



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



MAKİNE ÖĞRENMESİ İLE ALZHEİMER
HASTALIĞININ İLERLEMESİNDE HAFİF
BİLİŞSEL BOZUKLUĞUN TAHMİN
EDİLMESİNE YÖNELİK MRG TABANLI
MORFOMETRİK ANALİZ

Muhammet Furkan ATILGAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Haziran-2024
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Muhammet Furkan ATILGAN tarafından hazırlanan ‘‘Makine Öğrenmesi ile Alzheimer Hastalığının İlerlemesinde Hafif Bilişsel Bozukluğun Tahmin Edilmesine Yönelik MRG Tabanlı Morfometrik Analiz’’ adlı tez çalışması 28/06/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Prof. Dr. Salih GÜNEŞ

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Ali Osman ÖZKAN

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet DEMİRTAŞ

İmza

.....

.....

.....

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun / ... / 2024 gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Havvanur UÇBEYİAY
FBE Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

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

DECLARATION PAGE

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

İmza

Muhammet Furkan ATILGAN

Tarih: 28.06.2024

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MAKİNE ÖĞRENMESİ İLE ALZHEİMER HASTALIĞININ İLERLEMESİNDE HAFİF BİLİŞSEL BOZUKLUĞUN TAHMİN EDİLMESİNE YÖNELİK MRG TABANLI MORFOMETRİK ANALİZ

Muhammet Furkan ATILGAN

**Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı**

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Ali Osman ÖZKAN

2024, 114 Sayfa

Jüri

Dr. Öğr. Üyesi Ali Osman ÖZKAN

Prof. Dr. Salih GÜNEŞ

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet DEMİRTAŞ

Nörodejeneratif hastalıklar, sinir sisteminin karmaşık yapılarındaki değişiklikler sonucu bilişsel işlevlerden günlük aktivitelere kadar birçok alanda neden oldukları ciddi kayıplar nedeniyle günümüzde giderek artan bir endişe kaynağı haline gelmiştir. Bu hastalıkların en yaygın ve bilineni olan Alzheimer Hastalığı (AH), yaşlanmayla birlikte artan yaygınlığı ve tedavisinin olmaması nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Bu bağlamda, erken teşhisin önemi giderek daha fazla vurgulanmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, Alzheimer Hastalığının teşhisinde kullanılan makine öğrenme tekniklerinin literatürdeki durumunu ve etkinliğini incelemek, özellikle T1 ve T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemlerinin kullanımını araştırmaktır. Günümüzde makine öğrenmesi tekniklerinin sağladığı olanaklarla, hastalığın erken teşhisinde ve sınıflandırılmasında önemli adımlar atılmıştır. Ancak, bu alanda yapılacak daha fazla çalışma ve analizler, daha doğru ve güvenilir teşhis yöntemlerinin geliştirilmesine ve bu tekniklerin erişilebilirliğine ve genellenebilirliğine olanak tanyacaktır.

Bu tez çalışması, farklı makine öğrenme tekniklerinin (Destek Vektör Makinesi, Karar Ağacı, Rastgele Orman, Yapay Sinir Ağları, K-En Yakın Komşu ve Naive Bayes) Alzheimer Hastalığının teşhisi için etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Ayrıca, T1 ve T2 ağırlıklı MR görüntülerinin kullanımının bu teknikler üzerindeki etkisi incelenerek, hangi görüntüleme yönteminin daha iyi performans gösterdiği ve hangi makine öğrenme tekniğinin en etkili olduğu belirlenmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer, Hafif Bilişsel Bozukluk, Makine Öğrenmesi, Manyetik Rezonans Görüntüleme

ABSTRACT

MS THESIS

MRI-BASED MORPHOMETRIC ANALYSIS FOR PREDICTING MILD COGNITIVE IMPAIRMENT TO ALZHEIMER'S DISEASE PROGRESSION WITH MACHINE LEARNING

Muhammet Furkan ATILGAN

**THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
IN ELECTRICAL-ELECTRONICS ENGINEERING**

Advisor: Asst. Prof. Dr. Ali Osman ÖZKAN

2024, 114 Pages

Jury

Asst. Prof. Dr. Ali Osman ÖZKAN

Prof. Dr. Salih GÜNEŞ

Asst. Prof. Dr. Mehmet DEMİRTAŞ

Neurodegenerative diseases have increasingly become a source of concern today due to the severe losses they cause in many areas, from cognitive functions to daily activities, resulting from changes in the complex structures of the nervous system. Alzheimer's Disease (AD), the most common and well-known of these diseases, poses a serious public health problem due to its increasing prevalence with aging and the lack of a cure. In this context, the importance of early diagnosis is increasingly emphasized.

The aim of this study is to examine the status and effectiveness of machine learning techniques used in the diagnosis of Alzheimer's Disease (AD) in the literature and to investigate the use of T1 and T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) methods. With the possibilities provided by machine learning techniques today, significant steps have been taken in the early diagnosis and classification of the disease. However, further studies and analyses in this field will enable the development of more accurate and reliable diagnostic methods.

This thesis aims to evaluate the effectiveness of different machine learning techniques (Support Vector Machine (SVM), Decision Tree, Random Forest, Artificial Neural Networks (ANN), k-Nearest Neighbors (KNN), and Naive Bayes) for the diagnosis of Alzheimer's Disease. Additionally, the impact of using T1 and T2-weighted MRI images on these techniques has been examined to determine which imaging method performs better and which machine learning technique is the most effective.

Keywords: Alzheimer, Machine Learning, Magnetic Resonance Imaging, Mild Cognitive Impairment

ÖNSÖZ

Bu çalışmada; Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tekniği kullanılarak Alzheimer hastalarından elde edilen görüntülerin bulunduğu bir veri seti incelenerek T1 ve T2 verileri için Alzheimer Hastası, Hafif Bilişsel Bozukluk sahibi ve Kontrol Grubu olmak üzere 3 gruba ayrılmış hastaların görüntülerinin Makine Öğrenmesi yardımıyla sınıflandırılması incelenmiştir. Kullanılan görüntülerde, görüntülerin tez çalışmasında kullanılan yazılım olan Orange tarafından anlaşılabilir veri haline dönüştürülmesi haricinde herhangi bir ön işleme yapılmamış, ham veriler kullanılmıştır.

Bu çalışmanın hazırlanmasında bütün desteklerinden dolayı başta saygıdeğer danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Ali Osman ÖZKAN olmak üzere, Elektrik Elektronik Mühendisliği Bölümü'ndeki tüm öğretim üyesi ve araştırma görevlisi hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca eğitim hayatım boyunca beni destekleyen başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme, ilaveten başta veri setini nasıl kullanacağım konusunda olmak üzere tez yazımı esnasında yardımlarını esirgemeyen kardeşim Dr. Hicret ATILGAN'a teşekkür ederim.

Muhammet Furkan ATILGAN
KONYA-2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Kaynak Araştırması	1
1.2. Çalışmanın Amacı ve Önemi	7
2. MRG (MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME) CİHAZINA GİRİŞ	10
2.1. MRG Yöntemi	10
2.2. MRG Cihazının Ana Ünite ve Elemanları	13
2.2.1. Magnet (Mıknatıs)	14
2.2.2. Gradyan Bobinler	15
2.2.3. RF Bobinler	17
2.2.4. Veri Toplama ve İşleme Sistemleri	18
2.3. MRG Cihazının Çalışma Prensipleri	19
2.3.1. Manyetik Rezonans Sinyali	20
2.3.2. Sinyal Relaksasyon Süreçleri	23
2.3.3. Sinyal Algılama	24
2.3.4. Manyetik Rezonans Spektroskopisi	25
2.3.5. Uzamsal Kodlama	26
2.3.6. Yankı (Eko) Oluşumu	29
2.3.6.1. Gradyan Eko	29
2.3.6.2. Spin Eko	31
2.3.6.3. Uyarılmış Eko	31
2.3.7. MRG’de Görüntünün Oluşturulması	32
2.3.8. Doku Kontrastının Manipülasyonu	34
2.3.8.1. T1 Ağırlıklı Görüntüler	34
2.3.8.2. T2 Ağırlıklı Görüntüler	36
2.3.9. Kas-İskelet Sistemi İçin Görüntüleme Dizileri	38
2.3.9.1. Kontrast Maddeleri	38
2.3.9.2. Difüzyon	39
2.4. MR Yönteminin Tarihçesi	40
2.4.1. NMR Öncesi	41
2.4.2. NMR İlk Dönemler	42
2.4.3. 1940’tan 1970’e NMR Araştırmaları	43
2.4.4. NMR ile Kan Akışı Ölçümünün Kökenleri	44
2.4.5. NMR Sinyalinden Görüntü Oluşumu	44

2.4.6. 1970'lerin Sonu: İlk MR Görüntüleri	45
2.4.7. 1980'lerden Günümüze: Klinik Uygulamalar	46
2.4.8. Kardiyak MRG	47
2.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme Çeşitleri	48
2.5.1. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG).....	50
2.5.2. Dinlenme Hali Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (rs-fMRG). 52	
2.5.3. Çok Modlu Nörogörüntüleme.....	54
3. MAKİNE ÖĞRENMESİNE GİRİŞ.....	57
3.1. Denetimli Öğrenme.....	58
3.2. Denetimsiz Öğrenme	59
3.3. Pekiştirmeli Öğrenme	61
3.4. Makine Öğrenmesinde Hibrit Yaklaşımlar.....	62
4. ALZHEİMER HASTALIĞININ TANIMI	64
4.1. Makine Öğrenmesi ile Alzheimer Hastalığını Sınıflandırma Yöntemleri	65
4.1.1. Destek Vektör Makineleri (Support Vector Machine)	66
4.1.2. Karar Ağacı (Decision Tree).....	67
4.1.3. Rastgele Orman (Random Forest)	68
4.1.4. Yapay Sinir Ağı (Artificial Neural Network).....	68
4.1.5. K-En Yakın Komşu (K-Nearest Neighbors).....	69
4.1.6. Naive Bayes	69
5. MATERYAL VE YÖNTEM.....	72
5.1. Veri Seti	72
5.2. Yöntemler	73
5.3. Yazılım.....	79
6. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	81
6.1. Araştırma Sonuçları	81
6.1.1. Destek Vektör Makineleri.....	82
6.1.2. Karar Ağacı.....	85
6.1.3. Rastgele Orman.....	87
6.1.4. Yapay Sinir Ağları	89
6.1.5. K-En Yakın Komşu	91
6.1.6. Naive Bayes	93
6.2. Tartışma	95
6.3. Kısıtlamalar.....	99
7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	100
7.1 Sonuçlar	100
7.2 Öneriler	100
8. KAYNAKLAR	102

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

μ	: Manyetik moment
ω_0	: Salınım (Larmor) frekansı
γ	: Jiromanyetik oran
γ_h	: Rezonans frekansı
ΔE	: İki seviye arasındaki enerji farkı
Δt	: Durulma zamanı
$\Delta \nu$: Frekans
B_0	: Dış manyetik alan
E	: Manyetik dipol potansiyel enerji
h	: Planck sabiti
H_0	: Manyetik alan şiddeti
I	: Spin kuantum sayısı
k	: Boltzmann sabiti
m	: Manyetik kuantum sayısı
N_α	: Üst seviyede (anti-paralel) olan protonların sayısı
N_β	: Alt seviyede (paralel) olan protonların sayısı
P	: Açısal momentum
T	: Tesla

Kısaltmalar

ADC	: Analog Dijital Dönüştürücü
ADNI	: Alzheimer Hastalığı Nörogörüntüleme Girişimi
AH	: Alzheimer Hastalığı
AUC	: Alıcı İşletme Karakteristik Eğrisi Altındaki Alan (Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve)
BN	: Bilişsel Normal
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CDR	: Klinik Demans Değerlendirmesi
CNN	: Evrişimli Sinir Ağları (Convolutional Neural Network)
ÇÖÖ	: Çoklu Örnekle Öğrenme
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DNN	: Derin Sinir Ağı
DTG	: Difüzyon Tensör Görüntüleme
DVM	: Destek Vektör Makineleri
EEG	: Elektroensefalografi
EMK	: Elektro Motor Kuvveti
FAQ	: İşlevsel Aktiviteler Anketi (Functional Activities Questionnaire)
FID	: Serbest İndüksiyon Bozunması (Free Induction Decay)
fMRG	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
FTLD	: Fronto-Temporal Lobar Dejenerasyon
GB	: Gradyan Artırma
GM	: Gri Madde (Grey Matter)
HASTE	: Half Fourier Single-Shot Turbo Spin-Echo

HBB	: Hafif Bilişsel Bozukluk
HV	: Hipokampal Hacim
iHBB	: İlerleyici Hafif Bilişsel Bozukluk
KK	: Kortikal Kalınlık
KNN	: K-En Yakın Komşu
MBK	: Multifold Bayesian Kernelization
MMSE	: Mini Zihinsel Durum Değerlendirmesi
MÖ	: Makine Öğrenmesi
MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRG-HDS	: Manyetik Rezonans Görüntüleme Hastalık-Durum-Skor
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopisi
MSE	: Ortalama Hata Karesi (Mean Squared Error)
MTA	: Medial Temporal Atrofi
MTÖ	: Manifold Tabanlı Öğrenme
MZDM	: Mini Zihinsel Durum Muayenesi
NB	: Naive Bayes
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
NMV	: Net Miknatıslanma Vektörü
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RBF	: Radyal Taban Fonksiyonu
RF	: Radyo Dalgaları (Radio Frequency)
RO	: Rastgele Orman
ROI	: İlgi Alanları (Regions of Interest)
rs-fMRG	: Dinlenme Hali Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
sHBB	: Stabil Hafif Bilişsel Bozukluk
SK	: Sağlıklı Kontroller
SNR	: Sinyal Gürültü Oranı (Signal-to-Noise Ratio)
SSFP	: Kararlı Durum Serbest Devrim (Steady-State Free Precession)
STIR	: Kısa İnverson Toplama Süresi (Short Tau Inversion Recovery)
T1	: Boylamsal Gevşeme Zamanı
T2	: Spin Gevşeme Zamanı
TBM	: Tensör Bazlı Morfometri (Tensor-Based Morphometry)
TE	: Yankı (Eko) Zamanı (Time To Echo)
TMS	: Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
TR	: Tekrar Süresi (Time To Repeat)
VFI	: Oylama Özelliği Aralıkları (Voting Feature Intervals)
WM	: Beyaz Madde (White Matter)
YSA	: Yapay Sinir Ağları
YK	: Yaşlı Kontrolü

1. GİRİŞ

Nörodejeneratif hastalıklar, sinir sistemindeki yapısal ve kimyasal değişikliklerin biliş, iletişim becerileri ve günlük aktiviteleri gerçekleştirme yeteneği dâhil olmak üzere birçok işlev alanında nöronların kaybına yol açan yaygın ve giderek artan bir hastalık ve ölüm nedenidir. Alzheimer hastalığı (AH) bu durumların en yaygın olanıdır (Erkkinen ve ark., 2018). Erken teşhis; hastaların hastalığının ilerlemesini yavaşlatmaya, bilişsel işlevlerini daha iyi korumaya ve hem bakıcılar hem de hastalar için ekonomik ve duygusal faydalar sağlamaya yardımcı olabilecek klinik deneylere kaydolmalarına imkân sağlayacağından, kimin AH yaşayacağına belirlenmesi büyük önem kazanmıştır.

Son zamanlarda, seçilen Makine Öğrenmesi (MÖ) teknikleriyle Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) taramalarından çıkarılan sinyal ve doku ile ilgili özellikler, AH'nin olası yeni belirtileri olarak ortaya çıkmıştır ve büyük ilgi görmektedir. Makine öğrenmesi yöntemleri umut verici olsa da henüz genelleştirilebilir bir çözüm bulunamamıştır.

Yapılacak bu çalışmada, Alzheimer hastalığının teşhisi için kullanılan makine öğrenmesi teknikleri literatürü incelenip, en etkili makine öğrenmesi teknikleri belirlenmiştir. MÖ tekniklerinin genelleştirilebilir olması ve etkinliği geleneksel olarak kullanılan T1 ağırlıklı Manyetik Rezonans (MR) görüntüsüne ek olarak, T2 ağırlıklı MR görüntünün de incelenmesiyle test edilmiştir. T1 görüntülere ek olarak T2 görüntülerini incelemekteki hedef, her ne kadar hepatik fibroz ve akut veya kronik kalp yetmezliği gibi diğer hastalıkları tespit etmek kullanılsa da, T2 görüntülerinin MÖ kullanılarak AH'nin teşhisinde kullanılmıyor olmasıdır. T1 ve T2 görüntülerinin karşılaştırılmasıyla, AH tanısında makine öğrenmesi performansının T1 veya T2 görüntüsünde eşit olup olmadığı ve hangi görüntünün hangi Alzheimer grubunda (AH ve hafif bilişsel bozukluk) ve hangi makine öğrenmesi yöntemiyle daha iyi performans gösterdiği araştırılmıştır (Yu ve ark., 2017; Baessler ve ark., 2019).

1.1. Kaynak Araştırması

Fennema-Notestine ve ark. (2009) yaptıkları çalışmada, invazif olmayan MR beyin görüntülemenin, AH gibi nörolojik durumların nicel (kantitatif) karakterizasyonunu destekleyebildiğini göstermişlerdir. MR görüntülemenin, klinik semptomlar belirginleşmeden veya geri dönüşümün mümkün olmadığı nöronal hasar

meydana gelmeden önce bile bilgilendirici biyobelirteçler sağlayabildiği gösterilmiştir (Fennema-Notestine ve ark., 2009).

Yapısal görüntülemeye dayalı biyobelirteçlerin tanısal potansiyeli, Frisoni ve ark. (2010) ile Klöppel ve ark. (2012) tarafından ana hatlarıyla derleme makalelerinde belirtilmiştir (Frisoni ve ark., 2010, Klöppel ve ark., 2012). Yapılan çalışmalarda yazarlar otomatik olarak çıkarılan biyobelirteçlerin tanısal karar desteği sağlayabileceğini, hastalık değerlendirmesinde nesnelliği artırabileceğini ve ayırıcı tanıyı iyileştirebileceğini savunmuşlardır.

Son yıllardaki çalışmalar modern nörogörüntülemenin, diğer tanı ölçütleriyle birleştirildiğinde pozitif öngörü değeri ekleyerek Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB) tanısının doğruluğunu artırmaya yardımcı olduğunu göstermiştir. Dubois ve ark. (2007) yaptıkları çalışmada, AH için günümüzde yaygın olarak kullanılan bir tanısal araştırma kriteri geliştirmiş ve temel tanı kriterlerinin (erken ve anlamlı epizodik hafıza bozukluğunun varlığı) nörolojik bulgularla (MRG'de kanıtlanan hipokampi, entorhinal korteks ve amigdala atrofisinin varlığı gibi) birleştirilmesinin daha iyi tanı kriterleri sağladığını savunmuştur (Dubois ve ark., 2014). Klöppel ve ark. (2008) Sporadik Alzheimer hastalığını normal yaşlanmadan ve fronto-temporal lobar dejenerasyondan (FTLD) ayırmak için Destek Vektör Makineleri (DVM) kullanmışlar ve sonuçları radyologların elde ettiği sonuçlarla karşılaştırmışlardır. Elde edilen sonuçlar, makine öğrenmesi algoritmalarının AH'yi klinik uzmanlardan daha iyi tahmin edebildiğini göstermiştir (Klöppel ve ark., 2012). Colliot ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada, Alzheimer, hafif bilişsel bozukluk ve normal yaşlanmayı ayırt etmek için bilgisayarlı bir segmentasyon stratejisi geliştirmiş ve MRG görüntüleri ile elde edilen hipokampüsün otomatik segmentasyonu yöntemlerini kullanmıştır. Hipokampal hacimdeki farklılıkları değerlendirdiklerinde %84'e eşit duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri elde etmişlerdir. Bu, MRG görüntülerinin manuel analiziyle hipokampal atrofisinin değerlendirilmesine kıyasla yöntemlerinin etkinliğini göstermiştir. Hipokampal atrofisinin manuel analizi zaman alıcı olduğundan ve subjektif analizden kaynaklanan potansiyel yanlılığa sahip olduğundan, otomatik hipokampal segmentasyonun çok daha verimli bir yöntem olarak önermişlerdir (Colliot ve ark., 2008). Cuingnet ve ark. (2011), performanslarını karşılaştırmak için Alzheimer Hastalığı Nörogörüntüleme Girişimi (ADNI) veri tabanında üç sınıflandırma testi gerçekleştirmiştir. Bu üç sınıfı Yaşlı Kontrolü (YK) - AH, YK - Hafif Bilişsel Bozukluk dönüştürücü olanlar (HBBd) ve YK - Hafif Bilişsel Bozukluk dönüştürücü olmayanlar (HBBdo) olarak belirlemişler ve on

tane sınıflandırma algoritmasının performansını değerlendirmişlerdir. Makine öğrenmesinin mevcut durumu teşhis etmeye, hastalığın ilerleyişini tahmin etmeye ve Alzheimer hastalarının alt tiplerini sınıflandırmaya büyük katkı sağladığını göstermişlerdir (Cuingnet ve ark., 2011).

Çalışmalarda kullanılan birçok yöntem, büyük ölçüde makine öğrenmesi tekniklerine dayanmaktadır: Manifold öğrenme (Wolz ve ark., 2011, Guerrero ve ark., 2014), çoklu örnekle öğrenme (Tong ve ark., 2014) veya bölge sınıflandırması (Tong ve ark., 2017) gibi. Örneğin Wolz ve ark. (2011) çalışmalarında, farklı MR tabanlı özelliklerin birleşiminin sınıflandırma doğruluğunu artırma yeteneğini değerlendirmek için ADNI veritabanını kullandılar (Wolz ve ark., 2011). Sağlıklı kontrol grubunu Alzheimer hastalığı olan bireylerden ayırt etme ve Hafif Bilişsel Bozukluktan Alzheimer'a dönüşümü tahmin etme yeteneğini değerlendirmek amacıyla hipokampal hacim (HV), kortikal kalınlık (KK), tensör bazlı morfometrinin (TBM) ve yakın zamanda önerilen manifold tabanlı öğrenmeden (MTÖ) çıkarılan özelliklerin gücünü değerlendirdiler. Manifold tabanlı makine öğrenmesi yaklaşımında, Laplacian eigenmaps ile doğrusal olmayan boyut indirgeme, farklı grupları ayırt etmek için özellik öğrenmede kullanılır. Laplacian eigenmaps, çift görüntü benzerlikleri ile tanımlanan bir benzerlik grafiğini temel alarak giriş görüntülerinin düşük boyutlu temsilini tahmin eder. Hipotez, böyle bir düşük boyutlu temsilin, çift görüntü benzerliklerinden daha kompakt bir şekilde veri kümesindeki değişkenliği yakaladığıdır. Yazarlar, her iki yapının da Alzheimer hastalığı tarafından erken bir aşamada etkilendiğini bildikleri için, hipokampus ve amigdaladaki yoğunluk görünümünden çift görüntü benzerliklerini tahmin etmişlerdir. Tüm görüntüler, bir şablon uzayında kaba rijit olmayan kayıt kullanılarak hizalandırılmışlardır (10 mm Bspline kontrol nokta aralığı). Bu tür bir kaba ve rijit olmayan bir hizalama, karşılık gelen beyin yapılarının hizalanmasını sağlar, ancak yine de konuya özgü farklılıkların ölçülmesine olanak tanır. Boyut indirgeme işlemi tamamlandıktan sonra, elde edilen manifoldun ilk 20 boyutunu, farklı yöntemlerle sınıflandırma yapmak için kullandılar. Örneğin sağlıklı kontrol grubundan ve Alzheimer hastalığı olan bireylerden elde edilen bir dizi ADNI görüntüsünün 2D gömülmesini incelediklerinde, iki gömme boyutunun da her iki grup arasında oldukça iyi bir ayırım sağladığı gösterdiler. Deneyle daha iyi ayırt etmeye izin veren daha yüksek boyutlu bir uzay kullanılmıştır. Sonuç olarak, 4 yapısal MRG özelliğinin (MTÖ, HV, KK, TBM) otomatik teşhis yetenekleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde ve ADNI çalışmasında elde edilen 834 temel görüntüsüyle birleştirildiğinde, TBM'nin ayrı olarak uygulandığında

genel olarak en iyi sonuçları sağladığı ve onu MTÖ'nün takip ettiği görülmüştür (Wolz ve ark., 2011). Bir diğer manifold tabanlı öğrenme çalışmasında Guerrero ve ark. (2014) veriye dayalı ilgi alanlarından (ROI) manifold alt uzayı oluşturdular (Guerrero ve ark., 2014). Bölgeleri, ayrı bir sınıf etiketinden ziyade gerçek hastalık evresi ile daha iyi korelasyon gösteren bağımsız bir değişken olarak mini zihinsel durum muayenesi (MZDM) puanı kullanılarak seyrek regresyon yoluyla öğretiler. Örnekleme yanlılığını azaltmak amacıyla yeniden örnekleme şemasıyla birlikte değişken seçimini gerçekleştirmek için seyrek regresyon kullandılar. Daha sonra deneklerin görüntülerinin görselleştirilmesini ve sınıflandırılmasını gerçekleştirmek için öğrenilen manifold koordinatlarını kullandılar. Önerilen yaklaşımın sonuçları ADNI ve ADNI-GO veri kümelerini kullanılarak gösterdiler. Yeni bir MRG Hastalık-Durum-Skor (MRG-HDS) sınıflandırıcısı da dâhil olmak üzere üç tür sınıflandırma tekniğini, iki öğrenme stratejisiyle birlikte test ettiler. İlk yaklaşımda AH ve ilerleyici hafif bilişsel bozukluğu (iHBB) olan kişiler birlikte gruplandırılırken, Bilişsel Normal (BN) ve stabil hafif bilişsel bozukluğu olan (sHBB) kişileri de birlikte gruplandırdılar. İkinci yaklaşımda, sınıflandırıcıları, orijinal sınıf etiketleri kullanarak (gruplandırma yapmadan) eğittiler. Sonuçların diğer son teknoloji yöntemlerle karşılaştırılabilir olduğunu gösterdiler. Muhtemelen klinik olarak en alakalı denekler olan sHBB ve iHBB'nin %71'lik bir sınıflandırma doğruluğu oranına ulaştığını gösterdiler. Ek olarak, ADNI-GO veri setinden BN ve erken HBB (eHBB) denekleri arasında %65'lik sınıflandırma doğruluğu sundular (Guerrero ve ark., 2014). Tong ve ark. (2014) ise AH ve prodromal evredeki HBB tespiti için çoklu örnekle öğrenme (ÇÖÖ) yönteminin kullanılmasını önerdiler (Tong ve ark., 2014). Çalışmalarında yerel yoğunluk yamaları özellik olarak çıkarıldı. Ancak demanslı hastalardan alınan yamaların tümü hastalıktan eşit derecede etkilenmez ve bazılarında hastalıkla ilişkili morfolojinin karakteristiği olmayabilir. Bu nedenle bu yamalara hastalık etiketlerinin atanmasında bazı belirsizlikler vardır. Bu yüzden belirsiz eğitim etiketleri sorununun ÇÖÖ gibi zayıf denetimli öğrenme teknikleri ile çözülebileceğini öne sürdüler. Yamalar arasındaki ilişkilerden yararlanmak ve ardından ÇÖÖ problemini çözmek için her görüntü için bir grafik oluşturdular. Oluşturulan grafikler, görüntülerin doğal yapılarını yansıtabilen ve sınıflandırmaya yardımcı olabilen, yamaların görünüşleri ve aralarındaki ilişkiler hakkında bilgi içeriyordu. ADNI çalışmasından 834 denegin temel MR görüntülerini kullanan yöntem, Alzheimer hastaları ile sağlıklı kontroller arasında %89'luk ve bir tanesini dışarıda bırakma çaprazlamasında stabil HBB ve ilerleyici HBB olarak tanımlanan hastalar arasında %70'lik bir sınıflandırma doğruluğu elde etti. Aynı

veri setini kullanan iki son teknoloji yöntemle karşılaştırıldığında, önerilen yöntem benzer veya daha iyi sonuçlar elde ederek nörodejeneratif hastalıkların tespiti ve tahmini için alternatif bir çerçeve sağladı (Tong ve ark., 2014). Tong ve ark. (2017) bir başka çalışmalarında HBB'den AH'ye dönüşümün tahmini için yeni bir sınıflandırma biyobelirteci olan bölge sınıflandırmasını önerdi (Tong ve ark., 2017). İlk olarak, kayıt doğruluğu, yaş düzeltmesi, özellik seçimi ve eğitim verilerinin seçimi dâhil olmak üzere birçok önemli faktörün, tahmin görevindeki performans üzerindeki etkilerini kapsamlı bir şekilde incelediler. Bu faktörlere ilişkin çalışmalara dayanarak, seyrek temsil teknikleri kullanılarak her HBB konusu için bir derecelendirme biyobelirteci hesapladılar. Son olarak, HBB'den AH'ye dönüşümün daha doğru bir tahminini sağlamak için derecelendirme biyobelirtecini yaş ve bilişsel önlemlerle birleştirdiler. Sonuçları, ADNI veri kümesini kullanarak önerilen global derecelendirme biyobelirtecinin, 10 kat çapraz doğrulamada, 3 yıl içinde HBB'den AH'ye tahmininde, alıcı işletme karakteristik eğrisi altındaki alanın (AUC) %79 ila %81 aralığında olduğunu gösterdi. AUC sınıflandırmasının, yaş ve bilişsel ölçümler için önerilen derecelendirme biyobelirteci ile birleştirildiğinde %84-92'ye yükseldiğini gösterdiler. Elde edilen biyobelirtecin başarısının, farklı faktörlerin katkılarından kaynaklandığını iddia ettiler: Görüntüleri şablon uzayına hizalamak için bir dengeleme kaydı seviyesi, normal yaşlanma etkisinin kaldırılması, ayırt edici voksellerin seçimi, AH ve normal kontrol gruplarını kullanarak derecelendirme biyobelirtecinin hesaplanması, seyrek temsil tekniğinin entegrasyonu ve bilişsel ölçümlerin birleştirilmesi. Kullanılan yöntemin ADNI veri seti üzerindeki değerlendirmesinin, önerilen biyobelirtecin etkinliğini gösterdiği ve HBB'den AH'ye dönüşümün doğru tahmininde önemli bir katkı sağladığı sonucuna vardılar (Tong ve ark., 2017).

Yukarıda bahsi geçen makine öğrenmesi yöntemleri oldukça doğru olsa da kullanılan yöntemlerin çeşitliliğinden ötürü, yapılan incelemeler sonuçların yorumlanmasının zorluğunu ve klinik uygulamaya adaptasyonlarına engel olduğunu gözler önüne sermiştir. Frisoni ve ark. (2010), Alzheimer hastalığında yapısal MRG'nin klinik kullanımını inceledikleri derleme makalelerinde, yapısal görüntüleme ve diğer belirteçlerin kullanımının, elde etme ve analiz yöntemlerinin standartlaştırılması ve otomatik değerlendirme için sağlam algoritmaların geliştirilmesiyle artırılacağı sonucuna varmışlardır (Frisoni ve ark., 2010). Yukarıda da bahsedildiği gibi Cuingnet ve ark. (2011) ADNI veri tabanını kullanarak Alzheimer hastalığının erken teşhisine yardımcı olmak için farklı otomatik sınıflandırma yöntemlerini karşılaştırdılar ve çoğu

AH ve yaşlı kontrolün yüksek doğrulukla sınıflandırıldığını gözlemlediler. Ancak prodromal aşamada duyarlılıkların oldukça düştüğünü de raporladılar ve prodromal AH'yi yüksek doğrulukla tespit edebilmek için diğer belirteçlerle kombinasyonlar ve/veya daha karmaşık ön bilgilerin gerekli görüldüğü sonucuna vardılar. Bron ve ark. (2015), MRG taramalarından klinik tanıyı belirlemeyi amaçlayan makine öğrenmesi sınıflandırma algoritmalarının nesnel bir karşılaştırmasını sağlayabilecek CADDementia yarışmasını düzenlediler. Yarışmanın sonucunda üç sınıflandırmaya (Alzheimer hastası, hafif bilişsel bozukluk, yaşlı kontrol) ilişkin 29 algoritmanın sonuçları karşılaştırıldığında, yalnızca bir algoritmanın doğruluk oranının %60'ın üzerine ulaştığı ve bazı algoritmaların doğruluğunun rastgele bir sınıflandırıcıya yakın olduğu, bu da üç sınıflandırmanın zorluğunu ve değişkenliğini göstermiştir (Bron ve ark., 2015). Scheltens ve ark. (2002), demansın pratik değerlendirmesinde yapısal manyetik rezonans görüntülemenin rolünü inceledikleri literatür incelemesinde, demansın tüm nedenleri belirlenemediğinden, yalnızca klasik makine öğrenmesi yöntemleri kullanılarak farklı demans türleri arasında ayırım yapmanın zor olabileceğini belirtmişlerdir (Scheltens ve ark., 2002).

Tüm bu çalışmalar göz önüne alınarak, yorumlanması kolay ve genellenebilir bilgilendirici biyobelirteçlerin hesaplanmasının gerekliliği tespit edilmiştir ve bu tez çalışmasıyla bu gerekliliğin karşılanması arzu edilmektedir.

Bu tez çalışmasında Alzheimer hastalığının teşhisinde kullanılan makine öğrenme tekniklerinin mevcut literatürdeki durumunu incelenmiştir ve farklı makine öğrenme tekniklerinin (örn. Destek Vektör Makinesi, Karar Ağacı, Rastgele Orman, Yapay Sinir Ağları, K-En Yakın Komşu ve Naive Bayes) etkinliğine dair bulguları gözden geçirilmiştir. Alzheimer hastalığının teşhisi için kullanılan T1 ve T2 ağırlıklı MR görüntülerini içeren bir veri setinden (ADNI) yararlanılmıştır. Analizleri gerçekleştirmek için Orange Veri Madenciliği Yazılımı (<https://orangedatamining.com>) kullanılmıştır. T1 ve T2 görüntülerinin Alzheimer hastalığının teşhisi için farklı makine öğrenme teknikleriyle test edilerek ne kadar etkili olduğu belirlenmiştir. En iyi performans gösteren makine öğrenme tekniği belirlenmiş ve genelleştirilebilirliği ve gerçek dünya uygulanabilirliği değerlendirilmiştir. Bulgular detaylı bir şekilde sunulmuş ve literatürle karşılaştırarak önemli bulgular vurgulanmıştır. Ayrıca, çalışmanın kısıtlamaları ve gelecekte yapılacak araştırmalar için öneriler tartışılmıştır.

1.2. Çalışmanın Amacı ve Önemi

Alzheimer hastalığı, dünya çapında 55 milyondan fazla insanı etkileyen, yaşlanmanın en yaygın sağlık sorunlarından biridir (2023 Alzheimer's disease facts and figures, 2023). Semptomların başlamasından yaklaşık 20 yıl önce ortaya çıkan ve nöronal hasarın meydana geldiği, başlangıçta asemptomatik bir evre ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır (Albert ve ark., 2011). Sonraki erken semptomatik aşama, klinik uzmanlar bilişsel gerilemenin AH'nin prodromal aşamasının bir sonucu olduğunu düşündüğünde (diğer bunama türlerinin, ilaçların, depresyon veya diğer nedenlerin aksine), "AH'ye bağlı hafif bilişsel bozukluk" (HBB) olarak adlandırılan bir bilişsel gerileme ile karakterize edilir (Dubois ve ark., 2014). Tanı olarak HBB, her yıl HBB hastalarının yaklaşık %15'i AH'ye dönüştüğü için gelecekteki AH'yi öngörmede yararlıdır (Misra ve ark., 2009). AH'nin tedavisi olmamasına rağmen, hastalığın erken teşhisi, ilerlemesini yavaşlatabilecek ve yönetimini iyileştirebilecek tedavilere başlamak için önemlidir (Crous-Bou ve ark., 2017). Bununla birlikte, sağlıklı yaşlanmada da bilişsel gerileme mevcut olduğundan, HBB'nin tanısı zordur. Bunun için, HBB'nin yanı sıra AH teşhis biyobelirteçlerinin kullanılmasını gerektirir. Her iki teşhis için de klinik kararı desteklemek için en yaygın kullanılan ölçütlerden biri, yapısal MRG taramasının görsel incelemesiyle saptanan medial temporal atrofidir (MTA) (Bocchetta ve ark., 2015). Bununla birlikte, MTA hastalık ilerlemesinin geç dönemlerine kadar ortaya çıkmadığından, bu biyobelirteç HBB'nin özellikle erken teşhisi için yararlı değildir (Jack ve ark., 2010). Florodeoksiglukoz veya amiloid pozitron emisyon tomografisi ve beyin omurilik sıvısı ölçümleri, HBB ve AH için diğer yaygın biyobelirteçlerdir; fakat MRG'ye kıyasla daha az erişilebilir, daha pahalı ve daha invaziftir (Bocchetta ve ark., 2015). Bu da MRG'yi erken tanı için daha çekici hale getirir.

Mevcut teşhis biyobelirteçlerinin sınırları göz önüne alındığında, erken belirtileri tespit edebilen ve hem HBB hem de AH'yi doğru bir şekilde teşhis edebilen bir teşhis aracı geliştirmek gereksinimi doğmuştur. Son zamanlarda yapısal MRG ve MÖ metodolojilerini kullanarak böyle bir araç geliştirme çabası olmuştur. Bu yöntemlerle AH tespiti için yapılan karşılaştırmalarda yüksek performans gösteren sonuçlar elde edilmiştir: "Sağlıklı Kontroller (SK) - AH" ile karşılaştırıldığında %80-100 doğruluk, "HBB - AH" karşılaştırmasında %50-85 doğruluk, "SK ve HBB" karşılaştırıldığında ise %60-90 doğruluk ve "SK, HBB ve AH" karşılaştırıldığında %59-77 doğruluk elde edilmiştir (Pellegrini ve ark., 2018, Tanveer ve ark., 2020). Bu yöntemler genellikle

oldukça doğru olsa da sonuçlarının yorumlanması zor olabilir. Bunun nedeni, yayınlanan çalışmaların çoğunun yalnızca niteliksel olarak karşılaştırılabilir olmasıdır. Çoğu durumda, farklı öznelikler, öznelikleri çıkarmak için farklı bir metodoloji ve farklı sınıflandırma teknikleri kullanılır. Ek olarak, farklı kohortlara veya bunların farklı alt kümelerine ait yöntemler uygulanır. AH tanısının, mevcut tanı kriterleri karşılanmadan önce biyobelirteçlerin kademeli olarak değişmeye başladığı dinamik bir süreç olduğu dikkate alınarak, beynin MR görüntülerini değerlendirmek için otomatik, sağlam, nicel tekniklerin geliştirilmesi, yapısal görüntülemenin faydasını daha da artırmak için önemli bir faktördür.

