Alanı	16
Vektör Büyüklüğü	1024

Ayrıca hastalara ait MR görüntüleri de aksiyal, koronal ve sagittal düzlemde FLAIR sekanslarda alınmıştır. MS lezyonlarının voksel yerleşimi ise lezyonu içerecek şekilde yapılmıştır ve Şekil 4.3.'te gösterilmiştir.

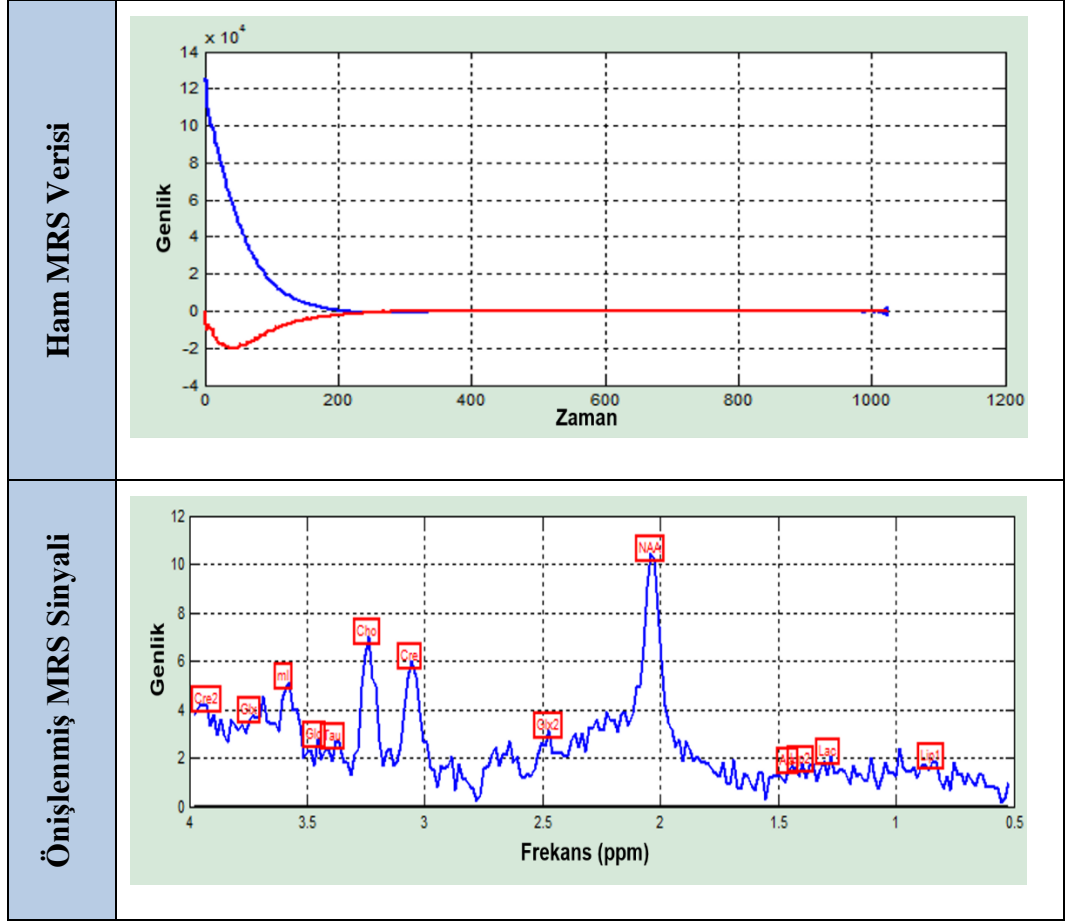


Şekil 4.3. Sağlıklı kontrol, RRMS ve SPMS gruplarına ait MR vokselleştirilmesi

4.3.2. Sinyal ön işleme

Gerçekleştirilen çalışmada sinyallerin bilgisayar tarafından işlenebilir olması için .rda uzantılı ham MRS verileri alınmıştır. Alınan ham veriler zaman domaininde olduğu için belirli ön işleme işlemlerden geçirilerek frekans domainine aktarılmıştır. Ön işleme işlemleri TARQUIN yazılımı ile gerçekleştirilmiştir [118]. Gerçekleştirilen ön işleme adımlarından sonra MRS metabolitleri bilgisayar tarafından otomatik belirlenmiştir. Sinyalin zaman domaininden frekans domainine dönüştürülmesinde uygulanan sinyal işleme adımları eddy akım doğrulaması, sıfır ve birinci derece faz düzeltmesi, hankel singular value decomposition (HSVD) algoritması ile su baskılama, sıfır doldurma ile interpolasyon ve FFT dönüşümü, spektrum data vektörünün normalizasyonu, sinyaldeki ilgi bölgesinin belirlenmesidir [119,120].

Şekil 4.4.'te ham ve ön işlemeden geçirilmiş MRS sinyali görülmektedir.

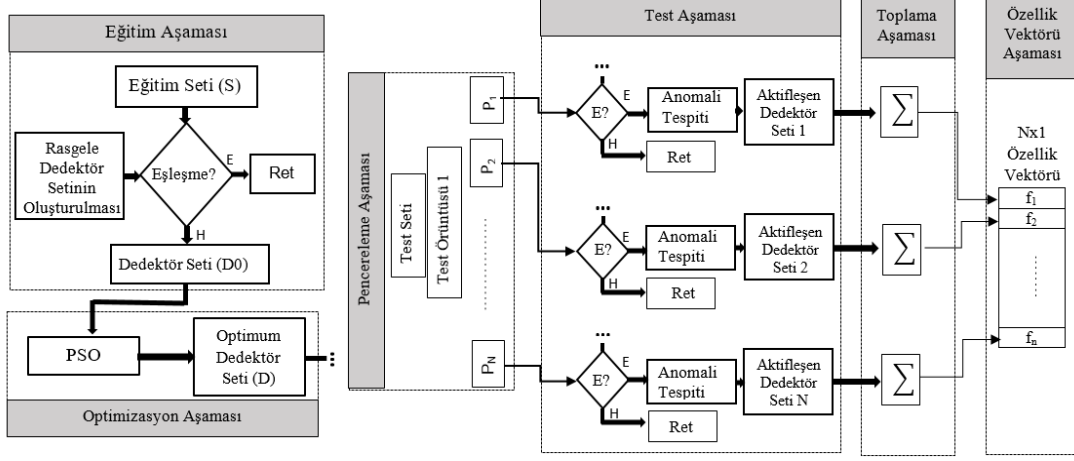


Şekil 4.4. Ham ve önişlemeden geçirilmiş MRS sinyali

4.3.3. YBS-tabanlı hibrid özellik çıkarım yöntemi

Gerçekleştirilen çalışmada PSO ile optimize edilmiş YBS-tabanlı hibrid bir özellik çıkarım yöntemi önerilmiştir. Önerilen yöntem temel olarak eğitim, optimizasyon, pencereleme, test, toplama ve özellik vektörünün oluşturulması aşamalarından oluşmaktadır [72].

Şekil 4.5.'te önerilen yöntemin işlem adımları görülmektedir.



Şekil 4.5. Önerilen sistemin işlem adımları

4.3.3.1. Eğitim aşaması

MRS sinyallerindeki anormal durumların belirlenebilmesi için öncelikle eğitim işleminin yapılması gerekmektedir. Eğitim aşamasında öncelikle bir MRS sinyali eğitim sinyali olarak belirlenmektedir. Eğitim sinyali olarak kontrol, RRMS ve SPMS vakalarına ait MRS sinyallerinden birisi seçilebilir. Sinyalin eğitiminden sonra NSA bu giriş sinyaline göre rasgele bir aday detektör kümesi oluşturulmaktadır. NSA algoritmasının self/nonself ayırım ilkesine göre eğitim kümesi ile aday detektör kümesindeki her bir örnek arasında Hamming afinite ölçümü ile mesafe ölçümü yapılır. Birçok test işlemi sonucunda belirlenen uygun bir eşik değerine göre eğitim kümesi ile eşleşen aday detektörler yok edilerek yerlerine yenileri üretilmektedir. Eğitim kümesi ile eşleşmeyenler ise detektör kümesine eklenmiştir [72]. Kullanıcı tarafından belirlenen detektör sayısına ulaşılan kadar bu işlem devam etmektedir. Çalışmada üretilen detektör sayısı birçok test işleminden 400 olarak seçilmiştir.