Araştırmalar, hastaları sınıflandırmak ve değerlendirmek, tedavi sonuçlarını tahmin etmek ve riskleri değerlendirmek için makine öğrenmesi ve derin öğrenme kullanılmaktadır. Araştırmacılar, AH'nin neden olduğu nörodejeneratif bozuklukları ve aşamalarını görüntüleme tabanlı tespit yoluyla sınıflandırmak için derin öğrenme ve makine öğrenmesi yöntemlerini kullanmışlardır. Otomatik işlem hatları, çeşitli biyobelirteç yöntemlerine dayanan özellik çıkarma gibi teknikler tercih edilmektedir. Bunun sebebi derin öğrenmenin bir sonucu olarak, biyobelirteçlerin önceden işlenebilir, özelliklerinin çıkartılabilir, böylece AH'nin ve aşamalarının tanımlanması için bir model geliştirilebilir olmasıdır. Destek Vektör Makinesi, Yapay Sinir Ağları ve Derin Sinir Ağları, AH için en yaygın kullanılan sınıflandırma tekniklerinden bazılarıdır. Literatür incelemesi yaparak AH tespitinin uygun ve sistematik analizinin yapılması ve genel sınıflandırma yöntemlerinin bir özeti sunularak, en etkili yöntemin belirlenmesi hedeflenmiştir.

Tez çalışmasında; makine öğrenmesi teknikleri (Destek Vektör Makinesi, Karar Ağacı, Rastgele Orman, Yapay Sinir Ağları, K-En Yakın Komşu ve Naive Bayes) ve bu teknikler kullanılarak oluşturulan T1 ve T2 görüntülerinin doğruluk performanslarının beraber incelenmesi sonucu makine öğrenmesi ile AH aşamalarını ayırt etme potansiyelinin, tek başına T1 veya T2 görüntüleri incelendiğinde artıp artmadığının araştırılması hedeflenmiştir.

Çalışmada kullanılan yöntemlerin daha iyi anlaşılmasını sağlamak için MRG cihazının yapısı ve çalışma prensipleri üzerinde durulmuş, makine öğrenmesi teknikleri ve MRG verileri üzerinde nasıl uygulandıkları incelenmiştir. İkinci bölümde, MRG cihazına ve MRG görüntülerinin nasıl elde edildiğine dair temel bilgilerin açıklanmasıyla çalışmaya giriş yapılmıştır. Üçüncü bölümde, makine öğrenmesine giriş yaparak bu tekniklerin nasıl çalıştıkları, hangi durumlarda kullanıldıkları ve MRG verileri üzerinde

nasıl uygulandıkları ele alınmıştır. Dördüncü bölümde, MRG ve makine öğrenmesi bilgileri bir araya getirilerek Alzheimer hastalığının tanımı ve tespitine dair var olan makine öğrenmesi çalışmaları incelenmiştir. Beşinci bölümde materyal ve yöntemler açıklanıp, altıncı bölümde araştırma sonuçları raporlanıp, tartışılmıştır.



2. MRG (MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME) CİHAZINA GİRİŞ

Bu bölümde yukarıda bahsedildiği gibi Alzheimer hastalığını teşhis için sıkça kullanılan manyetik rezonans görüntüleme tekniğinin detaylarını inceledim.

Manyetik Rezonans Görüntüleme, 40 yıldan uzun süredir klinik bir tanılama yöntemi olarak kullanılmaktadır. MRG'nin ya da geçmişte adlandırıldığı şekliyle NMR'nin (Nükleer Manyetik Rezonans) kökleri ise yüzyılı aşkın bir süreye dayanmaktadır. Bu süreç boyunca farklı disiplinlerden birçok bilim adamı önemli katkılar sağlamıştır. Günümüzde MRG cihazının klinik bir araç olarak kullanılmasıyla gerçek zamanlı rahim içi kardiyak görüntülenebilmekte, ayrıca bir araştırma cihazı olarak da tek bir hücreyi görüntüleyebilmektedir. MRG cihazının gelişmesine katkıda bulunan bilim adamlarına 2003 yılında Nobel ödülü verilmiştir.

Özellikle yumuşak dokuları göstermedeki keskinliği ile pek çok hastalığın kesin ve doğru biçimde görüntülenebileceği bu teknikle, ayrıca hiçbir girişim yapmadan ya da ilaç kullanmadan damarların gösterilebilmesi bazı durumlarda konvansiyonel anjiyografi gerekliliğini ortadan kaldırmaktadır. MR fizik prensibi olarak manyetik alan gücünden yararlanarak görüntü elde ettiği için zararlı olabilecek X ışınları içermemektedir. Başka bir deyişle iyonize edici radyasyon içermemesinden dolayı diğer görüntüleme yöntemlerinden ayrılır. Bu özelliği ile de bebeklerde ve hamile kadınlarda tanısal amaçlı kullanılabilir. Radyolojik tanı yöntemleri içinde, yumuşak dokuları birbirinden en iyi ayıran yöntem MRG yöntemidir.

Bu bölümde, bu güçlü görüntüleme yöntemi ve bilimsel araştırma cihazının yapısı ve çalışma prensibi, tarihsel gelişimi ve T1 ve T2 dâhil olmak üzere görüntüleme çeşitleri üzerinde durulmuştur.

2.1. MRG Yöntemi

MRG, vücudun herhangi bir yerinden ayrıntılı görüntüler üretmek için vücudun doğal manyetik özelliklerini kullanır ve invazif olmayan bir yöntemdir. Görüntüleme amaçları için, su ve yağda bol olması nedeniyle hidrojen çekirdeği (tek bir proton) kullanılır (Şekil 2.1).

([https://staff.emu.edu.tr/alperdoganalp/Documents/courses/bmet253/Ders%205%20\(%20MRI\).ppt](https://staff.emu.edu.tr/alperdoganalp/Documents/courses/bmet253/Ders%205%20(%20MRI).ppt); Eriş, 2008; http://www.konez.com/Relaksasyon_sinyal%20kaydi.htm, http://www.tumrad.net/FileUpload/ds58732/File/manyetik_rezonans_goruntuleme_mrg

_.pdf, <http://www.umram.bilkent.edu.tr/~ergin/mycv/mypubs/Algin2015.pdf>, Manyetik Rezonans Cihazları, 2011).



Şekil 2.1. Manyetik Rezonans (MR) yöntemiyle görüntü oluşumu (Manyetik Rezonans Cihazları, 2011).

Hidrojen protonu, kuzey-güney kutbu ile kendi eksenini etrafında dönen dünya gezegenine benzetilebilir. Bu bakımdan küçük bir çubuk mıknatıs gibi davranır. Normal koşullar altında, bu hidrojen proton “çubuk mıknatıslar” vücutta eksenleri rastgele hizalanmış olarak dönerler (Yüksel, 2019).

Vücut, MRG tarayıcısı gibi güçlü bir manyetik alana yerleştirildiğinde, protonların eksenleri aynı hizaya gelir. Bu düzgün hizalama, MRG tarayıcısının eksenini boyunca yönlendirilmiş bir manyetik vektör oluşturur. MRG tarayıcıları, genellikle 1,5 ila 3 Tesla arasında olmak üzere farklı alan güçlerine sahiptir. Son teknolojik gelişmelerle MRG Tesla kapasitesi 7 Tesla'ya kadar çıkmıştır. 7T MRG tarayıcısının ana kullanım alanı beyin görüntülemesidir. Bunun yanı sıra diz gibi ekstremitelerin görüntülenmesi için tasarlanmıştır (Eriş, 2008).

Manyetik alana bir radyo dalgası şeklinde bir enerji eklendiğinde, manyetik vektör saptırılır. Hidrojen çekirdeklerinin rezonansa girmesine neden olan radyo dalgası frekansı (RF), aranan elemente (bu durumda hidrojen) ve manyetik alanın gücüne bağlıdır.

Manyetik alanın gücü, bir dizi gradyan elektrik bobini kullanılarak baştan ayağa elektronik olarak değiştirilebilir ve yerel manyetik alanı bu küçük artışlarla değiştirerek, farklı frekanslar uygulandığında vücudun farklı dilimleri rezonansa girer

(http://www.tumrad.net/FileUpload/ds58732/File/manyetik_rezonans_goruntuleme_mr_g_.pdf).

Radyofrekans kaynağı kapatıldığında, manyetik vektör dinlenme durumuna geri döner ve bu, bir sinyalin (ayrıca bir radyo dalgasının) yayınlanmasına neden olur. MR görüntülerini oluşturmak için kullanılan bu sinyaldir. Alıcı bobinler, yayılan sinyalin algılanmasını iyileştirmek için anten görevi görmek üzere söz konusu vücut kısmının çevresinde kullanılır. Alınan sinyalin yoğunluğu daha sonra gri bir ölçekte çizilir ve enine kesit görüntüler oluşturulur

(<http://www.umram.bilkent.edu.tr/~ergin/mycv/mypubs/Algin2015.pdf>).

Belirli dokuları veya anormallikleri vurgulamak için çoklu iletilen radyofrekansı darbeleri sırayla kullanılabilir. İletilen radyofrekans darbesi kapatıldığında farklı dokular farklı oranlarda gevşediği için farklı bir vurgu ortaya çıkar. Protonların tamamen gevşemesi için geçen süre iki şekilde ölçülür. Birincisi, manyetik vektörün dinlenme durumuna dönmesi için geçen süredir ve ikincisi, eksenel dönüşün dinlenme durumuna dönmesi için gereken süredir. Birincisi T1 gevşemesi, ikincisi ise T2 gevşemesi olarak adlandırılır (http://www.konez.com/Relaksasyon_sinyal%20kaydi.htm).

Bu nedenle bir MR incelemesi, bir dizi puls sekansından oluşur. Farklı dokular (yağ ve su gibi) farklı gevşeme sürelerine sahiptir ve ayrı ayrı tanımlanabilir. Örneğin, bir “yağ baskılama” darbe dizisi kullanılarak, yağdan gelen sinyal kaldırılacak ve geriye yalnızca içinde yatan herhangi bir anormallikten gelen sinyal kalacaktır.

Hastalıkların çoğu su içeriğindeki artışla kendini gösterir, bu nedenle MRG hastalığın saptanması için hassas bir testtir. Patolojinin kesin doğasını tespit etmek daha zor olabilir: örneğin enfeksiyon ve tümör bazı durumlarda benzer görünebilir. Görüntülerin bir radyolog tarafından dikkatli bir şekilde incelenmesi, genellikle doğru yanıtı verecektir.

([https://staff.emu.edu.tr/alperdoganalp/Documents/courses/bmet253/Ders%205%20\(%20MRI\).ppt](https://staff.emu.edu.tr/alperdoganalp/Documents/courses/bmet253/Ders%205%20(%20MRI).ppt)).

MRG'nin bilinen biyolojik tehlikeleri yoktur, çünkü röntgen ve bilgisayarlı tomografiden farklı olarak MR, etrafımızda bulunan ve geçerken dokuya zarar vermeyen radyofrekans aralığında radyasyon kullanır (Yüksel, 2019).

Kalp pilleri, metal klipsler ve metal kapaklar, manyetik alan içindeki potansiyel hareket nedeniyle MRG tarayıcılarında tehlikeli olabilir. Metal eklem protezleri daha az sorun teşkil etse de metale yakın görüntüde bir miktar bozulma olabilir. MRG departmanları her zaman hastalarda/deneklerde implant metal olup olmadığını kontrol

eder ve hastaların/deneklerin güvenlikleri konusunda tavsiyelerde bulunabilir (Yüksel, 2019).

Ayrıca bazı hastalar MRG cihazlarının dar ve kapalı bir sistem olması ve hastanın uzun süre içeride kalması nedeni ile klostrrofobisi (kapalı alan korkusu) sergilerler. Bu hastalar için açık MRG sistemi mevcuttur. Fakat açık MRG'ler, kapalı MRG makineleri kadar net görüntüler çekmez (Şekil 2.2. ve Şekil 2.3.) (Manyetik Rezonans Cihazları, 2011).



Şekil 2.2. Açık MRG cihazı (Manyetik Rezonans Cihazları, 2011)



Şekil 2.3. Açık MRG cihazında hasta pozisyonu (Manyetik Rezonans Cihazları, 2011)

Aşağıdaki bölümlerde manyetik rezonans görüntüleme aletinin yapısından, çalışma prensibinden, tarihsel gelişiminden, görüntüleme çeşitlerinden ve gelecekteki potansiyel gelişim ve kullanım alanlarından detaylıca bahsedilmiştir.

2.2. MRG Cihazının Ana Ünite ve Elemanları

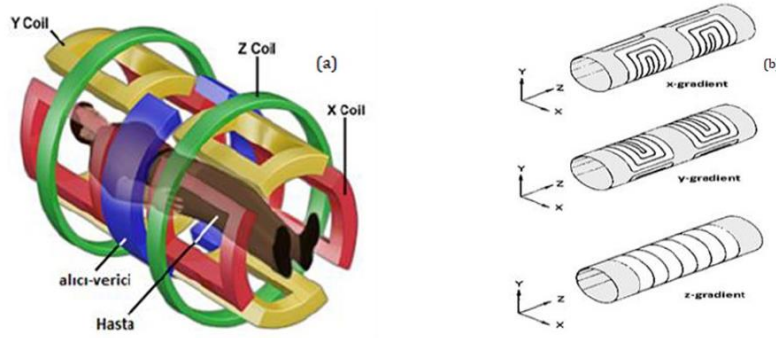
MRG, vücuttan anatomik, metabolik, kimyasal ve fizyolojik veriler elde edebilen, yüksek yumuşak doku kontrast çözünürlüğüne ve üstün mekânsal ve zamansal çözünürlüğe sahip kapsamlı bir teşhis yöntemidir. Bir MRG sistemi dört ana bileşenden oluşur: Ana mıknatıs, gradyan bobinleri, RF bobinleri ve çeşitli bileşenleri kontrol eden ve arabirim oluşturan bilgisayar sistemleri (Yüksel, 2019). Her bileşen diğerleriyle karmaşık bir ilişki içinde etkileşime girer (Şekil 2.4.). MRG sisteminin temel bileşenlerinin karşılıklı etkileşimini anlamak, tanısal kalitede bir MR görüntüsü elde etmenin temelidir. Bu bölümde, bu bileşenlerin genel tasarımı ve yapımı ele alınmaktadır (http://www.tumrad.net/FileUpload/ds58732/File/manyetik_rezonans_goruntuleme_mr

kullanılması mümkündür, ancak modern tarayıcıların çoğu süper iletken mıknatıslar kullanır. Bunun nedeni artık MRG için arzu edilen yüksek alanlardır. Tüm vücut dirençli ve kalıcı mıknatıslar, ağırlıkları engelleyici bir şekilde artmadan önce yaklaşık 0,3 T alan gücüyle sınırlıydı. Süper iletken mıknatıslar çok daha büyük alanlar üretebilir ve şu anda bir dizi 4,0 T ve 7,0 T tüm vücut tarayıcısı mevcuttur. Bu mıknatıslar, yaklaşık 9 K kritik sıcaklığın altında öz direncini kaybeden NbTi alaşımı gibi malzemelerden yapılmıştır. Sıvı helyum ile soğutularak sıcaklığın kritik sıcaklığın altında tutulması koşuluyla, akım bir kez başladıktan sonra bobinlerde süresiz olarak akar. Bu tür mıknatıslardan gelen alanlar, bir MRG sistemi için gerekli olan zamanda çok kararlıdır (Katti ve ark., 2011).

Elbette NMR için en önemli gerekliliklerden biri, alanın mümkün olduğu kadar homojen olması ve ilgili hacim üzerinden toleransların 1 ppm kadar düşük olmasıdır. Bu amaçla, kurulumdan sonra, deliğin içine yerleştirilen ferromanyetik bloklar kullanılarak alan mümkün olduğunca eşitlenir. Bunun yanı sıra, shim bobinleri olarak da bilinen bir dizi rezistif bobin, mıknatısın deliği içine yerleştirilmiştir. Bunlar, belirli bir konum işlevine göre değişen alanlar oluşturur. Bunların kombinasyon halinde kullanılması, yalnızca mıknatısın içsel homojenliğini iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda taranan nesnedeki duyarlılık farklılıklarından kaynaklanan alan etkilerini de azaltır (Manyetik Rezonans Cihazları, 2011).

2.2.2. Gradyan Bobinler

MRG makinesinin içinde bulunan ve ana mıknatısın içinde yer alan üç farklı gradyan bobini vardır. Bunların her biri, ana alandan daha az güçlü olan üç farklı manyetik alan üretir. Gradyan bobinleri, ana manyetik alanı değiştirerek ve ayarlayarak vücudun belirli ve farklı bölümlerinin taranmasına izin vermek için artırılabilen veya azaltılabilen değişken bir alan (x, y, z) oluşturur (Şekil 2.5.) (Yüksel, 2019).



Şekil 2.5. Gradyan sargılar (Yüksel, 2019)

Gradyan bobinlerinin gereksinimi iki yönlüdür. İlk olarak, akım gerekliliklerini ve ısı birikimini en aza indirmek için, bir yönde/alanda doğrusal bir değişim üretmeleri ve ikinci olarak yüksek verimliliğe, düşük indüktansa ve düşük dirence sahip olmaları gerekir.

Alanın yönü boyunca (geleneksel olarak z eksenini olarak adlandırılır) alandaki doğrusal değişim, genellikle bir Maxwell bobini tarafından üretilir. Bu, yarıçaplarının 1,73 katı ile ayrılmış bir çift bobinden oluşur. Akım, iki bobinde ters yönde akar ve çok doğrusal bir gradyan üretir.

Diğer iki ekseninde doğrusal bir gradyan oluşturmak için ise mıknatısın deliği boyunca uzanan teller gerekir. Bu Golay bobini gibi bir eyer bobini kullanılarak yapılır. Bu, aksel oryantasyona bağlı olarak x veya y eksenini boyunca B_z 'de doğrusal bir varyasyon oluşturan mıknatısın deliği boyunca uzanan dört eyerden oluşur. Bu konfigürasyon, merkez düzlemde çok doğrusal bir alan üretir, ancak bu doğrusallık buradan hızla kaybolur. Bunu iyileştirmek için, farklı aksel ayrımlara sahip birkaç çift kullanılabilir. x, y veya z ekseninde olmayan bir ekseninde gradyan isteniyorsa bu, G_x , G_y ve G_z bobinlerine uygun oranlarda akımlar gönderilerek sağlanır. Örneğin, x eksenine q açısında enine bir G gradyanı gerekiyorsa, o zaman x yönünde bir $G \cos q$ gradyanı ve y yönünde $G \sin q$ uygulanmalıdır (Manyetik Rezonans Cihazları, 2011). Gerekli akımların büyüklükleri ve uygun dalga biçimleri dijital olarak üretilir ve analog gerilimlere dönüştürülür. Bunlar, uygun gradyanları oluşturmak için gereken 10'luk amperleri üreten güç yükselteçleriyle beslenir. EPI gibi bir teknikte, okuma gradyanı 5 kHz'e kadar her hızda pozitiften negatife çevrilir. Bu, gradyan bobinlerinin rezonans sürüşü kullanılarak daha kolay hale getirilebilir. Bunu yapmak için, kendisi bir indüktör olan bobine seri

olarak büyük bir kapasitör yerleştirilir. Böyle bir devre, L'nin bobinin indüktansı ve C'nin seri kapasitörün kapasitansı olduğu bir frekansta rezonansa sahiptir. Bobini bu frekansta çalıştırırken, kapasitör ve indüktör arasında enerji aktarılır, böylece güç yükseltici üzerindeki yük azalır.

(http://www.tumrad.net/FileUpload/ds58732/File/manyetik_rezonans_goruntuleme_mr_g_.pdf).

2.2.3. RF Bobinler

Bir MRG tarayıcısının üçüncü ana bileşeni, RF bobinleridir. RF bobinlerinin temel işlevi, radyofrekans dalgalarını hastanın vücuduna iletmektir. Dalgaları farklı vücut bölgelerine iletmek için MRG tarayıcısının içinde bulunan farklı bobinler vardır. Vücudun belirli bir bölgesi belirtilirse, daha iyi bir tarama sağlamak için tüm RF bobinleri genellikle görüntülenen vücut kısmına odaklanır. Birçok farklı bobin tasarımı vardır, ancak bunlar iki ana kategoriye ayrılır; yüzey bobinleri ve hacim bobinleri (Yüksel, 2019).

Adından da anlaşılacağı gibi, görüntülenen nesnenin yüzeyinde bir yüzey bobini bulunur. En basit haliyle, paralel bağlı bir kapasitöre sahip bir tel bobinidir. Bobinin indüktansı ve kapasitansı, görüntülenecek dönüşlerle aynı rezonans frekansına sahip olacak şekilde ayarlanan bir rezonans devresi oluşturur. Uygulamada, bobin, 50 W'lık bir çıkış empedansına sahip olacak bir güç yükselticine bağlı olduğundan ve bobinin giriş empedansı kilo-ohm düzeyinde olacağından, iletim sırasında gücün büyük bir kısmı geri yansıtılacaktır. Bunun üstesinden gelmek için, bobin empedansını 50 W ile eşleştirmek için bobine seri olarak ikinci bir kondansatör eklenir (Yüksel, 2019).

Bunun gibi basit bir yüzey bobini tarafından üretilen homojen alan, bobinin boyutuna ve penetrasyon derinliğine bağlı olarak küçüktür. Ancak bu, yüzeye yakın olan görüntüleme alanları için bir yüzey bobini kullanmanın ana avantajını temsil eder, çünkü iyi bir sinyal-gürültü oranı, doğal olarak ilgili bölgenin dışından gelen gürültü sinyalinin dışlanmasıyla elde edilir. Belirli amaçlar için birçok yüzey bobini ve diğer lokalize bobin tasarımları vardır. Bununla birlikte, tüm vücut görüntüleri gerekliyse veya ilgili bölgeler yüzeyden uzaksa, hacim bobini kullanılmalıdır (Manyetik Rezonans Cihazları, 2011).

Hacim bobinleri; tüm vücuda, baş veya uzuv gibi belirli bir bölgeye sığacak kadar büyüktür ve geniş bir alana yayılan homojen bir bölgeye sahiptir. En sık kullanılan

tasarım, bir kuş kafesi bobinidir. Bu, bobinin çevresi etrafında bir kosinüs akımı değişimi verecek şekilde düzenlenmiş, z yönü boyunca uzanan bir dizi telden oluşur.

Frekans kaynağı, dalga biçimi üretici tarafından kontrol edilen çift dengeli bir karıştırıcı tarafından şekilli bir darbe oluşturmak üzere modüle edilen bir osilatör tarafından üretilir. Bu sinyal 1000 Watt'a yükseltilmelidir. Bu, katı hal elektroniği, valfler veya her ikisinin bir kombinasyonu kullanılarak yapılabilir (Manyetik Rezonans Cihazları, 2011).

Radyofrekansı iletmek ve almak için aynı bobini kullanmak veya iki ayrı bobin kullanmak mümkündür. Her iki durumda da elektroniğin alıcı tarafını kapatmak gerekir. Bu, kilovolt mertebesinde olan uyarma darbesinin milivoltluk sinyalleri algılamak için tasarlanmış alıcı elektroniklerini doyurmasını veya bozmasını önlemek için yapılmalıdır. (Yüksel, 2019).

2.2.4. Veri Toplama ve İşleme Sistemleri

Anten, muayene sırasında hastanın vücudundan yayılan RF sinyallerini kolaylıkla algılayan ve bu bilgileri bilgisayar sistemine aktaran çok hassas bir cihazdır. Bilgisayar sistemi, ana işlevi, taranan hastanın vücudunun görüntülerini almak, kaydetmek ve analiz etmek olan güçlü bir sistemdir. Anten tarafından gönderilen verileri yorumlar ve ardından incelenmekte olan vücut kısmının anlaşılır bir görüntüsünün üretilmesine yardımcı olur.

Tarayıcının tüm kontrolü bir bilgisayar tarafından gerçekleştirilir. Tüm sistemin şematik bir diyagramı Şekil 2.4.'te gösterilmektedir (Yüksel, 2019).

Tarama işlemi merkezi bir bilgisayardan kontrol edilir. Bu, degradenin şeklini ve RF'yi belirtir, kullanılacak dalga biçimleri ve zamanlamalarını belirler ve bu bilgiyi, sinyalleri çıkaran ve yükseltmek ve bobinlere gönderilmek üzere ileten dalga biçimi üreticisine iletir. NMR sinyali, faza duyarlı olarak algılandıktan sonra, bir analogdan dijitale dönüştürücü tarafından bir dijital sinyale dönüştürülür. Dijital sinyal daha sonra Fourier dönüşümü için bir görüntü işlemcisine gönderilir ve görüntü bir monitörde görüntülenir.

Fourier dönüşümünden önceki sinyal olan ham veri, son işlemede verilere düzeltmelerin uygulanmasını sağlamak için saklanır. Hızlı Fourier dönüşümünün kullanımına izin vermek için, genellikle $2n$ 'lik matris boyutları kullanılır.

MRG sisteminin yukarıda bahsedilen dört ana bileşenine ek olarak hasta masası da vardır. Bu bileşen hastayı basitçe MRG makinesine kaydırır. Hastanın masaya yattığı

pozisyon, vücudun taranan kısmı tarafından belirlenir. Vücudun incelenen kısmı, izomerkez olarak adlandırılan manyetik alanın tam merkezine geldiğinde, tarama işlemi başlatılır.

2.3. MRG Cihazının Çalışma Prensibi

MRG oluşturulması ve doğal kontrastı, çeşitli anatomik yapıya ve sekansa bağlı parametreler tarafından kontrol edilir. Bu parametreler deneyimsiz kişiler için kafa karıştırıcı olsalar da MRG'ye büyük bir esneklik sağlar ve onu güçlü bir klinik araç haline getirir. Bu bölümde, manyetik rezonans uyumlu çekirdeklerin özelliklerinin temel bir açıklaması, bir RF darbesinin nasıl bir sinyal ürettiği ve bu sinyalin bir görüntü üretmek için uzamsal olarak nasıl kodlanabileceği de dâhil olmak üzere, manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ve görüntülemenin arkasındaki temel fizik ilkeleri açıklamıştır. ([https://staff.emu.edu.tr/alperdoganalp/Documents/courses/bmet253/Ders%205%20\(%20MRI\).ppt](https://staff.emu.edu.tr/alperdoganalp/Documents/courses/bmet253/Ders%205%20(%20MRI).ppt), Eriş, 2008, http://www.konez.com/Relaksasyon_sinyal%20kaydi.htm, http://www.tumrad.net/FileUpload/ds58732/File/manyetik_rezonans_goruntuleme_mrg_.pdf, <http://www.umram.bilkent.edu.tr/~ergin/mycv/mypubs/Algin2015.pdf>).

MRG sinyalinin gevşeme özellikleri biyolojik doku tipine bağlıdır ve doku kompozisyonu, çevre ve patolojik değişiklikler hakkında bilgi sağlayabilir. Bir görüntüdeki kontrast özellikleri, anatomik numunenin gevşeme özelliklerine ve görüntüleme dizisinin doğasına bağlı olarak manipüle edilebilir. Kas-iskelet görüntülemesinde T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerin faydaları ve kullanılan yaygın sekanslar (turbo spin eko (TSE), STIR (Kısa İnverson Toplama Süresi) gibi yağ baskılama sekansları ve HASTE (Half fourier Single-shot Turbo spin-Echo) ve FISP gibi hızlı nefes tutma sekansları dâhil) incelenmiştir. Kontrast maddelerinin ve difüzyon ağırlıklı görüntülemenin ilkeleri ve bunların vücutta nasıl uygulanabileceği ele alınmıştır (http://www.konez.com/Relaksasyon_sinyal%20kaydi.htm).

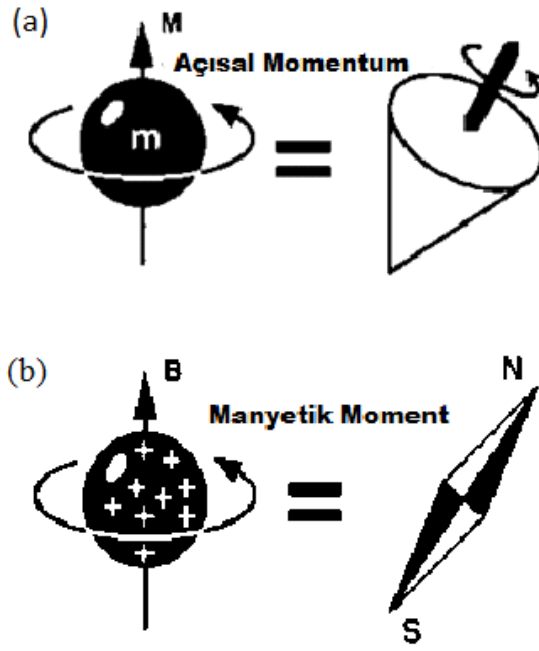
Manyetik rezonans görüntülemenin temel kaynağı, canlı dokuları oluşturan suda bulunan protonların dönme eksenini yönündeki değişimi uyaran ve saptayan gelişmiş teknolojiye dayanmaktadır. MRG'ler, vücuttaki protonları bu alanla hizalanmaya zorlayan güçlü bir manyetik alan üreten güçlü mıknatıslar kullanır. Hastaya bir radyofrekans akımı gönderildiğinde, protonlar uyarılır ve manyetik alanın çekimine karşı gerinerek dengeden çıkarlar. Radyofrekans alanı kapatıldığında, MRG sensörleri, protonlar manyetik alanla yeniden hizalanırken salınan enerjiyi algılayabilir. Protonların

manyetik alanla yeniden hizalanma süresi ve salınan enerji miktarı, ortama ve moleküllerin kimyasal yapısına bağlı olarak değişir. Uzmanlar, bu manyetik özelliklere dayanarak çeşitli doku türleri arasındaki farkı söyleyebilirler (Manyetik Rezonans Cihazları, 2011).

2.3.1. Manyetik Rezonans Sinyali

Bazı çekirdekler (en yaygın olanları hidrojen, karbon 13, flor, sodyum ve fosfordur) kendi manyetik momentlerin oluştururlar ve bu nedenle dış manyetik alanlarla içsel bir etkileşime sahiptirler. Büyük bir manyetik alana (B_0 adı verilir) maruz kaldıklarında, normal rasgele uzamsal yönelimlerini terk edecekler ve paralel veya anti paralel (bir çubuk mıknatıs veya dipol gibi) hizalanacaklardır. Mükemmel bir hizalanma yerine, dünyanın kendi eksenini etrafında sallanmasıyla aynı şekilde bu hizalanma etrafında dönerler veya devinirler. Mıknatısın deliğinin ana yönü, z yönü olarak bilinen B_0 alan eksenidir. Devinim frekansı, manyetik alanın gücüne ve çekirdeğin tipine özgü bir jromanyetik sabite bağlıdır. İnsan vücudundaki bol miktarda su göz önüne alındığında, klinik MRG tipik olarak serbest ve makromoleküler bağlı sudaki hidrojen çekirdeklerini (protonlar olarak da bilinir) kullanır. Sodyum ve fosfor, kas-iskelet görüntüleme de ilgi çekicidir ve diğer uygulamaların yanı sıra egzersiz ve hastalık durumları sırasında toplam sodyum değişikliklerini invazif olmayan bir şekilde ölçmek, egzersiz veya dinlenme halinde kas metabolizmasını incelemek ve pH'ı izlemek için kullanılabilir. Bununla birlikte, bu çekirdekler daha az bulunur ve güçlü ve anlamlı klinik sonuçlara varılmadan önce yeterli bir sinyal-gürültü oranına sahip olmak için daha büyük alan güçlerine (3,0-7,0 Tesla) ihtiyaç duyar (http://www.konez.com/Relaksasyon_sinyal%20kaydi.htm).

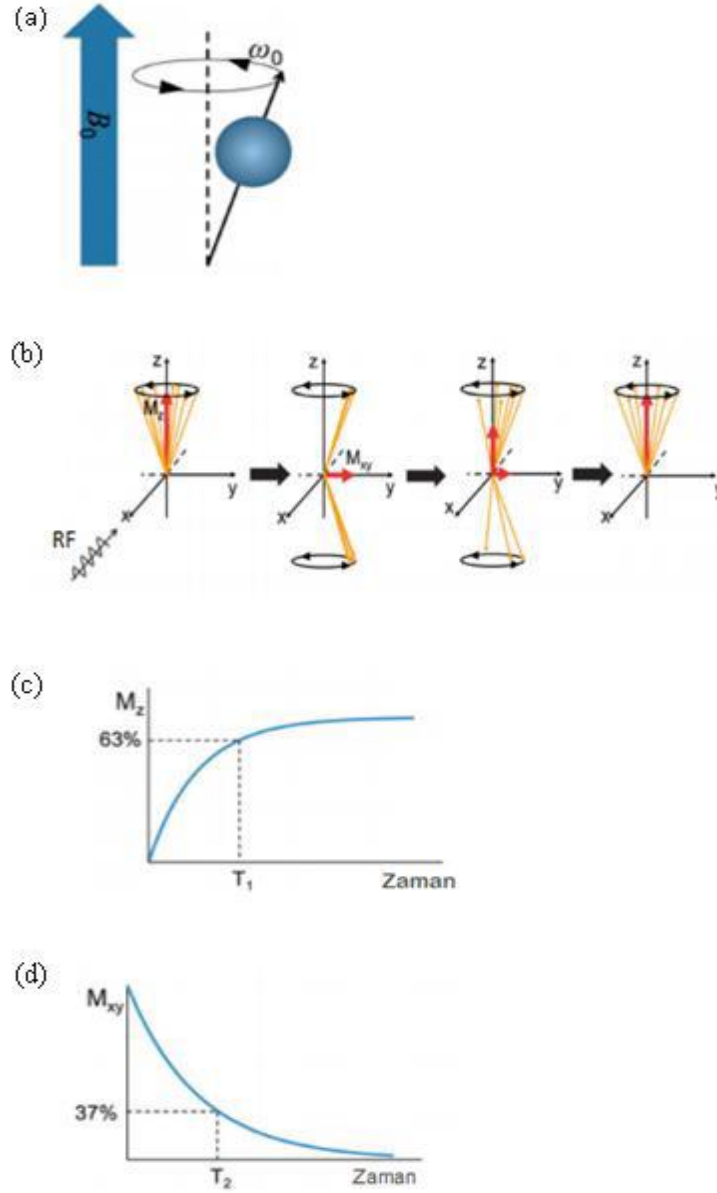
Çekirdeklerin kendi eksenini etrafındaki devinimleri, baskın alandan çok daha küçük olan kendi manyetik alanını yaratır (Şekil 2.6.). Doku manyetizasyonunu değiştirmek için bir RF darbesi veya B_1 alanı şeklinde enerji uygulanabilir. RF darbesi sabit bir süre için uygulanır ve devinim ile aynı frekansa ayarlanır. Bunun etkisi, net mıknatıslanmayı boylamsal mıknatıslanma olarak da bilinen B_0 alanından yönünü xy (transver) düzlemine kaydırma etkisidir (Şekil 2.7. a,b). Net mıknatıslanma vektörünün yalnızca enine bileşeni, manyetik rezonans alıcıları tarafından algılanabilir. ([https://staff.emu.edu.tr/alperdoganalp/Documents/courses/bmet253/Ders%205%20\(%20MRI\).ppt](https://staff.emu.edu.tr/alperdoganalp/Documents/courses/bmet253/Ders%205%20(%20MRI).ppt)).



Şekil 2.6. Spinlerin sahip oldukları a) açısal momentum b) manyetik moment gösterimi (Yüksel, 2019)

Mıknatıslanmanın uçma açısı (spin, dönme açısı olarak da bilinir), RF darbesinin gücüne ve uygulandığı sürenin uzunluğuna bağlıdır. Enine düzlemde maksimum sinyal, 90° 'lik bir darbe ile elde edilir, ancak darbenin gücü değiştirilerek herhangi bir keyfi açı elde edilebilir. Dokuda biriken RF enerjisinin bir kısmı termal enerji olarak dağılır. Bu, spesifik absorpsiyon oranı veya SAR olarak bilinir. Güvenlik limitlerinin aşılması, özellikle dolaşımın düşük olduğu bölgelerde (örn. göz çukurları) doku ısınmasına neden olabilir. SAR seviyeleri, mevcut sekans ve kontrast aralığını sınırlayabilen daha yüksek alan kuvvetleriyle artar.

(<http://www.umram.bilkent.edu.tr/~ergin/mycv/mypubs/Algin2015.pdf>).



Şekil 2.7. Manyetik alan varlığında spinler için a) Devirim hareketi b) Enine ve boyuna mıknatıslanma süreci c) Boyuna relaksasyon d) Enine relaksasyon (Yüksel, 2019)

Özetle, MRG sinyali, çekirdekleri yeniden hizalamak için büyük bir statik manyetik alan B_0 ve RF darbeleri kullanılarak elde edilir. Klinik MRG, öncelikle vücutta bağlı veya serbest su olarak bulunan bol miktarda hidrojen çekirdeğini kullanır. Teknik olarak daha zor olmasına rağmen, sodyum ve fosfor çekirdekleri, egzersiz ve hastalık durumlarına yanıt olarak dokuları görüntülerken avantajlar sunar (http://www.tumrad.net/FileUpload/ds58732/File/manyetik_rezonans_goruntuleme_mr_g_.pdf).

2.3.2. Sinyal Relaksasyon Süreçleri

Yukarıda bahsedilen şekilde sinyal uyarıldığında, enine düzlemdeki sinyal gevşemeye (relaksasyon) veya kaybolmaya başlar. Boyuna veya enine relaksasyon olmak üzere 2 ana gevşeme süreci türü vardır. T1 veya spin-kafes gevşemesi olarak da bilinen boyuna relaksasyon, RF darbesiyle sisteme aktarılan enerjinin çevreye geri aktarıldığı süreçtir. Mıknatıslanma daha sonra z yönü boyunca veya uzunlamasına olarak düzelecektir. T1, dokunun orijinal uzunlamasına mıknatıslanmasının (Mz) %63'ünü geri kazanması için geçen süreyi ifade eder, bu genellikle saniye mertebesindedir (Şekil 2.7.c). (http://www.konez.com/Relaksasyon_sinyal%20kaydi.htm).

T2 veya spin-spin gevşemesi olarak da bilinen enine relaksasyon, enine düzlemdeki protonlar arasındaki faz tutarlılığı veya düzeninin kaybından kaynaklanan enine mıknatıslanma kaybıdır. Termal hareket nedeniyle, dönen her bir çekirdek enine düzlem içindeki yönünü rastgele belirlemeye başlayacak ve düzen zamanla yavaş yavaş kaybolacaktır. T2, genellikle on ila yüzlerce milisaniye olan, orijinal uyarılmış enine mıknatıslanmanın (0 zamanında uyardıktan sonraki sinyal veya S0) %63'ünün kalması için geçen süreyi ifade eder (Şekil 2.7.d). (http://www.konez.com/Relaksasyon_sinyal%20kaydi.htm).

Her biyolojik doku tipi, dokunun doğasından etkilenen farklı karakteristik T1 ve T2 oranlarına sahiptir. Örneğin, hızlı hareket eden veya molekülleri birbirinden daha uzak olan maddeler, enerjiyi kafese daha az verimli bir şekilde aktarırlar ve bu nedenle daha uzun T1 sürelerine sahip olurlar. Genel olarak, kemik gibi katı maddeler, moleküllerin sıkı paketlenmesi nedeniyle kısa T1 sürelerine sahipken, eklem sıvısı gibi serbestçe hareket eden sıvıların T1 süreleri önemli ölçüde daha uzundur (<http://www.umram.bilkent.edu.tr/~ergin/mycv/mypubs/Algin2015.pdf>).

Genel olarak, T2 bozunma hızları, gaz halindeki numunelerden katı maddelere doğru daha hızlı hale gelir. Gaz fazlarında, moleküller çok fazla çarpışma olmadan son derece hızlı hareket edebilirler, bu da çekirdeklerin ortalama bir manyetik alan yaşamalarıyla sonuçlanır ve çekirdeklerin frekans yayılımını azaltır. Bu durumda, faz tutarlılığı kaybı yavaşladığından T2 bozunma hızı daha uzundur. Biyolojik dokuda su, yağ veya daha büyük moleküllerden daha serbest hareket etme eğilimindedir. Herhangi bir yerel alan dalgalanmasının ortalaması alınır, bu nedenle su için yağdan daha az net fark vardır, bu da faz tutarlılık kaybının su için daha yavaş olduğu anlamına gelir. Su, yağa kıyasla hem daha uzun T1 hem de T2 sürelerine sahiptir ve kemiğin T2 süresi çok

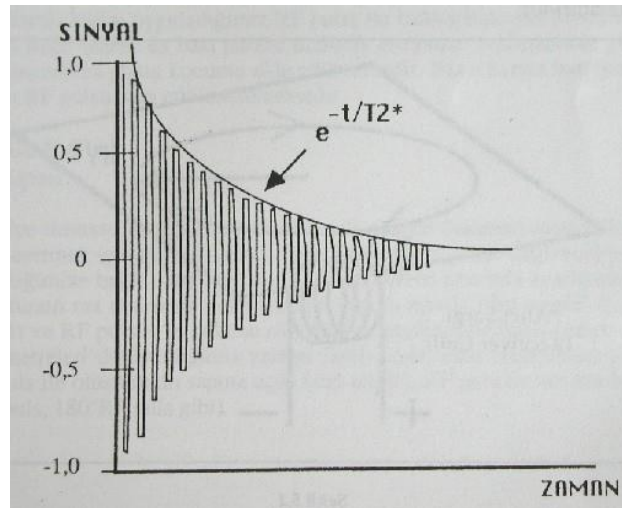
kısadır. Bir arter bifurkasyonundaki türbülans veya artan difüzyon gibi çarpışmaların arttığı senaryolarda, yerel alan homojensizliği artar ve T2* artarak sinyali azaltır (http://www.konez.com/Relaksasyon_sinyal%20kaydi.htm, <http://www.umram.bilkent.edu.tr/~ergin/mycv/mypubs/Algin2015.pdf>).

Özetle, MRG sinyali 2 farklı şekilde kaybolur (T1/T2 relaksasyonu) ve biyolojik doku tipleri için benzersiz bir imza oluşturur. Relaksasyon süreleri, doğrudan klinik bilgi elde etmek veya ağırlıklı bir görüntü üzerinde dokuya bağlı kontrastlar sağlamak için kullanılabilir. T1 gevşeme süreleri kas bileşimine göre değişecektir. Örneğin, yavaş kasılan kas liflerinin nispi yüzdesi arttıkça T1 süreleri de artacaktır. Relaksasyon sürelerindeki değişiklik patolojiye işaret edebilir. Örneğin, kas atrofisi ile ilişkili artan yağ, T1 ve T2 sürelerini kısaltır; oysa kas ödemi ile ilişkili artan su gevşeme sürelerini uzatacaktır. Kas denervasyonu, hücre dışı-hücre içi boşluk oranının artması ve su protonlarının daha fazla hareket serbestliği nedeniyle hem T1 hem de T2 sürelerini uzatır (Eriş, 2008).

2.3.3. Sinyal Algılama

RF uyarımından sonra, net mıknatıslanma vektörü (NMV), xy düzleminde B0'a dik olan özgül devinim frekansı ile dönmektedir. Bu genellikle tüm xyz çerçevesinin devinim frekansında döndüğü ve statik veya referans çerçevesi olarak temsil edildiği varsayılarak şematik olarak basitleştirilir (Şekil 2.7.). Ancak, sinyali gözlemlememizi sağlayan, devinimin devam etmesidir. Sadece dönen enine bileşen, hareketli bir mıknatısın bir bobin içinde bir akımı indükleyebilmesiyle aynı ilkeleri izleyerek (Faraday indüksiyon yasası) alıcı bobinlerde bir elektromotor kuvveti (EMK) veya voltajı indükleyebilir. Gözlenen NMV, enine düzlem içinde yer alan bireysel manyetik momentlerin toplamıdır. Dönüşler düzlem içinde rastgele hale gelmeye başladığında ve z yönü boyunca mıknatıslanma düzeldiğinde sinyal kaybolur. Bu nedenle, indüklenen sinyal zamanla salınır ve gevşeme süreçleri meydana geldikçe azalır. Bu sinyal, serbest indüksiyon bozunması (FID) olarak adlandırılır (Şekil 2.8.) (http://www.konez.com/Relaksasyon_sinyal%20kaydi.htm). Şekil 2.8.'de FID gösterilmiştir. Elde edilen sinyalin tepe noktası transverse manyetizasyon vektörü ucunun alıcıya (receiver coil) en yakın olduğu; en dip noktası ise alıcıdan en uzak olduğu konumu temsil etmektedir

(http://www.konez.com/Relaksasyon_sinyal%20kaydi.htm).



Şekil 2.8. Serbest indüksiyon bozunması (FID)

(http://www.konez.com/Relaksasyon_sinyal%20kaydi.htm).

Özetle, alıcı bobinde indüklenen sinyal zamanla salınır ve azalır (relaksasyon). Farklı anatomik ilgi alanlarına uyacak ve en iyi sinyal-gürültü oranını sağlayacak bir dizi alıcı bobin mevcuttur. Kas-iskelet sistemi için sıklıkla kullanılan sarmallar, servikal omurgadan kuyruk sokumuna kadar görüntülenecek çoklu omurga dizilimleri, bilek sarmalları, diz sarmalları, ayak/ayak bileği sarmalları, göğüs-gövde dizilimleri ve ilgilenilen bölgeyi saran farklı boyutlarda esnek sarmallardır (http://www.konez.com/Relaksasyon_sinyal%20kaydi.htm).

2.3.4. Manyetik Rezonans Spektroskopisi

Farklı kimyasal ortamlar çekirdeğin devinim frekansını biraz değiştireceğinden, dokunun doğası FID içinde kodlanmıştır. Suya bağlı bir proton, örneğin kreatin ve kolin gibi bir metabolite bağlı bir protondan yerel elektron yoğunluğu nedeniyle farklı bir manyetik koruma etkisi yaşayacaktır ve bu nedenle ana manyetik alana farklı tepki verecektir. FID'nin 1 boyutlu Fourier Dönüşümü, frekans spektrumunu gösterecektir. Bilim adamları bu tekniği 1950'lerden beri kimyasal yapı ve işlevi belirlemek ve kimyasal reaksiyon mekanizmalarını anlamak için kullanıyorlar. Tek bir frekansta salınan basit bir FID ve Fourier Dönüşümünün sonucu Şekil 2.9.'da gösterilmektedir (<https://nmr.chem.ucsb.edu/education/part6.html>).

İnvivo spektroskopisi içinde, proton spektrumunun ana bileşenleri su (hücre içi, hücre dışı ve makromoleküler) ve yağdır. Çok daha düşük konsantrasyonlarda (yaklaşık

10.000 kat daha düşük) olan metabolitlere bağı protonları görmek için, su protonlarından gelen büyük sinyali bastırmak gerekir. Bu, seçici uyarma veya bastırma yolu gibi bir dizi yöntemle yapılabilir. Su zirvesi seçici olarak uyarılabilir ve xy düzlemindeki miknatıslanma, büyük gradyanlar uygulanarak kırılabilir. Veya görüntü alındığında sinyalin sıfır olmasını sağlamak için, suyun T1 gevşemesine dayalı olarak ayarlanan dizi ve zamanlamadan önce 180°'lik bir ters RF darbesi uygulanabilir. Spesifik voksellerden veya bir dizi vokselde *in vivo* spektrumları seçici olarak toplamak için spektroskopi ve görüntüleme uygulanan uzamsal kodlamanın bir kombinasyonu kullanılabilir (<https://nmr.chem.ucsb.edu/education/part6.html>, Brown ve ark., 2014).

Spektroskopide kullanılan FID, uyarımdan hemen sonra meydana gelir ve genellikle bir görüntü oluşturmak için uzamsal kodlamaya izin vermek için çok hızlı bozulur. Enine miknatıslanmanın oluşturulması ile sinyalin toplanması arasındaki süreyi uzatmak için bir yankı oluşturulur. Uzamsal kodlama ve yankı (eko) oluşumundan aşağıda bahsedilmiştir (Brown ve ark., 2014).

Özetle, doku ortamı veya kimyasal yapı bilgisi, alınan sinyalin bir parçasını oluşturur. *In vivo* spektral değişiklikleri izleme yeteneği, kas-iskelet sistemi için hücre içi ve hücre dışı yağ değişikliklerinin izlenmesi, metabolitlerde egzersizle indüklenen değişiklikler, kronik yorgunluk sendromunda hücre içi pH anormalliklerinin izlenmesi ve nörolojik hasara veya yanlış kullanıma karşı kas tepkisinin intramiyoselüler lipid içeriği veya inorganik fosfattaki değişiklikler yoluyla incelenmesi dâhil olmak üzere bir dizi klinik uygulamaya sahiptir.

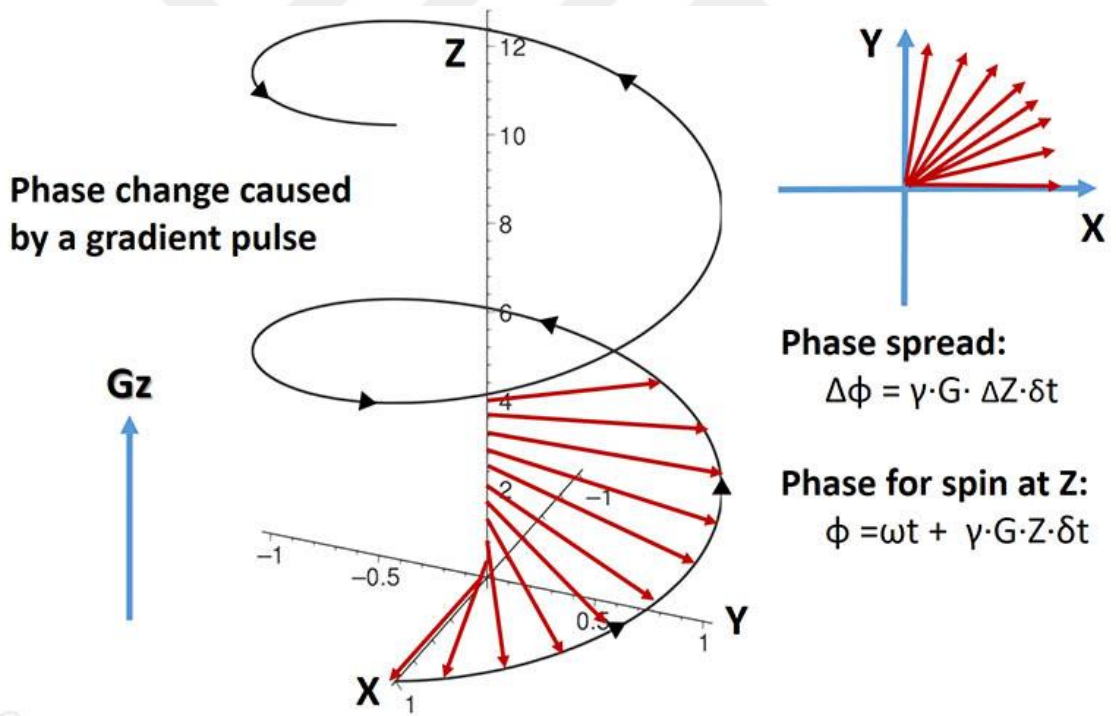
2.3.5. Uzamsal Kodlama

Kimyasal bilgilere ek olarak, sinyal uzaysal konumla kodlanabilir ve bir görüntü elde etmek için kullanılabilir. Bu, belirli bir eksen boyunca alan kuvvetinde öngörülebilir bir değişiklikte birlikte ek manyetik alan gradyanları uygulanarak yapılır. Yani, alan şiddeti konumla değişir. Belirli bir konum için döndürmeler, B0 alanı artı uygulanan alanı deneyimleyecek ve bu da devinim frekansında bir değişiklik yaratacaktır. Örneğin, z yönü boyunca uygulanan, Gz genliği ile tamamlayıcı bir gradyan için, spinler bir uçta B0 – ΔzGz, ortada veya eşmerkezde B0 ve karşı uçta B0 + ΔzGz yaşayacaktır; burada Δz, merkezden olan mesafedir. Devinim frekansı, deneyimlenen manyetik alan miktarı ile orantılıdır ve bu nedenle $\omega - \delta$, ω ve $\omega + \delta$ olacaktır, bu da 3 farklı uzamsal konumla ilişkilidir (Şekil 2.9.) (<https://nmr.chem.ucsb.edu/education/part6.html>). Şekilde,

başlangıçta X boyunca hizalanmış bir ω frekansı ile dönen RF aktif bölgesindeki bir spinler grubunu göstermektedir. δt süresi boyunca kısa bir doğrusal gradyan darbesi uygulanırsa ve kapatılırsa, spinler, toplam bir faz yayılımı ile XY düzleminde dağılır:

$$\Delta\phi = \gamma * G * \Delta Z * \delta t \quad 2.1.$$

Bu denklemde ΔZ , RF aktif (algılama) bölgesinin uzunluğu, G gradyan gücü ve δt gradyan süresidir. Yeterli G ve δt ile, tüm dönüşlerden gelen ortak sinyal, numune boyunca faz değişimi nedeniyle sıfır yoğunluğuna kadar çıkabilir. Bu, bir gradyan darbesinin ana amaçlarından biridir, yani istenmeyen bir spin manyetizasyonunu yok etmektir. Belirli bir konumdaki dönüşlerin frekansı, toplam manyetik alana bağlıdır. Frekans, $B_0 - Gz$ ve B_0 arasında bir alan deneyimleyen dönüşler için rezonans frekansından daha yavaştır ve B_0 ile $B_0 + Gz$ arasında konumlandırılan dönüşler için daha hızlıdır. Degradenin merkezinde, deneyim yalnızca B_0 olduğundan, dönüşler rezonans üzerinde olacaktır



Şekil 2.9. Başlangıçta X boyunca hizalanmış bir ω frekansı ile dönen RF aktif bölgesindeki bir spinler grubu (<https://nmr.chem.ucsb.edu/education/part6.html>).

Uzayda herhangi bir yönelim boyunca kodlamak için herhangi bir yönde veya yön kombinasyonunda bir gradyan uygulanabilir. Bir görüntüyü uzamsal olarak kodlamak için darbe sekansında farklı zamanlarda uygulanan üç ortogonal gradyan yönü gereklidir. Bu yönler frekans (veya okuma), faz ve dilim olarak bilinir. Doğrusal düzlemde

düşünülürse, X ekseninde A noktasında bir doku dilimini seçmek için, dilim gradyanı ile aynı zamanda bir frekans seçici RF darbesi uygulanacaktır; ancak darbenin frekansı, yalnızca bu dönüşleri harekete geçirmek için $\omega - \delta A$ 'ya kaydırılacaktır. Seçilmekte olan dilimin boyutu ve şekli, RF darbesinin gücü ve şekli ve dilim yönündeki gradyanın gücü değiştirilerek değiştirilebilir (<https://nmr.chem.ucsb.edu/education/part6.html>, Brown ve ark., 2014).

Spinler dilim içinde uyarıldıktan ve enine düzleme döndürüldükten sonra, frekans gradyanı analog dijital dönüştürücü (ADC) ile birlikte uygulanabilir. Frekans gradyanı altındaki uzamsal konuma bağlı olarak oluşturulan frekans aralığı, alıcı bobinde çoklu frekans bileşenlerine sahip karmaşık bir dalgayı indükleyecek ve ADC ile örneklenecektir. MRG'da, örneklenen sinyal genellikle FID değil, sinyalin bir yankıya yeniden odaklanmasıdır. Frekans yönünde görüntünün görüş alanı ve çözünürlüğü, frekans gradyanının genliği, ADC'nin sayısallaştırma hızı ve alınan örnek sayısı tarafından kontrol edilir.

Üçüncü boyut, bir faz kodlama gradyanı aracılığıyla kodlanır. RF uyarımından sonra ve frekans gradyanı uygulanmadan önce kısaca açılıp kapatılır. Bu alan gradyanına kısa süreli maruz kalma, enine düzlemdeki dönüşlerin, bir gradyan olmadığında devinim frekansına göre farklı bir hızda dönmesine neden olacaktır. Gradyan kapatıldıktan sonra, merkezi frekansta dönerler, ancak artık birbirleriyle faz dışıdır. Dönen çerçeve diyagramında bu, farklı yönlere işaret eden bir dizi vektör olarak gösterilmiştir (Şekil 2.7.b). Faz kodlama gradyanının genliği, bir dizi farklı faz kayması üretmek için her yankı için artırılır. Çeşitli faz ofsetlerinden dolayı sinyalin değişim oranı, sinyalin frekans bileşenlerinin başka bir boyutunu oluşturur. Bu yöndeki görüş alanı, zamana göre faz gradyan genliğinin integralindeki artışla orantılıdır ve çözünürlük, artışların sayısı tarafından belirlenir (<https://nmr.chem.ucsb.edu/education/part6.html>).

2 boyutlu bir görüntü elde etmek için dilim seçimini kullanmaya alternatif olarak, dilim yönünde uygulanan ek bir faz kodlama gradyanı kullanılarak 3 boyutlu bir görüntü üretilir. Üç boyutlu görüntüler genellikle izotropik çözünürlükle elde edilir ve kıvrımlı anatominin izlenmesine izin veren herhangi bir düzlemde yeniden örneklenebilir. Kıkırdak veya menisküs değerlendirmesi için kullanışlıdır, ancak elde edilmesi önemli ölçüde daha uzun sürer (edinme süresi, üçüncü boyuttaki kodlama adımlarının sayısı ile çarpılır) (<https://nmr.chem.ucsb.edu/education/part6.html>).

Özet olarak, sinyali uzamsal olarak kodlamak için 3 ortogonal yönde ek alan gradyanları kullanılır. Bunlar baş-ayak, ön-arka veya sol-sağ yönlerde kullanılabilir veya

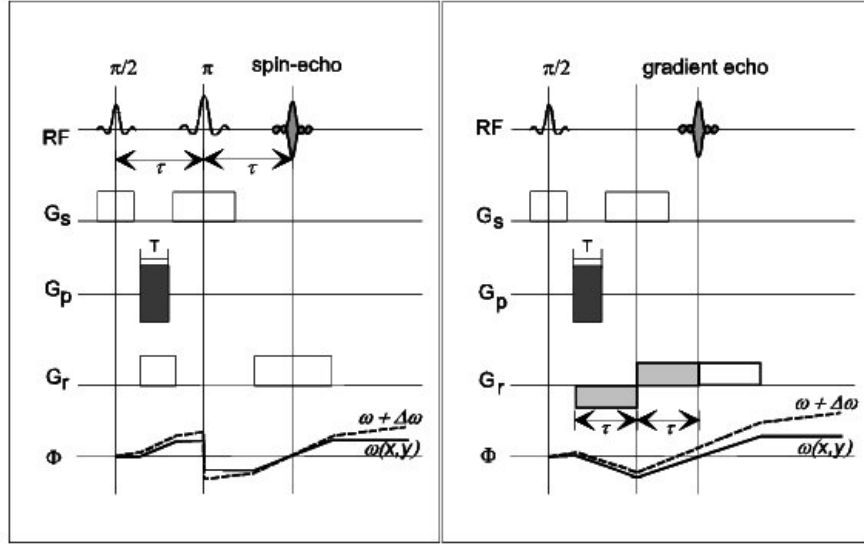
ilgili anatomiye uyacak şekilde herhangi bir düzlemde döndürülebilir. Bazı MRG sistemlerinden duyulan akustik gürültü, gradyan alanlarının değişmesinden kaynaklanmaktadır. Gradyan amplitüdlerinin yüksek olduğu yerlerde, hastalar ek işitme korumasına ihtiyaç duyabilir ve zaman çerçevesi kısaysa periferik sinir stimülasyonu da sorun olabilir.

2.3.6. Yankı (Eko) Oluşumu

Uygulanan RF darbelerinin ve gradyanlarının sayısı ve tipi değiştirilerek farklı ekolar elde edilebilir, bu da farklı darbe dizilerine yol açar. Yankılar 3 ana yolla yeniden odaklanabilir: Gradyan ekoları, dönüş ekoları ve uyarılmış ekolar. Her eko türünün farklı kontrast duyarlılıkları ve klinik tanı için faydaları vardır (Brown ve ark., 2014).

2.3.6.1. Gradyan Eko

Bir gradyan eko sekansı, uyarım RF'sini ve uzamsal olarak kodlayan gradyanları ve ayrıca bir eko oluşturmak için yeniden fazlama gradyanlarını içerir (Şekil 2.10.). Dilim ve frekans gradyanlarının uygulanması uzamsal kodlamada temel bir işlevi yerine getirirken, aynı zamanda enine düzlemdeki spinlerin fazının bozulmasına neden olarak manyetik rezonans sinyalini azaltır. Çekirdeklerin pozisyonunun değişmemesi koşuluyla, bu, aynı yönde ve aynı alanda (zamana göre gradyan genliği), ancak zıt kutuplu ek bir gradyan uygulanarak tersine çevrilebilir. Yeniden fazlama gradyanları, Şekil 2.10.'da gri olarak gösterilmiştir ve taranan alan, bir yankıyı yeniden odaklamak için eşleşmesi gereken kodlama gradyanının alanını temsil eder (Koivula, 2002). Şekil 2.10.'da Spin-eko ve gradyan-eko dizileri gösterilmiştir. RF: Radyofrekans uyarımı, Gs: Dilim seçim gradyanı, Gp: Faz kodlama gradyanı, uyarmadan uyarmaya $-G_p(\text{maks})$ ile $+G_p(\text{maks})$ arasında değişir, Gr: Frekans kodlama gradyanı (okuma gradyanı) ve açısal frekansları ω ve $\omega + D\omega$ olan spinlerin faz açısıdır (Koivula, 2002).



Şekil 2.10. Spin-eko ve gradyan-eko dizileri. (Koivula, 2002).

Frekans veya okuma yönünde, döndürmeler, kodlama gradyanından önce fazdan çıkarılır. Ardından, kodlama gradyanı önce dönüşleri yeniden fazlandırmalı, sinyalin merkezde zirve yapmasına neden olmalı ve sonra kendi fazının azalmasına neden olmalıdır. Maksimum sinyale (yankı merkezi) k-uzayının merkezinde ulaşılır ve uyarma darbesi ile yankının merkezi arasındaki süre yankı süresidir (TE).

Gradyan eko sekansı, kısa eko sürelerine ve düşük SAR'a izin verme avantajına sahiptir, ancak yabancı nesnelere veya kemik dokusu arayüzlerinden kaynaklanan homojen olmayan bir manyetik alan nedeniyle T2* gevşemesine ve duyarlılık artefaktlarına karşı daha hassastır. Örneğin, kemikteki metalik bir pimin etrafındaki bölgeler, bir gradyan eko dizisinde geometrik olarak bozulmuş görünecektir. Ancak bu hassasiyet de faydalı olabilir. Gradyan ekolar, kas içindeki kanamanın klinik teşhisi için özellikle hassastır. Zamanla, MRG'deki bir kanamanın görünümü, başlangıçta akut aşamalarda kas kütlelerinde bir artış olarak ortaya çıkarak, subakut aşamada (30 günden az) yüksek sinyal yoğunluğuna geçecektir. Kronik fazda, kanamanın giderilmesi işlemi sırasında, makrofajlar kırmızı kan hücrelerini kaplar ve bu da bir demir depolama kompleksi olan hemosiderin artışına neden olur. Demir paramanyetik olduğundan, T2*'de yerel bir azalmaya neden olur ve gradyan eko görüntüsünde sinyal yoğunluğunun düşük olduğu veya hiç olmadığı bir alan olarak görünür. T2* görüntülerdeki bu düşük sinyal, ilk kanamanın ortaya çıkmasından sonra birkaç yıl devam edebilir ve bu da tedavi kararlarına yardımcı olabilir. Kas-iskelet klinik görüntüleme, mümkün olan daha kısa TE süreleri nedeniyle, eklem kıkırdağı kusurlarını incelemek için rutin olarak daha hızlı

bir gradyan eko dizisi kullanılır. Gradyan eko sekansları, yukarıda tartışıldığı gibi daha hızlı 3 boyutlu görüntüler elde etmek için klinik olarak da kullanılır (Koivula, 2002, <https://nmr.chem.ucsb.edu/education/part6.html>).

2.3.6.2. Spin Eko

Spin ekoda, sinyal, 90° 'lik bir uyarım ve 180° 'lik bir yeniden odaklama RF darbesinin bir kombinasyonu kullanılarak yeniden odaklanır (Şekil 2.10.). Uyarıma darbesinden sonra, dönüşler zamanla bozulur. τ zamanındaki 180° RF darbesi, enine düzlemde fazların yayılmasını tersine çevirir. Referans çerçevesi bir saat olarak düşünülürse, saat 3 konumundaki dönüşler saat 9 konumuna döner ve bunun tersi de geçerlidir. Bu, ek fazların devam eden koleksiyonunun onları faz tutarlılığına (yani saat 12 pozisyonu) doğru hareket ettirdiği anlamına gelir. 2τ zamanında, fazlar orijinal eksen boyunca geri birleşerek bir yankı oluşturur ve frekanslar örneklenir. Herhangi bir yerel alan homojensizliği, 180° darbe ile yeniden odaklanır, bu nedenle spin eko dizileri yalnızca T2 gevşemesine duyarlıdır ve görüntüdeki artefaktlara karşı daha az duyarlılık vardır. Spin eko, mükemmel doku kontrastı sağlar; ancak, daha fazla RF gücü kullanır ve gradyan eko dizisinden daha uzun yankı süre sürelerine sahiptir. Menisküs yırtıklarının artan sinyal yoğunluğu, turbo dönüş ekoları gibi daha hızlı değişkenlere göre bir spin eko dizisinde genellikle daha iyi görselleştirilir (Koivula, 2002).

2.3.6.3. Uyarılmış Eko

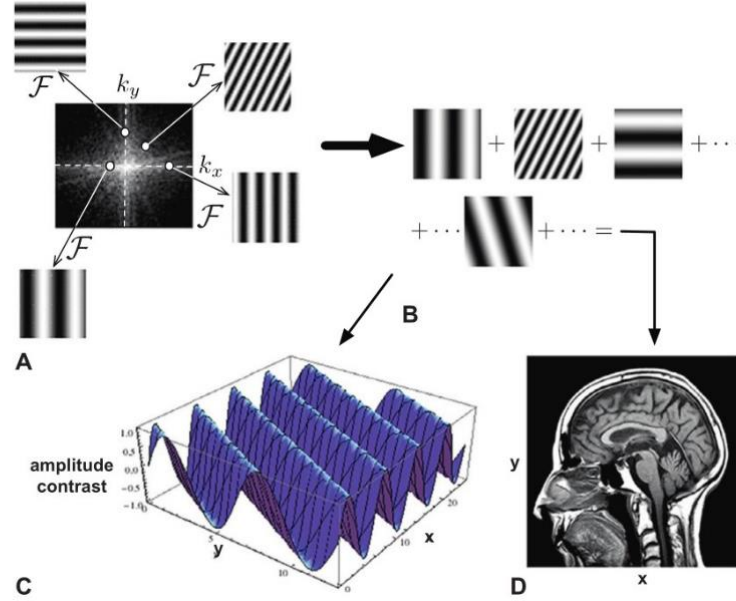
Uyarılmış bir eko, art arda üç adet 90° RF darbesi gerektirir. Yankı, üçüncü darbeden sonra, ilk 2 darbe arasındaki zaman gecikmesine eşit bir aralıkta görünür. İkinci 90° RF darbesi, enine mıknatıslanmayı uzunlamasına yöne (-z boyunca) yönlendirir ve üçüncü RF darbesi onu enine düzleme geri döndürene kadar herhangi bir T2/T2* etkisi olmadan burada depolanır. Boyuna eksen boyunca geçen süre, karıştırma süresi olarak adlandırılır ve T1 kontrastını eklemek için kullanılabilir. Uyarılmış bir eko, eşdeğer bir spin eko dizisinin sinyal-gürültü oranının yarısına sahiptir, ancak kısa T2/T2* olan maddeler için yararlı olabilir.

Özetle, 3 ana eko tipi, aynı anatomik ilgi alanında farklı kontrastlar sunar ve klinik uygulamada farklı yararları ve dezavantajları vardır. Gradyan ekolar, hemosiderin gibi demir içeren komplekslere karşı hassastır ve eklem kıkırdağı gibi yoğun bir şekilde

paketlenmiş alanlardan daha fazla sinyal gösterecektir. Hastada yalnızca düşük seviyelerde RF biriktirilir; ancak özellikle yabancı nesnelere kaynaklanan daha fazla görüntü kusuru olabilir. Tersine, spin eko görüntüleri daha yüksek RF seviyelerine sahiptir, ancak genellikle daha az artefakt ve genel olarak mükemmel doku kontrastına sahiptir. Başlıca eko türlerine dayalı olarak MRG'nin sunduğu pek çok sekans, T1 ve T2/T2*'ye duyarlılık açısından benzer özelliklere sahiptir; ancak farklı alım hızları, çoklu ekoların toplanması, 3-D veya farklı kontrast-gürültü oranları sağlayan çeşitli özellikler içerir. Sekans seçiminin bu mevcudiyeti, parametre seçiminin esnekliği ve sunduğu farklı kontrastlarla birlikte MRG'yi klinik ortamda çok kullanışlı hale getirir (Brown ve ark., 2014).

2.3.7. MRG'de Görüntünün Oluşturulması

Ham veriler, farklı faz ofsetlerine sahip çoklu frekanslar içeren birkaç karmaşık dalgadan oluşur ve "k-uzay" verileri olarak adlandırılır. Her eko alındığında, k-uzayına 1 satır bilgi eklenir (Kiruluta ve González, 2016). Faz ofsetleri değiştikçe, 2 veya 3 boyutlu bir bilgi ızgarası oluşana kadar yeni bir çizgi konumu oluşturulur. K-uzayındaki konum, gradyan genliği ve numuneler arasındaki süre tarafından kontrol edilir. Yukarıdan bakıldığında, k-uzayı merkezde maksimum sinyal yoğunluğu olan bir dizi eşmerkezli tepeler ve vadiler gibi görünecektir (Şekil 2.11.) (Kiruluta ve González, 2016). Şekil 2.11.A'da k-uzayındaki (merkez) çeşitli noktalar ve k-uzayındaki her nokta için bir "şerit" modeliyle sonuçlanan bunlara karşılık gelen Fourier dönüşümü gösterilmiştir. k-uzayındaki her nokta, karşılık gelen frekans ve faz koordinatları (k_x , k_y) tarafından verilen bir uzamsal frekans değerine karşılık gelirken, noktanın yoğunluğu salınım veya "şerit" modelinin genliğine karşılık gelir. Şekil 2.11.B'de tüm bu "şerit" modellerinin toplamı gösterilmiştir. Şekil 2.11.C'de bir görüntünün yeniden oluşturulması gösterilmiştir. Şekil 2.11.D'de y eksenini boyunca doğrusal olarak artan fazda x eksenini boyunca harmonik bir salınım gösteren örnek bir "şerit" gösterilmiştir. (Kiruluta ve González, 2016).



Şekil 2.11. k-uzayındaki, şerit görünümü ve görüntü oluşması (Kiruluta ve González, 2016).

Fourier Dönüşümü adı verilen matematiksel bir işlem, zaman alanı sinyalinde kodlanan frekans ve faz bilgilerini göreceli uzamsal konumlara ayırmak için kullanılır. 2-boyutlu bir Fourier Dönüşümü, manyetik rezonans alıcısında indüklenen karmaşık dalgayı alır ve onu karşılaşılan her frekans için sinyal güçlerinin bir haritasına dönüştürür ve belirli bir frekans için çeşitli faz ofsetlerini ayırır. Nihai sonuç, doku kontrastının manipülasyonuna bağlı olarak doku tiplerinin doğası gri tonları olarak kodlanmış, istenen matris boyutunda bir görüntüdür. İnterpolasyon, yüksek hızda örnekleme veya paralel görüntüleme kullanılmadığı sürece nihai matris boyutu genellikle edinim matrisiyle veya farklı faz kodlama gradyan adımlarının sayısına göre frekans kodlama veri noktalarının sayısı ile aynıdır. K-uzayının simetrik doğası, daha hızlı elde etme tekniklerine izin verir (örnek: HASTE Tekniği) veya çözünürlüğü veya sinyal-gürültü oranını iyileştirmek için yeniden oluşturma filtreleri uygulanabilir (Kiruluta ve González, 2016).

Özetle, MRG sisteminden gelen ham verilere k-uzay verileri denir ve matematiksel olarak görüntüye dönüştürülebilir. Görüş alanının alt sınırı, makinenin maksimum gradyan genliğine bağlıdır ve MRG çözünürlüğünün üst sınırı, sinyal-gürültü oranına ve edinme süresine bağlıdır.

2.3.8. Doku Kontrastının Manipülasyonu

Bir MRG'de görülen farklılıklar birkaç faktöre bağlıdır: Vokseldeki protonların yoğunluğu, RF darbесinin çevirme açısı, dizinin farklı bileşenleri arasındaki zamanlama, uygulanan RF darbelerinin ve gradyanlarının sayısı ve gücü veya kullanılan dizi türü. (http://www.tumrad.net/FileUpload/ds58732/File/manyetik_rezonans_goruntuleme_mrg_.pdf).

Bir MRG'deki sinyal boşlukları veya düşük sinyal yoğunluğuna sahip alanlar, düşük proton yoğunluğuna sahip alanlardan veya ultra kısa T2/T2* süresinden kaynaklanabilir. Örneğin, akciğerlerde dokudan daha fazla hava olduğundan, göğüs kafesinin görüntülenmesi göğüs boşluğundan çok düşük bir sinyal gösterecektir. Kortikal kemik, trabeküler veya süngerimsi kemiğe kıyasla oldukça yoğundur. Yapıda protonlar varken, yapı malzemelerin sıkı bir şekilde konumlanması, o kadar hızlı bir T2 gevşeme süresi ile sonuçlanır ki, sinyal hızla kaybolur ve yalnızca ultra kısa yankı sürelerine sahip özel dizilerle görülebilir. Buna karşılık, trabeküler kemik çok gözeneklidir (%50-%80 gözeneklilik), bu yüzden in situ kemik iliği nispeten uzun bir T2 süresine sahiptir ve doğru ağırlıklandırılmış MRG'de yüksek sinyale neden olur. Aynı şekilde, iltihaplanma nedeniyle sıvı içeriği artan kemik ödemi, nispeten uzun bir T2 süresine sahiptir. (http://www.tumrad.net/FileUpload/ds58732/File/manyetik_rezonans_goruntuleme_mrg_.pdf).

Daha önce bahsedildiği gibi, RF çevirme açısı 90° olduğunda, uyarma darbeleri (TR) arasında uzun bir tekrarlama süresi için bir maksimum sinyal elde edilir. Daha düşük çevirme açılarında, enine düzlem içindeki sinyal azalır, ancak uzunlamasına mıknatıslanmayı eski haline getirmek için gereken süre kısalmır (<http://www.umram.bilkent.edu.tr/~ergin/mycv/mypubs/Algin2015.pdf>).

Yankı ve tekrarlama süreleri gibi görüntüleme parametreleri, görüntü içinde farklı ağırlıklar sağlamak için kullanılabilir ve belirli patolojileri en iyi şekilde görselleştirmek için optimize edilebilir.

2.3.8.1. T1 Ağırlıklı Görüntüler

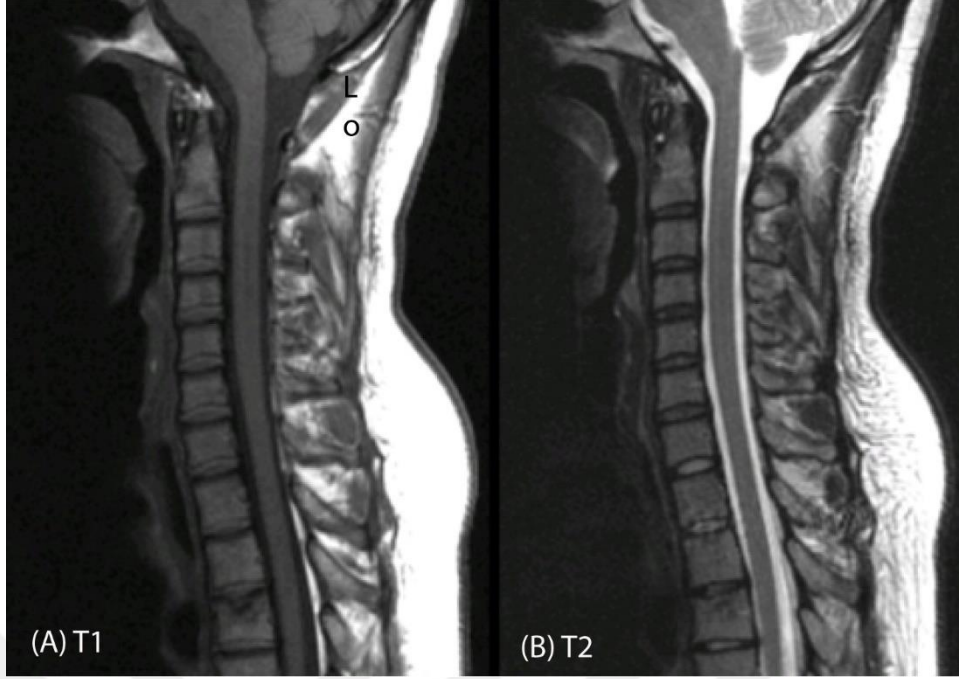
Çeşitli dokuların T1 özellikleri, uyarma RF darbeleri arasında kısa bir tekrarlama süresi kullanılarak ve T2 ağırlığını azaltmak için yankı süresini mümkün olduğunca kısa tutarak ayırt edilebilir. Kısa tekrarlama süresi, kısa T1 süresine sahip herhangi bir

dokunun (örn., yağ) darbeler arasındaki uzunlamasına manyetizasyonunu daha fazla geri kazandığı ve bu nedenle, uzun T1 süresine sahip bir dokuya (örn., serbest su) göre daha gözlemlenebilir bir sinyale sahip olduğu anlamına gelir. Tekrarlama süresi uzun olsaydı, kemik iliği ve kas sinyali arasında T1 farkı olmazdı, çünkü her ikisinin de tam uzunlamasına mıknatıslanmadan toplama (recovery) için yeterli zamanı olurdu ([https://staff.emu.edu.tr/alperdoganalp/Documents/courses/bmet253/Ders%205%20\(%20MRI\).ppt](https://staff.emu.edu.tr/alperdoganalp/Documents/courses/bmet253/Ders%205%20(%20MRI).ppt)).

Diziden önce T1 kontrastı eklemek için bir inversiyon toplama (inversion recovery) veya 180° RF darbesi uygulanabilir. Ters darbe, mıknatıslanmayı -z eksenini boyunca çevirir ve bir ters çevirme zaman gecikmesi (TI) değiştirilir, böylece belirli dokular uyarılmadan önce boylamsal mıknatıslanmaya sahip olmaz ve hiç sinyal vermez veya küçük sinyal seviyeleri verir. İversiyon darbeleri, STIR görüntüleme bölümünde tartışılan uygun inversiyon süresi seçimine bağlı olarak yağdan veya sudan gelen sinyali bastırmak için de kullanılabilir (http://www.tumrad.net/FileUpload/ds58732/File/manyetik_rezonans_goruntuleme_mrg_.pdf).