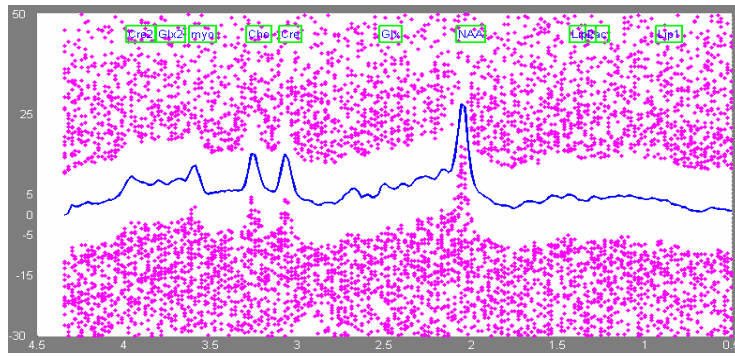
4.3.3.2. Optimizasyon aşaması

Şekil 4.6.'da görüldüğü gibi klasik NSA algoritması ile üretilen detektör kümesi MRS sinyali ile tam olarak örtüşmemektedir. Bu durumda optimum detektör kümesi oluşmamaktadır. Optimum detektör kümesinin oluşmaması durumunda sınıflama işlemi sonucunda düşük başarımlar elde edilecektir. Bu nedenle, çalışmamızda üretilen detektör kümesinin PSO algoritması ile optimize edilerek en uygun detektör kümesi oluşturulmuştur. PSO'da uygunluğu (fitness, f) hesaplamak için Denklem 4.4'te görülen formülasyon kullanılmıştır. Buna göre, PSO için uygunluk değeri f, bir

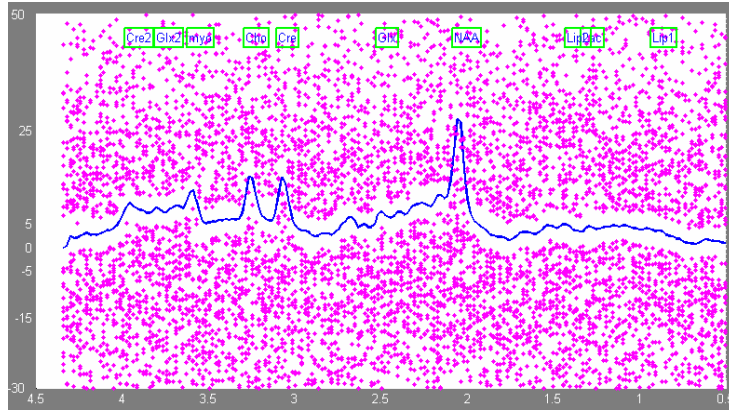
detektörün S eğitim kümesinin ortalaması ile T test kümelerinin ortalamaları arasındaki farka eşit ya da büyük olmasına göre hesaplanmaktadır.

$$f = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n S(i) - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n T(i) \quad 4.4$$

Şekil 4.6.'da RRMS hastası için NSA ile üretilen detektör kümesi ve PSO ile optimize edilmiş detektör kümesi verilmiştir. PSO ile optimize edilen detektörlerin NSA ile üretilen detektörlere göre MRS sinyali çok daha fazla örtüştüğü görülmektedir.



(a)



(b)

Şekil 4.6. RRMS hastasına ait detektör kümesinin oluşturulması (a) NSA ile üretilen detektör kümesi (b) PSO ile optimize edilmiş detektör kümesi

4.3.3.3. Test aşaması

En uygun detektör kümesi oluşturulduktan sonra önerilen yöntemin test aşamasına geçilmektedir. Bu aşamada öncelikle bir test sinyali seçilmektedir. Test sinyali seçildikten sonra eğitim sinyaline göre test sinyalindeki anormal durumlar belirlenmektedir. Bu işlemde NSA'nın non-self örüntüleri belirleme prensibi

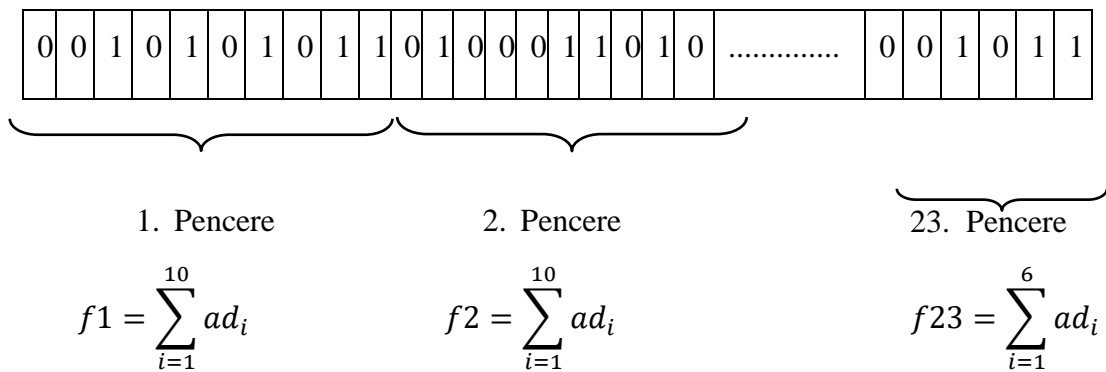
kullanılmıştır. PSO ile belirlenmiş optimum detektör kümesi ve test kümeleri arasındaki uzaklık ölçümü gerçekleştirilmekte ve kullanıcı tarafından belirlenen eşik değerine göre eşleme yapılmaktadır. Böylelikle detektör kümesi ile test kümesinde eşleşen her örnek anormal olarak belirlenir. Test kümesinde eşleşmeyi sağlayan her detektör aktifleşen detektör olarak adlandırılmaktadır. Eğitim ve test sinyali arasındaki farklılık arttıkça aktifleşen detektörlerin sayısı artmaktadır.

4.3.3.4. Pencereleme aşaması

Önerilen sistemin son basamağında ise 0.5-4 ppm arasında bulunan 226 veri noktasının tamamını kullanmak yerine aktifleşen detektörler kullanılarak özellik çıkarımı gerçekleştirilmektedir. MRS sinyali pencereleme adı verilen yönteme göre bazı aşamalardan geçirilmekte ve sonrasında özellikler oluşturulmaktadır [72]. Pencereleme yönteminde 4.7.'de görüldüğü gibi test sinyalindeki 226 veri noktası ile eşleştirilmek üzere 226 bitlik bir ikili dizi oluşturulmaktadır. Her bir veri noktasında detektörün aktifleşmesine göre diziye 0 ve 1 değeri atanmaktadır.

4.3.3.5. Toplama aşaması ve özellik vektörünün oluşturulması

Elde edilen detektör kümesi PSO algoritması ile optimize edilmekte ve en uygun detektör kümesi seçilmektedir. Yöntemin ikinci aşamasında bir test sinyali belirlenerek optimum detektör kümesi ile yine NSA algoritmasına göre aktifleşen detektörler belirlenir [72]. Son aşamada ise aktifleşen detektörler pencereleme metodu yardımıyla test sinyaline uygulanarak özellik çıkarılmakta ve 23 adet özellikten oluşan özellik vektörü [f1 f2 f3f23] oluşturulmaktadır. Toplamda 226 adet 1 ve 0'dan oluşan dizi 10 adet noktadan oluşan toplamda 23 eşit pencereye bölünmektedir. Her bir pencerede aktifleşen detektör sayısı hesaplanarak toplamda 23 adet özellik vektörü oluşturulmaktadır.



Şekil 4.7. Pencereleme işlemi ve özellik vektörünün oluşturulması

4.3.4. Sınıflandırma

Çalışmada Kontrol Grubu, RRMS ve SPMS hastalarına ait özelliklerin sınıflandırılmasında ikili sınıflandırma işlemlerinde başarılı sonuçlar üreten Destek Vektör Makinesi (DVM) yöntemi kullanılmıştır. Hasta gruplarının sınıflandırmasında ikili sınıflandırmadan (Kontrol-RRMS, RRMS-SPMS) yararlanılmıştır. Bu aşamada önerdiğimiz YBS-tabanlı hibrid özellik çıkarım yöntemi ile elde edilen sonuçlar literatürde varolan Peak Integration (PI) [119] ve Principal Component Analysis (PCA) [121] yöntemlerinin sonuçları ile kıyaslanmıştır. Her üç özellik çıkarım yönteminden elde edilen özellikler DVM yöntemi ile sınıflandırılmış ve en başarılı özellik çıkarım yöntemi belirlenmiştir. DVM yönteminde ise çekirdek fonksiyonu olarak quadratic fonksiyon kullanılmıştır.

4.3.4.1. Deneysel çalışmalar

Bu çalışmada performans değerlendirmesi gerçekleştirilirken Kontrol, RRMS ve SPMS gruplarından alınan toplamda 91 MRS verisinden yararlanılmıştır. Önerilen özellik çıkarım yöntemi ile MRS verilerinden özellikler çıkarılmıştır. Önerilen yöntem ile elde edilen sınıflandırma sonuçları popüler özellik çıkarım yöntemlerinden olan PI ve FS ile elde edilen sonuçlar ile karşılaştırılmıştır. Çalışmadaki tüm deneysel çalışmalar MATLAB programı kullanılarak Windows 7 işletim sistemine sahip 4 çekirdekli 2.4 GHz i7 işlemcili 16 GB belleğe sahip bir dizüstü bilgisayarda gerçekleştirilmiştir.