Şekil 2.12.A'da gösterildiği gibi, T1 ağırlıklı bir görüntü, yağı serebral omurilik sıvısından ayıran mükemmel anatomik ayrıntı sağlar. Normal sinyal, sıvılar (örn. serebral omurilik sıvısı), tendonlar ve bağlar için siyah veya hipoyoğunluktan, ortada kas bulunan ve gri olarak görünen yağ için parlak veya hiperyoğunluğa kadar değişir. T1 kontrastı, hemorajik lezyonların karakterizasyonuna (subakut kanama parlak görünür) ve anormal yağ birikiminin görselleştirilmesine (örneğin; kas atrofisi, kas içindeki parlak doku bölgelerini göstererek daha heterojen bir görünüm verir) izin verir. Menisküsteki dejeneratif değişiklikler, T1 süresinin kısalması nedeniyle T1 ağırlıklı bir görüntüde yüksek sinyal olarak görünür (<http://www.umram.bilkent.edu.tr/~ergin/mycv/mypubs/Algin2015.pdf>).

Şekil 2.12.A'da servikal omurganın T1 görüntüsü, 2.12.B'de servikal omurganın T2 görüntüsü gösterilmiştir. T1 görüntüsü, sıvılar ve yağ arasındaki farkı net bir şekilde gösterebilir (Şekil2.12.A'da omuriliğin arkasındaki beyaz yağ şeridine dikkat edin). T2 görüntüsünde ise yağ baskılanmıştır ve bu disklerin daha net görselleştirilmesini sağlar (http://syllabus.cwru.edu/YearThree/neuroscience/MRI_Spine/NormalSagittaCIMRI.htm).



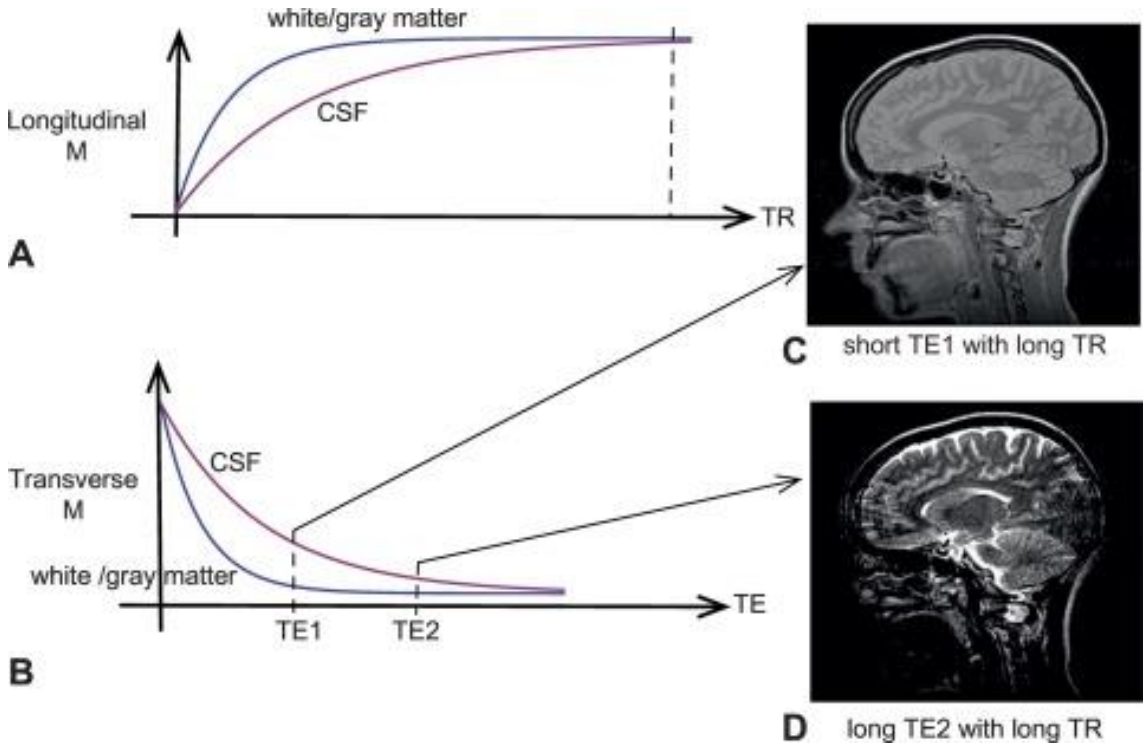
Şekil 2.12. Servikal omurganın (A) T1 ve (B) T2 ağırlıklı görüntüleri.

(http://syllabus.cwru.edu/YearThree/neuroscience/MRI_Spine/NormalSagittaCIMRI.htm).

2.3.8.2. T2 Ağırlıklı Görüntüler

Eko süresi ne kadar uzun olursa, enine düzlemde faz tutarlılığı kaybı o kadar büyük olur ve görüntü o kadar T2- veya T2*-ağırlıklı olur. T2 ağırlıklı görüntülerin, T1 ağırlığını azaltmak için genellikle nispeten uzun bir tekrar süresi vardır. Daha uzun T2 süresine sahip dokular, T2 ağırlıklı bir görüntüde daha parlak görünür. Örneğin hem yağ hem de serebral omurilik sıvısı hiperintendir (Şekil 2.12.B). Tendonlar ve kıkırdak kısa T2/T2* sürelerine sahiptir ve T2 veya T1 görüntüsünde hipointendir. Tendonlardaki ve hiyalin kıkırdaktaki kolajen lifleri belirli bir yönde sıralandıklarından, sihirli açı artefaktı olarak bilinen durumdan zarar görebilirler. Lifler manyetik alana belirli bir açıyla yönlendirildiğinde, sinyalde yapay bir artış gösterecektir. Bu da yırtıkları veya tendinozu taklit edebilir. Bu, eko süreleri kısa olduğunda en belirgindir ve bu nedenle proton yoğunluk ağırlıklı görüntülerde de bir sorundur. Daha uzun eko sürelerine sahip farklı bir darbe dizisi kullanmak veya hastayı yeniden konumlandırmak, artefakta karşı patolojinin belirlenmesine olanak tanır. Kas için normal sinyal yoğunluğu homojen bir gridir (Katti ve ark., 2011). Şekil 2.13.'te tekrar sürelerine göre değişim grafikleri ve görüntüler gösterilmiştir. T2 ağırlıklı bir görüntü elde etmek için uzun bir TR gerekir. Görüntüler (C) ve (D), iki farklı eko süresi değerinde elde edilir. Uzun TE'lerde, bu T2 ağırlıklı

görüntüye beyin omurilik sıvısı (BOS) hâkim olurken, beyaz/gri maddeden gelen sinyallerin çoğu bozulmuştur. Benzer şekilde, kısa TE (Şekil 2.13.C.)’de, beyaz/gri madde T2 kontrastı, BOS’a göre çok kısa bir T2’ye sahip olduğundan fark edilir hale gelir (<https://mriquestions.com/image-contrast-trte.html>).



Şekil 2.13. Tekrar Süresi (TR) ve Eko Süresi (TE)’ye göre değişim grafikleri ve görüntüleri.

(<https://mriquestions.com/image-contrast-trte.html>).

T1 ağırlıklı görüntülerde olduğu gibi, patoloji tanısı sinyal yoğunluğundaki olağandışı değişiklikleri ve beklenmedik artan heterojenliği içerir. Su içeriğindeki artışla kas yaralanması, T2 ağırlıklı bir görüntüde parlak görünecektir. Tendinözde tendonun dejenerasyonu sinyalde orta derecede bir artışa neden olur (en iyi şekilde kısa eko süresinde görülür), oysa bir yırtıktaki serbest sıvıdaki artış parlak bir bölge olarak görünür (en iyi, eko süresi daha uzun olduğunda görülür). Menisküsün bozulması T2 kısalmasına neden olur ve bu nedenle T2 ağırlıklı bir görüntüde düşük sinyal yoğunluğu olarak görünür. Kas ödeme duyarlılığı nedeniyle kas-iskelet görüntüleme genellikle yağ baskılanmış bir T2 ağırlıklı protokol kullanılır (Şekil 2.13.). Yağ bastırma aşağıda ayrıntılı olarak açıklanmıştır (<https://mriquestions.com/image-contrast-trte.html>).

Uzun tekrarlama süresi ve kısa eko süresi, benzer proton yoğunluklarına sahip dokular arasında çok az kontrastla, proton yoğunluğu ağırlıklı veya orta ağırlıklı

görüntülere yol açar. Tüm doku tiplerinin tamamen gevşediğinden ve T1 ağırlığı olmadığından ve görüntü içinde T2 ağırlığını önlemek için eko süresi olabildiğince kısa olduğundan (15 milisaniyeden az) emin olmak için gerekli tekrar süresi, ilgili alanın T1 değerinin birkaç katıdır (yaklaşık 1800–3000 milisaniye). Yağ, bu görüntülerde hala parlak, kas ve sıvılar benzer bir gri aralıkta görünüyor. Yağ iliği, sıvı ve kıkırdak arasındaki çok iyi ayırım nedeniyle yağ baskılamalı bir proton yoğunluğu görüntüsü tipik olarak diz eklemindeki eklem kıkırdağı gibi anatomiyi daha iyi görselleştirmek için kullanılır.

Özetle, sekans parametrelerinin değiştirilmesi, T1, T2 ve T2* ağırlıklandırmasının kapsamını değiştirir. Bu nedenle, zamanlama seçeneklerine bağlı olarak bir dönüş yankı dizisi çok farklı görünebilir. Aynı anatomik ilgi alanı için farklı ağırlıkların karşılaştırılması patolojik değişiklikleri belirlemek için gereklidir. Bazı kronik patolojilerin tanısı, özellikle ödemin olmadığı durumlarda, incelleme veya kalınlaşma gibi anatomideki ince değişiklikleri belirleme yeteneğine dayanabilir.

2.3.9. Kas-İskelet Sistemi İçin Görüntüleme Dizileri

Yukarıda bahsedilen temel eko oluşumlarına ek olarak, daha hızlı ve hassas görüntüleme elde etmek için farklı dizilimler kullanılır: Turbo Spin Ekosu, Yağ Doygunluğu ve STIR, Yarım Fourier Tek Atışlı Turbo Spin Ekosu, Kararlı Durum Devinimi ile Hızlı Görüntüleme, Kontrast Maddeleri ve Difüzyon. Bu dizilimlerin önemli çeşitlerinden, kontrast maddeleri ve difüzyondan aşağıda bahsedilmiştir. Bu dizilimler özellikle abdominal veya fonksiyonel kas görüntülemeye faydalıdır (Loued-Khenissi ve ark., 2019).

2.3.9.1. Kontrast Maddeleri

MRG'de gevşeme özelliklerini değiştirmek için kontrast maddeler kullanılabilir. Bunlardan en yaygın olanı, T1 ve T2 gevşeme sürelerini kısaltan gadolinyum bazlı bir kontrast maddedir. Kontrast maddenin doku içinde toplandığı durumlarda, T1 ağırlıklı bir görüntüde belirgin bir sinyal hiperintensitesi veya kontrast artışı ve T2 ağırlıklı bir görüntüde hipointensite olacaktır. Kas-iskelet görüntüleme protokollerinde T1 ağırlıklı görüntülerle kontrast maddelerin kullanılması daha yaygındır. Damar içi enjeksiyondan sonra, gadolinyum intravasküler bölgelere hızla dağılır, daha sonra yavaş yavaş hücre dışı

boşluğa yayılır ve sonunda böbrekler tarafından atılır. Bu, perfüzyon ve vaskülarizasyon hakkında bilgi veren ultra hızlı dizilerin kullanımıyla veya statik olarak gecikmiş gelişme gösteren dinamik olarak takip edilebilir (Loued-Khenissi ve ark., 2019).

Gadolinium, iltihaplı bölgelerde ve kemik ve yumuşak doku içindeki tümörlerde birikir. Yağ baskılanmış T2 ağırlıklı görüntülemelerde pek çok travma ve inflamasyon biçimi iyi görüntülendiğinden, kontrast artışı kas-iskelet görüntülemelerde yaygın olarak kullanılmaz. Bununla birlikte, tümörlerin evrenmesi ve nekroz ile tümör nüksetmesi arasındaki ayrımın yapılması için kontrast artışının yararlı olabileceği durumlar vardır. Ek olarak, romatoid artritli hastalarda çoğalan sinovyum kontrast tutulumu ile daha etkili bir şekilde görülür. Gadoliniumun peroneal sinir veya L5 spinal sinir kökü lezyonları olan hastalarda denerve kasta biriktiği gösterilmiştir ve potansiyel olarak yaralanmadan 24 saat sonra görüntülenebilir. Artografi, eklem kapsüllerinin bütünlüğünü, menisküs yırtıklarını değerlendirmek ve iç yapıları görselleştirmek için seyreltik bir gadolinium ve salin karışımının eklemlere enjekte edilmesini içerir. Kontrast maddeler maliyetli olabilir ve yan etkilere neden olabilir, bu nedenle kullanımlarının tanısız faydalarına karşı tartılması gerekir (Katti ve ark., 2011).

2.3.9.2. Difüzyon

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) vermek için molekülleri mikroskobik Brownian hareketine duyarlı hale getirmek mümkündür. Bunu başarmanın en yaygın yöntemlerinden biri, 180° RF darbesinin her iki tarafına bir çift eşit gradyanın eklenmesidir. Durağan su molekülleri, çiftteki ilk gradyan tarafından fazdan çıkarılır, RF darbesi tarafından enine düzlemde döndürülür ve eşit alanlı eşleşen gradyan ile yeniden fazlandırılır. Durağan olduklarından, aynı uzamsal konumda oldukları için her eğim sırasında aynı alan kuvvetini deneyimlerler. Bununla birlikte, yayılan moleküller 2 gradyan sırasında farklı konumlardadır ve her gradyan darbesinden 2 farklı net manyetik alan yaşarlar. 1 gradyan tarafından fazı düşürülen şey, diğeri tarafından tamamen yeniden fazlandırılmaz, bu da sinyalde bir kayba neden olur. Bu sinyal kaybı difüzyonun derecesine bağlıdır (Mulkern ve ark., 2006).

Difüzyonun kapsamı ve yönü, difüzyon ortamının yapısını ve organizasyonunu yansıtır ve hücre içi/hücre dışı boşluklardaki veya zar bütünlüğündeki değişiklikler gibi biyolojik dokulardaki ince değişiklikleri incelemek için kullanılabilir. DAG, nörogörüntülemelerde yaygın olmakla birlikte, vücutta teknik olarak daha zordur. Bununla

birlikte, yeni protokollerin ve yeni donanımların ortaya çıkmasıyla, Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme'nin kas-iskelet uygulamalarına uygulanması artmaktadır. DAG, yumuşak doku ve kemik tümörü karakterizasyonu ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için yararlıdır. Dejeneratif durumların teşhisine yardımcı olmak ve tedavi ilerlemesini takip etmek için klinik olarak da uygulanabilir. Örneğin, dejeneratif intervertebral diskler, sağlıklı disklere göre daha düşük difüzyon değerlerine sahiptir ve eklem mobilizasyonunun terapötik yararı, hasarlı disk içindeki difüzyonda nispi bir artışta görülmüştür (Mulkern ve ark., 2006).

Özetle, yaygın bir kas-iskelet görüntüleme protokolü, normal olarak, hızlı dönüşlü eko tabanlı bir dizi olan bir turbo dönüşlü eko görüntüsünü içerir. Yumuşak veya bağ dokusu kontrastına duyarlılığı değiştirecek bir turbo spin ekoya farklı ağırlıklar (T1, T2, proton yoğunluğu) uygulanabilir. Normalde, genellikle bir STIR görüntüsü biçiminde, yağa doymun bir görüntü de elde edilir. Abdominal veya kardiyak görüntüler, HASTE veya FISP gibi daha hızlı sekanslar gerektirir. Kontrast maddeler en iyi şekilde, denerve kas veya eklem patolojisini incelemek için tümörün tanımlanmasında ve evrelemesinde uygulanır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, kas-iskelet görüntüleme alanında nispeten yeni bir tekniktir, ancak tanı ve tedavi takibine yardımcı olma potansiyeline sahiptir (Loued-Khenissi ve ark., 2019).

Sonuç olarak, yukarıda bahsedilen, MRG'nin temel ilkelerini ve farklı doku kontrastlarına nasıl ulaşılabileceğini anlamak, klinisyenin bu değerli aracı uygulamasına yardımcı olabilir. Bir görüntünün oluşturulması birkaç temel işlemi içerir: Manyetik rezonansın özelliklerine dayalı sinyal üretimi, gevşeme süreçleri, sinyal algılama, uzamsal bilgiyi kodlama, sinyalden bir görüntünün yeniden oluşturulması ve dokuya bağlı kontrastın manipülasyonu. MRG sistemlerinin iyi anlaşılması ve çoğalması, yeni sekanslar ve daha yüksek alan güçleri ile birleştiğinde, kas-iskelet görüntülemeye daha iyi teşhis ve tedavi planlaması için büyük bir potansiyele sahiptir (Mulkern ve ark., 2006).

2.4. MR Yönteminin Tarihçesi

MRG, son 50 yılda klinik bir modalite olarak gelişen sofistike bir görüntüleme tekniğidir. MRG veya geçmişte adlandırıldığı şekliyle NMR'nin kökenleri, yüzyılı aşkın bir süreye dayanmaktadır. 1980'li yılların ortasına kadar yöntemden bahsedilirken MR yerine NMR kullanılıyordu. Bundan dolayı tarihsel süreçten bahsederken yöntemin adı genelde NMR olarak geçmektedir. Yol boyunca, birçok bilim adamı farklı disiplinlerden

araştırmacılar, alanı bugünkü durumuna getiren dikkate değer katkılarda bulundular. Bu bölümde MR yönteminin çıkışı ve gelişmesinden bahsedilmiştir (Edelman, 2014, Geva, 2006).

2.4.1. NMR Öncesi

Fransız bir matematikçi ve mühendis olan Jean Baptiste Joseph Fourier (1768-1830), birkaç yıl boyunca Napolyon'un ordusunda subaydı. Fourier, 19. yüzyılın başında Napolyon'un saltanatı sırasında Institut d'Egypte'nin sekreteri olarak üç yıl görev yaptı ve daha sonra Fransa'daki Isère département'in başkanı oldu. Ancak hayatının odak noktası matematikti ve Fourier dönüşümü olmadan MR görüntülerini oluşturamazdık. Fourier, katı cisimler arasındaki ısı transferinin analizi için genel bir matematiksel dönüşüm yöntemi geliştirdi. Onun yöntemi, NMR verilerinin faz ve frekans sinyallerini hızlı bir şekilde işlemeyi ve görüntü rekonstrüksiyonu için bilgiyi verimli bir şekilde kullanmayı mümkün kılmıştır. Matematiksel yöntemi ilk olarak 1975'te Richard Ernst tarafından manyetik rezonans sinyal analizi ve görüntü rekonstrüksiyonu için kullanıldı ve o zamandan beri tüm modern MRG tarayıcılarında kullanıldı.

Nikola Tesla (1856–1943), çoğu alternatif akım makinesinin temeli olan dönen manyetik alanı keşfeden Sırp doğumlu bir mucit ve araştırmacıydı. 1884'te Amerika Birleşik Devletleri'ne göç etti ve ertesi yıl alternatif akım dinamları, transformatörleri ve motorları sisteminin patent haklarını George Westinghouse'a sattı. 1891'de radyo teknolojisinde yaygın olarak kullanılan bir indüksiyon bobini olan Tesla bobinini icat etti. Mayıs 1899'dan 1900'ün başlarına kadar kaldığı Colorado Springs'te Tesla, en önemli keşfi olarak gördüğü şeyi, karasal durağan dalgaları yaptı. Bu keşifle, Dünya'nın bir iletken olarak kullanılabilceğini ve belirli bir frekanstaki elektrik titreşimlerine bir diyapazon (ses çatalı) kadar duyarlı olacağını kanıtladı. Ayrıca 25 mil (40 kilometre) mesafeden, kablo kullanmadan 200 lambda yaktı ve 135 fit (41 metre) büyüklüğünde şimşek üretti. Bir keresinde Colorado laboratuvarında başka bir gezegenden sinyaller aldığından emindi, bu iddia bazı bilimsel dergilerde alay konusu oldu. Bir manyetik alanın birim gücü, Nikola Tesla'dan almıştır (1 Tesla = 1 Newton/Amper-metre). Dünyanın alanı $BE = 0,5 \times 10^{-4} T = 0,5 \text{ Gauss}$ (1 Gauss = $10^{-4} T$).

İrlandalı bir fizikçi olan Sir Joseph Larmor (1857–1942), hızlandırılmış bir elektron tarafından enerjinin yayılma hızını ilk hesaplayan ve spektrum çizgilerinin bir manyetik alan tarafından bölünmesini ilk açıklayan kişiydi. Belfast ve Cambridge'te

eğitim g6rdü ve 1880'den 1885'e kadar İrlanda Galway'de 6đretmenlik yaptı. Daha sonra Cambridge'e gitti ve 1903'te orada Lucasian Profes6rü oldu. Elektrik ve termodinamik 6zerine 6alıştı ve 1900'de "Aether ve Matter" adlı eserini yazdı. 1909'da ř6valye unvanını aldı. Larmor, 1911'den 1922'ye kadar Cambridge 6niversitesi temsilcisi olarak g6rev yaptı. Royal Society (Kraliyet Akademisi) ona 1915'te Kraliyet Madalyası ve 1921'de Copley Madalyası verdi. Ayrıca 1914'te Londra Matematik Derneği'nin De Morgan Madalyası ile 6d6llendirildi. NMR alanında en 6ok kendi adını taşıyan denklemler 6nl6d6r: Larmor Denklemi. N6kleer manyetik momentin (ω) devinim frekansının, manyetik alan kuvvetinin (B_0) ve jirromanyetik oranın (γ) 6arpımı ile doğru orantılı olduğunu belirtir:

$$\omega = \gamma B_0 \quad 2.2.$$

Larmor denklemi 6ekirdeğin enerjiiyi emeyeği frekans olduğu i6in 6nemlidir. Bu enerjinin emilimi, protonun hizalamasını değiştirmesine neden olur ve MRG'de 1-130 MHz arasında değişir.

2.4.2. NMR İlk D6nemler

Gerlach ve Stern: 1980'lerin ortalarına kadar kullanılan terim olan n6kleer manyetik rezonansın k6kleri, M6nih'te 6alışan Walter Gerlach'ın (1889–1979) ve Hamburg'da 6alışan Otto Stern'in (1888–1969) 6alışmalarına kadar s6r6lebilir. 1924'te, homojen olmayan bir manyetik alanda molek6ler işın sapması yoluyla g6m6ř atomlarının manyetik momentinin kuantum doğasını g6steren bir deneyin sonu6larını yayınladılar.

Isidor Rabi (1898–1988): New York'taki Columbia 6niversitesi Fizik B6l6m6'nde 6alışan Avusturyalı bilim adamının ilk 6alışmaları kristallerin manyetik 6zellikleri ile ilgiliydi. 1930'da atom 6ekirdeğinin manyetik 6zelliklerini incelemeye başladı ve Stern'in molek6ler işın y6ntemini, bu 6zellikleri b6y6k bir hassasiyetle 6l6ecek bir ara6 olarak geliştirdi. Aygıtı, bir manyetik alandaki atomik sistemlerin Larmor devinimiyle aynı frekanstaki sıradan elektromanyetik salınımların 6retimine dayanıyordu. Atomların ve molek6llerin tekil d6nme durumlarını saptamayı ve 6l6meyi ve 6ekirdeklerin manyetik momentlerini belirlemeyi başardı. Buluşları i6in 1944'te Nobel Fizik 6d6l6'ne layık g6r6ld6. CJ Gorter, terimi Rabi'ye atfederek 1942'de "N6kleer Manyetik Rezonans" terimini ortaya attı.

Bloch ve Purcell: 1946'da Amerika Birleşik Devletleri'ndeki iki bilim adamı, Stanford 6niversitesi'nde 6alışan Felix Bloch ve Harvard 6niversitesi'nden Edward

Purcell, birbirinden bağımsız olarak, periyodik sistemdeki belirli çekirdeklerin manyetik özelliklerine dayanan bir fizyokimyasal fenomen tanımladılar. Edward M. Purcell Illinois'de doğdu, Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nde çalıştı ve daha sonra Harvard Üniversitesi'ne katıldı. Felix Bloch 1905'te Zürih'te doğdu ve 1933'e kadar Leipzig Üniversitesi'nde ders verdi; daha sonra Amerika Birleşik Devletleri'ne göç etti ve 1939'da vatandaşlığa alındı. 1934'te Palo Alto'daki Stanford Üniversitesi'ne katıldı ve 1962'de Cenevre'deki CERN'in ilk direktörü oldu. 1983'te Zürih'te öldü.

Bloch ve Purcell, belirli çekirdeklerin bir manyetik alana yerleştirildiğinde elektromanyetik spektrumdaki enerjii emdiklerini ve çekirdekler orijinal durumlarına döndüğünde bu enerjii yeniden yaydıklarını buldular. Manyetik alanın gücü ve radyofrekans, Larmor ilişkisine göre birbiriyle eşleşti. Manyetik alana maruz kalan su ve parafin numunelerindeki dönüşlerin devinim sinyalini ölçtüler. 1952'de birlikte Nobel Fizik Ödülü'nü aldılar (Manyetik Rezonans Cihazları, 2011).

Erwin L. Hahn, bir depolama belleği oluşturmak için bir gradyan yaklaşımı kullanarak spin-eko yöntemiyle sıvılarda moleküler difüzyonu incelemek için bir yöntem geliştirdi.

2.4.3. 1940'tan 1970'e NMR Araştırmaları

Bu otuz yıl boyunca, NMR alanı, canlı hücrelerde, eksize edilmiş hayvan dokularında, tam kanda, plazmada, kırmızı kan hücrelerinde, kurbağa iskelet kası ve canlı insanda gevşeme sürelerinin ölçümü dâhil olmak üzere biyolojik olmayan ve biyolojik numunelerin birçok araştırmasını gördü. 1971 yılında Brooklyn, New York'ta Downstate Tıp Merkezi'nde çalışan Raymond Damadian, eksize edilen normal ve kanserli sıçan dokusunun T1 ve T2 gevşeme sürelerini ölçmüş ve tümör dokusunun normal dokuya göre daha uzun gevşeme sürelerine sahip olduğunu belirtmiştir. Damadian, kanseri tespit etmek için nihai teknolojiyi keşfettiğini düşündü ve 1972'de "Dokuda Kanser Tespiti için Cihaz ve Yöntem" için bir patent talebinde bulundu (Damadian R. United States Patent No: 3789832, 5 Şubat 1974. Dokudaki kanseri saptamak için cihaz ve yöntem. Mucit: Raymond V. Damadian). Patent fikri içeriyordu, ancak insan vücudunu taramak amacıyla NMR'yi kullanmak için bir yöntem veya teknik ile ilgili açıklama içermiyordu. Şubat 1973'te Abe ve meslektaşları, hedefe yönelik bir NMR tarayıcı için patent başvurusunda bulundular (Abe Zenuemon, Kunio Tanaka, Hotta Masao ve Imai Masashi: Patent Başvurusu. Nükleer manyetik rezonans uygulayarak içeriyle ilgili bilgi edinmek için

dışarıdan ölçüm yöntemi. Japon patent başvurusu 48-13508, 1973. Başvuru günü: 2 Şubat 1973). Bu tekniği 1974 yılında yayınlamışlardır. Damadian, iki yıl sonra, bir fare aracılığıyla taranan hacim öğelerinin görüntüsünü içeren “Alan Odaklı NMR (Fonar)” adlı bir yayında benzer bir teknik bildirdi.

2.4.4. NMR ile Kan Akışı Ölçümünün Kökenleri

1959’da, Berkeley’deki California Üniversitesi’nde çalışan Jay Singer, fare kuyruklarındaki kan akışını ölçmek için bir NMR yöntemi yayınladı. 1967’de Alexander Ganssen, insan vücudunda akan kanın NMR sinyalini ölçmek için tüm vücut NMR makinesi için bir patent başvurusunda bulundu. Makine, bir dizi küçük bobin kullanarak bir damarın farklı yerlerinde akan kanın NMR sinyalini ölçmek için tasarlanmıştır.

2.4.5. NMR Sinyalinden Görüntü Oluşumu

Şimdiye kadar yapılan tüm deneyler tek boyutluydu ve uzamsal bilgiden yoksundu. NMR sinyalinin numune içinde nereden geldiğini kimse tam olarak belirleyemedi. 1974’te Amerika Birleşik Devletleri’nde çalışan Paul C. Lauterbur ve İngiltere’de çalışan Peter Mansfield, birbirlerinin çalışmalarını bilmeden, NMR sinyallerinin uzamsal lokalizasyonu için manyetik alan gradyanlarının kullanımını tanımladılar. Onların keşifleri, MRG’nin temelini attı. Katkılarından dolayı Lauterbur ve Mansfield, 2003 Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü’nü birlikte aldılar.

Paul C. Lauterbur, 1929’da Sidney, Ohio’da doğdu. 1962’de Pittsburgh Üniversitesi’nden Kimya bölümünden doktora derecesi aldı ve 1969’dan 1985’e kadar Stony Brook’taki New York Üniversitesi’nde Kimya ve Radyoloji Profesörü oldu. Stony Brook’tayken, manyetik alan gradyanlarını üç uzaysal boyutta uygulama fikrine sahipti ve 2D NMR görüntüleri oluşturmak için bilgisayar destekli tomografi (CAT) taramalı geri projeksiyon yaklaşımını kullandı. Mart 1973’te Nature dergisinde ağır suya batırılmış suyla dolu iki adet 1 mm kılcal damarın ilk görüntülerini yayınladı. Makale, geniş bir okuyucu kitlesi tarafından ilgi çekmeyeceği başlangıçta reddedildi. Bunu, daha sonra, canlı bir hayvanın, bir deniztarağının resmi ve 1974’te bir farenin göğüs boşluğunun görüntüsü izledi. Lauterbur, görüntüleme yöntemini daha sonra (N)MR görüntüleme ile değiştirilen bir terim olan “zeugmatografi” olarak adlandırdı.

Peter Mansfield, 1933'te Londra, İngiltere'de doğdu. 1962 yılında doktora derecesini aldığı Londra'daki Queen Mary College'ta fizik okudu. 1994 yılında emekli olana kadar Nottingham Üniversitesi Fizik Bölümü'nde çalıştı. Mansfield, kristaller gibi katı periyodik nesnelere üzerinde çalıştı. 1973'te editöre yazdığı bir mektupta, o sırada doktora sonrası araştırmacı olan Mansfield ve Grannell, NMR deneylerinde uzamsal bilgi elde etmek için manyetik alan gradyanlarının kullanımını açıkladılar. Aynı yılın ilerleyen zamanlarında Polonya'nın Krakov kentinde düzenlenen bir Colloque Ampère konferansında, o ve Grannell, 1 mm'den daha iyi bir çözünürlüğe sahip tek boyutlu bir MR interferogram sundular. Her ne kadar bu bir MR görüntüsü olarak kabul edilemese de bir yıl sonra Garrovey ve Mansfield bir patent başvurusunda bulundular ve NMR ile görüntü oluşturma üzerine bir makale yayınladılar.

Richard Ernst, 1975'te, 2D görüntüleri yeniden oluşturmak için Fourier faz dönüşümünün ve frekans kodlamasının kullanımını tanımladı. Bu teknik, günümüzün MRG'sinin temelidir. Nisan 1974'te Paul Lauterbur, Raleigh, Kuzey Carolina'da bir konferansta bir konuşma yaptı. Richard Ernst bu konferansa katıldı ve Lauterbur'un geri projeksiyonu yerine zaman alanında (domain) anahtarlanmış manyetik alan gradyanlarının kullanılabilmesini fark etti. Bu, NMR sinyallerinden bir görüntüyü hızlı bir şekilde yeniden yapılandırmak için ilk kez pratik bir yöntemi açıklayan 1975'teki yayına yol açtı. Richard Ernst, Darbeli (Pulsed) Fourier Dönüşümü yönteminin NMR ve MRG alanındaki başarılarından dolayı 1991 Nobel Kimya Ödülü ile ödüllendirildi.

Bilgisayarlı tomografinin (BT) ilk aşamalarda MRG'ye katkısı kayda değerdir. Hounsfield, 1973'te, Lauterbur ve Mansfield'in iki boyutlu görüntüler üretmek için NMR sinyallerinin uzamsal yerini saptamasını tanıttığı yıl, X-Işını tabanlı BT'yi tanıttı. Bu tarih, bilimsel ve klinik toplulukların invazif olmayan kesitsel canlı organizma görüntülemeye olan ilgisini gösterdiği için MRG zaman çizelgesi için önemlidir. Bu iki görüntüleme tekniği, günümüze kadar hem rekabette olmuşlar hem de birbirlerini tamamlamışlardır. Allan Cormack ve Godfrey Hounsfield, 1979 yılında Bilgisayar Destekli Tomografinin geliştirilmesinden dolayı Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nü aldılar.

2.4.6. 1970'lerin Sonu: İlk MR Görüntüleri

1975'te Peter Mansfield ve 1977'de Andrew Maudsley, bir parmaktan bir kesit olan canlı organizma insan anatomisinin ilk görüntüsüne yol açan bir çizgi tarama tekniği

önerdiler. 1977'de Hinshaw, Bottomley ve Holland bir bilek görüntüsü elde etmeyi başardılar; ayrıca Damadian ve arkadaşları bir insan göğsünün enine kesit görüntüsünü oluşturdu. Bunu daha fazla insan göğüs ve karın görüntüsü izledi ve 1978'de İngiliz şirketi EMI'de çalışan Hugh Clow ve Ian R. Young, bir insan kafasından geçen ilk enine NMR görüntüsünü bildirdi.



Şekil 2.14. Aberdeen, İskoçya'da ilk prototip MR tarayıcı (Geva, 2006)

İki yıl sonra, William Moore ve meslektaşları, bir insan kafası aracılığıyla ilk koronal ve sagittal görüntüleri sundular. 1980 yılında Edelstein ve arkadaşları İskoçya'daki Aberdeen Üniversitesi'nden Ernst'in tekniğini kullanarak vücudun görüntülenmesini gösterdi. Bu teknikle yaklaşık beş dakikada tek bir görüntü elde edilebilir. 1986'ya gelindiğinde, görüntü kalitesinden çok fazla ödün vermeden görüntüleme süresi yaklaşık beş saniyeye düşürüldü.

2.4.7. 1980'lerden Günümüze: Klinik Uygulamalar

1980'lerin başında, hala NMR olarak adlandırılan bu yeni tekniğin klinik uygulamalarına yoğun bir ilgi görüldü. Erken klinik görüntüleme son derece zordu, zaman alıcıydı ve çoğu zaman hayal kırıklığı yarattı. Spin-eko görüntüleme, klinik MRG'nin ana unsuruydu ve esas olarak proton yoğunluğu farklılıklarına dayanıyordu. Daha sonra, spin eko dizileri, T1-ağırlıklandırmasındaki farklılıkları da içeriyordu. 1982-1983'te, birkaç grup uzman, ağır T2 ağırlıklı spin eko dizilerinin patolojiyi vurgulamada daha iyi olduğuna dikkat çekti.

2.4.8. Kardiyak MRG

Kardiyak MRG'nin ilk kez ne zaman yapıldığını kesin olarak belirlemek zordur. Göğüs de dâhil olmak üzere bazı erken MR görüntülerinde kalp ve büyük damarlar tanınabiliyordu, ancak bu araştırmalar kardiyovasküler sisteme yönelik değildi. 1980'de Goldman, Boston Massachusetts General Hospital'daki ve Harvard Medical School'daki meslektaşları, klinik kardiyak MR'nin geleceğini öngördüler. Tahminlerinin çoğu, izleyen çeyrek yüzyıl içinde gerçekleşti. 1981'de, İngiltere'deki Nottingham Üniversitesi'nden Hawkes ve meslektaşları, özellikle kalbin NMR görüntülemesine yönelik bir makale yayınladılar. $4 \times 4 \times 10$ mm piksel boyutlarında, 2×2 mm düzlem içi görüntü gösterimine enterpolasyonlu tek bir görüntünün alınması 150 saniye sürdü. Ortaya çıkan görüntüler, anatominin gösterimi için karşılık gelen anatomik kesitler ve çizgi çizimi gerektirdi, ancak araştırmacıları kardiyak MRG'nin klinik potansiyelini fark etme konusunda heyecanlandırmak için yeterli kalitedeydi. Makalelerinin girişinde yazarlar, kalp ve solunum hastalıklarının getirdiği sınırlamaları da göz önüne alarak iyonlaştırıcı radyasyonun tehlikelerinden kaçınma ve bilinen biyolojik hasarın olmaması açısından MRG'nin avantajlarına dikkat çekiyorlardı. İlk olarak 1979'da Berninger ve meslektaşları tarafından köpeklerde yapılan bir BT deneyinde tanımlanan bir teknik olan EKG tetikleme yöntemi kullanarak kalp hareketinden kaynaklanan görüntü bulanıklığının üstesinden gelme potansiyeline dikkat çektiler. Paul Lauterbur'un grubu köpekler üzerinde yaptıkları bir deneyde ilk olarak 1983'te EKG kapılı kardiyak MRG rapor ettiler. Bir yıl sonra, San Francisco'daki California Üniversitesi'nden (UCSF) Higgins ve meslektaşları, çalışma araştırmacıları olan 3 gönüllüde kapılı MR kullanarak kardiyak görüntüleme bildirdiler. Üç geçit sinyali yöntemini test ettiler: Çevresel darbe sinyalleri, Doppler akış sinyali ve EKG sinyali. EKG tetikleme yöntemi diğer ikisinden daha üstün olduğunu kanıtladı ve "iç kalp morfolojisinin keskin bir tanımını" sağladı.

Rob Hawkes sadece bir kalbin ilk görüntüsünü yapmakla kalmamış, aynı zamanda şu anda kardiyak MRG'nin ana unsuru olan kararlı durum serbest devinim (SSFP) görüntüleme dizisinin en eski versiyonları üzerinde de çalışmıştır. Hawkes, adına her yıl bir ISMRM ödülü verilen akıl hocası Bill Moore'un ardından, 1980'lerin başında Brigham ve Kadın Hastanesi ve Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne katıldı. Bill Moore, Harvard'daki squash kortunda Rob Hawkes ile squash oynarken öldü (Robert V. Mulkern, PhD: kişisel iletişim). SSFP, ilk ortaya çıkışından sonra diğer gradyan eko görüntüleme teknikleri ile karşılaştırıldığında daha düşük görüntü kalitesi nedeniyle

gözden düştü. 1990'ların sonlarında ve 2000'lerin başında, mıknatıslar daha iyi homojenliğe sahip olduğunda ve hızlı geçişli gradyan donanımındaki gelişmeler nedeniyle yankı ve tekrarlar süreleri düştüğünde güçlü bir şekilde geri döndü.

2.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme Çeşitleri

MRG tekniğı klinik alanlarda yoğun bir şekilde kullanılmaya başladıktan sonra vücudun farklı bölümlerinde daha kaliteli sonuçlar alınması için araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Özellikle beyin cerrahisi, nöroloji, genel cerrahi, üroloji, kalp cerrahisi gibi alanlarda özelleştirilmiş çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Başlıca klinik uygulamalardan nöroloji, MRG'deki teknolojik gelişmelerden belki de en çok yararlanan alandır. MRG'nin nörogörüntüleme alanındaki bu yadsınamaz etkisinden ötürü bu bölümde manyetik rezonans görüntüleme dâhilinde nörogörüntüleme çeşitlerine odaklanılmıştır (Floyd ve ark., 2003, Kuperman, 2000, Yüksel, 2019, Filippi, 2009, Liu ve ark., 2015).

Özellikle son 20 yılda, bilgisayar teknolojisindeki gelişmeler sayesinde nörogörüntüleme büyük bir sıçrama yaptı ve hasta ve sağılıklı kontrollerin sınıflandırılması yoluyla beynin mekanizmalarının anlaşılması ve bozulmanın nedeninin belirlenmesi yeteneğini geliştirdi. Ayrıca, nörogörüntüleme teknikleri, potansiyel nörobiyolojik belirteçleri belirlemek ve çeşitli hastalıkların ilerlemesini önlemek için tahminler oluşturmak için paha biçilmez bir olanak sundu.

Manyetik rezonans görüntüleme, yukarıda bahsedildiğı üzere, doku özelliklerini ve beyindeki uzamsal konumlarını ölçmek için darbeli radyofrekans sinyallerinin ve değışen manyetik alanların ustaca tasarlanmış kombinasyonlarını kullanır. Radyofrekans sinyallerindeki enerji, çeşitli beyin dokularını oluşturan atom ve moleküllerdeki çekirdekler tarafından emilir. Bu dokular daha sonra emilen enerjiyi ikinci bir radyofrekans sinyali olarak yayarlar, ancak bu sinyaller yayan dokuların moleküler ve kimyasal imzaları ile damgalanmıştır. Bu doku özellikleri sayısal olarak kodlandığından ve bir görüntü biçiminde gösterildiğinden, MRG'nin sıklıkla "sadece bir resim" ürettiğı kabul edilir. Aslında MRG'yi, radyofrekans sinyalinin kimyasal çekirdeklerle yakın etkileşimi, beyin dokusunun invazif olmayan bir araştırması olarak tanımlamak daha doğrudur. Bu derinlemesine araştırmanın beyin hakkında sağıladığı spesifik bilgi, dokuyu sorgulamak için kullanılan nabız dizilerine veya radyofrekans sinyallerinin ve değışen manyetik alanların spesifik kombinasyonlarına bağılıdır. Anatomik MRG'de kullanılan bazı nabız sekansları, beyindeki gri madde, beyaz madde ve beyin omurilik sıvısının

anatomik organizasyonu hakkında bilgi sağlar. Fonksiyonel MRG'de (fMRG) kullanılan diğer sekanslar, dokudaki zamanla değişen deoksihemoglobin seviyeleri hakkında bilgi sağlar ve bu daha sonra davranışsal bir görevin performansına yanıt olarak nöral aktiviteyle değişen dokuları tanımlamak için kullanılabilir. Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) kullanılan diğer sekanslar ise, büyük ölçüde beyaz ve gri maddede değişen hücre zarları, organeller ve miyelin konsantrasyonları tarafından belirlenen, beyindeki suyun difüzyonu üzerindeki kısıtlamalar hakkında bilgi sağlar. Son olarak, manyetik rezonans spektroskopisinde kullanılan sekanslar, beyindeki belirli moleküllerin konsantrasyonları hakkında bilgi sağlar. MRS, beyindeki nöronların yoğunluğunu ve canlılığını indekslediği ve nöronlar ile glia (Lebon ve ark., 2002) arasındaki sinyalleşmeye katkıda bulunduğu düşünülen bir metabolit olan N-asetil aspartat (NAA) da dâhil olmak üzere beyindeki belirli moleküllerin konsantrasyonları hakkında bilgi sağlar (Arnold ve ark., 2001, Baslow, 2003, Edden ve ark., 2007).

Genel olarak nörogörüntüleme, elektroensefalografi (EEG), manyetoensefalografi (MEG), fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyonu dâhil olmak üzere nöral mekanizmalarla ilgili yapısal ve işlevsel veriler sağlayan çok sayıda yöntem, teknoloji ve invazif olmayan teknikler (modaliteler) için bir şemsiye terimdir. Bu yöntemler, fonksiyonel bilgiler (ör. nöral aktivite ve bilişsel işlevler) sağlayan tomografi (PET) ve yakın kızılötesi spektroskopi (NIRS), yapısal bilgi sağlayan bilgisayarlı tomografi (BT), yapısal MRG (sMRG) ve difüzyon tensör görüntüleme /anatomik bilgi (örneğin, gri madde ve beyaz madde yolları) gibi yöntemleri içerir. Bu tekniklerin her birinin çözünürlük, güvenlik, kullanılabilirlik ve erişilebilirlik ile ilgili avantajları ve dezavantajları vardır. Örneğin, EEG yüksek zamansal, ancak düşük uzamsal çözünürlüğe sahipken, fMRG yüksek uzamsal, ancak düşük zamansal çözünürlüğe sahiptir. Ayrıca nörogörüntüleme teknikleri ile birlikte transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) gibi uyarı verme gibi ek teknikler de kullanılmaktadır (Liu ve ark., 2015).

İnsan beyninin tam olarak kavranması için süregelen araştırmalarda en sık olarak kullanılan 2 yöntem fMRG ve fMRG in bir çeşidi Dinlenme Hali Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (rs-fMRG) teknikleridir.

2.5.1. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG)

MRG, 1990'lardaki gelişiminden bu yana bilişsel sinirbilimde baskın görüntüleme tekniği haline geldi. MRG, sadece serebral korteksin yapısını haritalamak için değil, aynı zamanda insan beyninin duyuşsal ve bilişsel uyarı üzerine işleyişini aydınlatmak için kullanılan çok yönlü bir tekniktir (<http://www.umram.bilkent.edu.tr/~ergin/mycv/mypubs/Algin2015.pdf>).

Tarihsel olarak, beynin anatomisi ilk olarak, beynin sitomimarisinin haritalanmasına izin veren ölüm sonrası çalışmalarla ortaya çıkarıldı. Bu tür çalışmaların kapsamı, beyin organizasyonunun tanımıyla sınırlıydı ve farklı anatomik yapıların işlevleri hakkında herhangi bir fikir vermedi. Bunun yerine, işlevsel beyne ilk bakışlar, nadir görülen nöral yaralanma vakaları tarafından getirildi (Filippi, 2009).

Kemirgenler ve insan olmayan primatlar üzerinde yapılan çalışmalar, temel beyin fonksiyonlarının anlaşılmasına katkıda bulunmuştur, ancak hayvan modellerinden insanlardaki daha karmaşık davranışlara yönelik çıkarım sınırlıdır. Sonuç olarak, farklı beyin bölgelerinin işlevi hakkındaki bilgilerimizin çoğu, ortaya çıkmasını EEG ve MRG gibi invazif olmayan tekniklerin yanı sıra hastalarda ara sıra yapılan lezyon çalışmalarına borçludur (Liu ve ark., 2015).

Fonksiyonel MR görüntüleme alanı, Belliveau ve arkadaşlarının beyindeki görevle ilgili MR görüntüleme sinyal değişikliklerini gösteren ilk yayınından bu yana çarpıcı bir şekilde büyümüştür. BOLD kontrast etkisi 1990 yılında Ogawa ve diğerleri tarafından tanımlanmıştır; BOLD kontrastı daha sonra 1992'de iki araştırma grubu tarafından beynin fonksiyonel MR görüntülemesi için kullanıldı. BOLD fonksiyonel MR görüntüleme şimdi sinirbilim araştırmaları için yaygın olarak kullanılmaktadır ve beyin tümörleri için cerrahi planlamanın önemli bir bileşenidir (Filippi, 2009).

MR'nin difüzyon adı verilen bir süreç olan moleküllerin brownian hareketini ölçmek için güçlü bir araç olduğu uzun zamandır bilinmektedir. 1990'da Moseley ve arkadaşları, difüzyon MR görüntülemenin, akut serebral enfarktüs, geleneksel MR görüntüleme teknikleri veya BT ile görülmeden önce tasvir etme kabiliyetini ilk kez fark ettiler. Şüpheli inmenin değerlendirilmesinde rutin kullanıma ek olarak, difüzyon-tensör görüntüleme ve difüzyon traktografisi gibi difüzyon görüntüleme teknikleri, normal ve patolojik beyin yapısı ve bağlantı araştırmaları için anahtar araçlardır. Ek olarak, perfüzyon görüntüleme (yani, doku seviyesinde kan akışı iletiminin ölçümü), bir paramanyetik kontrast maddesinin ilk geçişi sırasında görüntüleme ile veya arteriyel spin

etiketleme işlemi ile bir “sanal” kontrast maddesinin uygulanmasıyla ölçülebilir. Difüzyon görüntüleme ile birlikte perfüzyon görüntüleme, şüpheli inme, tümörler ve diğer bozuklukların kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlar (Loued-Khenissi ve ark., 2019).

Son yıllarda, fMRG'nin kullanımı, karar verme ve sosyal etkileşimlerin incelenmesine kadar genişletildi. fMRG'nin, bu araştırma alanlarındaki davranışsal bulguları destekleyen sinirsel kanıtlar sağlayarak, yönetim ve örgütsel psikoloji gibi örgütsel bilimlere bilgilendirmeye katkıda bulunacağı konusunda büyük umut vardır. Özellikle, sosyal davranışla uğraşan belirli beyin bölgelerinin işlevsel rolünün araştırılmasının, çatışma çözümü, işyerinde davranış, liderlik ve güç ilişkileri soruları ve karar verme sürecinin altında yatan güdüler gibi temalara ışık tutması bekleniyor (Filippi, 2009).

Çok sayıda fMRG uygulamasına rağmen, bazı içsel kısıtlamalar bu beyin görüntüleme yönteminin kullanımını potansiyel olarak sınırlayabilir. fMRG'deki bir zorluk, verileri yorumlarken tersine çıkarım sorunudur. Diğer bir zorluk, düşük sinyal-gürültü oranından kaynaklanmaktadır (Signal-to-Noise Ratio (SNR); görevle ilgili etkiler, genel sinyalin yalnızca küçük bir bölümünü, %0,5 ile %5 aralığında bir değeri temsil eder). Düşük SNR, veri toplama sürecinin bir sonucudur ve yalnızca artefaktları azaltarak, toplama parametrelerini ayarlayarak ve sinyali önceden işleyerek marjinal olarak geliştirilebilir. Bununla birlikte, dikkatle tasarlanmış deneyler, ilgilenilen değişkenlerle ilgili sinirsel aktiviteyi izole etmeye yardımcı olabilir. Ayrıca, elde etme tekniklerindeki teknolojik gelişmeler, hem görüntülerin anatomik özgüllüğünü geliştirmeye, böylece SNR'yi artırmaya hem de bir fenomenin işlevsel özgünlüğünde bir artışa izin vererek yöntemin temporal çözünürlüğünü artırmaya yardımcı olabilir (Loued-Khenissi ve ark., 2019).

Verilerin analizi aynı zamanda kitlesel tek değişkenli yaklaşımdan kaynaklanan istatistiksel zorlukların sayısı ile de sınırlıdır. Bu sınırlamaların üstesinden gelmek için, verilerin keşifsel analizine dayanan alternatif istatistiksel yöntemler önem kazanmıştır. Bu veriye dayalı analizler, bölgesel aktiviteyi işlevsel ağlarla (örneğin, dinlenme durumu ağları) ilişkilendirerek veya çok değişkenli bir yaklaşım benimseyerek (örneğin çok değişkenli model analizinde olduğu gibi) geleneksel fMRG analizinin kapsamını genişletir (Liu ve ark., 2015).

fMRG uygulaması yüksek maliyeti ve teknik karmaşıklığı açısından bir kısıtlama yaratmaktadır. Bunun da ötesinde, MRG tekniğini uygulayabilmek kapalı bir alanda,

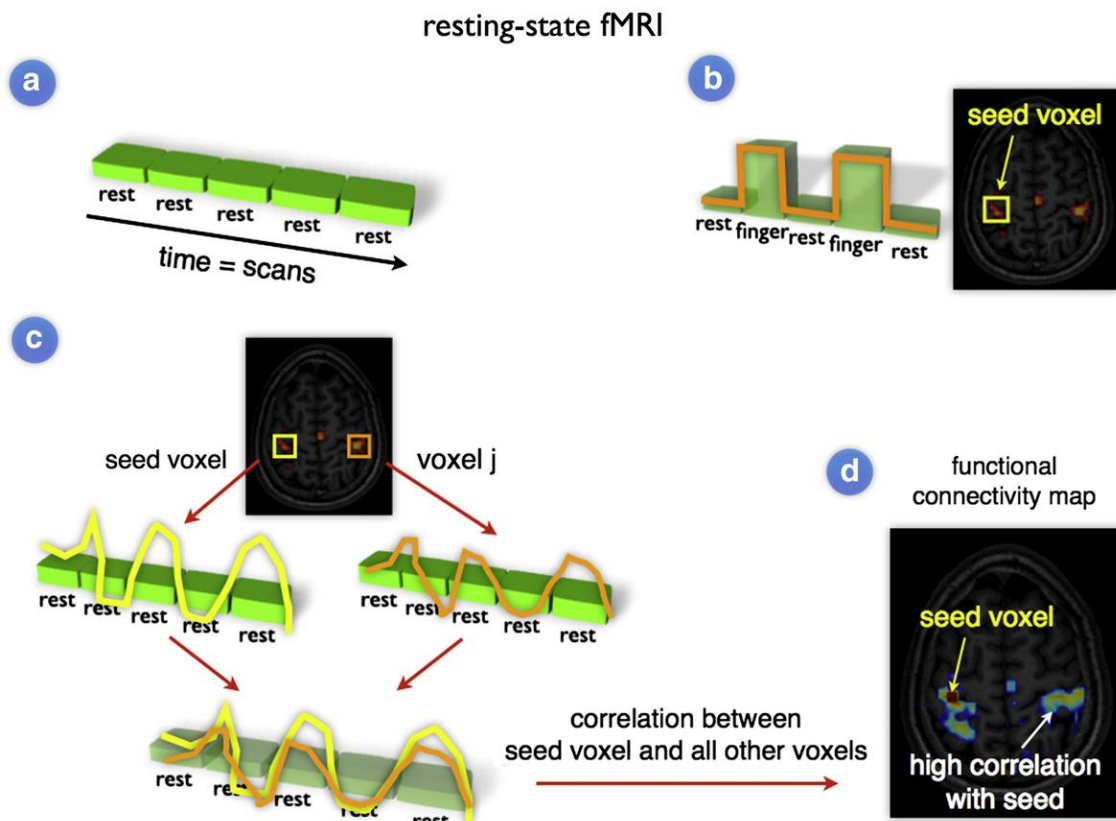
kendine özel bir deneysel tasarımla gerçekleştiği için işyerindeki insanın davranışlarının ne kadar doğru ölçülebildiğini paradigmasını ne çıkarmaktadır (Filippi, 2009).

fMRG'nin bazı sınırlamalarının üstesinden gelmek için çok yöntemli bir yaklaşım uygulanabilir. Bu amaçla, fMRG'yi EEG ve transkraniyal manyetik stimülasyon gibi diğer yöntemlerle birleştiren çalışmalar daha sık hale gelmiştir. fMRG, sınırlamalara tabi olsa da, klinik deneylerden pazarlama araştırmalarına kadar uzanan yaygın uygulamalarla şitli alanlarda heyecan verici bir gelişim seyri izlemektedir (Liu ve ark., 2015).

2.5.2. Dinlenme Hali Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (rs-fMRG)

Beynimiz, işlevsel ve yapısal olarak birbirine bağlı bölgelerden oluşan karmaşık bir ağdır. Beyin bölgeleri arasındaki işlevsel iletişimin, beynin farklı bölgeleri arasında sürekli bilgi entegrasyonu üzerinde gelişen karmaşık bilişsel süreçlerde önemli bir rol oynaması muhtemeldir. Bu, insan beynindeki işlevsel bağlantının incelenmesini çok önemli kılıyor ve insan beyninin temel organizasyonunda yeni önemli kavrayışlar sağlıyor. İşlevsel bağlantı, uzaysal olarak uzak nörofizyolojik olaylar arasındaki temporal bağımlılık olarak tanımlanır. Fonksiyonel nöro görüntüleme bağlamında, fonksiyonel bağlantının, anatomik olarak ayrılmış beyin bölgelerinin nöronal aktivasyon paternleri arasındaki ilişkiyi tanımlaması ve bölgeler arasındaki fonksiyonel iletişim seviyesini yansıtması önerilmektedir. İlginç bir Şekilde, fMRG'nin icadından yaklaşık 15 yıl sonra, çalışmalar, dinlenme sırasında kaydedilen anlık fonksiyonel MRG zaman serilerinin birlikte aktivasyon seviyesi olarak beyin bölgeleri arasındaki fonksiyonel bağlantının llmesi olasılığını incelemeye başladı. Bu dinlenme hali deneyleri sırasında, gönüllülere rahatlamaları ve özellikle bir Şey düşünmemeleri talimatı verilirken, deney süresince anlık beyin aktivitelerinin seviyeleri llmştr (van den Heuvel ve Hulshoff Pol, 2010). Şekil 3.1.'de, rs-fMRG ile ilgili bir görsel bulunmaktadır. Dinlenme halindeki fMRG çalışmaları, beyin bölgelerinin anlık aktivasyon paternleri arasındaki korelasyonu ölçmeye odaklanmıştır. Dinlenme halindeki bir deneyde, denekler tarayıcıya yerleştirilir, gözlerini kapatmaları ve uykuya dalmadan özellikle hiçbir Şey düşünmemeleri istenir. Geleneksel görevle ilgili fMRG'ye benzer Şekilde, BOLD fMRG sinyali deney boyunca llr (panel a). Geleneksel göreve bağlı fMRG, ilgilenilen tohum(seed) bölgesini seçmek için kullanılabilir (panel b). Seçilen tohum voksel i ile ikinci bir beyin bölgesi j (rneğin kontralateral motor korteksteki bir bölge) arasındaki fonksiyonel bağlantı seviyesini incelemek için, tohum vokselin dinlenme hali zaman serisi, dinlenme hali j

bölgesi zaman serisi ile ilişkilidir (panel c). Voksel i ve voksel j'nin zaman serileri arasındaki yüksek korelasyon, bu bölgeler arasındaki yüksek düzeyde işlevsel bağlantıyı yansıtmaktadır. Ayrıca, seçilen tohum bölgesinin tüm işlevsel bağlantılarını haritalamak için, tohum voksel i'nin zaman serisi, beyindeki tüm diğer voksellerin zaman serileri ile ilişkilendirilebilir, bu da bölgeleri yansıtan fonksiyonel bir bağlantı haritası ile sonuçlanır ve seçilen çekirdek bölge ile yüksek düzeyde işlevsel bağlantı gösterir (panel d) (van den Heuvel ve Hulshoff Pol, 2010).



Şekil 2.15. Dinlenme halindeki fMRG (van den Heuvel ve Hulshoff Pol, 2010).

Biswal ve meslektaşları, dinlenme sırasında birincil motor ağının sol ve sağ hemisferik bölgelerinin sessiz olmadığını, ancak fMRG BOLD zaman serileri arasında yüksek bir korelasyon gösterdiğini gösteren ilk kişilerdi. Dinlenme sırasında bu bölgeler arasında süregelen bilgi işlemeyi ve devam eden işlevsel bağlantıyı önerisinde bulundular. Çalışmalarında, motor ağındaki bir vokselin dinlenme hali zaman serileri, diğer tüm beyin voksellerinin dinlenme hali zaman serileriyle ilişkilendirildi ve bu bölgelerin anlık nöronal aktivasyon modelleri arasında yüksek bir korelasyon ortaya çıktı. Birkaç çalışma, sol ve sağ hemisferik motor korteks arasında ve aynı zamanda birincil görsel ağ, işitsel ağ ve yüksek dereceli bilişsel ağlar gibi bilinen diğer işlevsel ağların

bölgeleri arasında yüksek düzeyde işlevsel bağlantı olduğunu gösteren bu öncü sonuçları çoğaltmıştır. Bu çalışmalar, dinlenme sırasında beyin ağının boşta olmadığını, bunun yerine birden fazla beyin bölgesi arasında yüksek oranda bağıntılı olan büyük miktarda anlık aktivite gösterdiğini göstermektedir. Özetlemek gerekirse, dinlenme hali fMRG deneyleri, fMRG zaman serilerinin ilişkili dinamiklerinin seviyesini ölçerek beyin bölgeleri arasındaki fonksiyonel iletişim kanallarını haritalamaya odaklanır (van den Heuvel ve Hulshoff Pol, 2010).

2.5.3. Çok Modlu Nörogörüntüleme

Her modalite (MRG, fMRG, rs-fMRG, DTG, MRS vb.), beyin yapıları ve/veya aktivitesi hakkında farklı ve değerli bilgiler sağlasa da araştırmacılar, beyin dinamiklerini daha ayrıntılı olarak anlamak için ve her bir modalitenin sınırlamalarını telafi etmek için multimodal nörogörüntüleme (MN) olarak adlandırılan birden fazla tekniği birleştirmeye başladılar (Sezgin ve Uçar, 2015).

Tekil olarak, bu araştırma biçimlerinin veya MRG modalitelerinin her biri beyin yapısal veya işlevsel organizasyonunun bir yönünü görüntülemek ve anlamak için benzersiz bir bilgi kanalı sağlar. Bununla birlikte, kombinasyon halinde kullanıldığında bu modaliteler, doku organizasyonu hakkında toplamlarından daha fazla olan tamamlayıcı ve karşılıklı olarak bilgilendirici veriler sağlarlar (Filippi, 2009). İlave olarak, kombinasyon halinde kullanımları, bu yöntemlerle gözlenen mekanizmaların nedenselliğini anlamamıza yardımcı olabilir.

Örneğin, bu yöntemlerin birlikte kullanımı, fMRG ile tespit edilen fonksiyonel aktivasyondaki artış veya azalmaların, o bölgedeki kortikal gri maddenin altta yatan hacmindeki artış veya azalmalarla ilişkili olup olmadığını ve dolayısıyla anormal aktivasyonun altta yatan bir anatomik anormalliğin bir sonucu mu yoksa bunun bir telafisi mi olduğunu belirlemeye yardımcı olabilir. Alternatif olarak DTG, iki farklı beyin bölgesindeki anatomik veya fonksiyonel rahatsızlıkların, bu iki bölge arasındaki anatomik bağlantıdaki altta yatan rahatsızlıklarla ilişkili olup olmadığını ve bunlardan kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemeye yardımcı olabilir. MRS, hacim veya aktivasyondaki bölgesel farklılıkların o bölgedeki nöronların sağlığı veya sayısındaki bozukluklarla ilişkili olup olmadığını belirlemeye yardımcı olabilir. Bu nedenle, çoklu, bilgilendirici görüntüleme yöntemlerinin birleştirilmesi, davranışın nöral temeli hakkında bize herhangi bir tek görüntüleme yönteminin tek başına verebileceğinden çok daha

fazlasını söyleyebilir. Ayrıca, çok yöntemli görüntüleme, hastalık durumlarının nörobiyolojik belirleyicilerinin incelenmesine yardımcı olabilir. Örneğin, bir yöntemden elde edilen bulgular, başka bir yöntemden elde edilen bulguların yorumlanmasını kısıtlamaya yardımcı olabilir ve böylece bu bulgu ve yorumların nörobiyolojik geçerliliğini geliştirebilir (Filippi, 2009).

MRG, vücudun iç yapılarının ayrıntılı görüntülerini üretmek için manyetik alan ve radyo dalgaları kullanan, invazif olmayan bir teşhis aracıdır. Teknoloji 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır ve çeşitli hastalık ve durumların tanı ve tedavisi için modern tıpta temel bir araç haline gelmiştir.

Manyetik Rezonans Görüntülemenin tarihi, bilim adamlarının nükleer manyetik rezonans ilkelerini ilk keşfettikleri 1900'lerin başlarına kadar uzanır. MRG'nin bir teşhis aracı olarak gelişimi 1970'lerde, ilk insan MRG taramasının 1977'de yapılmasıyla başlamıştır. 1980'lerde MRG teknolojisi, daha hızlı tarama süreleri ve iyileştirilmiş görüntü kalitesi sağlayan yeni yazılım ve donanımların geliştirilmesiyle gelişmeye devam etmiştir. MRG uyumlu kalp pillerinin ve diğer tıbbi cihazların piyasaya sürülmesi de teknolojiyi hastalar için daha yaygın hale getirmiştir. 1990'larda MRG teknolojisi, yeni nabız dizilerinin tanıtılması ve beyin aktivitesinin incelenmesine izin veren fonksiyonel MRG'nin geliştirilmesiyle ilerlemeye devam etmiştir. Yüksek alanlı MRG tarayıcılarının geliştirilmesi, görüntülerin çözünürlüğünde iyileştirmiştir ve daha küçük lezyonların ve anormalliklerin saptanmasına izin vermiştir. 2000'li yılların başında, beyin ve diğer organ tümörlerinin tespitini ve teşhisini geliştiren DAG ve Perfüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (PAG) gibi yeni tekniklerin kullanıma sunulmasıyla MRG teknolojisi gelişmeye devam etmiştir.

Günümüzde MRG teknolojisi, tıbbi görüntülemede altın standart olarak kabul edilmekte ve kanser, kalp hastalığı ve Alzheimer gibi nörolojik bozukluklar da dâhil olmak üzere çok çeşitli durumların tanı ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Gelecekte, MRG teknolojisinin daha hızlı tarama süreleri, daha yüksek çözünürlüklü görüntüler, artan erişilebilirlik ve yapay zekâ ile makine öğrenmesinin birleştirilmesi gibi ilerlemelerle gelişmeye devam etmesi bekleniyor. Minimal invazif prosedürlere rehberlik etmek ve hatta hastalığın ilerlemesini izlemek için invazif olmayan bir yol sağlamak gibi diğer tıbbi uygulamalar için MRG teknolojisinin kullanımına ilişkin devam eden araştırmalar da vardır.

Tüm bunlar göze alındığında manyetik rezonans görüntülemenin genellikle 20. yüzyıldaki en önemli tıbbi gelişmelerden biri (Fuchs ve Sox., 2001) olarak anılması

anlaşılmakta ve etkisi 21. yzyılda artmaya devam edip, değerine değer katacağı gözlemlenmektedir.



3. MAKİNE ÖĞRENMESİNE GİRİŞ

Öğrenme, nesilden nesle yayılan kişisel deneyim ve bilgiler vasıtasıyla gerçekleşmektedir. İnsan zekâsının da temelini oluşturmaktadır. Belli dönemlerdeki deneysel kanıtları açıklamak için geliştirilen modeller ise değişkenler hakkındaki kişisel deneyimler ve verilerden elde edilen bilgiler ile elde edilmektedir. Modeller, öğrenme olgusunu veriler aracılığı ile gerçekleştirmektedir. Verinin büyümesi, insanlar tarafından mevcut sistemler ile analiz edilemeyecek kadar boyutunun artması ya da onu işlemek ve depolamak için satın almak zorunda kaldığınız donanım miktarının çoğalması, “Makine Öğrenmesi” yönteminin doğmasına sebebiyet vermiştir. Makine Öğrenmesi; veriden öğrenilen modellerin tasarlanması, analiz edilmesi ve tahmin için etkili algoritmaların geliştirilmesi ile ilgilenmektedir. Bir başka deyişle, insan beyninin nasıl öğrendiği ve tahmin yaptığı esas alınarak benzer bir şekilde öğrenme yönteminin bir makine ya da bilgisayar için de geliştirilebileceğini önermektedir. Son yıllarda oldukça popülerlik kazanan Makine Öğrenmesi, istatistik ve istatistiksel öğrenme, örüntü tanıma, sinyal ve görüntü işleme, bilgisayar bilimi, veri madenciliği, yapay görme, biyoinformatik, endüstri, otomasyon ve bilgisayar destekli tıbbi tanı gibi birçok disiplin tarafından ortak kullanılmaktadır. Dolayısıyla, bu alanda geliştirilen model ve algoritmalar birçok disiplin için önem arz etmektedir.

Makine öğrenmesi yaklaşımı yeni olarak düşünülse de kökenleri İkinci Dünya Savaşına, 1950'lere uzanır. 1950'de Alan Turing, Turing Testini bilgisayarın bir insanı geçip geçmeyeceğini görmek için tasarladı. Reading Üniversitesi'nde Eugene adında bir chatbot, Turing testini geçti. Böylece öğrenme kabiliyetine sahip ilk sinir ağı 1950 yıllarında inşa edilmiş oldu.

Yapay zekâ alanında temel bir yön olan makine öğrenmesi, bilgisayarları açık programlama olmaksızın bilgileri anlama ve performanslarını geliştirme yeteneği ile dikkat çekmektedir. Bu paradigma, verilere dayalı olarak parametreleri yineleyici olarak ayarlayan algoritmalar üzerine dayanmaktadır, bu da sistemlere örüntüleri tanımlamalarını ve bilinçli kararlar almalarını sağlar. Makine öğrenmesi alanında denetimli öğrenme (etiketli veri kullanımı), denetimsiz öğrenme (etiketsiz veride örüntülerin ortaya çıkarılması) ve pekiştirmeli öğrenme (geri bildirimle deneme yanılma öğrenmesi) gibi çeşitli teknikler, sistemlerin bilişsel yeteneklerine katkıda bulunur (Alpaydin, 2020).

Makine öğrenmesinin önemli anlamı, büyük veri kümelerini etkili bir şekilde işleme, karmaşık örüntüleri ortaya çıkarma ve çeşitli alanlarda ilerlemeleri tetikleme yeteneğinde yatmaktadır (Mitchell, 1997). Öğrenme sürecinin otomasyonu, makinelerin karmaşık örüntüleri ve eğilimleri çözme konusunda insan kapasitesini aşmasını sağlar. Bu dönüştürücü yetenek, sağlık ve finansın görüntü ve konuşma tanıma alanlarına kadar çeşitli sektörlerde çığır açan uygulamalarda ortaya çıkmıştır. Makine öğrenmesi, daha etkili karar alma, hizmet ve ürünlerde kişiselleştirme ve yenilikçi teknolojilerin geliştirilmesine katkı sağlar. Makine öğrenmesi, becerikli karar alma ve kişiselleştirmeyi teşvik ederek dijital çağda karmaşık zorluklarla baş etme ve ilerlemeyi yönlendirme konusunda vazgeçilmez bir güç haline gelmiştir. Veri odaklı görüşlere olan bağımlılığımız arttıkça, makine öğrenmesi çeşitli alanlarda karmaşık zorluklara karşı başa çıkmak ve ilerlemeyi sürdürmek için giderek daha önemli hale gelmektedir (Alpaydin, 2020).

Makine öğrenmesi paradigmaları, yapay zekâ alanındaki geniş metodolojik çeşitliliği kapsar ve sistemlere veri analizi yoluyla özerk olarak öğrenme ve performanslarını geliştirme kapasitesi sağlar (Alpaydin, 2020). Bu kapsamlı genel bakış, üç temel paradigmaya dalar: denetimli öğrenme, denetimsiz öğrenme, pekiştirmeli öğrenme ve hibrit yaklaşımların her biri benzersiz prensipler ve uygulamalarla ayrılır.

3.1. Denetimli Öğrenme

Denetimli öğrenme, etiketli veri setleri kullanımına dayalı olarak makine öğrenmesi alanındaki temel bir direk olarak durmaktadır. Bu paradigma, modeli giriş-çıkış çiftleri ile besleyerek ona girişler ile ilgili çıkış etiketleri arasındaki eşleştirmeyi öğrenme yeteneğine sahiptir. Denetimli öğrenmenin özü, algoritmanın eğitimi sırasında tahmin edilen çıkışlar ile gerçek etiketler arasındaki farkı en aza indirmek için algoritmik parametrelerin yineleyici olarak ayarlanmasında yatar. Denetimli öğrenme algoritmalarının temel iki kategorisi regresyon, sürekli çıkış değerlerini tahmin eder; sınıflandırma ise kesikli çıkış etiketlerini tahmin etme ile ilgilidir (Alpaydin, 2020).

K-En Yakın Komşu (KNN), doğrusal regresyon ve destek vektör regresyonu gibi regresyon algoritmaları, sürekli değerlerin tahmin edilmesinin kritik olduğu senaryolarda kullanılır. Örneğin finansta, bu algoritmalar, tarihsel piyasa verilerine dayanarak hisse senedi fiyatlarını tahmin etmek için kullanılır (Alkhatib ve ark., 2013). Diğer yandan sınıflandırma algoritmaları, logistic regresyon, karar ağaçları, destek vektör makineleri,

sinir ağırları ve KNN gibi, görüntü tanıma (Wang ve ark., 2020), doğal dil işleme (Hassan ve ark., 2020) ve öngörü modelleme (Kaur ve ark., 2015) gibi görevlerde etkilidir. KNN özellikle, çoğunluk sınıfına veya k-en yakın komşularının ortalama değerine dayanarak değer tahmin eder, bu da onu hem sınıflandırma hem de regresyon görevlerinde çok yönlü bir algoritma yapar.

Denetimli öğrenmenin gerçek dünya uygulamaları çeşitli ve etkileyicidir (Sarker, 2021). Görüntü tanıma alanında denetimli öğrenme algoritmaları, fotoğraflardaki nesnelere veya hayvanları sınıflandırabilir. Ses tanıma teknolojileri, ses asistanları ve transkripsiyon hizmetlerinde yaygındır ve konuşulan dili metne çevirmek için denetimli öğrenmeyi kullanır. Finanstaki kestirimsel analiz, denetimli öğrenmenin gücünden yararlanarak hisse senedi fiyatlarını tahmin etmek için kullanılır, yatırım kararı vermeye yardımcı olur. Tıbbi teşhis, algoritmaların hasta verilerini analiz ederek hastalık olasılığını tahmin ettiği denetimli öğrenmeden önemli ölçüde fayda sağlar, bu da tıbbi görüntülerde kanserli tümörleri tanımlamayı içerir. Doğal Dil İşleme (NLP) uygulamaları, duygu analizi ve dil çevirisi gibi, insan gibi metni anlamak ve üretmek için denetimli öğrenmeyi kullanır. Ayrıca, denetimli öğrenme finans endüstrisinde sahtekarlık tespitinde önemli bir rol oynar, algoritmalar sahtekarlık davranışlarını gösteren örüntüleri öğrenir (Sarker, 2021).

Etkin olmasına rağmen, denetimli öğrenme çeşitli zorluklarla karşı karşıya kalabilir. Etiketli eğitim verilerinin kalitesi ve temsilciliği, yaklaşımın etkinliğini önemli ölçüde etkiler. Aşırı uyum (overfitting) ve uyumsuzluk (underfitting) arasında bir denge kurmak, modelin gürültüyü, sırasıyla, sıkıca sığdırma veya aşırı basitleştirme, önemlidir. Ayrıca, karmaşık modellerin, özellikle derin sinir ağlarının yorumlanabilirliği, karar süreçlerini anlamamanın zorluklarını sunar (Sarker, 2021).

Sonuç olarak, denetimli öğrenme güçlü ve çok yönlü bir araç olarak ortaya çıkar, çeşitli alanlarda önemli bir rol oynayarak akıllı sistemlerin gelişimine katkıda bulunur.

3.2. Denetimsiz Öğrenme

Makine öğrenmesinin geniş alanında, denetimsiz öğrenme, etiketlenmemiş veri setlerindeki gizli örüntüleri ve yapıları ortaya çıkarma yeteneği ile ayırt edilen temel bir paradigma olarak durmaktadır. Denetimli öğrenmenin aksine, bu yaklaşım önceden tanımlanmış çıkış etiketlerinin rehberliği olmadan çalışır, algoritmaların veri içindeki doğal ilişkileri otonom olarak keşfetmelerine izin verir. Denetimsiz öğrenme çeşitli

teknikleri içerir ve kümeleme, anormallik tespiti ve boyut azaltma bunların öne çıkan örnekleridir (Alpaydin, 2020).

Kümeleme, yaygın bir denetimsiz öğrenme tekniği olup benzer veri noktalarını paylaşılan özelliklere göre bir araya getirmeyi içerir. Bu, iş dünyasında, benzer satın alma davranışlarına sahip müşterilerin hedeflenmiş pazarlama stratejileri için gruplandırıldığı pazar segmentasyonu gibi çeşitli alanlarda uygulanır (Shi ve ark., 2015). Anormallik tespiti, denetimsiz öğrenmenin başka bir yönü olarak, bir veri setindeki düzensizlikleri veya aykırılıkları tanımlamaya odaklanır. Örneğin, siber güvenlik alanında, bu teknik, potansiyel güvenlik tehditlerini gösteren sıra dışı örüntüleri belirlemede etkilidir (Siddiqui ve ark., 2019). Boyut azaltma, üçüncü bir teknik olarak, karmaşık veriyi basitleştirme ve temel özellikleri koruma amacını taşır. Bu, veri görselleştirme gibi alanlarda uygulanır. Burada boyut azaltma, karmaşık veri kümelerinin daha net bir temsilini kolaylaştırır (Huang ve ark., 2022).

Denetimsiz öğrenmenin uygulamaları çeşitli endüstrileri kapsayarak çok yönlülüğünü sergiler. İşletmeler, pazar sepeti analizinde kümeleme kullanarak satın alınan ürünler arasındaki ilişkileri keşfetmek ve ürün yerleştirme ve promosyon stratejileri için bilgi edinir. Sağlık sektöründe, kümeleme teknikleri, benzer tıbbi profillere sahip hasta alt gruplarını belirlemede kişiselleştirilmiş tedavi planlarına katkıda bulunur. Anormallik tespiti, imalat süreçlerinde kalite kontrolünde kritik bir rol oynar, hataları gösterebilecek sapmaları tespit eder. Boyut azaltma teknikleri, genetik gibi alanlarda uygulanır, karmaşık genetik verilerin analizi ve yorumu için veriyi basitleştirir (Sarker, 2021).

Güçlü uygulamalarına rağmen, denetimsiz öğrenme zorluklar içermektedir. Etiketli verinin eksikliği, algoritmaların performansını değerlendirmede zorluklar yaratır ve kümeleme veya anormallik tespiti sonuçları, seçilen algoritma ve parametrelere bağlı olarak değişebilir (Sarker, 2021).

Sonuç olarak, denetimsiz öğrenme, etiketli verinin az veya pratik olmadığı durumlarda değerli içgörüler ve çözümler sağlayan temel bir paradigma olarak ortaya çıkar. Kümeleme, anormallik tespiti ve boyut azaltma alanındaki uygulamaları, endüstriler arasında uyum sağlanabilirliği ve önemini gösterir, akıllı bir şekilde veri analizi alanındaki sürekli değişen manzara katkıda bulunur.