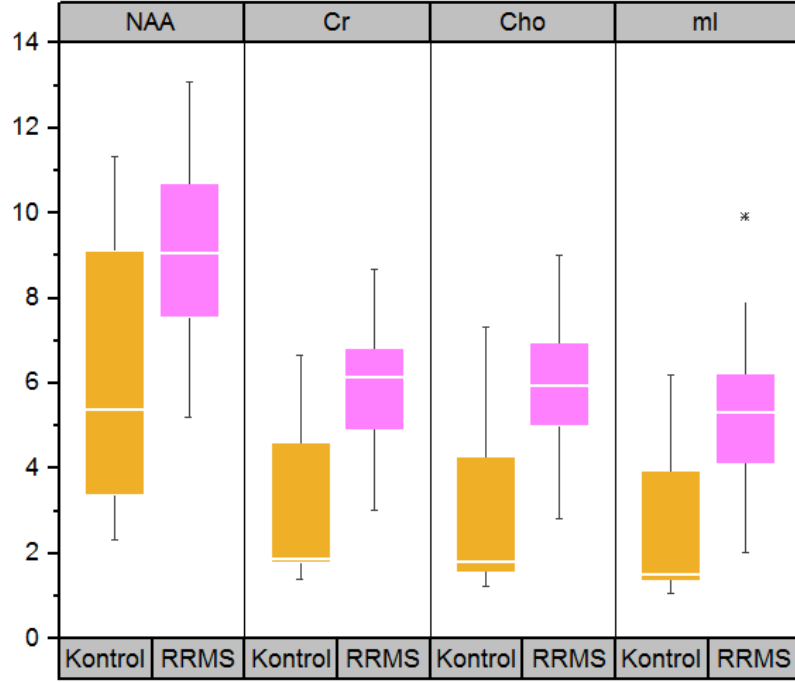
MRS verilerinden yararlanarak MS tiplerinin sınıflandırılması için öncelikle sinyaldeki metabolitlerin yoğunluk değerleri belirlenmiştir. Metabolitlerin birbiri arasındaki ilişkisi SPSS programı kullanılarak temel istatistiksel yöntemler uygulanarak belirlenmiştir. Verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile; normal dağılıma sahip olmadığı gözlemlenen veri setinin bağımsız değişkenleri arasındaki istatistiksel anlamlılık Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir ($p < 0.05$). Tablo 4.4.'te görüldüğü gibi Sağlıklı Kontrol Grubunda NAA pikinin ortalama değeri $5,93 \pm 2,92$ olurken, RRMS ve SPMS gruplarında bu değerler sırasıyla $9,24 \pm 2,01$ and $7,70 \pm 2,85$ olmaktadır. MS seyir tiplerinde en belirleyici pik NAA olduğu görülmektedir. MS seyir tipi ilerledikçe NAA düzeyinde azalma meydana gelmektedir.

Tablo 4.4. MS seyir tiplerinde MRS metabolitlerinin yoğunluk değerlerinin incelenmesi

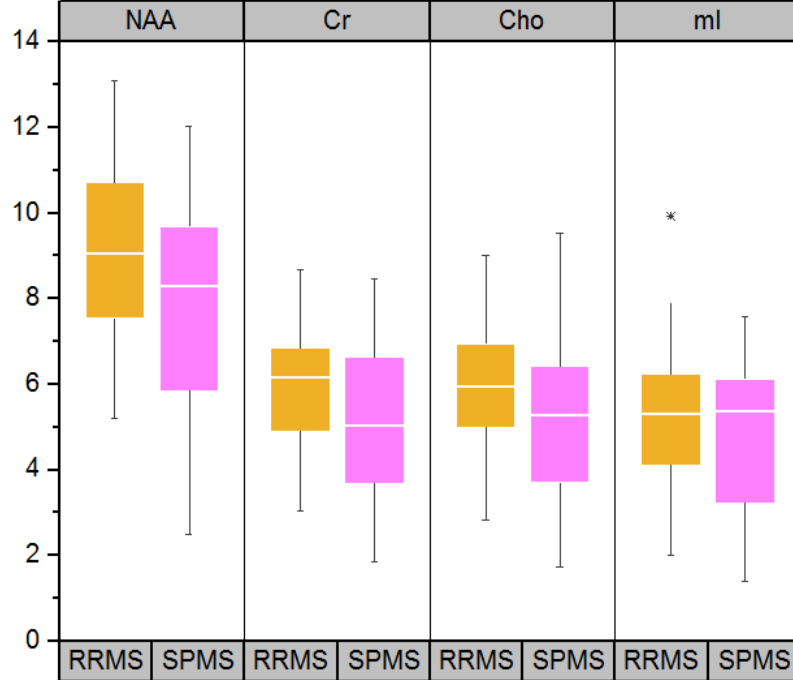
Metabolit	Kontrol	RRMS	P değeri	RRMS	SPMS	P değeri
NAA	5,93±2,92	9,24±2,01	<0.001	9,24±2,01	7,70±2,85	0,077
Cr	2,93±1,75	5,88±1,41	<0.001	5,88±1,41	4,93±1,95	0,079
Cho	2,83±1,86	5,89±1,42	<0.001	5,89±1,42	4,93±2,11	0,093
mI	2,42±1,61	5,32±1,55	<0.001	5,32±1,55	4,71±2,03	>0.1
NAA/Cr	1,75±0,16	1,61±0,29	0,002	1,61±0,29	1,59±0,28	>0.1
NAA/Cho	1,91±0,40	1,61±0,32	0,006	1,61±0,32	1,64±0,42	>0.1

Ayrıca sınıflandırılması gerçekleştirilen Sağlıklı Kontrol ile RRMS ve RRMS ile SPMS gruplarına ait kullanılan verisetinin gösteriminde box-plot diyagramından yararlanılmıştır.

Şekil 4.8.'de Kontrol ve RRMS, Şekil 4.9.'da ise RRMS ve SPMS gruplarına ait MRS metabolit yoğunluk değerlerinin değişimi box-plot diyagramında gösterilmiştir.



Şekil 4.8. Kontrol ve RRMS gruplarına ait metabolitlerin box-plot diyagramda gösterilmesi



Şekil 4.9. RRMS ve SPMS gruplarına ait metabolitlerin box-plot diyagramda gösterilmesi

Çalışmamızda MS tiplerinin sınıflandırılmasına yönelik önerilen BDT sistemi ve önerilen özellik çıkarım yönteminin başarımını değerlendirmek amacıyla doğruluk (acc), hassasiyet (sen) ve özgüllük (spe) parametreleri kullanılmıştır. Çalışmada Kontrol-RRMS ve RRMS-SPMS olmak üzere ikili sınıflandırmalar gerçekleştirilmiştir. Öncelikle kontrol ile MS hastalığının başlangıç seyri olan RRMS hastalarının sınıflandırılması gerçekleştirilmiştir. İlk olarak veri setinden rastgele seçilen 46 MRS verisi eğitim geriye kalan 20 tanesi ise test amaçlı (%70 eğitim, %30 test) kullanılmıştır. Önerilen özellik çıkarım yönteminin diğer özellik çıkarım yöntemleri ile kıyaslanması ve elde edilen sınıflandırma sonuçları Tablo 4.5.'te verilmiştir.

Tablo 4.5. RRMS ve sağlıklı kontrol grubunun sistem başarımlarının değerlendirilmesi

	PCA		PI		Önerilen yöntem	
	Tahmin		Tahmin		Tahmin	
Altın Standart	RRMS	Kontrol	RRMS	Kontrol	RRMS	Kontrol
RRMS	8	3	10	1	10	1
Kontrol	1	8	2	7	0	9
Sonuçlar (%)	Acc:80		Acc:85		Acc:95	
	Sen:72.73		Sen:90.91		Sen:90.91	
	Spe:88.89		Spe:77.78		Spe:100	

Tablo 4.5.'te görüldüğü gibi Kontrol Grubu ile RRMS hastalarına ait MRS verileri önerilen özellik çıkarım yöntemi ile sınıflandırıldığında %95'lik doğruluk elde edilmiştir. Önerilen BDT sistemi 11 RRMS hastasının 10'unu doğru sınıflarken kontrol grubunun ise tamamını doğru sınıflandırmıştır.

Önerilen BDT sisteminin başarımlarının değerlendirilmesinde kullandığımız diğer bir yöntem ise 4 fold cross validation tekniğidir. Kontrol grubu ve RRMS hastalarına ait sınıflandırma sonuçları Tablo 4.6.'da verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre toplamda 36 RRMS hastasından 33'ü doğru sınıflandırılırken 30 kontrol hastasından 27 tanesi

doğru sınıflandırılmıştır. Önerilen özellik çıkarım yöntemi ile diğer yöntemler ile kıyaslandığında en başarılı sınıflandırma sonuçları önerilen yöntem ile elde edilmiştir.

Tablo 4.6. 4 fold cross validation sonuçları

	PCA		PI		Önerilen yöntem	
	Tahmin		Tahmin		Tahmin	
Altın Standart	RRMS	Kontrol	RRMS	Kontrol	RRMS	Kontrol
RRMS	28	8	29	7	33	3
Kontrol	5	25	4	26	3	27
Sonuçlar (%)	Acc:80.3±4.97		Acc:83.33±2.9		Acc:90.90±2.75	
	Sen:77.78±7.85		Sen:80.56±4.81		Sen:91.66±4.81	
	Spe:83.33±4.95		Spe:86.67±10.13		Spe:90±5.71	

Çalışma kapsamında en sık görülen RRMS ve SPMS seyir tiplerinin otomatik sınıflandırılması da gerçekleştirilmiştir. Toplamda 61 MRS verisinden 43'ü eğitim amaçlı kullanılırken 18'i ise test amaçlı kullanılmıştır. Sınıflandırma sonuçları Tablo 4.7.'de verilmiştir.

Tablo 4.7. RRMS ve SPMS grubuna ait sistem başarımlarının değerlendirilmesi

	PCA		PI		Önerilen yöntem	
	Tahmin		Tahmin		Tahmin	
Altın Standart	RRMS	SPMS	RRMS	SPMS	RRMS	SPMS
RRMS	9	2	9	2	10	1
SPMS	2	5	1	6	1	6
Sonuçlar (%)	Acc:77.78		Acc:83.33		Acc:88.89	
	Sen:81.82		Sen:81.81		Sen:90.91	
	Spe:71.43		Spe:85.71		Spe:85.71	

Elde edilen sonuçlara göre önerilen özellik yöntemi ile sınıflandırma gerçekleştirildiğinde %88.89'luk bir doğruluk, %90.91'lik hassasiyet ve %85.71'lik bir özgüllük elde edilmiştir. Önerilen BDT sistemi 11 RRMS verisinden 10'unu doğru sınıflarken 7 SPMS hastasının ise 6'sını doğru tespit etmiştir.

RRMS ve SPMS sınıflandırması 4-fold cross validation tekniği ile gerçekleştirildiğinde ise %88.52'lik doğruluk elde edilmiştir. Toplamda 36 RRMS hastasının 32'si doğru sınıflandırılırken 25 SPMS hastasının 22'si doğru sınıflandırılmıştır. 4-fold cross validation tekniği ile elde edilen sonuçlar Tablo 4.8.'de verilmiştir.

Tablo 4.8. 4 fold cross validation sonuçları

	PCA		PI		Önerilen yöntem	
	Tahmin		Tahmin		Tahmin	
Altın Standart	RRMS	SPMS	RRMS	SPMS	RRMS	SPMS
RRMS	29	7	30	6	32	4
SPMS	7	18	5	20	3	22
Sonuçlar (%)	Acc:77.05±7.30		Acc:81.96±4.91		Acc:88.52±2.79	
	Sen:80.56±9.21		Sen:83.33±5.55		Sen:88.89±7.86	
	Spe:72±6.81		Spe:80±5.15		Spe:88±6.94	

Elde edilen sonuçlara göre önerilen YBS-tabanlı hibrit özellik çıkarım yöntemi ile sınıflandırma gerçekleştirildiğinde diğer yöntemlere göre daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca MS hastalığının seyir tipi önerilen BDT sistemi ile yüksek başarımla sınıflandırılmıştır.

4.4. Sonuç

Gerçekleştirilen tez çalışmasında MS rahatsızlığının seyir tiplerinin otomatik belirlenmesine yönelik bir yazılım gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamında Sağlıklı Kontrol ile RRMS grubu ve RRMS ile SPMS grubu arasında ikili sınıflandırmalar gerçekleştirilmiştir. RRMS grubu MS hastalığının ilk aşamasıdır ve bu aşamadan sonra hastaların büyük oranı SPMS'ye dönüşmektedir. Bu nedenle bu iki grup arasında sınıflandırma gerçekleştirilmiştir. Çalışmada mevcut özellik çıkarım yöntemlerinden farklı olarak YBS-tabanlı bir özellik çıkarım yöntemi önerilmiştir. Yapılan deneysel

çalışmalar sonucunda ikili sınıflandırmalarda (Kontrol - RRMS ve RRMS - SPMS) en iyi sonuç önerilen özellik çıkarım yöntemi ile elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre Kontrol ile RRMS grupları %95 doğruluk ile sınıflandırılırken RRMS ile SPMS grupları ise %88.89'luk başarı ile doğru sınıflandırılmıştır. Gerçekleştirilen tez çalışması sonucunda MRS verilerinden yararlanılarak MS hastalığının seyir tipi otomatik olarak tespit edilebilmektedir.

Gerçekleştirilen tez çalışması ile literatürde benzerlik gösteren makine öğrenmesi tabanlı MS çalışması [22] kıyaslandığında elde ettiğimiz sonuçların daha başarılı olduğu görülmektedir. 2017 yılında yapılan bu çalışmada MRS metabolitlerinin dışında hastalık süresi, yaş, lezyon yükü ve EDSS skoru da sınıflandırmada özellik olarak kullanılmıştır. Kontrol grubu, RRMS, SPMS ve PPMS hastalarında ikili sınıflandırmalar gerçekleştirilmiştir. Yalnızca üç metabolitin ortalama değerleri alınarak oluşturulan kontrol grubu ve RRMS veri seti ile yapılan sınıflandırmada F1 skoru 0,48 hesaplanmıştır. Kontrol ve RRMS grubu için yaş, lezyon yükü, metabolitler, hastalık süresi ve EDSS verileri ile yapılan sınıflandırmada ise F1 skoru 0,65 olarak elde edilmiştir. RRMS ve SPMS gruplarında yalnızca metabolitler kullanıldığında F1 skoru 0,70 hesaplanırken, diğer özelliklerle birlikte sınıflandırma yapıldığında F1 skoru 0,87 elde edilmiştir. Gerçekleştirdiğimiz bu tez çalışmasında yalnızca metabolitler üzerinden oluşturulan veri seti için kontrol ve RRMS gruplarında 4-fold cross validation tekniği ile elde ettiğimiz sınıflandırma sonuçlarına göre çalışmamızın F1 skoru 0,92 olurken, RRMS ve SPMS grupları için 0,90 olmuştur.

5. SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRME

5.1. Sonuçlar

Yapılan tez çalışmasında MRS verilerinden yararlanarak MS seyir tipinin bilgisayar destekli otomatik sınıflandırılmasına yönelik bir yazılım gerçekleştirilmiştir. Çalışmada sağlıklı kontrol grubu, RRMS ve SPMS tiplerinden MRS verileri alınarak çalışmanın veritabanı oluşturulmuştur. MRS verilerinin tercih edilmesinin en önemli nedeni MS lezyonlarının MR görüntülerinde bazı beyin rahatsızlıklarına (beyin tümörü, ödem vb.) benzerlik göstermesidir. Çalışmada Sağlıklı Kontrol grubu ile RRMS ve RRMS ile SPMS grupları arasında sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Oluşturulan veritabanı üzerinde gerçekleştirilen analiz sonuçlarına göre önerilen sistem MS hastalığının seyir tipinin belirlenmesinde MRS kullanımının başarılı sonuçlar üreteceğini göstermiştir. Ayrıca hekimlere nihai karar aşamasında ikincil bir yardımcı yazılım olarak faydalı olabileceği görülmüştür.

Gerçekleştirilen tez çalışmasında elde edilen sonuçlar doğrultusunda literatüre sağlanan katkılar aşağıdaki gibi özetlenmiştir;

- MRS verilerinden yararlanılarak MS hastalığının seyir tipinin sınıflandırılmasına yönelik bir bilgisayar destekli sistem önerilmiştir. Sistemin literatüre en önemli katkısı yeni bir özellik çıkarım yönteminin önerilmiş olmasıdır.
- MR görüntülemeye MS lezyonları diğer beyin rahatsızlıklarına benzerlik gösterebilmektedir. Özellik düşük seviyeli beyin tümörleri MS lezyonlarına şekilsel olarak benzeyebilmekte ve bu nedenle hastalığın seyri izlenmektedir. Bu durumda hastalığın ilerleyen bir safhaya geçebilme durumu oluşmaktadır. Bunun önüne geçebilmek için MR tekniklerinden olan MRS görüntülemeye yararlanılmıştır. MRS klinik ortamda yaygın şekilde kullanılmamaktadır. Bunun en önemli nedeni elde edilen sinyalin analizinin ve yorumlanmasının zor olmasıdır. Gerçekleştirilen çalışma ile MRS sinyalleri bilgisayar destekli olarak analiz edilmekte ve yorumlanmaktadır. Böylelikle yüksek başarımla

MS seyirinin sınıflandırılması gerçekleştirilerek doktorlara yardımcı ikincil bir araç önerilmiştir.