3.3. Pekiştirmeli Öğrenme

Makine öğrenmesinin geniş manzarasında, pekiştirmeli öğrenme, bir unsurun çevresi ile etkileşimi etrafında odaklanan dinamik bir paradigma olarak öne çıkar. Etiketli veri setlerinden öğrenen algoritmaların aksine, pekiştirmeli öğrenme, bir unsurun sürekli deneme yanılma yoluyla öğrenmesini içerir ve geri bildirim olarak ödüller veya cezalar alır. Bu benzersiz yaklaşım, bir unsurun zaman içinde birikmiş ödülleri maksimize etmek için ardışık kararlar alması gereken senaryolarda özellikle uygundur (Alpaydin, 2020).

Pekiştirmeli öğrenmenin temel bileşenleri arasında unsur ile çevre arasındaki sürekli etkileşim, öğrenme sürecini yönlendiren ödül sinyali ve unsurun uzun vadeli sonuçları optimize etme amacı bulunur. Bu paradigma, çeşitli alanlarda uygulama bulur, adaptasyon yeteneği ve etkililiğini sergileyerek dikkat çeker. Pekiştirmeli öğrenmenin dikkat çeken uygulamalarından biri oyun oynamada görülür, burada unsurlar oyunları tekrarlayarak stratejiler ve optimal hamleleri öğrenir (Goldwasser ve Thielscher, 2020). AlphaGo'nun insan şampiyonlarını mağlup etmesi, pekiştirmeli öğrenmenin karmaşık oyunlarda ustalaşmadaki gücünü örneklemektedir. Robotik alanında, pekiştirmeli öğrenme, robotları görevleri deneme yanılma yoluyla gerçekleştirmek üzere eğitmede kullanılır, onlara dinamik ortamlarda uyum sağlama ve öğrenme yeteneği kazandırır (Kober ve ark., 2013). Otonom sistemler, örneğin otonom araçlar, pekiştirmeli öğrenmeyi karmaşık senaryolarda gezinmek için kullanır, yol deneyimlerinden öğrenir (Kiran ve ark., 2020).

Pekiştirmeli öğrenmenin uygulamaları oyunlar ve robotikle sınırlı değildir. Sağlık alanında, zaman içinde bireysel hasta tepkilerine uyum sağlayarak kişiselleştirilmiş tedavi planları için kullanılabilir. Ayrıca, öneri sistemlerinde pekiştirmeli öğrenme, içerik önerilerini optimize etmek için kullanılır, kullanıcılara etkileşimlerine dayalı kişiselleştirilmiş ve etkileyici öneriler sunar (Sarker, 2021).

Pekiştirmeli öğrenme olağanüstü yetenekler sunsa da, zorluklarla birlikte gelir. Unsurun yeni eylemleri deneme ve bilinen stratejileri kullanma arasındaki keşfetme-sömürme ikilemi, temel bir zorluktur. Ek olarak, eğitim süreci hesaplama yoğun olabilir ve ödül sinyali tasarımı etkili öğrenme için kritiktir (Sarker, 2021).

Sonuç olarak, pekiştirmeli öğrenme, ardışık kararlar almayı ve dinamik ortamlara adapte olmayı gerektiren senaryolarda güçlü bir paradigma olarak ortaya çıkar. Oyun oynamadan robotik, sağlık ve öneri sistemlerine kadar olan uygulamaları, çeşitliliğini ve çeşitli alanlarda potansiyel etkisini gösterir, akıllı sistemlerin evrimine katkıda bulunur.

3.4. Makine Öğrenmesinde Hibrit Yaklaşımlar

Makine öğrenmesinin sürekli evrilen manzarasında, hibrit yaklaşımlar, hem denetimli hem de denetimsiz öğrenme metodolojilerinden öğeleri sorunsuz bir şekilde entegre eden öncü bir paradigma olarak ortaya çıkar. Bu yaklaşımlar, her paradigmanın benzersiz güçlerinden yararlanmayı amaçlayan yenilikçi tekniklerin birleşimini temsil eder ve çeşitli alanlarda karmaşık sorunları çözmeye yöneliktir. Hibrit yöntemler, denetimli ve denetimsiz öğrenmenin birbirini tamamlayan güçlerini kullanarak gelişmiş adaptabilite, artırılmış performans ve sağlam modeller elde etmeyi amaçlar (Abdelrahim ve ark., 2016).

Hibrit yaklaşımların temel özellikleri, farklı öğrenme metodolojilerinden gelen görüşleri sorunsuzca birleştirme yeteneklerindedir. Bu entegrasyon genellikle üst düzey doğruluk, daha iyi genelleme ve artan esneklik sergileyen modellerle sonuçlanır (Abdelrahim ve ark., 2016). Hibrit yaklaşımların dikkate değer örnekleri arasında, bir görevden edinilen bilginin ilgili bir görevde performansı artırmak için kullanıldığı transfer öğrenme bulunmaktadır ve tahminleri birleştiren çeşitli modellerden algoritma yöntemleri olan grup (ensemble) yöntemleri, yüksek doğruluk ve sağlamlık elde etmek için kullanılır (Loey ve ark., 2020). Diğer bir hibrit yöntem olan yarı denetimli öğrenme, eğitim için hem etiketli hem de etiketsiz verileri etkili bir şekilde kullanır ve büyük etiketli veri setlerini elde etmek zor olduğunda faydalıdır (Kumar ve ark., 2021).

Hibrit yaklaşımların uygulama alanları çeşitli endüstrileri kapsar, adaptasyon ve etkililiklerini sergiler. Örneğin, sınırlı veri ile görüntü tanıma alanında transfer öğrenme, modellerin geniş veri setlerinden bilgi çıkarmasına izin verdiği için değerlidir. Finansal tahminde, grup yöntemleri çeşitli modellerden gelen tahminleri birleştirmek için kullanılarak hisse senedi fiyatlarını tahmin etmede doğruluk artırılır. Sağlık teşhisi, özellikle etiketli tıbbi veri elde etmenin zor olduğu senaryolarda, yarı denetimli öğrenmeden faydalanır. Ayrıca, doğal dil işleme görevlerinde, çoklu modal öğrenme, farklı veri modlarını birleştirerek özellikle duygu analizi gibi uygulamalarda daha ince bir anlayışa yol açar (Abdelrahim ve ark., 2016).

Ancak, hibrit yaklaşımların benimsenmesi zorluklarla gelir. Farklı öğrenme paradigmalarını birleştirmenin getirdiği artan karmaşıklık, hesaplama kaynaklarının dikkatli bir şekilde düşünülmesini gerektirir. Ayrıca, modellerin yorumlanabilirliği daha

zor hale gelebilir, bu da model kararlarını anlama ve açıklama konularında düşünce gerektirir (Abdelrahim ve ark., 2016).

Özetle, hibrit yaklaşımlar, endüstrilerdeki karmaşık sorunlara yönelik umut verici bir yol sunar. Alan evrimleştikçe, denetimli ve denetimsiz öğrenmenin güçlerinden beslenen bu yenilikçi metodolojiler, akıllı sistemlerin geleceğini şekillendirmede önemli bir rol oynayacak gibi görünmektedir.

Sonuç olarak, her makine öğrenmesi paradigması, akıllı sistemlerin sürekli gelişen peyzajına benzersiz güçlükler, zorluklar ve uygulamalar getirir. Denetimli öğrenme, veri kalitesi ve model yorumlanabilirliği konusundaki zorluklara rağmen çeşitli alanlarda kullanılabilen çok yönlü bir araç olarak ortaya çıkar (Alpaydin, 2020). Denetimsiz öğrenme, etiketli verinin nadir olduğu durumlarda değerli içgörüler sunar, piyasa analizi ve sağlık alanında adaptasyon yeteneğini sergiler. Pekiştirmeli öğrenme, ardışık karar verme senaryolarında güçlüdür ve oyun, robotik, sağlık ve öneri sistemlerine önemli katkılarda bulunur (Sarker, 2021). Denetimli ve denetimsiz öğrenmeyi birleştiren hibrid yaklaşımlar, görüntü tanıma, finansal tahmin, sağlık ve doğal dil işlemede karmaşık zorlukları ele alarak bir sınır belirler (Abdelrahim ve ark., 2016). Makine öğrenmesi evrimleştikçe, bu paradigmalar birlikte çeşitli alanlarda akıllı sistemlerin geleceğini şekillendirir.

4. ALZHEMİER HASTALIĞININ TANIMI

Alzheimer hastalığı, hafıza ve bilişsel yetilerin sürekli kaybıyla karakterize edilen kronik bir nörodejeneratif beyin bozukluğudur. Bu geri dönüşü olmayan ilerleyici beyin bozukluğu, yavaşça başlayıp zamanla kötüleşen demans vakalarının %60 ila %70'ini oluşturur (Brookmeyer ve ark., 2007). AH, beyinde amiloid plaklar şeklinde biriken amiloid beta (A β) peptitleri ve nörofibriler yumaklar olarak tau proteinleri nedeniyle ortaya çıkar (Zhang ve ark., 2011). Bu süreç, sağlıklı nöronların işlevselliğini yavaşça ortadan kaldırır ve sinir devresini bozar (Yang ve ark., 2019). Başlangıçta, nöronal kayıp hipokampus, amigdala ve entorinal korteks bölgelerinde meydana gelir (Moon ve ark., 2018; Juottonen ve ark., 1998; Barnes ve ark., 2006). Bu bölgeler hafıza oluşumunu kontrol eder. Zamanla, nöronal kayıp beynin diğer bölgelerine yayılır ve hacimsel azalmaya neden olur (Sur ve ark., 2020). AH hastalarında, klinik semptomların başlangıcından çok önce beyindeki patofizyolojik değişiklikler bilişsel, işlevsel ve davranışsal zorlukların temelini oluşturur (Jack ve ark., 2010; McCarthy ve ark., 2019). AH'nin başlıca klinik semptomları amnezi, iletişim eksikliği, dalgınlık, amaçsızlık ve kişilik bozukluğudur. AH'nin ilerlemesini geciktirebilecek bazı tedaviler olsa da, şu anda bu hastalığı tamamen iyileştirebilecek etkili bir tedavi yoktur. Bu nedenle, AH'nin erken aşamada yani HBB aşamasında kesin olarak tespit edilmesi gerekmektedir (Sperry ve ark., 2011; Davatzikos ve ark., 2008a).

Günümüzde, HBB de tamamen tedavi edilememektedir çünkü teşhis genellikle Saat Testi, Mini-Mental Durum Değerlendirmesi (MMSE), İşlevsel Aktiviteler Anketi (FAQ) ve Klinik Demans Değerlendirmesi (CDR) gibi psikolojik testlere dayanır (Morris, 1993; Kukull ve ark., 1994). Bu testlerin tümü çok zaman alır ve pek de doğru değildir. Her HBB hastası Alzheimer'a ilerlemediği için, HBB hastalarının AH'ye ilerleyip ilerlemeyeceğini belirleyebilecek gelişmiş otomatik tekniklerin geliştirilmesi gereklidir (Misra ve ark., 2009). AH'ye ilerleyen HBB hastalarına ilerleyici Hafif Bilişsel Bozukluk hastaları, stabil kalan veya normal bilişselliğe dönen hastalara ise stabil Hafif Bilişsel Bozukluk hastaları denir. sHBB ve iHBB arasında, sHBB hastalarındaki kortikal incelleme paternlerinin heterojenliği nedeniyle düşük sınıflandırma doğruluğu gözlemlenmektedir (Tang ve ark., 2014; Cuingnet ve ark., 2011). Bu nedenle, sHBB/iHBB için sınıflandırma doğruluğunu artırmak gerekmektedir.

Hafif bilişsel bozukluk, bir veya daha fazla alanda (örneğin, hafıza, dikkat, dil) kötüleşen bilişsel işlevlerle karakterize bir durumdur. Aynı zamanda, günlük yaşam

aktivitelerinde bağımsızlık (Petersen ve ark., 2014) korunur. Bu durum, birincil veya ikincil nörodejeneratif süreçler (Brem ve Sensi, 2018), sistemik değişiklikler ve sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıkları gibi faktörler tarafından sinerjik olarak yönlendirilir (Knopman ve Petersen, 2014). Stabil bir seyir (sHBB) sergileyebilir veya Alzheimer Hastalığı Demansı için prodromal (Albert ve ark., 2011) olabilir (iHBB). Son yıllarda, birçok kanıt, HBB konvertesinde yüksek risk altındaki hastaların tanımlanmasının Yapay Zekâ ve Makine Öğrenmesi algoritmalarının kullanımıyla büyük ölçüde iyileştirilebileceğini göstermektedir (Varoquaux ve Cheplygina, 2022). Bu nedenle, MÖ algoritmalarıyla birleştirilmiş geniş bir biyobelirteç yelpazesini içeren büyük veri kümeleri, artık veriye dayalı tanısal ve prognostik hedeflerin takip edilmesi için geniş çapta kullanılmaktadır (Rossini ve ark., 2022). Ancak, birçok çalışma MÖ'yü demansı tahmin etmek için kullanılmasına rağmen, bu algoritmaların -farklı biyobelirteçler ve diğer koşullar altında uygulandığında- kararlılığı konusunda bir uzlaşmaya varılması henüz mümkün değildir (Faouri ve ark., 2022). Hangi MÖ algoritmasının kullanılacağını seçmek son derece önemlidir, çünkü her birinin avantajları ve dezavantajları vardır. Özellikle büyük ve yüksek boyutlu veri setleri için, derin öğrenme (DÖ) genellikle yüzeysel MÖ algoritmalarını (Janiesch ve ark., 2021) geride bırakır. Ancak, büyük miktarda klinik multimodal verinin sorunlu erişilebilirliği ve öğrenme sürecinin ve sonuçlarının yetersiz yorumlanabilirliği, DÖ'nün AH tahmininde daha az kullanılabilir olmasına neden olur. Veri boyutu küçük olduğunda (1.000'den az), Naive Bayes (Shree ve Sheshadri, 2018), K-En Yakın Komşu (Dinu ve Ganesan, 2019) ve Destek Vektör Makinesi (Syaifullah ve ark., 2021), Mantıksal Regresyon ile birlikte en yaygın kullanılan MÖ sınıflandırıcılarıdır (Rohini ve Surendran, 2021). En yaygın kullanılan ağaç tabanlı MÖ algoritmaları, rastgele orman (RO), uyarlanabilir artırma (AdaBoost) ve gradyan artırma (GB) olup, bu algoritmalar tahmin ortalaması toplama (Bagging: Torbalama-RO'de) veya artırma (AdaBoost ve GB'de) yöntemleriyle birlikte bir araya getirilmiş karar ağaçlarını kullanır (Naras ve ark., 2022).

4.1. Makine Öğrenmesi ile Alzheimer Hastalığını Sınıflandırma Yöntemleri

Sınıflandırma, görülmemiş girdi verisinin sınıfını tanımlamak anlamına gelir. Bir sınıflandırıcı, girdi verisini etiketli sınıflara ayırmak için kullanılan bir makine öğrenme algoritmasıdır (Ayodele, 2010). Bu süreç, biri sınıflandırıcıyı eğitmek, diğeri ise test etmek için kullanılan iki veri seti gerektirir (Lao ve diğerleri, 2004). AH sınıflandırması,

girdi verisinin AH sınıfına, HBB sınıfına veya kontrol sınıfına (BN) ait olup olmadığını kategorize edilmesiyle ilgilenir. Eğitim görüntü seti, sağlıklı bireylerin ve hastalığın farklı aşamalarındaki AH hastalarının MR görüntülerini içerir ve test görüntü seti, Normal veya AH olarak henüz teşhis edilmemiş MR görüntülerini içerir. Makine öğrenme teknikleri, verilen MR test görüntüsünden özellikler çıkarır ve bu özelliklere dayanarak farklı gruplar arasında sınıflandırma yapar (Fan ve ark., 2005). Bu özellikler ya tüm beyinden ya da beynin atrofiye uğramış herhangi bir bölgesinden çıkarılır (Camara-Rey ve ark., 2006), (Klöppel ve ark., 2008). Neredeyse tüm çalışmalarda dikkate alınan makine öğrenme algoritmalarının performans parametreleri doğruluk (Wilson, 1995), duyarlılık (Ng ve Jamil, 2014) ve özgüllük (Trevethan, 2017) içerir. Doğruluk, bir sınıflandırıcı tarafından doğru şekilde sınıflandırılan verilerin oranını gösterir. Duyarlılık, doğru pozitiflerin doğru şekilde sınıflandırılma oranını gösterir ve özgüllük, doğru negatiflerin doğru şekilde sınıflandırılma oranını ölçer.

$$\text{Doğruluk} = (T_{pos} + T_{neg}) / (T_{pos} + T_{neg} + F_{pos} + F_{neg}) \quad 4.1.$$

$$\text{Duyarlılık} = T_{pos} / (T_{pos} + F_{neg}) \quad 4.2.$$

$$\text{Özgüllük} = T_{neg} / (T_{neg} + F_{pos}) \quad 4.3.$$

T_{pos} , doğru pozitif anlamına gelir. Bir kişinin AH hastası olduğunu doğru bir şekilde teşhis ettiğini gösterir. T_{neg} , doğru negatif anlamına gelir. Bir kişinin AH hastası olmadığını ve doğru bir şekilde normal olarak sınıflandırıldığını gösterir. F_{pos} , yanlış pozitif anlamına gelir. Bir kişinin AH hastası olmadığı halde AH olarak sınıflandırıldığını gösterir. F_{neg} , yanlış negatif anlamına gelir. Bir kişinin AH hastası olduğu halde yanlışlıkla normal olarak sınıflandırıldığını gösterir. Literatürde AH sınıflandırmaları için çeşitli makine öğrenme algoritmaları kullanılmıştır. Aşağıda, şu makine öğrenme algoritmaları incelenmiştir: Destek Vektör Makinesi, Karar Ağacı, Rastgele Orman, Yapay Sinir Ağı, K-En Yakın Komşu, Naive Bayes.

4.1.1. Destek Vektör Makineleri (Support Vector Machine)

DVM, özellikle yapısal MRG kullanarak AH hastalarını normal kontrollerden ayırmak için geniş ölçüde kullanılmıştır (Klöppel ve ark., 2008; Vemuri ve ark., 2008). DVM, her iki sınıfın eğitim örnekleri arasında bir hiper düzlem çizer ve her iki sınıfın örnekleri arasındaki marjini maksimize eden en iyi hiper düzlemi seçer. DVM, sınıflandırma çerçevelerinde farklı çekirdeklerle kullanılabilir. Çoğu araştırmacı,

doğrusal DVM'yi AH'yi BN'den ayırt etmek için kullanmıştır, çünkü doğrusal DVM'de çekirdek parametrelerinin ayarlanmasına gerek yoktur. Bazı çalışmalar ayrıca DVM için çoklu çekirdeklerle ilgilenir (Saruar Alam, 2017). Çoklu çekirdek öğrenme yöntemleri, farklı çekirdeklerin bir setini kullanır. Bu yöntem, verilerin farklı kaynaklardan birleştirileceği durumlarda tercih edilir. En iyi çekirdeği veya çekirdek kombinasyonunu seçmek için bir öğrenme yöntemi vardır. Tek bir çekirdek genellikle yanlış bilgi kaynağı olur (Liu ve ark., 2014a). Klöppel ve arkadaşları (2008), klinik olarak onaylanmış AH hastalarını ve normal yaşlı kontrolleri doğrusal DVM ile sınıflandırmıştır. Yazarlar, T1-ağırlıklı MR taramalarında gri madde konsantrasyonunu analiz etmişlerdir. Khedher ve arkadaşları (2017), doğrusal çekirdeğin, büyük boyutlu veriler için polinomial çekirdek ile karşılaştırıldığında %89 yüksek sınıflandırma doğruluğu sağladığını gözlemlemiştir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar polinomial çekirdek kullanımını içerir. Lahmire ve Boukadoum (2014), BN, HBB ve AH'nin çok sınıflı sınıflandırmasında polinomial çekirdek kullanarak iyi bir doğruluk gözlemlemiştir. Zhang ve arkadaşları (2015), polinomial çekirdek ile PCA kullanarak %92,4 doğruluk elde etmiştir.

4.1.2. Karar Ağacı (Decision Tree)

Karar ağacı, mevcut verilerin özniteliklerine dayalı olarak bir örneği sınıflandıran bir makine öğrenmesi tabanlı sınıflandırma modelidir. Çalışma prensibi, ağacı oluştururken, en yüksek bilgi kazancına sahip özniteliği kök düğüme yerleştirmeye dayanır (Quinlan, 2013). Karar ağacı, verileri sınıflandırmak için ağaç benzeri bir yapıyı temsil eder. Karar ağacı, sınıflandırma için kurallar oluşturur (Maccioni ve ark., 2010). Bir ağaç, düğümler, yapraklar veya dallar kümesiyle temsil edilir. Kök düğüm, sınıflandırma sürecinin başladığı özelliktir ve iç düğüm, problemin belirli bir özelliği hakkındaki soruları temsil eder (Hastie ve ark., 2005). Her düğümden çıkan dallar, özelliklerin olası değerleriyle etiketlenmiştir (Jensen ve Shen, 2007). Her yaprak düğüm bir karara karşılık gelir. Karar ağacı oluşturma algoritması iki bölüme ayrılmıştır. İlk olarak, karar ağacı algoritmasının özellikleri seçmek için induksiyonuna yönelik yukarıdan aşağıya yaklaşım, eğitim verilerini bazı değerlendirme fonksiyonlarına göre bölümlere ayırır. Bölümler, belirli bir yakınsama kriterine ulaşılan kadar tekrar tekrar bölünür. İkinci olarak, aşırı öğrenme sorununu önlemek için karar ağacı budanır (Cuevas ve ark., 2004). Karar ağacı öğrenme algoritmasının başarısı, bölme için özelliği seçmek

için kullanılan değerlendirme kriterine bağlıdır. Karar ağacı öğrenme algoritması, en iyi özelliği tahmin etmek için sezgisel yöntemler kullanır (Tombaugh ve McIntyre, 1992).

Dyrba ve ark. (2012), farklı modalitelerle Alzheimer hastalığının otomatik tespiti için karar ağacı algoritmasını kullanmışlardır. Her tek modaliteden elde edilen algoritma sonuçları ile modaliteleri birleştirmek için kullanılan farklı algoritma yaklaşımlarıyla karşılaştırdılar. Ancak, modaliteleri birleştirmenin, AH tespit oranlarını artırmadığını gözlemlediler (Dyrba ve ark., 2012).

4.1.3. Rastgele Orman (Random Forest)

Rastgele Orman sınıflandırıcısı, çok modlu nörogörüntüleme verileriyle en iyi doğruluğu sağlar, aşırı öğrenme problemlerini azaltır ve doğrusal olmayan verileri işleyebilir (Sarica ve ark., 2017). Rastgele Orman, sınıflandırıcı öğrenmenin gömülü moduna dayanır, çünkü farklı karar ağaçlarını paralel olarak eğitir. ‘Ensemble’ modunda, birden fazla sınıflandırıcı kullanılır ve her bir sınıflandırıcı ayrı bir eğitim veri seti üzerinde eğitilir. Nihai sınıflandırma, sınıflandırıcıların çoğunluk oylarına dayanır (Parikh ve Polikar, 2007). Lebedev ve arkadaşları (2014), hacimsel ve kortikal kalınlık özelliklerinin bir kombinasyonunu kullanarak Rastgele Orman sınıflandırıcısı ile %88,6 duyarlılık ve %92 özgüllük elde etmişlerdir. Dimitriadis ve arkadaşları (2018), ‘ensemble’ modunda Rastgele Orman kullanmış ve tüm dört sınıfı (AH, BN, sHBB ve iHBB) eşzamanlı olarak sınıflandırmak için birden fazla MRG özelliğini birleştirmişlerdir.

4.1.4. Yapay Sinir Ağı (Artificial Neural Network)

Yapay Sinir Ağı (YSA) modelleri, bilgiyi insan beyninin işlediği şekilde işlemek üzere tasarlanmıştır (Shanmuganathan, 2016). Wang ve arkadaşları (2019), farklı sınıflandırıcıları test etmiş ve YSA'nın %92,1 doğruluk sağlayarak en iyisi olduğunu gözlemlemişlerdir. Yazarlar, AH sınıflandırma performansını değerlendirmek için biyomarker olarak idrar ve kan kullanmışlardır. Deng ve arkadaşları (1998), YSA kullanmış ve AH ile BN arasında iyi sınıflandırma doğruluğu elde etmişlerdir. Huang ve arkadaşları (2008), AH'yi BN'den sınıflandırmak için tek katmanlı YSA ile Voksel Tabanlı Morfometri (Voxel-Based Morphometry) tekniğini kullanmışlardır. García-Pérez ve arkadaşları (1998), AH ve Vasküler Demansın ayırıcı tanısını önermek için yapay sinir

ağı teknolojisini kullanmışlardır. Son zamanlarda, katmanlı bir YSA olan derin öğrenme, hastalıklı beyinlerdeki atrofi tespitini mükemmel bir şekilde gerçekleştiren bir teknik olarak ortaya çıkmış ve böylece AH sınıflandırma sonuçlarının iyileştirilmesine yardımcı olmuştur (Brosch ve ark., 2013; Liu ve ark., 2014b).

4.1.5. K-En Yakın Komşu (K-Nearest Neighbors)

Bir K-En Yakın Komşu, test verilerini test ve eğitim verileri arasındaki benzerlik veya mesafe ölçümlerine göre sınıflandırır. Bir KNN sınıflandırıcı, en yakın komşu sayısını (k) seçer ve test verileri ile eğitim verileri arasındaki mesafeyi hesaplar. Daha sonra minimum mesafeye sahip komşuları bulur ve test verilerine bu komşuların sınıfını atar (Zhang, 2016). Vaithinathan ve arkadaşları (2019), 3D MR görüntülerinin farklı dilimlerinden dokusal özellikler elde etmişler ve bunları RO, doğrusal DVM ve KNN gibi sınıflandırıcılar kullanarak sınıflandırmışlardır. Yazarlar, AH ve BN sınıflandırmasında KNN, RO ve doğrusal DVM ile sırasıyla %87,4, %87,4 ve %82,6 doğruluk elde etmişlerdir. Garg ve Chaudhary (2021), dokuz farklı sınıflandırıcının performansını ortalama enerji özellikleri üzerinde değerlendirmiştir ve KNN'nin AH/BN sınıflandırmasında %97,5 doğrulukla en iyi performansı gösterdiğini gözlemlemiştir.

4.1.6. Naive Bayes

Naive Bayes sınıflandırıcı çok az eğitim verisi gerektirir, olağanüstü sonuçlar üretir ve aynı zamanda hızlı hesaplama yapar (Friedman ve ark., 1997). Çok sınıflı problemler için de uygundur. Liu ve ark. (2013b) Multifold Bayesian Kernelization (MBK) yöntemini önermişlerdir. Bu yöntem, multimodal biyomarkerlar için farklı kernel destekler. Bu yöntemin amacı, AH ve HBB sınıflandırması için bireysel biyomarkerların sonuçlarını birleştirmektir. Plant ve ark. (2010), DVM, Voting Feature Intervals (VFI) ve Naive Bayes olmak üzere üç farklı sınıflandırıcı kullanmışlardır. Naive Bayes sınıflandırıcı, sınıflandırma için olasılık yoğunluk fonksiyonunu kullanır. VFI, her sınıfın bireysel özelliklerine aralıklar atayarak veri setini sınıflandırır. Her özellik sınıflara oy verir ve en fazla oy alan sınıf beklenen sınıf olarak kabul edilir. Yazarlar, AH ve BN sınıflandırması ile %92 doğruluk elde etmişlerdir. Bhagya Shree ve Sheshadri (2018), nörobilişsel testler kullanarak AH/BN sınıflandırması için bir Naive Bayes sınıflandırıcı kullanmışlardır. Kruthika ve ark. (2019), otomatik sınıflandırma tekniğini profesyonel

radlyologların bilgisiyle birleştirerek sınıflandırma doğruluğunu artırmışlardır. Yazarlar, ikili sınıflandırma için birinci aşamada Naive Bayes, ikili ve çok sınıflı sınıflandırma için ikinci aşamada DVM ve KNN kullanan çok aşamalı bir sınıflandırıcı kullanmışlardır. Özellik seçimi için Parçacık Sürü Optimizasyonu tekniği uygulamışlardır. Çok aşamalı sınıflandırıcı, AH tespiti için Naive Bayes, KNN ve DVM gibi bireysel sınıflandırıcılara kıyasla iyi performans göstermiştir.

Yukarıda bahsi geçen tüm sınıflandırmalar ele alındığında destek vektör makineleri sınıflandırmasının, diğer sınıflandırıcılar arasında en iyi AH sınıflandırma doğruluğunu ürettiği gözlemlenmiştir. Gupta ve ark. (2019a), normal kontrollerden AH'yi sınıflandırmak için KNN, RO ve DVM kullanmışlar ve DVM ile %93,1 doğruluğa kadar ulaşmışlardır. Rallabandi ve ark. (2020), beynin hem sağ hem de sol hemisferinden kortikal kalınlığı çıkarmış ve sınıflandırma için Rastgele Orman, Karar Ağacı, Naive Bayes, K-En Yakın Komşu, Doğrusal DVM, Doğrusal Olmayan DVM (RBF Kernel/çekirdeği) gibi farklı sınıflandırıcılar kullanmışlardır. Bu yazarlar, Alzheimer'ın farklı aşamalarında en iyi doğruluk yüzdelerini Doğrusal Olmayan DVM (RBF Kernel) ile gözlemlenmişlerdir. Bu çalışmalar farklı sınıflandırıcıların aynı veri seti ile farklı performans gösterdiğini göstermiştir. DVM, sınıflar arasında net bir ayırım marjı olan ve sınırlı parametrelere sahip bir veri setiyle iyi performans gösterir, bu yüzden yüksek boyutlu verilerin tahmini için uygundur. Kernel yapısı nedeniyle, DVM çok sınıflı problemleri ele alabilir. Bununla beraber DVM daha genelleşmiştir ve örtüşen hedefler için iyi değildir (Nalepa ve Kawulok, 2019). KNN yöntemi ise, veri seti etiketlendiğinde ve özellikler normalize edildiğinde en iyisidir (Zhang, 2001). Bununla beraber Naive Bayes yöntemi, özelliklerin birbirinden bağımsız olduğu durumlarda daha iyi performans gösterir (Bielza ve Larrañaga, 2014).

Sınıflandırıcı performansı genellikle veri seti boyutuna bağlıdır. Daha küçük veri setleri, farklı sınıflar arasındaki heterojenliği yeterince sağlamadığından, yeni görüntü verileri üzerinde genelleme yeteneğini eksik bırakır. Daha büyük veri kümeleri aşırı uyum sorununa neden olur. Bu nedenle, doğru sonuçlar elde etmek için sınıflandırıcıyı eğitmek için optimum bir veri seti boyutu seçilmelidir.

Tüm bu bulgular dikkate alınarak, AH ve HBB hastalıklarının sınıflandırılmasında hangi sınıflandırma algoritmasının en iyi performansı gösterdiği ve optimum veri seti boyutu test edilmiştir. Ayrıca, mevcut Alzheimer hastalığı sınıflandırma çalışmalarında kullanılan görüntüleme çeşitliliği dikkate alınarak, T1 ve T2

görüntüleri üzerinde sınıflandırma algoritmalarının performans karşılaştırması yapılmıştır.



5. MATERYAL VE YÖNTEM

5.1. Veri Seti

Bu tezin hazırlanmasında kullanılan veriler, Alzheimer Hastalığı Nörogörüntüleme Girişimi veritabanından (*adni.loni.usc.edu*) elde edilmiştir. ADNI, 2003 yılında Baş Araştırmacı Michael W. Weiner, MD tarafından yönetilen kamu-özel ortaklığı olarak başlatılmıştır. ADNI'nin birincil amacı, seri MRG, PET, diğer biyolojik belirteçler ve klinik ile nöropsikolojik değerlendirmelerin birleştirilerek HBB ve erken AH ilerlemesini ölçüp ölçemeyeceğini test etmektir. Güncel bilgi için www.adni-info.org adresine bakınız.

Eğitim ve test için her biri bir hasta (AH ve HBB) veya kontrol deneğine ait T1 ve T2 ağırlıklı görüntüleme grupları için, toplam 600 görüntü toplandı. Bu görüntü sayısı, aşağıdaki tabloda gösterilen arama sorgularına dayalı olarak T2 görüntüleri için mevcut veri miktarı nedeniyle belirlendi. Yukarıda belirtildiği gibi, makine öğrenmesi algoritmaları ne kadar çok eğitim verisine sahipse o kadar iyi performans gösterirler. Bu nedenle, mümkün olduğunca çok sayıda denekten görüntüler kaydedildi. Deneklerin her birinin hem T1 hem de T2 görüntüsüne sahip olması şartına dikkat edildiği için bu durum seçilen görüntü sayısını sınırladı, fakat böylece her iki ağırlık için eşit miktarda veri sağlandı.

T1 Ağırlıklı Görüntüler

T1 ağırlıklı görüntüler, T2 görüntüleme parametreleri aynı tutularak ADNI paylaşılan koleksiyonları aracılığıyla bulundu.

Project: ADNI

Phase: ADNI 1, ADNI 2

Weighting: T1

Acquisition Plane: Axial

Acquisition type: 2D

Field Strength: 3 Tesla

Yukarıda belirtilenlere göre her grup için (AH, HBB ve BN) 100'er denegin taramaları seçildi. Her denekten bir görüntü, hipotalamusun hemen üstündeki aksiyal bir dilimden olacak şekilde kaydedildi. Tüm dilimler 1,2 mm kalınlığında ve 256x256 piksel edinim boyutuna sahipti. Kaydedildiğinde, görüntülerin boyutu 2048x2048 pikseldi.

AH ve BN grupları için veriler ADNI1 ve ADNI2 çalışması ziyaretlerinden seçildi. HBB grubunda yeterli veriye ulaşmak için ADNI1, ADNI2 ve ADNI3 ziyaretleri seçildi.

T2 Ağırlıklı Görüntüler

T2 ağırlıklı görüntüler, aşağıdaki detaylarla ‘Gelişmiş Arama (beta)’ fonksiyonu kullanılarak veri tabanı üzerinden bulundu:

Project: ADNI

Phase: ADNI 1, ADNI 2

Weighting: T2

Acquisition Plane: Axial

Acquisition type: 2D

Field Strength: 3 Tesla

100’er deneğin taramaları AH, HBB ve BN için seçildi. Her denekten bir görüntü, hipotalamusun hemen üstündeki dilimde olacak şekilde veya aksiyal dilim derinliği 28’de olacak şekilde “.png” formatında kaydedildi. Tüm dilimler 3,0 mm kalınlığında ve 256x256 piksel edinim boyutuna sahipti. Kaydedildiğinde, görüntülerin boyutu 2048x2048 pikseldi.

AH ve BN grupları için veriler ADNI1 ve ADNI2 çalışması ziyaretlerinden seçildi. HBB grubunda yeterli veriye ulaşmak için ADNI1, ADNI2 ve ADNI3 ziyaretleri seçildi.

5.2. Yöntemler

Destek Vektör Makinesi, Karar Ağacı, Rastgele Orman, Yapay Sinir Ağları, K-En Yakın Komşu ve Naive Bayes makine öğrenmesi yöntemleri kullanıldı. Yukarıda belirtildiği gibi, bu yöntemler en yaygın sınıflandırma modelleridir (Lever ve ark., 2016) ve Alzheimer hastalığının teşhisinde, T1 ve T2 ağırlıklı MRG görüntülerinden elde edilen özellikleri kullanarak hastalığı sınıflandırmada etkili yöntemlerdir.

Bu sınıflandırma yöntemlerinde ilk adım, T1 ve T2 ağırlıklı MRG görüntülerinden anlamlı özellikler çıkarmaktır. Bu özellikler, beyin dokusunun çeşitli biyobelirteçlerini içerebilir ve Alzheimer hastalığının göstergesi olan yapısal değişiklikleri temsil edebilir.

- **Destek Vektör Makinesi**

Destek Vektör Makinesi, sınıflandırma için yaygın olarak kullanılan güçlü bir denetimli makine öğrenmesi algoritmasıdır. DVM, veriyi iki sınıfa ayıran en iyi hiper düzlemi bulmayı amaçlar (Alpaydin, 2020).

DVM, veriyi iki sınıfa ayıran en iyi hiper düzlemi bulur. İki sınıfı ayıran hiper düzlem, veri noktaları arasındaki maksimum marjini sağlar. Hiper düzlemin denklemi şu şekildedir:

$$\omega \cdot x + b = 0 \quad 5.1.$$

Burada, ω ağırlık vektörü, x özellik vektörü ve b ise bias terimidir.

DVM'nin amacı, veri noktalarının en yakın olduğu hiper düzleme olan mesafeyi maksimize etmektir. Bu optimizasyon problemi, aşağıdaki şekilde formüle edilir:

$$\min_{\omega, b} \frac{1}{2} \|\omega\|^2 \quad 5.2.$$

Koşul:

$$y_i(\omega \cdot x + b) \geq 1, \forall i \quad 5.3.$$

Burada, y_i sınıf etiketidir (1 veya -1).

DVM, doğrusal olarak ayrılabilir olmayan veriler için çekirdek fonksiyonları kullanarak verileri daha yüksek boyutlu bir uzaya yansıtır. Bu sayede, doğrusal olarak ayrılabilir hale gelirler. Yaygın olarak kullanılan çekirdek fonksiyonları arasında doğrusal, polinomsal, radyal bazlı fonksiyon (RBF) ve sigmoid çekirdekleri bulunur. Yeni bir veri noktası sınıflandırıldığında, hiper düzlem denklemi kullanılarak hangi sınıfa ait olduğu belirlenir. Yeni veri noktası, hiper düzlemin hangi tarafında yer alıyorsa o sınıfa atanır (Mitchell, 1997).

DVM, özellikle yüksek boyutlu veri setlerinde ve doğrusal olmayan sınırlarla ayrılan veri kümelerinde yüksek performans gösterir. Marjini maksimize ederek genelleme yeteneğini artırır. Çekirdek fonksiyonları kullanarak, karmaşık veri yapılarını etkili bir şekilde modelleyebilir ve doğrusal olmayan ilişkileri tanımlayabilir. DVM'nin performansı, seçilen çekirdek fonksiyonuna ve çekirdek parametrelerine duyarlıdır. Bu parametrelerin doğru seçimi, algoritmanın başarısını önemli ölçüde etkiler (Alpaydin, 2020).

- **Karar Ağacı**

Karar Ağacı, sınıflandırma için kullanılan popüler ve sezgisel bir denetimli makine öğrenmesi algoritmasıdır. Karar Ağaçları, veri kümesini özelliklerine göre dallara ayırarak sınıflandırma veya tahmin yapar (Alpaydin, 2020).

Karar Ağacı, kök düğümden başlar ve veri setini en iyi şekilde bölmek için en uygun özellikleri seçer. Her bir düğümden, veri kümesi iki veya daha fazla alt kümeye bölünür. Bu süreç, yaprak düğümlere ulaşılan kadar devam eder.

Karar Ağacı, veri kümesini bölmek için çeşitli kriterler kullanabilir. En yaygın kriterler şunlardır:

Gini Safsızlığı:

$$Gini(D) = 1 - \sum_{i=1}^c p_i^2 \quad 5.4.$$

Burada p_i , i 'inci sınıfın olasılığıdır ve c toplam sınıf sayısını temsil eder.

Bilgi Kazancı:

$$IG(D, A) = Entropy(D) - \sum_{v \in \text{Values}(A)} \frac{|D_v|}{|D|} Entropy(D_v) \quad 5.5.$$

Burada $Entropy(D)$ veri kümesinin entropisini ve D_v özelliğin ve değeri için olan veri alt kümesini temsil eder.