- Gerçekleştirilen tez çalışmasında sağlıklı kontrol, RRMS ve SPMS hastalarından 1.5T MR cihazından alınan MRS verileri ile bir veritabanı oluşturulmuştur. Bu veritabanı ilerleyen yıllarda gerçekleştirilecek çalışmalarda kullanılabilir olacaktır.
- Gerçekleştirilen deney sonuçlarına göre önerilen sistem kontrol grubu ile RRMS hastalarını %95 doğruluk ile sınıflandırmaktadır. Ayrıca MS hastalığının en çok görülen iki seyir tipi olan RRMS ve SPMS gruplarının sınıflandırılmasında ise %88.89'luk bir başarı elde edilmiştir. Bu sonuçlar literature önemli bir katkı sunmaktadır.

5.2. Tartışma ve Öneriler

Literatürde bazı çalışmalarda [11],[122] MS hastalığının teşhisinde MRS'nin MR'a ek olarak kullanılabilir bir görüntüleme yöntemi olabileceği vurgulanmaktadır. Buna paralel olarak, MS seyir tiplerinin belirlenmesi için NAA metabolitinin dikkate alınabileceği ancak diğer metabolitlerde NAA pikine göre önemli bir değişimin olmadığına değinilmektedir [12],[123]. Bu ve benzeri birçok çalışmada hastalığın seyirine göre metabolit düzeylerinin değişimleri ayrıntılı bir biçimde incelenmiş ve yorumlanmıştır. Buna rağmen, günümüzde MRS, MS teşhisinde doğrudan tercih edilen bir görüntüleme tekniği değildir. Bunun sebepleri arasında, radyologlar için MRS sinyal analizlerinin ve yorumlanmasının zorluğu, görüntüleme standartlarının tam olarak belirlenmemiş olması ve birçok klinik uygulamada istenilen özgüllük ve hassasiyete ulaşamaması sayılabilir [123].

MRS için bilgisayar tabanlı teşhis yaklaşımları genelde tümörlerin tespiti, seviyelerinin belirlenmesi ve tümörlerin diğer lezyonlardan ayrılması için önerilmiştir [124–126]. Çalışmamızda, MS hastalığında MRS'nin kullanılabilirliği araştırılmış ve makine öğrenmesi yaklaşımlarından faydalanılarak MS seyir tipi birbirinden otomatik olarak ayrılabilmiştir. Yapılmış diğer çalışmalara bakıldığında, Vingara ve ark.'nın çalışması tasarladığımız sistemle benzerlik arz etmektedir [24]. Vingara ve ark.'nın çalışmasında RRMS ve kontrol grubu bireylerine ait MRS verileri ileri istatistiksel yöntemlerle analiz edilerek %86 doğruluk ile sınıflandırılmıştır. Bizim çalışmamızda ise Vingara ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak istatistiksel yöntemlerin yerine

makine öğrenmesi algoritmalarından yararlanılmış ayrıca, Kontrol, RRMS ve SPMS hasta grupları arasında ikili sınıflandırmalar yapılmıştır. Çalışmamız bu yönleriyle özgünlük taşımaktadır. Bildiğimiz kadarıyla, Kontrol, RRMS ve SPMS tiplerinin makine öğrenme yöntemiyle otomatik sınıflandırılmasının yüksek doğruluk ve hassasiyet ile gösterildiği ilk çalışmadır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, MS seyir tiplerinin belirlenmesinde MRS görüntülemeye ek olarak makine öğrenmesi yöntemlerinin kullanılmasının, MS seyir tiplerinin ayrılmasına katkı sağlayabileceği ileri sürülebilir. RRMS ile SPMS vakalarının MRS ile birbirinden ayrılabilmesi klinisyenlerin tedavi seçimini etkileyebileceğinden son derece önemlidir. RRMS tanısıyla takip edilmekte olan bir hastanın progresif faza geçmekte olduğu MRS yardımıyla tespit edilebilirse, klinisyenin immunsupresif tedaviye daha erken başlayabilmesi mümkün olabilir. Dolayısıyla, hastada daha fazla özürülük gelişmeden progresyonu yavaşlatabilmek kolaylaşabilecektir. Benzer şekilde, daha başlangıç aşamasında hastanın MS seyrinin ayrımı yapılabilirse tedavi algoritması buna göre düzenlenebilecektir [127].

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada elde edilen sonuçlara göre literatürdeki çalışmalarla [12],[123] paralel olarak MS seyir tiplerinde en belirleyici metabolitin NAA olduğudur. Literatürde Abd El-Rahman ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada RRMS ve SPMS hastalarının MRS yardımıyla ayrılabilmesi belirtilmiş ancak bilgisayar destekli makine öğrenmesi yöntemi kullanılmamıştır. Aynı çalışmada, SPMS hastalarının MS plaklarında NAA ve Cre pikinde önemli düzeyde bir azalma olduğu gözlemlenmiştir. Ancak Cho pikinde önemli bir değişiklik gözlemlenmemiştir [27]. Benzer şekilde Aboul-Enein tarafından sunulan bir çalışmada ise hastalığın seyrine göre NAA, Cho ve Cre piklerinin düzeylerinde azalmaların olduğu vurgulanmıştır [26]. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada da en belirgin değişiklik NAA pikinde gözlemlenmiştir. Cho ve Cre piklerinde de belirli düzeyde azalmalar gözlemlenmiştir. Bahsi geçen çalışmalardan farklı olarak NAA/Cre ve NAA/Cho oranlarında belirgin düzeyde bir fark oluşmamıştır. Ayrıca myo-inositol pikinin düzeyinde de hastalığın ilerlemesine bağlı olarak azalma olduğu gözlemlenmiştir.

Çalışmamızın başarımını olumsuz yönde etkileyen faktörler incelendiğinde, ilk olarak düşük sayıda veri ile eğitim ve testlerin gerçekleştirilmesi sayılabilir. RRMS ve SPMS hastalarına ait MRS verileri artırıldığında sistemin daha iyi öğrenmesi sağlanarak başarımı artırılabilir. Özellikle SPMS hastalarının verilerinin çekimi hastalığın

ilerlemiş düzeyden olmasından kaynaklı oldukça zor olmaktadır. Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı da MRS sinyallerinin tek bir cihazdan elde edilmiş olmasıdır. İleriki çalışmalarda, farklı cihazlardan toplanan verilerin tamamı, gerçekleştirilen yöntem ile değerlendirilerek sistemin başarımı ölçülebilir.

Sonuç olarak; gerçekleştirilen çalışmada, yaygın görülen iki MS seyir tipinin MRS verileri kullanılarak ayrılabilirliği araştırılmıştır. Her iki MS tipinde MRS metabolitlerinin değişimi izlenmiş ve bu değişimlerin hastalığın seyrindeki rolü incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; literatürdeki çalışmalara paralel olarak MS seyir tipinde en belirleyici metabolitin NAA olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, gerçekleştirilen BDT yöntemi ile RRMS ve SPMS hastaları, MRS sinyallerinden %88.89 doğruluk, %90.91 hassasiyet ile ayrılabilmiştir. Makine öğrenmesi yaklaşımları ile MRS'nin MS hastalığının teşhisinde MR ve diğer bulguları destekleyici ek teşhis yöntemi olabilmesi yakın bir gelecekte olası gözükmektedir

KAYNAKLAR

- [1] Karadayı, H., Multiple Sklerozlu Olan Hastalarda Bilişsel İşlevlerin Nörolojik ve Psikiyatrik Değişkenlerle İlişkisi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, 2011.
- [2] Altıntaş, A., Esen, F., Immunopathogenesis of Multiple Sclerosis, Archives of Neuropsychiatry, vol. 45, no. Supplement, pp. 10–14, 2008.
- [3] Kidd, P. M., Multiple sclerosis an Autoimmune Inflammatory Disease: Prospects for its Integrative Management, Alternative Medicine Review, 6 (6):540–566, 2001.
- [4] Güçlü, İ., Relaps ve Remisyonla Seyreden Multipl Skleroz Olgularında Kognitif Rehabilitasyonun Etkileri, Bakırköy Ord. Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2011.
- [5] Atlas of MS 3rd edition, Mapping Multiple Sclerosis Around the World, Multiple Sclerosis International Federation, September 2020.
- [6] Kızıltaş Tokmak, G., Multipl Skleroz Hastalarında Beyinsapı Refleksleri İle Manyetik Rezonans Görüntüleme Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2008.
- [7] Carroll, W.M., Saida, T., Kim, H. J., et al., A Guide to Facilitate the Early Treatment of Patients with Idiopathic Demyelinating Disease (Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica), Multiple Sclerosis, 19(10):1371–1380, 2013.
- [8] Freedman, M. S., Thompson, E. J., Deisenhammer, F., et al. Recommended Standard of Cerebrospinal Fluid Analysis in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: A Consensus Statement, Archieve Neurology, 62(6):865–870, 2005.
- [9] Luque, F. A., Jaffe, S. L., Cerebrospinal Fluid Analysis in Multiple Sclerosis, International Review of Neurobiology, 79:341–356, 2007.
- [10] Cha, S., Pierce, S., Knopp, E. A., et al., Dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging of tumefactive demyelinating lesions, American Journal of Neuroradiology, 22(6):1109–1116, 2001.
- [11] Sajja, B. R., Wolinsky, J. S., Narayana, P. A., Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Multiple Sclerosis, Neuroimaging Clinics of North America, 19(1): 45–58, 2009.
- [12] Saindane, A. M., Cha, S., Law, M., et al., Proton MR Spectroscopy of Tumefactive Demyelinating Lesions, American Journal of Neuroradiology, 23:(8):1378–1386, 2002.
- [13] Ranjith, G., Parvathy, R., Vikas, V., Chandrasekharan, K., Nair, S., Machine Learning Methods for the Classification of Gliomas: Initial Results using Features Extracted from MR Spectroscopy, The Neuroradiology Journal, 28(2):106-111, 2015.