Entropi:

$$Entropy(D) = - \sum_{i=1}^c p_i \log_2(p_i) \quad 5.6.$$

Algoritma, her bir düğümden yukarıdaki bölme kriterlerinden birini kullanarak veri kümesini böler ve bu işlemi yaprak düğümlere ulaşana kadar tekrarlar. Yaprak düğümler, sınıf etiketlerini temsil eder. Yeni bir veri noktası sınıflandırıldığında, kök düğümden başlayarak ağaç boyunca ilerler ve veri noktası özelliklerine göre dallanır. Yaprak düğüme ulaşıldığında, bu düğümün sınıf etiketi yeni veri noktasına atanır (Alpaydin, 2020).

Karar Ağaçları, sezgisel ve görsel olarak yorumlanabilir yapıları nedeniyle kullanıcılar tarafından kolayca anlaşılabilir. Bu, özellikle tıbbi teşhis gibi alanlarda büyük bir avantajdır. Hem kategorik hem de sayısal veri ile çalışabilir ve veri ön işleme gereksinimleri düşüktür. Karar Ağaçları, nispeten hızlı ve hesaplama açısından verimlidir, bu da büyük veri kümeleriyle çalışmayı kolaylaştırır.

- **Rastgele Orman**

Rastgele Orman, sınıflandırma için kullanılan güçlü ve esnek bir denetimli makine öğrenmesi algoritmasıdır. Rastgele Orman, bir dizi karar ağacının birleşiminden oluşur ve her bir ağacın sınıflandırma veya tahmin sonucuna katkıda bulunarak genel performansı artırır (Mitchell, 1997).

Rastgele Orman algoritması, eğitim veri kümesinden bir dizi karar ağacı oluşturur. Her bir karar ağacı, rastgele seçilen özelliklerin ve veri örneklerinin bir alt kümesi kullanılarak eğitilir. Bu süreç, ağaçların birbirinden bağımsız ve çeşitli olmasını sağlar.

Rastgele Orman, bootstrap örnekleme yöntemi ile eğitim verilerini yeniden örnekler. Bu, her ağacın eğitiminde farklı veri örneklerinin kullanılmasını sağlar ve modelin genelleme yeteneğini artırır. Her bir karar ağacı düğümünde, rastgele bir alt özellik kümesi seçilir ve bu özellikler arasından en iyi bölünme noktası bulunur. Bu yöntem, ağaçların daha çeşitli ve güçlü olmasını sağlar. Yeni bir veri noktası sınıflandırıldığında, Rastgele Orman içindeki her bir karar ağacı bu noktayı bağımsız olarak sınıflandırır. Tüm ağaçların oyları toplanır ve çoğunluk oyu ile nihai sınıflandırma yapılır (Alpaydin, 2020).

Rastgele Orman, birden fazla karar ağacının ortalama sonucunu kullanarak yüksek doğruluk ve kararlılık sağlar. Tek bir karar ağacının aşırı uyum sorununu azaltır. Bootstrap örnekleme ve rastgele özellik seçimi, modelin genelleme yeteneğini artırır ve aşırı uyum riskini azaltır. Rastgele Orman, özelliklerin önem derecelerini hesaplayarak hangi özelliklerin model için daha önemli olduğunu belirler. Bu, modelin yorumlanabilirliğini artırır.

- **Yapay Sinir Ağları**

Yapay Sinir Ağları, biyolojik sinir ağlarından ilham alarak geliştirilmiş güçlü bir denetimli makine öğrenmesi algoritmasıdır. YSA'lar, çok katmanlı yapıları ve nöronlar arası bağlantıları ile karmaşık veri örüntülerini öğrenebilir ve sınıflandırma ya da regresyon görevlerini yerine getirebilir (Alpaydin, 2020).

YSA, giriş katmanı, bir veya daha fazla gizli katman ve çıkış katmanından oluşur. Her katman, bir dizi nöron içerir. Nöronlar arasındaki bağlantılar, ağırlıklar ve bias terimleri ile belirlenir. Giriş verileri, giriş katmanındaki nöronlara iletilir. Her bir nöron, aldığı girdileri ağırlıklar ve bias terimi ile çarparak bir net girdi hesaplar. Bu net girdi, aktivasyon fonksiyonu ile işlenir ve sonraki katmana iletilir. Bu süreç, çıkış katmanına kadar devam eder (Alpaydin, 2020).

$$z_j = \sum_{i=1}^n \omega_{ij} x_i + b_j \quad 5.7.$$

Burada z_j j'inci nöronun net girdisini, ω_{ij} i ve j nöronları arasındaki ağırlığı, x_i i'inci giriş değerini ve b_j j'inci nöronun bias terimini temsil eder. Aktivasyon fonksiyonu genellikle sigmoid, ReLU veya tanh fonksiyonu olabilir.

$$a_j = f(z_j) \quad 5.8.$$

Burada, f aktivasyon fonksiyonudur ve a_j j'inci nöronun çıkışını temsil eder.

Ağın çıktısı ile beklenen çıktı arasındaki fark, hata fonksiyonu kullanılarak hesaplanır. En yaygın kullanılan hata fonksiyonlarından biri ortalama hata karesi (MSE) fonksiyonudur:

$$E = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^m (y_k - \hat{y}_k)^2 \quad 5.9.$$

Burada, y_k gerçek çıktı değerini, \hat{y}_k tahmin edilen çıktı değerini ve m toplam örnek sayısını temsil eder. Geri yayılım algoritması, bu hatayı minimize etmek için ağırlıkları ve bias terimlerini günceller. Bu işlem, zincir kuralı kullanılarak hata gradyanlarının hesaplanması ve bu gradyanlar boyunca ağırlıkların güncellenmesi ile gerçekleştirilir.

$$\omega_{ij} = \omega_{ij} - \eta \frac{\partial E}{\partial \omega_{ij}} \quad 5.10.$$

Burada, η öğrenme oranını temsil eder.

Ağırlıklar ve bias terimleri, birçok iterasyon boyunca güncellenir ve ağ, veri setindeki örüntüleri öğrenir. Eğitim süreci tamamlandığında, ağ yeni veri noktalarını doğru bir şekilde sınıflandırabilir veya tahmin edebilir. YSA'lar, karmaşık ve doğrusal olmayan örüntüleri öğrenebilir. Bu, özellikle T1 ve T2 ağırlıklı MRG görüntülerinden elde edilen biyobelirteçlerin analizi için önemlidir. YSA'lar, çeşitli veri setlerine ve problem türlerine uyarlanabilir. Derin öğrenme yaklaşımları ile daha fazla gizli katman eklenerek ağın kapasitesi artırılabilir. YSA'ların performansı, ağ yapısına, aktivasyon fonksiyonlarına, öğrenme oranına ve eğitim süresine duyarlıdır. Uygun hiperparametrelerin seçimi, algoritmanın başarısını önemli ölçüde etkiler (Özögür ve ark., 2011).

- **K-En Yakın Komşu**

K-En Yakın Komşu, yeni bir veri noktasını, özellik uzayındaki k-en yakın komşularının sınıfına veya ortalama değerine dayanarak sınıflandırır veya tahmin eder (Mitchell, 1997). İki veri noktası arasındaki mesafe genellikle Öklidyen mesafe ile hesaplanır. Bu mesafe formülü, n boyutlu bir uzayda iki nokta arasındaki uzaklığı hesaplar. Öklidyen mesafe formülü şu şekildedir:

$$d = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - y_i)^2} \quad 5.11.$$

Burada, x ve y , n boyutlu uzaydaki iki veri noktasıdır ve x_i ile y_i , bu noktaların i 'inci özellik değerleridir.

Yeni bir veri noktası sınıflandırılmak istendiğinde, KNN algoritması, bu noktaya en yakın k komşuyu seçer. Bu komşular, eğitim veri kümesindeki noktalar arasından mesafe hesaplamalarıyla belirlenir. Seçilen k komşu arasında en yaygın olan sınıf, yeni veri noktasına atanır. Örneğin, Alzheimer hastalığı teşhisi için sınıflandırma yaparken, k komşunun çoğunluğu Alzheimer hastasıysa, yeni veri noktası (hasta) Alzheimer hastası olarak sınıflandırılır.

KNN algoritması, basit ve sezgisel bir yapıya sahiptir. Veri dağılımı hakkında güçlü varsayımlar yapmadığı için çok yönlüdür ve farklı veri setlerinde kullanılabilir. Algoritmanın performansı, mesafe metriğinin ve k değerinin seçimine duyarlıdır. Küçük k değerleri algoritmanın aşırı uyumuna neden olabilirken, büyük k değerleri algoritmanın yetersiz uyumuna yol açabilir. KNN'nin hesaplama maliyeti, büyük veri setlerinde yüksek olabilir, çünkü her yeni veri noktası için tüm eğitim veri seti ile mesafe hesaplaması yapılması gereklidir (Alpaydin, 2020).

- **Naive Bayes (NB)**

Naive Bayes, Bayes teoremine dayanan ve sınıflandırma problemlerinde yaygın olarak kullanılan basit ve etkili bir denetimli makine öğrenmesi algoritmasıdır. "Naive" terimi, özelliklerin birbirinden bağımsız olduğunu varsayarak, her özelliğin sınıfla ilişkilendirildiğini ifade eder. Bu varsayım genellikle gerçekçi olmasa da, Naive Bayes algoritması çoğu zaman oldukça iyi performans gösterir (Mitchell, 1997).

Naive Bayes sınıflandırıcısı, Bayes teoremine dayanarak çalışır. Bayes teoremi, bir sınıf etiketinin verilmiş özellikler için olasılığını hesaplar:

$$P(C|X) = \frac{P(X|C) \cdot P(C)}{P(X)} \quad 5.12.$$

Burada, $P(C|X)$ X özelliklerinin gözlemlendiği durumda C sınıfının olasılığını, $P(X|C)$ C sınıfının gözlemlendiği durumda X özelliklerinin olasılığını, $P(C)$ C sınıfının öncül olasılığını ve $P(X)$ X özelliklerinin toplam olasılığını temsil eder.

Naive Bayes algoritması, özelliklerin birbirinden bağımsız olduğunu varsayar. Bu varsayım altında, $P(X|C)$ olasılığı, her bir özelliğin koşullu olasılıklarının çarpımı olarak ifade edilir:

$$P(X|C) = \prod_{i=1}^n P(x_i|C) \quad 5.13.$$

Burada, x_i i'inci özelliği temsil eder.

Bir veri noktası sınıflandırılırken, her bir sınıf için $P(C|X)$ hesaplanır ve en yüksek olasılığa sahip sınıf seçilir:

$$C_{pred} = \operatorname{argmax}_c P(C|X) \quad 5.14.$$

Naive Bayes sınıflandırıcısının eğitimi sırasında, her bir sınıfın öncül olasılıkları $P(C)$ ve her bir özelliğin sınıf koşullu olasılıkları $P(x_i|C)$ hesaplanır. Sürekli veriler için genellikle Gaussian Naive Bayes kullanılır, bu durumda özelliklerin sınıf koşullu olasılıkları bir Gaussian dağılımı ile modellenir:

$$P(x_i|C) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_c}} \exp\left(-\frac{(x_i - \mu_c)^2}{2\pi\sigma_c}\right) \quad 5.15.$$

Burada, μ_c ve σ_c , C sınıfı için özelliklerin ortalama ve standart sapmasını temsil eder.

Naive Bayes algoritması, basit ve hızlıdır, bu da büyük veri setleriyle çalışırken avantaj sağlar. Eğitimi ve sınıflandırma işlemleri hızlıdır ve hesaplama açısından verimlidir. Özelliklerin bağımsızlık varsayımı her zaman doğru olmasa da, Naive Bayes algoritması birçok uygulamada oldukça iyi performans gösterir. Özellikle yüksek boyutlu veri setlerinde güvenilir ve istikrarlı sonuçlar verir (Alpaydın, 2020).

5.3. Yazılım

Bu projede analizimi gerçekleştirmek için Orange Veri Madenciliği Yazılımı'nı (<https://orangedatamining.com/>) kullandım. Orange, Slovenya'nın Ljubljana Üniversitesi'nde geliştirilen açık kaynaklı bir veri görselleştirme ve analiz aracıdır. Hem

bir veri madenciliği paketi hem de bir makine öğrenmesi platformu olarak hizmet verir ve çeşitli görevler için kullanıcı dostu bir arayüz sunar. Araştırmacılar, öğrenciler ve profesyoneller tarafından geniş bir şekilde benimsenen Orange, erişilebilirliği ve çok yönlülüğüyle dikkat çeker. Görsel programlama arayüzü, kullanıcıların çeşitli bileşenleri birbirine bağlayarak iş akışları oluşturmasına olanak tanır, bu da farklı programlama uzmanlığı seviyelerine sahip bireyler için uygundur (Demsar ve ark., 2013).

Yazılım, güçlü veri görselleştirme araçlarını içerir ve kullanıcılara grafikler ve görüntüleri ortaya çıkaran tablolar oluşturarak veri setlerini keşfetmelerine ve anlamalarına olanak tanır. Orange ayrıca sınıflandırma, regresyon, kümeleme ve daha fazlası gibi görevler için geniş bir makine öğrenmesi algoritma ve bileşen seçenekleri sunar. Kullanıcı dostu yaklaşımı, bireylerin bu algoritmaları kendi verilerine uygulamalarına, kapsamlı programlama bilgisi gerektirmeksizin izin verir (Demsar ve ark., 2013).

Makine öğrenmesi yeteneklerinin yanı sıra, Orange, kullanıcıların makine öğrenmesi algoritmalarını uygulamadan önce veri setlerini temizlemelerine ve dönüştürmelerine olanak tanıyan veri ön işleme araçları da sunar. Yazılım, işlevselliğini ve esnekliğini çeşitli veri bilimi iş akışlarında artırmak için harici araçlar ve kütüphanelerle entegrasyonu destekler (Demsar ve ark., 2013).

Orange, sezgisel arayüzü ve görsel programlama yaklaşımı nedeniyle genellikle veri madenciliği ve makine öğrenmesi kavramlarını öğretmek için eğitim ortamlarında kullanılır. Kullanıcılar, topluluk tarafından geliştirilen eklentileri ve uzantıları dâhil ederek işlevselliğini genişletebilirler. Genel olarak, Orange, hem başlangıç seviyesindeki hem de deneyimli veri bilimcilerine hitap eden çok yönlü bir araç olarak, basit veri analizinden karmaşık makine öğrenmesi projelerine kadar çeşitli görevler için değerli bir kaynaktır. Bu nedenle, bu projede yazılım tercihi olarak Orange seçildi. Altı sınıflandırma modeli; Destek Vektör Makinesi, Karar Ağacı, Rastgele Orman, Yapay Sinir Ağları, K-En Yakın Komşu ve Naive Bayes, iki MR görüntüleme çeşidi (T1 ve T2) ve üç grup (AH, HBB ve BN) üzerinde test edildi.

6. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

6.1. Araştırma Sonuçları

Üç farklı grupta (AH, HBB ve BN) iki MR görüntüleme çeşidiyle (T1 ve T2), hangi makine öğrenme algoritmasının daha iyi sınıflandırma yaptığını tespit etmek için altı sınıflandırma algoritması; Destek Vektör Makinesi, Karar Ağacı, Rastgele Orman, Yapay Sinir Ağları, K-En Yakın Komşu ve Naive Bayes test edildi. Tekrar edilebilirliği artırmak için algoritmaların performans metrikleri; sınıflandırma doğruluğu (classification accuracy) ve karışıklık matrisi (confusion matrix) raporlanmış ve sonuçlar yorumlanıp ve modellerin performansları tartışılmıştır.

Sınıflandırma doğruluğu, sınıflandırıcıdaki tüm örneklerin doğru bir şekilde sınıflandırılmış olma oranını ölçer. Modelin tahminlerinin gerçek etiketlerle ne sıklıkta eşleştiğini gösterir ve bir sınıflandırıcının genel performansını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir ölçüdür (Alan ve Karabatak, 2020).

Karışıklık matrisi ise bir sınıflandırma modelinin performansını özetleyen, her sınıf için doğru ve yanlış tahmin edilen örneklerin sayısını görselleştiren bir tablodur. Modelin, örnekleri doğru sınıflara doğru bir şekilde sınıflandırma yeteneğini ve yanlış sınıflandırmaların herhangi bir örüntüsünü belirlemeye yardımcı olur. Karışıklık matrisi, bir sınıflandırıcının güçlü ve zayıf yönlerini anlamak için özellikle kullanışlıdır.

Modelin performansına daha fazla içgörü sağlamak için ek metrikler (Kesinlik (Precision), Geri Çağırma (Recall) ve F1-Skoru) de rapor edilmiştir. Kesinlik, model tarafından yapılan tüm pozitif tahminler arasında gerçek pozitif tahminlerin oranını ölçer. Bu, pozitif tahminlerin doğruluğunu, özellikle de modelin yanlış pozitiflerden kaçınma yeteneğini gösterir. Yüksek bir kesinlik değeri, modelin daha az yanlış pozitif tahmin yaptığını gösterir. Geri Çağırma, model tarafından doğru bir şekilde tanımlanan tüm gerçek pozitiflerin oranını ölçen hassasiyet veya gerçek pozitif oranı olarak da bilinir. Bu, modelin veri kümesindeki tüm pozitif örnekleri yakalama yeteneğini ve yanlış negatifleri en aza indirme yeteneğini gösterir. Yüksek bir geri çağırma değeri, modelin çoğu gerçek pozitif örneği etkili bir şekilde tanımladığını gösterir. F1-Skoru, kesinlik ve geri çağırmanın harmonik ortalaması olup, kesinlik ve geri çağırma arasında denge sağlayan tek bir metrik sunar. Hem yanlış pozitifleri hem de yanlış negatifleri dikkate alarak, bir sınıflandırıcının genel performansını değerlendirmek için faydalıdır. F1-Skoru, en iyi

değerini 1’de ve en kötü değerini 0’da alırken, daha yüksek değerler hem kesinlik hem de geri çağırma açısından daha iyi performans gösterir (Alan ve Karabatak, 2020).

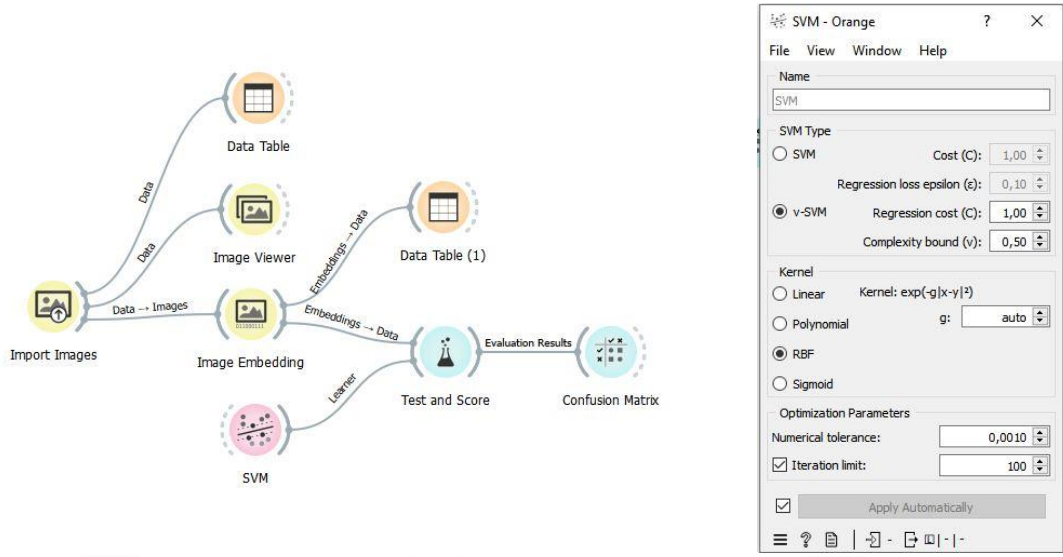
Bu çalışmada görüntüler herhangi bir ön işlemten geçirilmemiştir. Fakat algoritma modellerine veriler Orange programında kullanılan “image embedding” adımı ile beslenmiştir. Orange programında kullanılan “image embedding” görüntüleri sayısal bir formata dönüştürme işlemidir. Bu işlemde, bir görüntü bir dizi sayıya veya vektöre dönüştürülür. Bu sayısal temsil, görüntünün özelliklerini kodlar ve bu sayede makine öğrenmesi algoritmalarıyla işlenebilir hale gelir. Image embedding işlemi genellikle derin öğrenme modelleri, özellikle de evrişimli sinir ağları (Convolutional Neural Network-CNN) kullanılarak yapılır. Bu modeller, görüntüdeki önemli özellikleri öğrenir ve bu özellikleri daha düşük boyutlu bir vektöre gömer. Bu vektörler, görüntülerin karşılaştırılması, sınıflandırılması ve diğer makine öğrenmesi görevlerinde kullanılabilir. Orange programında “image embedding”, özellikle görüntü verileriyle çalışan kullanıcıların, bu verileri analiz etmek ve çeşitli makine öğrenmesi modellerine beslemek için kullandıkları önemli bir adımdır. Bu yöntem, görüntülerin anlamlı ve kullanışlı bir şekilde temsil edilmesini sağlar (Demsar ve ark., 2013).

Bu çalışmada Orange yazılımında ön tanımlı olarak gelen Inception v3 modeli kullanılmıştır. ImageNet veri seti üzerinde yüksek doğruluk oranıyla çalışan ve Google tarafından geliştirilen bu model, simetrik ve asimetrik yapılardan oluşur. Bu yapılar, evrişimler (convolutions), ortalama havuzlama (average pooling), maksimum havuzlama (max pooling), birleştirmeler (concatenations), bırakmalar (dropouts) ve tamamen bağlantılı katmanları (fully connected layers) içerir. Toplu normalleştirme (Batch normalization), model boyunca yaygın olarak kullanılır ve aktivasyon girişlerine uygulanır. Kayıp Softmax kullanılarak hesaplanır (<https://cloud.google.com/tpu/docs/inception-v3-advanced>).

6.1.1. Destek Vektör Makineleri

AH, HBB ve BN konularını sınıflandırmak için radyal taban fonksiyonu çekirdekli destek vektör makineleri kullanarak bir analiz yaptık. Veri seti olarak, iki görüntü ağırlığı (T1 ve T2) ve her kategori için 100’er görüntü kullanıldı.

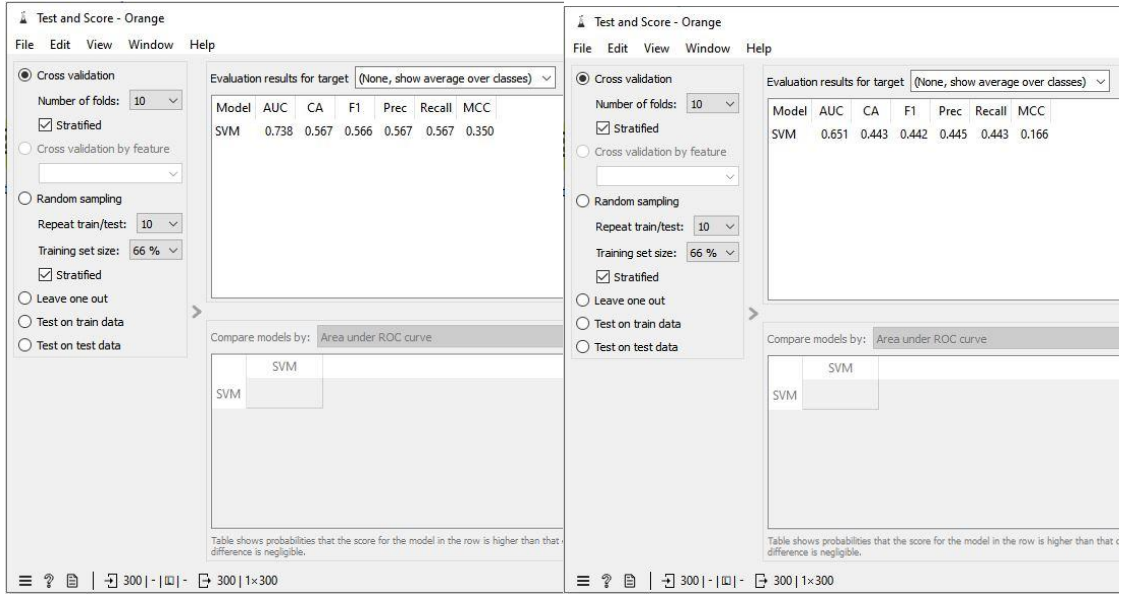
Görüntüleri sınıflandırmak için RBF çekirdekli bir v-DVM algoritması kullanıldı. Veri kümesi eğitim ve test setlerine bölündü ve modelin performansını değerlendirmek için 10 katlı çapraz doğrulama tekniği kullanıldı (Şekil 6.1.).



Şekil 6.1. DVM algoritması tasarımı ve parametreleri

DVM sınıflandırılması için RBF çekirdekli v-DVM algoritması seçilmiştir. RBF çekirdeği, karmaşık tıbbi görüntüleme verilerinde yaygın olan doğrusal olmayan ayrımı etkin bir şekilde ele almak için kullanılır. Farklı karar sınırı şekillerine iyi uyum sağlar ve tıbbi teşhisler için kritik olan görülmemiş verilere güçlü genelleme sunar. v-DVM'nin düzenleme parametresi (v), model karmaşıklığı ile yanlış sınıflandırma toleransı arasında denge kurarak aşırı uyumu önlemeye yardımcı olur. Önceki araştırmalar ve deneyler, RBF çekirdekli DVM'lerin tıbbi görüntüleme görevlerinde üstün performans gösterdiğini raporlamıştır (Razaque ve ark., 2021). Ek olarak, çapraz doğrulama, modelin parametrelerinin optimal şekilde ayarlanmasına olanak tanır ve bu da performansın belirli veri setine göre uyarlanabilmesini artırır. RBF çekirdekli v-DVM, Orange yazılımında da iyi desteklenir ve kolayca uygulanabilir, bu da verimli değerlendirmeyi ve uygulamayı kolaylaştırır. Bu faktörler, RBF çekirdekli v-DVM'yi verilen sınıflandırma görevi için sağlam ve uygun bir seçim haline getirir.

RBF çekirdekli v-DVM algoritması aşağıdaki performans metriklerini elde etti (Şekil 6.2.):



Şekil 6.2. Her kategori (AH, HBB, BN) için DVM algoritmasının T1 (solda) ve T2 (sağda) görüntüleri üzerinde sınıflandırma performansı

DVM algoritması T1 için genel sınıflandırma doğruluğu %56,7 skoru ile T2 için genel sınıflandırma doğruluğuna (%44,3) göre AH, HBB, BN kategorilerini tahmin etmede daha yüksek bir performans göstermiştir. Bu doğruluk değerleri hem T1 hem de T2 için, modelin tahminlerinin sadece rastgele tahminden (%33,3) daha iyi olduğunu gösterse de, pratik uygulamalarda yeterli bir değer olmayabilir.

Karışıklık matrisi aşağıda gösterilmiştir (Şekil 6.3.):

		Predicted			Σ			Predicted			Σ
		AD_T1	CN_T1	MCI_T1				AD_T2	CN_T2	MCI_T2	
Actual	AD_T1	66	25	9	100	Actual	AD_T2	47	34	19	100
	CN_T1	32	44	24	100		CN_T2	45	32	23	100
	MCI_T1	11	29	60	100		MCI_T2	29	17	54	100
Σ		109	98	93	300	Σ		121	83	96	300

Şekil 6.3. x aksisi görüntünün ait olduğu gerçek sınıfı (AH, HBB, BN), y aksisi ise DVM algoritmasının tahmin ettiği sınıfı göstermektedir.

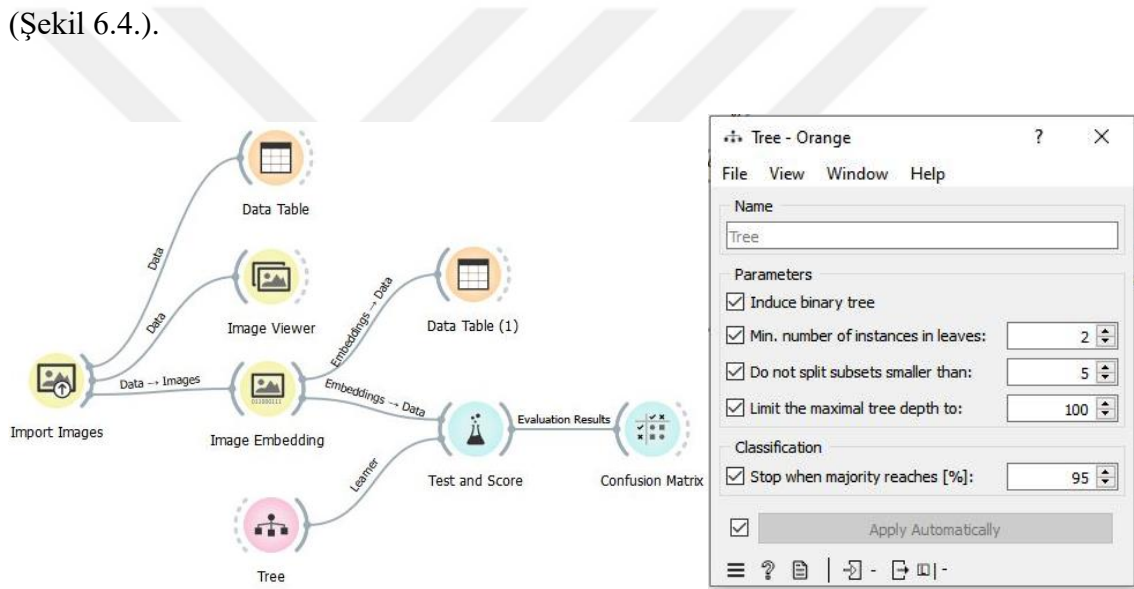
Şekil 6.3.'teki tahmin matrisi, DVM sınıflandırma modelinin performansını göstermektedir. Her bir hücre, gerçek sınıf ile tahmin edilen sınıfın kesişimini gösterir. Örneğin T1 için; gerçek AH olan 66 gözlem, model tarafından doğru bir şekilde AH olarak tahmin edilmiştir. Bununla beraber gerçek AH olan 25 gözlem, model tarafından

yanlışlıkla BN olarak tahmin edilmiştir. Gerçek BN olan 32 gözlem, model tarafından yanlışlıkla AH olarak tahmin edilmiştir.

Yukarıdaki tahmin matrisine göre hem T1 hem de T2 görüntüleme için, AH ve HBB sınıfları genellikle doğru bir şekilde tahmin edilirken, BN sınıfı daha fazla yanlış sınıflandırma ile karşılaşmıştır.

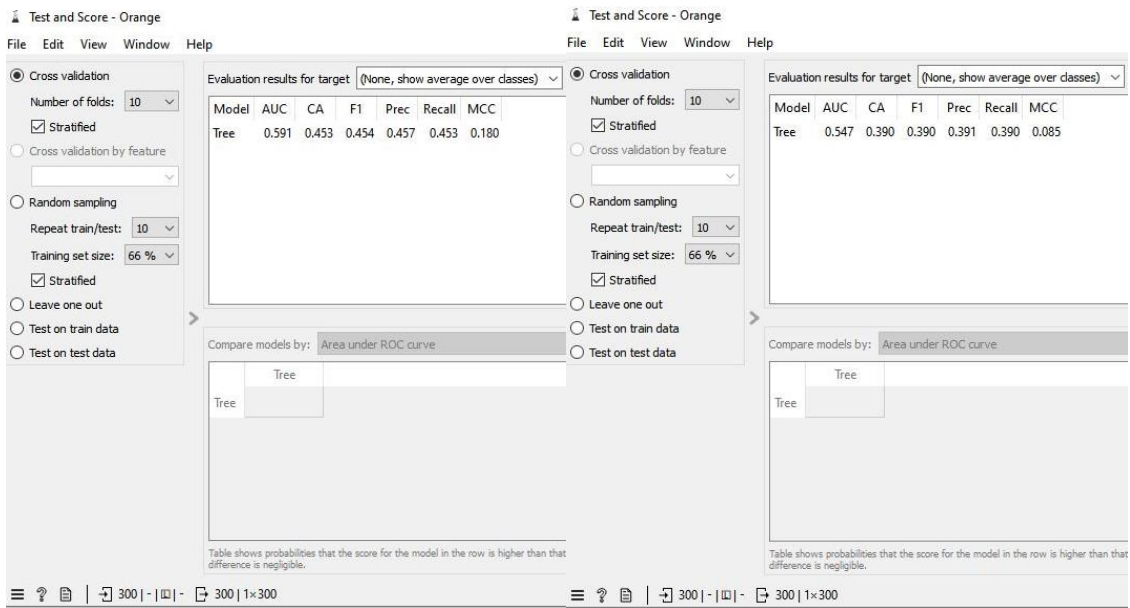
6.1.2. Karar Ağacı

Görüntüleri sınıflandırmak için basit bir karar ağacı algoritması, ikili ağaç ve 2 yapraklı parametreleri ile kullanıldı. Veri kümesi eğitim ve test setlerine bölündü ve modelin performansını değerlendirmek için 10 katlı çapraz doğrulama tekniği kullanıldı (Şekil 6.4.).



Şekil 6.4. Karar ağacı algoritması tasarımı ve parametreleri

Karar ağacı algoritması aşağıdaki performans metriklerini elde etti (Şekil 6.5.):



Şekil 6.5. Her kategori (AH, HBB, BN) için Karar Ağacı algoritmasının T1 ve T2 görüntüleri üzerinde sınıflandırma performansı

Karar ağacı algoritması T1 için genel sınıflandırma doğruluğu %45,3 skoru ile T2 için genel sınıflandırma doğruluğuna (%39) göre AH, HBB, BN kategorilerini tahmin etmede daha yüksek bir performans göstermiştir. Her ne kadar T1 sınıflandırma doğruluğu T2 den daha yüksek olsa da modelin tahminleri rastgele tahminden (%33,3) yeterince yüksek değildir.

Karışıklık matrisi aşağıda gösterilmiştir (Şekil 6.6.):

		Predicted			Σ	Predicted					
		AD_T1	CN_T1	MCI_T1		AD_T2	CN_T2	MCI_T2	Σ		
Actual	AD_T1	51	33	16	100	Actual	AD_T2	41	30	29	100
	CN_T1	40	36	24	100		CN_T2	44	33	23	100
	MCI_T1	18	33	49	100		MCI_T2	28	29	43	100
Σ		109	102	89	300	Σ		113	92	95	300

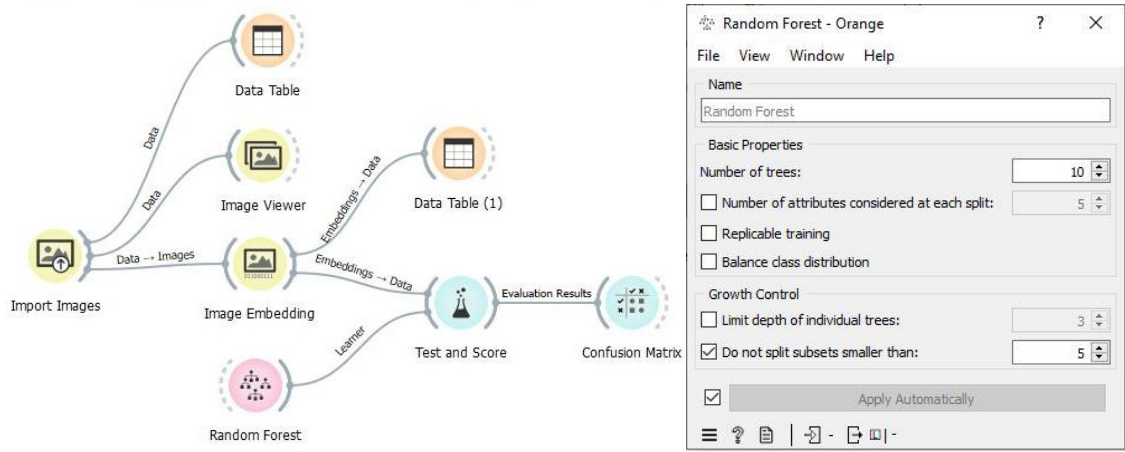
Şekil 6.6. X aksisi görüntünün ait olduğu gerçek sınıfı (AH, HBB, BN), y aksisi ise Karar ağacı algoritmasının tahmin ettiği sınıfı göstermektedir.

Şekil 6.6.'daki tahmin matrisi, karar ağacı sınıflandırma modelinin performansını göstermektedir. Yukarıdaki tahmin matrisine göre hem T1 hem de T2 görüntüleme için, AH ve HBB sınıflarının doğru bir şekilde tahmin edilme oranı BN sınıfından daha

fazladır. T1 görüntüleme için en doğru sınıflandırma AH kategorisi içinken T2 için HBB kategorisidir.

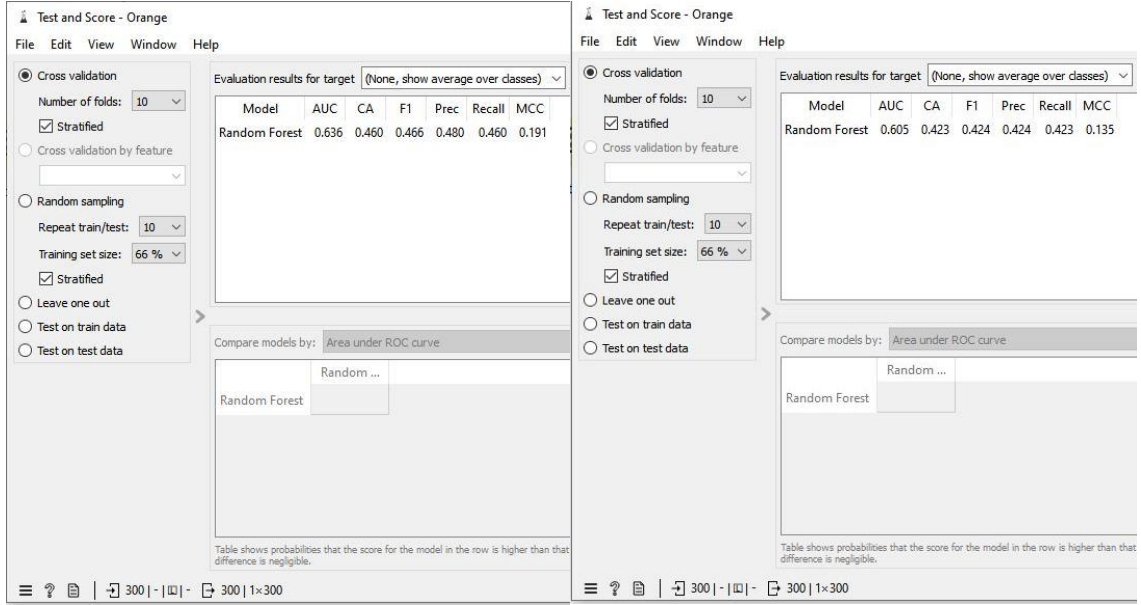
6.1.3. Rastgele Orman

Rastgele orman algoritması, veri kümesinin farklı alt kümelerinde eğitilen birden fazla karar ağacını içerir. Rastgele orman algoritması, 10 karar ağacından oluşan bir rastgele orman grubu ile kullanıldı. Veri kümesi eğitim ve test setlerine bölündü ve modelin performansını değerlendirmek için 10 katlı çapraz doğrulama tekniği kullanıldı (Şekil 6.7.).