- [14] Astrakas, L., Blekas, K. D., Constantinou, C., et al., Combining magnetic resonance spectroscopy and molecular genomics offers better accuracy in brain tumor typing and prediction of survival than either methodology alone, *International Journal of Oncology*, 38(4):1113–1127, 2011.
- [15] Mwangi, B., Hasan, K. M., Soares, J. C., Prediction of Individual Subject's Age Across the Human Lifespan using Diffusion Tensor Imaging: A Machine Learning Approach, *Neuroimage*, 75:58–67, 2013.
- [16] Oktar, N., Oktar, Y., Machine Learning and Neuroimaging, *Journal of Neurological Sciences (Turkish)*, 32(1):1–4, 2015.
- [17] Naji, Y., Mahdaoui, M., Klevor, R., et al., Artificial Intelligence and Multiple Sclerosis: Up-to-Date Review. *Cureus*, 15(9): e45412. DOI 10.7759/cureus.45412, 2023.
- [18] Bonacchi, R., Filippi, M., Rocca M.A., Role of artificial intelligence in MS clinical practice. *NeuroImage: Clinical*, 35:130605, 2022.
- [19] Heckova, E., Dal-Bianco, A., Strasser, B., et al., Extensive Brain Pathologic Alterations Detected with 7.0-T MR Spectroscopic Imaging Associated with Disability in Multiple Sclerosis. *Radiology*, 303(1):141-150, 2022.
- [20] Hnilicova, P., Strbak, O., Kolisek, M., et al., Current Methods of Magnetic Resonance for Noninvasive Assessment of Molecular Aspects of PAAthoetiology in Multiple Sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21:6117, 2020.
- [21] Swanberg, K.M., Landheer, K., Pitt, D., Juchem, C., Quantifying the Metabolic Signature of Multiple Sclerosis by in vivo Proton Magnetic Resonance Spectroscopy: Current Challenges and Future Outlook in the Translation From Proton Signal to Diagnostic Biomarker, *Frontiers in Neurology*, 10:3389, doi:10.3389/fneur.2019.01173, 2019.
- [22] Ion-Mărgineanu, A., Kocevar, G., Stamile, C., et al., Machine Learning Approach for Classifying Multiple Sclerosis Courses by Combining Clinical Data with Lesion Loads and Magnetic Resonance Metabolic Features. *Frontiers in Neuroscience*, 11:398. doi: 10.3389/fnins.2017.00398, 2017.
- [23] Al-iedani, O., Lechner-Scott, J., Ribbons, K., Ramadan, S., Fast magnetic resonance spectroscopic imaging techniques in human brain- applications in multiple sclerosis, *Journal of Biomedical Science*, 24:17, <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0323-2>, 2017.
- [24] Vingara, L. K., Yu, H. J., Wagshul, M. E., et al., Metabolomic Approach to Human Brain Spectroscopy Identifies Associations Between Clinical Features and the Frontal Lobe Metabolome in Multiple Sclerosis, *Neuroimage*, 82:586–594, 2013.
- [25] Kirov, I. I., Tal, A., Babb, J. S., Herbert, J., Gonen, O., Serial Proton MR Spectroscopy of Gray and White Matter in Relapsing-remitting MS, *Neurology*, 80(1):39–46, 2013.
- [26] Aboul-Enein, F., MR Spectroscopy in Multiple Sclerosis - A New Piece of the Puzzle or Just a New Puzzle, 2012.

- [27] El-Rahman, H. M. A., Hasan, D. I., Selim, et al., Clinical Use of 1H MR Spectroscopy in Assessment of Relapsing-remitting and Secondary-progressive Multiple Sclerosis, *The Egyptian Journal of Radiology Nuclear Medicine*, 43(2):257–264, 2012.
- [28] Achtnichts, L., Gonen, O., Rigotti, D. J., et al., Global N-acetyl Aspartate Concentration in Benign and Non-benign Multiple Sclerosis Patients of Long Disease Duration, *European Journal of Radiology*, 82(12):848–852, 2013.
- [29] Marliani, F., Clementi, V., Albini Riccioli, L., et al., Quantitative Cervical Spinal Cord 3T Proton MR Spectroscopy in Multiple Sclerosis, *American Journal of Neuroradiology*, 31(1):180–184, 2010.
- [30] Huisman, T. A. G. M., Tumor-like Lesions of the Brain, *Cancer Imaging*, 9:Special Issue, 2009.
- [31] Kılıç, A., Kurne, A., Oğuz, K., Soylemezoğlu, F., Karabudak, R. Mass Lesions in the Brain: Tumor or Multiple Sclerosis? Clinical and Imaging Characteristics and Course From a Single Reference Center, *Turkish Neurosurgery*, 23(6):728–735, 2012.
- [32] Turatti, M., Gajofatto, A., Bianchi, M. R., Ferrari, S., Monaco, S., Benedetti, M. D., Benign Course of Tumour-like Multiple Sclerosis. Report of Five Cases and Literature Review, *Journal of Neurological Sciences*, 324(1):156–162, 2013.
- [33] Plantone, D., Renna, R., Sbardella, E., Koudriavtseva, T., Concurrence of Multiple Sclerosis and Brain Tumors, *Frontiers in Neurology*, 6:1–4, 2015.
- [34] Narayana, P.A. Magnetic Resonance Spectroscopy in the Monitoring of Multiple Sclerosis, *Journal of Neuroimaging*, 15(4):46–57, 2005.
- [35] Carvalho, A. T., Linhares, P., Castro, L., Sa, M. J. Multiple Sclerosis and Oligodendroglioma: An Exceptional Association, *Case Reports in Neurological Medicine*, pp. 1–5, 2014.
- [36] Green, A. J., Bollen, A. W., Berger, M. S., Oksenberg, J. R., Hauser, S. L. Multiple Sclerosis and Oligodendroglioma, *Multiple Sclerosis*, 7(4):269–273, 2001.
- [37] Abdoli M., Freedman, M. S. Neuro-oncology Dilemma: Tumour or Tumefactive Demyelinating Lesion, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 4(6): 555–566, 2015.
- [38] Yeni Tanı-MS Hakkında Yeni Bilgiler, 2008.
- [39] Multiple Skleroz (MS) ile Yaşamak. http://www.farukturan.com/index.php?mod=MS_Hakkında. Erişim Tarihi: 25 Aralık 2015.
- [40] MS Nedir? Teşhis, Belirtiler, Tedavi, Durum Yönetimi ve Destek Kaynaklarıyla İlgili Bilgiler, 2008.
- [41] Multipl Skleroz - Genel Bilgiler, 2014.
- [42] Multipl Skleroz (Turkish), 2010.
- [43] Multipl Skleroz (MS), http://www.norolojiklinigi.info/multipl_skleroz.html, Erişim Tarihi: 23 Kasım 2015.

- [44] Türkoğlu, R., *Multipl Skleroz (MS)*, 2013.
- [45] Seki Öz, H., *Multiple Sklerozlu Hastaların Stresle Baş Etme Tarzlarının ve Psikiyatrik Belirtilerinin Değerlendirilmesi*, Hacettepe Üniversitesi, 2013.
- [46] *Multiple Sclerosis Resources in the World*, 2008.
- [47] Marrie, R. A., *Environmental Risk Factors in Multiple Sclerosis Aetiology*, *The Lancet Neurology*, 3(12):709–18, 2004.
- [48] Compston, A., Coles, A., *Multiple sclerosis*, *Lancet*, 372(9648):1502–1517, 2008.
- [49] Ascherio, A., Munger, K., *Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention*, *Seminars in Neurology*, 28(1):17–28, 2008.
- [50] O'Connor, P., *Key Issues in the Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis An Overview*, *Neurology*, 59, S1–33, 2002.
- [51] Tavşanlı, M., Altıntaş, A., *Multipl Skleroz Patogenezi ve Yenilikler*, *Klinik Gelişim*, 10(1):61–64, 2010.
- [52] Boz, C., Terzi, M., Bölükbaşı, O., *Soru ve Yanıtlarla Multipl Skleroz-II*, Sakarya Matbaacılık, Trabzon, 2013.
- [53] *Multiple Skleroz Teşhisi Kondu? Şimdi Ne Olacak?*, 2014.
- [54] Toğrol, E., Demir, S., *Multipl Skleroz ve İlişkili Hastalıkların Tanı ve İzleminde Manyetik Rezonans İnceleme İlkeleri*, *Multipl Sklerozda Tanı ve Tedavi Klavuzu*, Galenos Yayınevi, 2013.
- [55] Öncel, S., *Relapsing - remitting Multiple Skleroz Hastalarının Relaps ve Remisyon Dönemlerinde Oksidatif Stresin Araştırılması*, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji, 2014.
- [56] Miller, A. E., Lublin, F. D., Coyle, P. K., *Diagnosis and Differential Diagnosis*, In *Multiple Sclerosis in Clinical Practice*, Ed. Ltd London and New York, 55–102, 2003.
- [57] McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., et al., *Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis*, *Annals of Neurology*, 50(1):121–127, 2001.
- [58] *Visual Evoked Potentials*, <http://www.burhanettinuludag.com.tr>, Erişim Tarihi: 06 Ağustos 2015.
- [59] *Vep, Sep, Baep ve Mep*, <http://multipleskleroz.blogspot.com.tr/2008/08/vep-sep-baep-ve-mep.html>, Erişim Tarihi: 06 Ağustos 2015.
- [60] *Uyarılmış Potansiyel Testi*, <http://www.bilimvesaglik.com/tahliller/evoked-uyarilmis-potansiyel-testi.html>, Erişim Tarihi: 06 Ağustos 2015.
- [61] *Vep, Sep, Beap*, <http://www.norolojimerkezi.com/calisma-alanlarimiz/vep-sep-baep>, Erişim Tarihi: 06 Ağustos 2015.
- [62] *Lomber Ponksiyon*, www.bebekhastanesi.com/makale_detay.aspMakaleID=564, Erişim Tarihi: 12 Kasım 2015.

- [63] Yıldız, A., Klinik İzole Sendrom ve Multiple Skleroz Hastalarında Kognitif Fonksiyon Bozukluklarının Nörofizyolojik, Nöropsikolojik Testler ve Nöroradyolojik Olarak Değerlendirilmesi, Uludağ Üniversitesi, 2010.
- [64] Miller, D., Barkhof, F., Montalban, X., Thompson, A., Filippi, M., Clinically Isolated Syndromes Suggestive of Multiple Sclerosis, part I: Natural history, Pathogenesis, Diagnosis, and Prognosis, *Lancet Neurology*, 4(5):281–288, 2005.
- [65] Wolinsky, J. S., The Diagnosis of Primary Progressive Multiple Sclerosis, *Journal of the Neurological Sciences*, 206(2):145–152, 2003.
- [66] Turner, B., Lecture Notes, Progression -what to do ?, 2012.
- [67] Lublin, F.D., Reingold, S.C., Cohen, J.A., et al., Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions, *Neurology*, 83:278-286, 2014.
- [68] Gaspari, M., Roveda, G., Scandellari, C., Stecchi, S., An Expert System for the Evaluation of EDSS in Multiple Sclerosis, *Artificial Intelligence in Medicine*, 25(2): 187–210, 2002.
- [69] Tutkan, H., Multipl Sklerozda Otonom İşlev Bozuklukları, T.C. Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2006.
- [70] Özekes, S., Tıbbi Görüntülemeye Bilgisayar Destekli Tespit, Marmara Üniversitesi, Doktora Tezi, 2006.
- [71] Oyar, O., Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'nin Klinik Uygulamaları ve Endikasyonları, *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, pp. 31–40, 2008.
- [72] Dandıl, E., MR Görüntüleri ve MR Spektroskopi Verileri ile Yapay Öğrenme Tabanlı Beyin Tümörü Tespit Yöntemi ve Uygulaması, Sakarya Üniversitesi, Doktora Tezi, 2015.
- [73] Kırhan, B., Subakut Sklerozan Panensefalitli Hastalarda MR Spektroskopi Görüntüleme Bulgularının Klinik Bulgularla İlişkisi, Harran Üniversitesi, Uzmanlık Tezi, 2012.
- [74] Odeblad, E., Lindstrom, G., Some preliminary observations on the proton magnetic resonance in biologic samples, *Acta Radiologica*, 43:469–476, 1966.
- [75] Karatağ, O., İntrakranyal Yer Kaplayıcı Lezyonların Ayırıcı Tanısında MR Spektroskopinin Yeri, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, 2005.
- [76] Dinçer, A., Nöroradyolojide İleri MR Uygulamaları ve 3 Tesla MR, Klinik Gelişim (İstanbul Tabip Odası) Radyoloji Özel Sayısı, 23(2):1–5, 2010.
- [77] Sel, B., MR Spektroskopinin Beyin Tümörlerindeki Önemi, Bezmi Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, 2005.
- [78] Satlin, A., Bodick, N., Offen, W. W., Renshaw, P. F., Brain proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) in Alzheimer's Disease: Changes after treatment with xanomeline, an M1 selective cholinergic agonist, *American Journal of Psychiatry*, 154(10):1459–1461, 1997.

- [79] Parnetti, L., Tarducci, R., Presciutti, O., et al., Proton Magnetic Resonance Spectroscopy can Differentiate Alzheimer's Disease from Normal Sging, *Mechanisms of Ageing and Development*, 97(1): 9–14, 1997.
- [80] Rango, M., Arighi, A., Biondetti, P., et al., Magnetic Resonance Spectroscopy in Parkinson's Disease and Parkinsonian Syndromes, *Functional Neurology*, 22(2):75–79, 2007.
- [81] Federico, F., Simone, I. L., Lucivero, V., et al., Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Parkinson's Disease and Progressive Supranuclear Palsy, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 62(3):239–242, 1997.
- [82] Bartha, R., Al-Semaan, Y. M., Williamson, P.C., et al., A Short Echo Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study of the Left Mesial-temporal Lobe in First-onset Schizophrenic Patients, *Biological Psychiatry*, 45(11):1403–1411, 1999.
- [83] Mandal, P.K., In vivo Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Signal Processing for the Absolute Quantitation of Brain Metabolites, *European Journal of Radiology*, 81(4):653-664, 2012.
- [84] Dimova P., Bojinova, V., Subacute Sclerosing Panencephalitis with Atypical Onset: Clinical, Computed Tomographic, and Magnetic Resonance Imaging Correlations, *Journal of Child Neurology*, 15(4):258–260, 2000.
- [85] Jiru, F., *Methods of the Spectroscopic Imaging in Clinical Practice and Experiments*, Charles University In Prague, PhD Thesis, 2006.
- [86] Gürer, R. Idiopatik Parkinson Hastalığı Etyopatogenezinde Seruloplazminin Yeri ve Proton MR Spektroskopi ile Verifikasyonu, *Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzamanlık Tezi*, 2005.
- [87] *MR Spectroscopy Quick Guide*, 2005.
- [88] Brain MR Spectroscopy, <http://home.comcast.net/~dshibata2/TF/brain12.html>. Erişim Tarihi: 02 Kasım 2015.
- [89] Nelson, S. J., Multivoxel Magnetic Resonance Spectroscopy of Brain Tumors, *Molecular Cancer Therapeutics*, 2(5):497–507, 2003.
- [90] Yaman, A., Erden, İ., Keyik, B., and Akyar, S., Beyin Tümörlerinin MR Spektroskopi ile Değerlendirilmesi, *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi*, 6:275–282, 2000.
- [91] Hajek, M., Dezortova, M., Introduction to Clinical in vivo MR Spectroscopy, *European Journal of Radiology*, 67(2): 185–193, 2008.
- [92] Garcia, M.I.O., *Advanced Signal Processing for Magnetic Resonance Spectroscopy*, Katholieke Universiteit Leuven, PhD Thesis, 2011.
- [93] Bottomley, P.A., Selective Volume Method for Performing Localized NMR Spectroscopy," 4480228, 1984.
- [94] Frahm, J., Merboldt, K.D., Hanicke, W., Localized Proton Spectroscopy Using Stimulated Echoes, *Journal of Magnetic Resonance*, 72(3):502–508, 1987.
- [95] Warren, K.E., NMR Spectroscopy and Pediatric Brain Tumors, *Oncologist*, (9)3:312–318, 2004.

- [96] Beşergil, B., *Enstrümantal Analiz & Temel İlkeler*, Gazi Kitabevi, 2015.
- [97] *Lecture Notes, Magnetic Resonance Spectroscopy*.
- [98] Sundin, T., Vanhamme, L., Van Hecke, P., Dologlou, I., Van Huffel, S., Accurate Quantification of ¹H Spectra: from Finite Impulse Response Filter Design for Solvent Suppression to Parameter Estimation, *Journal of Magnetic Resonance*, 139(2):189–204, 1999.
- [99] Tang, C., *An Analysis of Baseline Distortion and Offset in NMR Spectra*, *Journal of Magnetic Resonance*, 1994.
- [100] Klose, U., *In vivo Proton Spectroscopy in Presence of Eddy Currents*, *Magnetic Resonance in Medicine*, 14(1):26–30, 1990.
- [101] Salibi, N., Brown, M., *Clinical MR Spectroscopy: First Principles*, Wiley-Liss, Inc, 1998.
- [102] Knight-Scott, J., *Application of Multiple Inversion Recovery for Suppression of Macromolecule Resonances in Short Echo Time ¹H NMR Spectroscopy of Human Brain*, *Journal of Magnetic Resonance*, 140:228–234, 1999.
- [103] Zero Filling, <http://u-of-o-nmr-facility.blogspot.com.tr/2007/11/zero-filling.html>, Erişim Tarihi: 12 Haziran 2016.
- [104] Pouillet, J. B., Sima, D. M., Van Huffel, S., Van Hecke, P., *Frequency-selective Quantitation of Short-Echo time ¹H Magnetic Resonance Spectra*, *Journal of Magnetic Resonance*, 186(2):293–304, 2007.
- [105] Laudadio, T., Mastronardi, N., Vanhamme, L., Van Hecke, P., Van Huffel, S., *Improved Lanczos Algorithms for Blackbox MRS Data Quantitation*, *Journal of Magnetic Resonance*, 157(2):292–297, 2002.
- [106] Pijnappel, W.W.F., Van den Boogaart, A., De Beer, R., Van Ormondt, D., *SVD-based Quantification of Magnetic Resonance Signals*, *Journal of Magnetic Resonance*, 97(1):122–134, 1992.
- [107] Antoine, J. P., Coron, A., Deriche, J. M., *Water Peak Suppression: Time-Frequency vs Time-Scale Approach*, *Journal of Magnetic Resonance*, 144(2):189–94, 2000.
- [108] Chen, Y., Zhang, F., Brüschweiler, R., *Residual Water Suppression by Indirect Covariance NMR*, *Magnetic Resonance in Chemistry*, 45(11):925–928, 2007.
- [109] Solanky, B.S., De Vita, E., *Single Voxel MR Spectroscopy in the Spinal Cord: Technical Challenges and Clinical Applications*, J. Cohen-Adad, C.A.M. Wheeler-Kingshott (Eds.), *Quantitative MRI of the Spinal Cord*, Academic Press, San Diego (2014), pp. 267–290.
- [110] Bulik, M., Jancalek, R., Vanicek, J., Skoch, A., Mechl, M., *Potential of MR Spectroscopy for Assessment of Glioma Grading*, *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115(2):146–153, 2013.
- [111] Pouwels P.J.W., Frahm, J., *Regional Metabolite Concentrations in Human Brain as Determined by Quantitative Localized Proton MRS*, *Magnetic Resonance in Medicine*, 39(1):53–60, 1998.

- [112] Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisi, <http://uzmanradyoloji.blogspot.com.tr/2011/01/proton-manyetik-rezonans-spektroskopisi-i.html>, Erişim Tarihi: 02 Haziran 2016.
- [113] Polat, K., Şahan, S., Kodaz, H., Güneş, S., A New Classification Method for Breast Cancer Diagnosis: Feature Selection Artificial Immune Recognition System (FS-AIRS), in In International Conference on Natural Computation, 2005.
- [114] Rezaee Jordehi, A., A Chaotic Artificial Immune System Optimisation Algorithm for Solving Global Continuous Optimisation Problems, *Neural Computing and Application*, 26(4):827–833, 2015.
- [115] Dasgupta, D., Forrest, S., Tool Breakage Detection in Milling Operations using a Negative Selection Algorithm, Technical Report, pp.1-17, 1995.
- [116] Banks, A., Vincent, J., Anyakoha, C., A Review of Particle Swarm Optimization. Part I: Background and Development, *Natural Computing*, 6(4):467–484, 2007.
- [117] Erdoğan, P., Yalçın, E., The Solutions of Unconstrained Optimization Benchmark Problems with Particle Swarm Optimization, *Journal of Advanced Technology Sciences*, 4(1):14–22, 2015.
- [118] Wilson, M., Reynolds, G., Kauppinen, R.A., Arvanitis, T.N., Peet, A.C., A constrained least-squares approach to the automated quantitation of in vivo (1)H magnetic resonance spectroscopy data, *Magnetic Resonance Medicine*, 65:1–12, 2011.
- [119] Fuster-Garcia, E., Navarro, C., Vicente, J., Tortajada, S., et al. Compatibility between 3T 1H SV-MRS Data and Automatic Brain Tumour Diagnosis Support Systems Based on Databases of 1.5T 1H SV-MRS Spectra, *Magnetic Resonance Materials. Physics, Biology, Medicine*, 24(1):35–42, 2011.
- [120] Gill, S. K., Single Voxel Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of Childhood Brain Tumours, University of Birmingham, PhD Thesis, 2013.
- [121] Stoyanova, R., Brown, T.R., NMR spectral quantitation by principal component analysis. *NMR in Biomedicine*, 14(4):271-7, 2001.
- [122] Ge, Y., Multiple sclerosis: The Role of MR Imaging, *American Journal of Neuroradiology*, 27(6):1165–1176, 2006.
- [123] De Stefano, N., Bartolozzi, M. L., Guidi, L., Stromillo, M. L., Federico, A., Magnetic Resonance Spectroscopy as a Measure of Brain Damage in Multiple Sclerosis, *Journal of the Neurological Sciences*, 233(1): 203–208, 2005.
- [124] García-Gómez, J. M., Luts, J., Julià-Sapé, M., et al. Multiproject-Multicenter Evaluation of Automatic Brain Tumor Classification by Magnetic Resonance Spectroscopy, *MAGMA*, 22(1):5–18, 2009.
- [125] Tsolaki, E., Svolos, P., Kousi, E., et al., Automated Differentiation of Glioblastomas from Intracranial Metastases using 3T MR Spectroscopic and Perfusion Data, *International Journal Computer Assisted Radiology Surgery*, 8(5):751–761, 2013.

- [126] Luts, J., Heerschap, A., Suykens, J.A.K., Van Huffel, S., A Combined MRI and MRSI Based Multiclass System for Brain Tumour Recognition using LS-SVMs with Class Probabilities and Feature Selection, *Artificial Intelligence in Medicine*, 40(2):87–102, 2007.
- [127] Feinstein, A., Freeman, J., Lo, A.C., Treatment of Progressive Multiple Sclerosis: What Works, What Does Not, and What Is Needed, *Lancet Neurology*, 14(2):194–207, 2015.

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Ziya EKŞİ

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2010, Marmara Üniversitesi, Teknik Eğitim Fakültesi, Elektronik ve Haberleşme Öğretmenliği
- **Yükseklisans** : 2012, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elektronik ve Bilgisayar Eğitimi Anabilim Dalı

MESLEKİ DENEYİM:

- 2010-2016 yılları arasında Sakarya Üniversitesi'nde araştırma görevlisi olarak çalıştı.
- 2016 yılından bugüne özel sektörde bilgi işlem uzmanı olarak çalışmaktadır.

TEZDEN TÜRETİLEN ESERLER:

- Ekşi Z., Özcan M.E., Çakıroğlu M., Öz C., Aralaşmak A. 2021. Differentiation of multiple sclerosis lesions and low-grade brain tumors on MRS data: machine learning approaches, *Neurological Science*, 42(8),3389-3395.
- Ekşi Z., Çakıroğlu M., Öz C., Aralaşmak A., Karadeli H.H., Özcan M.E. 2020. Differentiation of relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: a magnetic resonance spectroscopy study based on machine learning. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 78(12):789-96.
- Ekşi Z, Özcan M.E., Aralaşmak A., Dandil E., Çakıroğlu M. (2015, 5-6, November) Automatic Computer-Aided Detection of Multiple Sclerosis (MS) Lesions on MR Images. *19th National Biomedical Engineering Meeting*, Istanbul, Turkey.
- Ekşi Z., Ozcan M.E., Cakıroğlu M., Dandil E., Aralaşmak A., Karadeli H.H. 2017. Differentiation of relapsing remitting and progressive courses of multiple sclerosis on MR Spectroscopy using Machine Learning, *Neurology*, 88 (16 Supplement) P4.398.