Şekil 6.7. Rastgele Orman algoritması tasarımı ve parametreleri

Rastgele orman algoritması aşağıdaki performans metriklerini elde etti (Şekil 6.8.):



Şekil 6.8. Her kategori (AH, HBB, BN) için Rastgele Orman algoritmasının T1 ve T2 görüntüleri üzerinde sınıflandırma performansı

Rastgele orman algoritması T1 için genel sınıflandırma doğruluğu %46 skoru ile T2 için genel sınıflandırma doğruluğuna (%42,3) göre AH, HBB, BN kategorilerini tahmin etmede daha yüksek bir performans göstermiştir. Her ne kadar T1 sınıflandırma doğruluğu T2 den daha yüksek olsa da modelin tahminleri rastgele tahminden (%33,3) yeterince yüksek değildir.

Karışıklık matrisi aşağıda gösterilmiştir (Şekil 6.9.):

		Predicted			Σ	Predicted				Σ	
		AD_T1	CN_T1	MCI_T1		AD_T2	CN_T2	MCI_T2	Σ		
Actual	AD_T1	48	42	10	100	Actual	AD_T2	41	38	21	100
	CN_T1	43	39	18	100		CN_T2	34	38	28	100
	MCI_T1	14	35	51	100		MCI_T2	30	22	48	100
Σ		105	116	79	300	Σ		105	98	97	300

Şekil 6.9. X aksisi görüntünün ait olduğu gerçek sınıfı (AH, HBB, BN), y aksisi ise Rastgele Orman algoritmasının tahmin ettiği sınıfı göstermektedir.

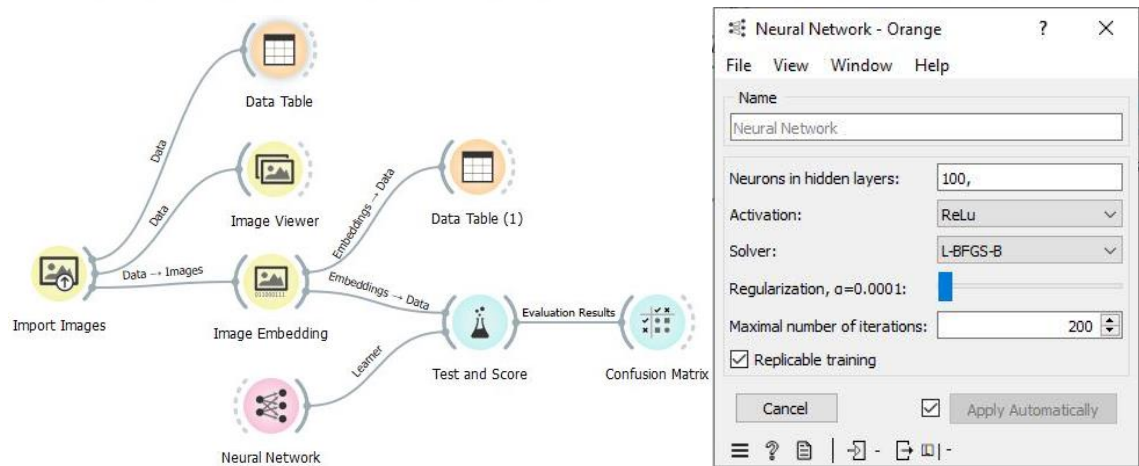
Şekil 6.9.'daki tahmin matrisi, rastgele orman sınıflandırma modelinin performansını göstermektedir. Yukarıdaki tahmin matrisine göre hem T1 hem de T2 görüntüleme için, AH ve HBB sınıflarının doğru bir şekilde tahmin edilme oranı BN

sınıfından daha fazladır. Hem T1 hem de T2 görüntüleme için en doğru sınıflandırma HBB kategorisi içindir.

6.1.4. Yapay Sinir Ağları

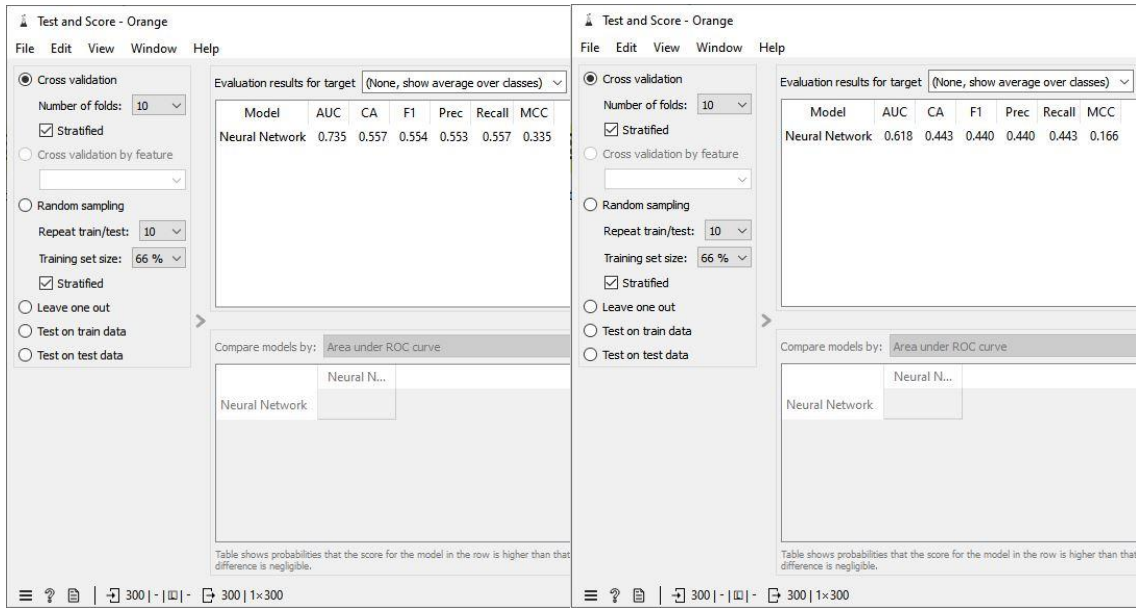
Bir sinir ağı algoritması kullanıldı ve sinir ağı mimarisi aşağıdaki parametreleri içeriyordu: gizli katmanlar, aktivasyon fonksiyonu, optimizasyon algoritması, ve iterasyonlar. Sinir ağı, özellik dönüşümlerinin gerçekleştiği giriş ve çıkış katmanları arasındaki ara katmanlar olan 100 gizli katmandan oluşuyordu. Doğrusal Olmayan Ünite (ReLU) aktivasyon fonksiyonu, modele karmaşık örüntüleri öğrenme yeteneği kazandırmak için kullanıldı (Glorot ve Bengio, 2010). Sınırlı Bellekli Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno sınırlılırlarla (L-BFGS-B) optimizasyon algoritması, sinir ağı parametrelerini eğitim sırasında optimize etmek için kullanıldı. Eğitim süreci, tüm veri setinin sinir ağı boyunca ileri ve geri geçirildiği sayı olan 200 iterasyonu içeriyordu (Şekil 6.10.).

Veri kümesi eğitim ve test setlerine bölündü ve modelin performansını değerlendirmek için 10 katlı çapraz doğrulama tekniği kullanıldı.



Şekil 6.10. YSA algoritması dizayn ve parametreleri

YSA algoritması aşağıdaki performans metriklerini elde etti (Şekil 6.11.):



Şekil 6.11. Her kategori (AH, HBB, BN) için YSA algoritmasının T1 ve T2 görüntüleri üzerinde sınıflandırma performansı

YSA algoritması T1 için genel sınıflandırma doğruluğu %55,7 skoru ile T2 için genel sınıflandırma doğruluğuna (%44,3) göre AH, HBB, BN kategorilerini tahmin etmede daha yüksek bir performans göstermiştir. Bu doğruluk değerleri hem T1 hem de T2 için, modelin tahminlerinin sadece rastgele tahminden (%33,3) daha iyi olduğunu gösterse de, pratik uygulamalarda yeterli bir değer olmayabilir.

Karışıklık matrisi aşağıda gösterilmiştir (Şekil 6.12.):

		Predicted			Σ			Predicted			Σ
		AD_T1	CN_T1	MCI_T1				AD_T2	CN_T2	MCI_T2	
Actual	AD_T1	67	26	7	100	Actual	AD_T2	37	32	31	100
	CN_T1	29	40	31	100		CN_T2	34	39	27	100
	MCI_T1	12	28	60	100		MCI_T2	25	18	57	100
Σ		108	94	98	300	Σ		96	89	115	300

Şekil 6.12. X aksisi görüntünün ait olduğu gerçek sınıfı (AH, HBB, BN), y aksisi ise YSA algoritmasının tahmin ettiği sınıfı göstermektedir.

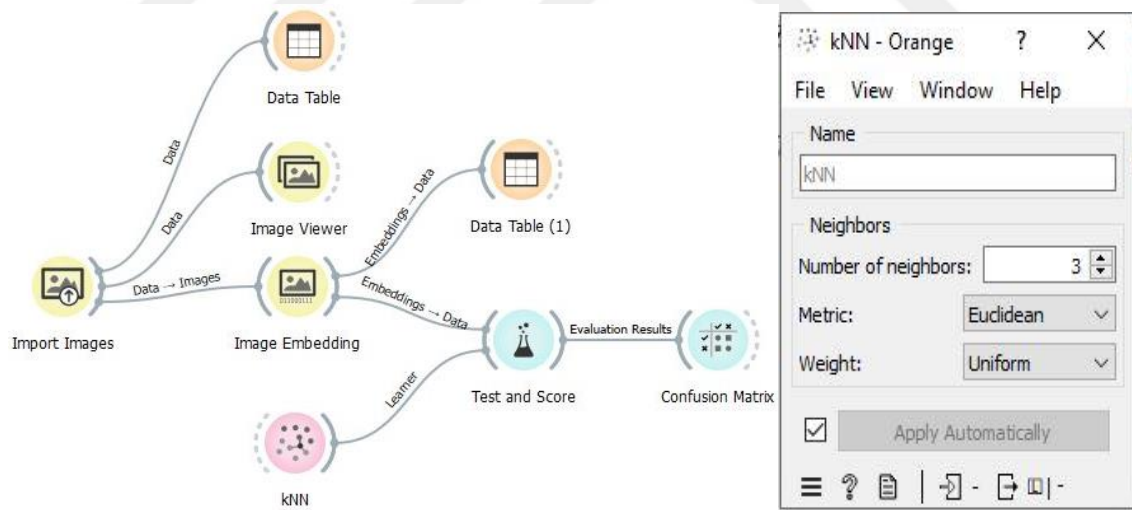
Şekil 6.12.'deki tahmin matrisi, YSA sınıflandırma modelinin performansını göstermektedir. Her bir hücre, gerçek sınıf ile tahmin edilen sınıfın kesişimini gösterir.

Yukarıdaki tahmin matrisine göre tüm kategoriler için T1 görüntülemesindeki doğru tahmin oranı T2 ye göre çok daha yüksektir. T1 için en yüksek doğru tahmin oranı da AH kategorisi içindir. Bununla beraber AH kategorisi T2 görüntülemesinde en düşük tahmin oranına sahiptir.

6.1.5. K-En Yakın Komşu

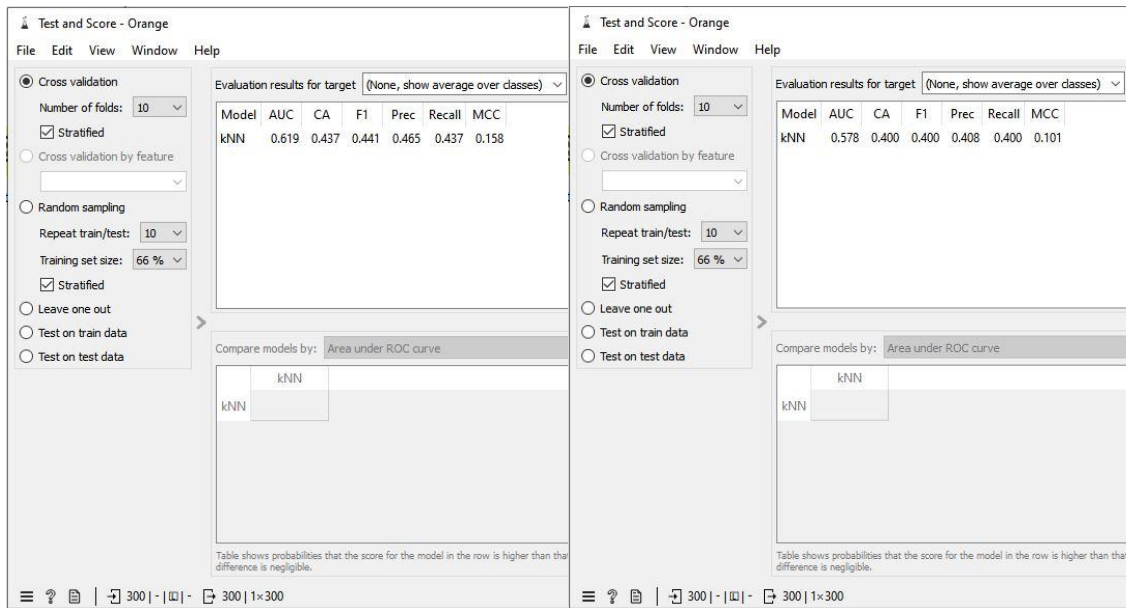
K-En Yakın Komşu algoritması kullanıldı ve aşağıdaki parametrelerle yapılandırıldı: komşu sayısı, mesafe metriği ve ağırlıklandırma şeması. KNN, 3 komşu ile yapılandırıldı, yani bir örneğin sınıflandırılması, öznitelik uzayındaki üç en yakın komşusunun oylarına dayanmaktadır. Öznitelik uzayındaki örnekler arasındaki mesafeyi ölçmek için Öklid metriği kullanıldı. Öklid metriği iki nokta arasındaki doğru hat mesafesini hesaplar. Tahmin yapılırken tüm komşulara eşit ağırlık veren düzgün ağırlık kullanıldı (Şekil 6.13.).

Veri kümesi eğitim ve test setlerine bölündü ve modelin performansını değerlendirmek için 10 katlı çapraz doğrulama tekniği kullanıldı.



Şekil 6.13. KNN algoritması tasarımı ve parametreleri

KNN algoritması aşağıdaki performans metriklerini elde etti (Şekil 6.14.):



Şekil 6.14. Her kategori (AH, HBB, BN) için KNN algoritmasının T1 ve T2 görüntüleri üzerinde sınıflandırma performansı

KNN algoritması T1 için genel sınıflandırma doğruluğu %43,7 skoru ile T2 için genel sınıflandırma doğruluğuna (%40) göre AH, HBB, BN kategorilerini tahmin etmede daha yüksek bir performans göstermiştir. Bu doğruluk değerleri hem T1 hem de T2 için, modelin tahminlerinin sadece rastgele tahminden (%33,3) daha iyi olduğunu gösterse de pratik uygulamalarda yeterli bir değer olmayabilir.

Karışıklık matrisi aşağıda gösterilmiştir (Şekil 6.15.):

		Predicted			Σ			Predicted			Σ
		AD_T1	CN_T1	MCI_T1				AD_T2	CN_T2	MCI_T2	
Actual	AD_T1	50	38	12	100	Actual	AD_T2	47	30	23	100
	CN_T1	49	39	12	100		CN_T2	47	34	19	100
	MCI_T1	30	28	42	100		MCI_T2	36	25	39	100
Σ		129	105	66	300	Σ		130	89	81	300

Şekil 6.15. X aksisi görüntünün ait olduğu gerçek sınıfı (AH, HBB, BN), y aksisi ise KNN algoritmasının tahmin ettiği sınıfı göstermektedir.

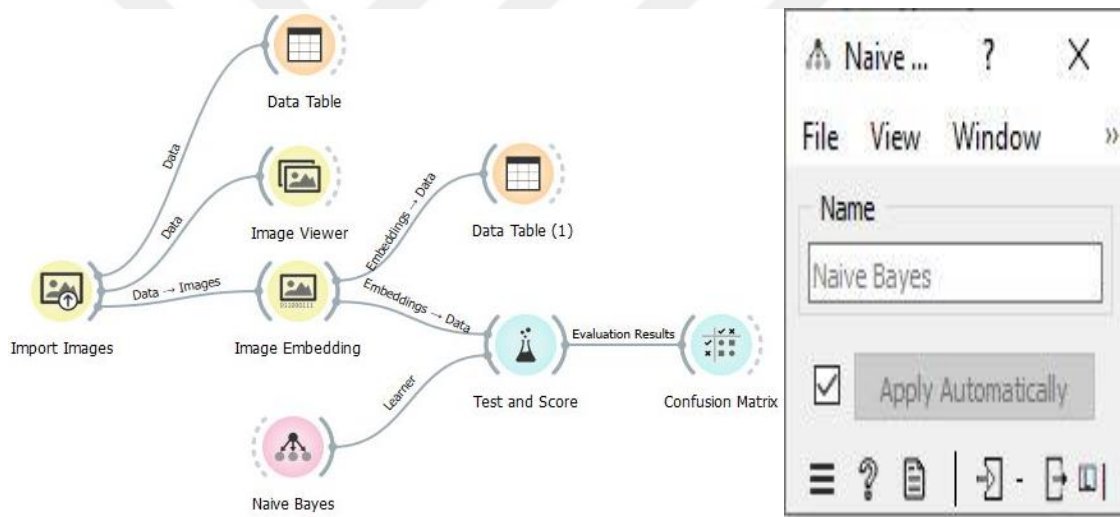
Şekil 6.15.'teki tahmin matrisi, KNN sınıflandırma modelinin performansını göstermektedir. Her bir hücre, gerçek sınıf ile tahmin edilen sınıfın kesişimini gösterir.

Yukarıdaki tahmin matrisine göre hem T1 hem de T2 görüntüleme için, AH ve HBB sınıfları genellikle doğru bir şekilde tahmin edilirken, BN sınıfı daha fazla yanlış sınıflandırma ile karşılaşmıştır. Hem T1 hem de T2 görüntüleme için en doğru sınıflandırma AH kategorisi içindir.

6.1.6. Naive Bayes

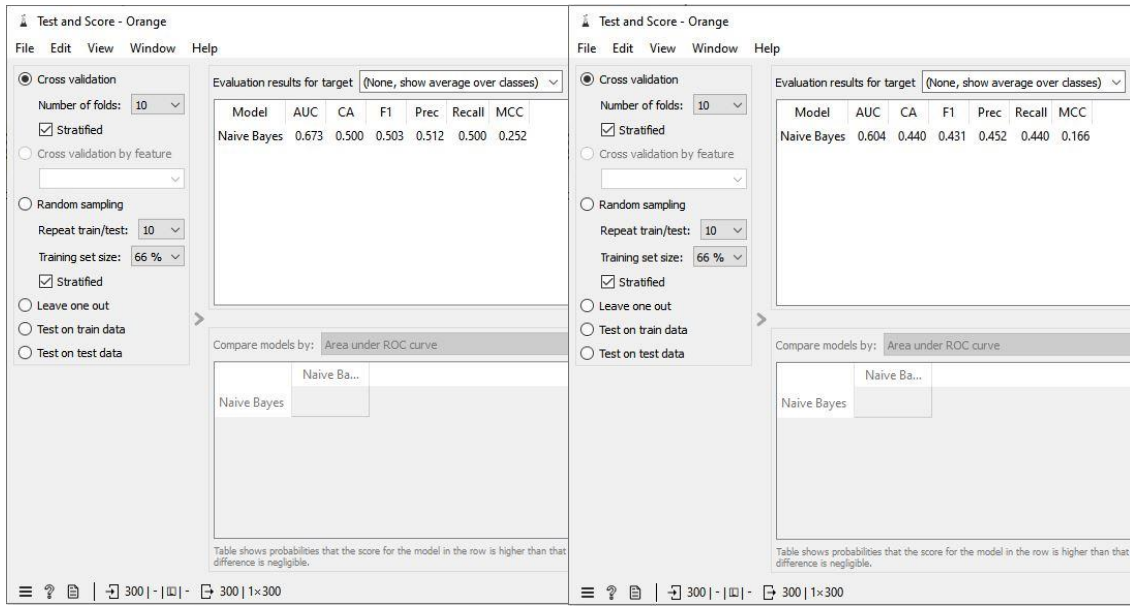
Alzheimer Hastalığı, Hafif Bilişsel Bozukluk ve Bilişsel Olarak Normal kategorilerini sınıflandırmak için Naive Bayes algoritmasını kullanıldı. Naive Bayes algoritması, öznelikler arasında bağımsızlık varsayımı altında çalışır.

Veri kümesi eğitim ve test setlerine bölündü ve modelin performansını değerlendirmek için 10 katlı çapraz doğrulama tekniği kullanıldı (Şekil 6.16.).



Şekil 6.16. Naive Bayes algoritması tasarımı ve parametreleri

Naive Bayes algoritması aşağıdaki performans metriklerini elde etti (Şekil 6.17.):



Şekil 6.17. Her kategori (AH, HBB, BN) için Naive Bayes algoritmasının T1 ve T2 görüntüleri üzerinde sınıflandırma performansı

Naive Bayes algoritması T1 için genel sınıflandırma doğruluğu %50 skoru ile T2 için genel sınıflandırma doğruluğu (%44) göre AH, HBB, BN kategorilerini tahmin etmede daha yüksek bir performans göstermiştir. Bu doğruluk değerleri hem T1 hem de T2 için, modelin tahminlerinin sadece rastgele tahminden (%33,3) daha iyi olduğunu gösterse de, pratik uygulamalarda yeterli bir değer olmayabilir.

Karışıklık matrisi aşağıda gösterilmiştir (Şekil 6.18.):

		Predicted			Σ	Predicted			Σ		
		AD_T1	CN_T1	MCI_T1		AD_T2	CN_T2	MCI_T2			
Actual	AD_T1	47	39	14	100	Actual	AD_T2	62	25	13	100
	CN_T1	28	49	23	100		CN_T2	47	29	24	100
	MCI_T1	12	34	54	100		MCI_T2	45	14	41	100
Σ		87	122	91	300	Σ		154	68	78	300

Şekil 6.18. X aksisi görüntünün ait olduğu gerçek sınıfı (AH, HBB, BN), y aksisi ise Naive Bayes algoritmasının tahmin ettiği sınıfı göstermektedir.

Şekil 6.18.'deki tahmin matrisi, Naive Bayes sınıflandırma modelinin performansını göstermektedir. Her bir hücre, gerçek sınıf ile tahmin edilen sınıfın kesişimini gösterir.

Yukarıdaki tahmin matrisine göre hem T1 görüntüleme için, HBB kategorisi en yüksek doğru tahmin oranına sahipken, T2 görüntüleme için AH kategorisi en yüksek doğru tahmin oranına sahiptir. Tüm kategoriler dikkate alındığında T1 görüntüleme daha doğru tahmin sonuçları vermiştir.

6.2. Tartışma

Algoritmaların performans metrikleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Bu sonuçlar, farklı makine öğrenmesi algoritmalarının AH, HBB ve BN kategorilerini sınıflandırmak için T1 ve T2 görüntüleri için gösterdiği performansı göstermektedir.

Çizelge 6.1. Sınıflandırma Sonuçlarına göre doğruluk oranları

	Model	Sınıflandırma Doğruluğu	Kesinlik	Geri Çağırma	F1-Skoru
T1	DVM	0,567	0,567	0,567	0,566
	Karar Ağacı	0,453	0,457	0,453	0,454
	Rastgele Orman	0,460	0,480	0,460	0,466
	YSA	0,557	0,553	0,557	0,554
	KNN	0,437	0,465	0,437	0,441
	Naive Bayes	0,500	0,512	0,500	0,503
T2	DVM	0,443	0,445	0,443	0,442
	Karar Ağacı	0,390	0,391	0,390	0,390
	Rastgele Orman	0,423	0,424	0,423	0,424
	YSA	0,443	0,440	0,443	0,440
	KNN	0,400	0,408	0,400	0,400
	Naive Bayes	0,440	0,452	0,440	0,431

T1 görüntüleme, doğruluk, kesinlik, geri çağırma ve F1-Skoru metrikleriyle değerlendirildiğinde, en yüksek performansı gösteren model DVM'dir (%56,7). Ancak, YSA (%55,7) ve Naive Bayes (%50) gibi diğer modeller de kabul edilebilir performans göstermektedir. T2 görüntüleme de ise, doğruluk ve diğer metrikler açısından, Naive Bayes (%44), DVM (%44,3) ve YSA (%44,3) modelleri diğer modellere kıyasla daha iyi performans sergilemektedir. T1 ve T2 görüntüleme birlikte dikkate alındığında DVM (T1 için %56,7; T2 için %44,3) en iyi sonucu vermektedir.

Modellerin T1 ve T2 doğruluk performansı karşılaştırıldığında, tüm modellerin T2 görüntülemeye daha düşük performans gösterdiği gözlemlenmiştir.

Algoritmaların AH, HBB ve BN kategorilerindeki performanslarını inceleyen karışıklık matrisleri ele alındığında da T1 görüntüleme, birçok modelde daha yüksek doğruluk oranları ile ön plana çıkmıştır. Bu, T1 verilerinin AH aşamalarını ayırt etmede

daha etkili olduğunu göstermektedir. Naive Bayes ve YSA, T1 görüntüleme kullanıldığında, özellikle AH ve HBB kategorilerinde yüksek doğruluk oranları sergilemiştir. KNN, Rastgele Orman ve Karar Ağacı modelleri, AH ve HBB sınıflarını doğru tahmin ederken BN sınıfında daha düşük performans göstermiştir. DVM, her iki görüntüleme türünde de benzer bir örüntü sergilemiş, AH ve HBB sınıflarını doğru tahmin ederken BN sınıfında düşük performans göstermiştir.

Bu sonuçlar, T1 ve T2 görüntülerinin birlikte incelenmesinin, makine öğrenmesi ile Alzheimer hastalığının aşamalarını ayırt etme potansiyelini artırabileceğini, ancak tek başına T1 görüntülemenin genel olarak daha yüksek doğruluk sağladığını göstermektedir. Özellikle AH ve HBB kategorileri, modeller tarafından daha tutarlı ve doğru bir şekilde sınıflandırılmaktadır, bu da bu iki kategorinin tanısal süreçlerde daha belirgin özelliklere sahip olmasından kaynaklanıyor olabilir. BN kategorisindeki düşük performans ise, bu sınıfın diğerlerinden daha fazla örtüşen özelliklere sahip olabileceğini veya veri setinin bu sınıf için yeterince ayırt edici özellikler sunmadığını gösterebilir.

Sonuç olarak, T1 görüntüleme verilerinin kullanımının, makine öğrenmesi modellerinin Alzheimer hastalığının farklı aşamalarını daha doğru bir şekilde ayırt etme kapasitesini artırdığı söylenebilir. Her ne kadar algoritma modellerinin T1 performansları T2 den daha yüksek olsa da modellerin tahminleri sadece rastgele tahminden yeterince yüksek performans göstermemiştir, bu da pratik uygulamalarda yeterli bir değer sağlamayabilir. Her modelin avantaj ve dezavantajları dikkate alınarak, en uygun model ve görüntüleme tekniğinin belirlenmesi gerekmektedir. Bu da daha kapsamlı ve ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Yukarıda literatür taraması ve makine öğrenmesi ile Alzheimer hastalığını sınıflandırma yöntemlerinde de bahsedildiği gibi her ne kadar birçok çalışma demans tahmini için makine öğrenmesini uygulamış olsa da bu algoritmaların farklı biyobelirteçler ve diğer koşullar altında uygulanabilirliği konusunda bir uzlaşmaya varılamamıştır (Faouri ve ark., 2022). Hangi MÖ algoritmasının kullanılacağını seçmek çok önemlidir, çünkü her biri güçlü ve zayıf yönler sergiler. Bu çalışmadaki da bulgular da bu bilgileri doğrular niteliktedir.

Önceki çalışmalar özellikle büyük ve yüksek boyutlu veriler için, derin öğrenme (DÖ) tekniklerinin genellikle yüzeysel MÖ algoritmalarından daha iyi performans gösterdiğini sunmuşlardır (Janiesch ve ark., 2021). Ancak, büyük miktarda klinik çok modlu verinin problemleri erişilebilirliği ve öğrenme sürecinin ve sonuçların zayıf yorumlanabilirliği, DÖ'yi Alzheimer hastalığı tahmininde daha az kullanışlı hale getirir.

Veri boyutu küçük olduğunda (1.000'den az), Naive Bayes (Shree ve Sheshadri, 2018), K-En Yakın Komşu (Dinu ve Ganesan, 2019) ve Destek Vektör Makinesi (Syaifullah ve ark., 2021) en yaygın kullanılan MÖ sınıflandırıcılarıdır. En yaygın kullanılan ağaç tabanlı MÖ algoritmaları da karar ağaçları ve Rastgele Orman algoritmalarıdır (Natras ve ark., 2022). Bu çalışmada, genellebilirlik açısından, zor erişimli büyük veri seti yerine küçük veri seti kullanılmıştır. Bu yüzden de MÖ sınıflandırıcıları seçilmiştir. Fakat buna rağmen elde edilen doğru sınıflandırma oranı önceki çalışmaların raporlarından düşüktür. Ayrıca önceki çalışmalar Alzhemier Hastası/Bilişsel Normal ve Hafif Bilişsel Bozukluk/Bilişsel Normal sınıflandırma alanında önemli düzeyde doğruluk elde edildiğini raporlamıştır. Fakat bu bulguların aksine bu çalışmada algoritmalar en çok hatayı bilişsel normal kategorisini AH ya da HBB olarak sınıflandırarak yapmışlardır. Bu farklılıkların sebebini araştırmak için Alzheimer'ın teşhisi için MÖ kullanan çalışmaların (4.1. Bölüm) detayları incelenmiş ve aşağıdaki çizelgede raporlanmıştır (Çizelge 6.2.).

Çizelge 6.2.'de incelenen çalışmalar aynı veri kümesi ile farklı sınıflandırıcıların farklı, fakat yüksek performans gösterdiğini göstermektedir. Veri tabanı, kullanılan algoritma, veri özellikleri ele alındığında bu tez çalışmasıyla benzer olduğu gözlenmiştir. Önceki çalışmaların bu çalışmadan en büyük farkı önceki çalışmalarda görüntülerin ön işlemden geçirilmiş olmasıdır. Aşağıdaki kısıtlamalar kısmında detaylı olarak neden ön işleme yapılmadığı açıklanmıştır. Freesurfer ve SPM gibi programlarla görüntü işleme segmentasyonu birçok basamak (görüntülerin hizalanması, kaydedilmesi, normalizasyonu ve gri madde (GM) ve beyaz maddeye (WM) segmentlere ayrılması) içerir. Bu hesaplamalar zaman tüketicidir ve profesyonel yetkinlik gerektirir. Bu da MÖ tekniklerinin uygulanabilirliğini ve geliştirilebilirliğine engel bir durum oluşturur. Ancak gelecekteki çalışmalarda, bu yoğun görüntü işleme işlemlerinden başka, daha iyi sonuçlar için basit görüntü hazırlığı yapılabilir. Örneğin, görüntülerin sadece siyah alanları içeren bölgelerini kırpma, kullanışlı veri oranını artırmak için yapılabilir. Görüntü kırpması, görüntü sınıflandırma teknikleri için derin öğrenmede kullanılan standart bir uygulamadır (Goodfellow ve ark. 2016).

Bu çalışmaya benzer bir çalışmada, VGG-16 Derin Sinir Ağı (DNN) kullanarak AH'nin otomatik teşhisi üzerinde T1 veya T2 ağırlıklı MRG görüntülerinin etkisi incelenmiştir (Teo ve Yosief, 2021). İlginç bir şekilde benzer veri kümesinde, %59,41 T1 sınıflandırma doğruluğu ve T2'de ortalama %74,71 doğruluk gözlemlenmiştir. Bizim sonuçlarımız ise en yüksek performans gösteren DVM nin T1'de %57 doğruluk oranına ve T2'de %44 doğruluk oranına sahip olduğunu gösterdi. Kullanılan sınıflandırma

yönteminden bağımsız olarak, yazarlar görüntüleri dış siyah bölgeleri kırparak yeniden düzenlemişler ve DNN algoritmasına uyacak şekilde yeniden boyutlandırmışlardır. Bu yüzden, bu çalışmanın kırpmalı görüntülerle tekrarlanması ve sonuçların karşılaştırılması bilgilendirici olacaktır.

Çizelge 6.2. Önde gelen AH sınıflandırma çalışmalarında metodoloji karşılaştırması

Yazar	Veri tabanı	Algoritma	Performans	Veri	Görüntü ön işleme
Klöppel ve ark., 2008	Birden fazla tarayıcıdan ve farklı merkezlerden	DVM (doğrusal)	AH - BN (DO=%95,6)	T1, 1,5 Tesla. Her grup için yaklaşık 20 görüntü	Görüntüler ilk olarak SPM5 kullanılarak gri madde, beyaz madde ve beyin omurilik sıvısına segmentlere ayrıştırılmış
Zhang ve ark., 2015	OASIS	DVM (polinom)	AH - BN (DO=%92,4)	T1. 24 AH, 97 BN, ve 57 HBB.	3D MR görüntüleri, ortalama bir hacimsel görüntü oluşturmak için atlas-kayıtlı normalizasyon ile önışlemeden geçirilmiş
Lebedev ve ark., 2014	ADNI	RO	AH - BN (SNY=%88,6, SPY=%92,0)	T1, 1,5 Tesla. 185 AH, 225 BN ve 165 HBB	Freesurfer segmentasyonu (görüntülerin hizalanması, kaydedilmesi, normalizasyonu ve gri madde ve beyaz maddeye segmentlere ayrılması) ve kortikal rekonstrüksiyon kullanılarak görüntüler işlenmiştir
Gupta ve ark.,2019	NRCD	KNN	AH - BN (DO=%89,4) iHBB - sHBB (DO=%73,9)	T1, 3 Tesla. 171 BN, 81 AH, 35 sHBB, ve 39 iHBB	N4 bias alan düzeltmesi, özellik çıkarımı (hacim, kalınlık), SPM ve Freesurfer işlemleri (görüntülerin hizalanması, kaydedilmesi, normalizasyonu ve gri madde ve beyaz maddeye segmentlere ayrılması)
		RO	AH - BN (DO=%88,2) iHBB / sHBB (DO=%78,3)		
		DVM	AH - BN (DO=%93,1) iHBB / sHBB (DO=%86,9)		
Vaithinathan ve ark., 2019	ADNI	KNN	AH - BN (DO=%87,4) iHBB / sHBB (DO=%66,4)	T1, 189 AH, 227 BN, 165 iHBB ve 231 sHBB	Tüm görüntüler ön işlemden geçirilmiş (grad warp uygulanmış, B1 düzeltmesi yapılmış ve N3 yoğunluk düzensizliği azaltılmış) ve SPM ile önışlemeden geçirilmiştir (görüntülerin
		RO	AH - BN (DO=%87,4) iHBB / sHBB (DO=%61,6)		

		DVM (doğrusal)	AH - BN (DO=%82,6)		hizalanması, kaydedilmesi, normalizasyonu ve gri madde ve beyaz maddeye segmentlere ayrılması).
			iHBB / sHBB (DO=%64,7)		

Yukarıdaki tabloda yer alan kısaltmaların açıklamaları şu şekildedir: Doğruluk Oranı: DO, Alzheimer Hastalığı (AH), Bilişsel Normal (BN), Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB), ilerleyici hafif bilişsel bozukluk (iHBB), stabil hafif bilişsel bozukluk (sHBB), ADRC: Alzheimer Hastalığı Araştırma Merkezi, ADNI: Alzheimer Hastalığı Nöro Görüntüleme Girişimi, OASIS: Görüntüleme Girişimi Açık Erişim Serisi, NRCD: Demans Ulusal Araştırma Merkezi.

6.3. Kısıtlamalar

Bu çalışmada MR görüntülerine, herhangi bir ön veya son işlem uygulanmamıştır. Bu sınırlamalar, yeni bir bilgisayar destekli teşhis, makine öğrenmesi tekniği yöntemi veya MRG verisi oluşturmama kararından ötürüdür. Bu karar, bu çalışmayla makine öğrenmesi tekniklerinin Alzheimer Hastalığının teşhisi için kullanım kolaylığını ve genellenebilirliği artırmak amaçlandığı içindir. Bu yüzden mevcut MRG verilerini seçmeye ve sık kullanılan makine öğrenmesi tekniklerine ağırlık verilmiştir.

Ayrıca MRG görüntüleri, ağırlıklara odaklanılarak seçilmiş ve bu nedenle hastaların/deneklerin aynı demografik özelliklerde olmaları kontrol edilmemiştir. Aynı dilim derinliğine sahip hem T1 hem de T2 ağırlıklı görüntüleri bulmak mümkün olmamıştır ve yeterli veri sayısına ulaşmak için bu fark dikkate alınmamıştır. Görüntülerdeki gri madde miktarını en üst düzeye çıkarmak için sadece hipotalamusun hemen üstündeki MRG görüntüleri kullanılmıştır. Hesaplama sınırlamaları nedeniyle, tam beyin taramaları yerine denek başına yalnızca bir görüntü dilimi kaydedilmiştir.

7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

7.1 Sonuçlar

Bu çalışma, Alzheimer Hastalığının teşhisinde makine öğrenme tekniklerinin etkinliğini değerlendirmek ve T1 ile T2 ağırlıklı MR görüntülerinin kullanımının bu teknikler üzerindeki etkisini incelemek için yapılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, T1 ve T2 görüntülerinin birlikte incelenmesi, makine öğrenme modellerinin Alzheimer hastalığının farklı aşamalarını daha doğru bir şekilde ayırt etme potansiyelini artırabilir. Ancak, T1 görüntüleme tek başına genellikle daha yüksek doğruluk sağlamıştır.

Modellerin performansı incelendiğinde, DVM'nin T1 görüntüleme için en yüksek doğruluk performansını gösterdiği görülmüştür. Ancak, T2 görüntüleme ile birlikte diğer modellerin de kabul edilebilir performans gösterdiği tespit edilmiştir. T2 görüntüleme kullanıldığında, Naive Bayes, DVM ve YSA modellerinin diğer modellere kıyasla daha iyi performans sergilediği gözlemlenmiştir.

Önceki çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırıldığında, bu çalışmanın bulguları bazı farklılıklar göstermektedir. Özellikle, T1 ve T2 görüntülerinin kullanılmasının sonuçlara olan etkisi ve kullanılan makine öğrenme tekniklerinin performansı üzerindeki farklılıkları önemli bir bulgu olarak ortaya çıkmıştır. Bu çalışma, makine öğrenmesi algoritmalarının klinik uygulanabilirlik ve genelleştirilebilirlik sorunlarını ele almanın gerekliliğini doğrulamaktadır (Bron ve ark., 2015).

Ancak, bu çalışmanın kısıtlamaları bulunmaktadır. Örneğin, MR görüntülerine herhangi bir ön işlem uygulanmamış olması, veri setinin homojenliğinin kontrol edilmemiş olması gibi. Bu kısıtlamaların gelecekteki çalışmalarda göz önünde bulundurulması ve daha kapsamlı analizler yapılması gerekmektedir.

7.2 Öneriler

Veri toplama, ön işleme ve model değerlendirmesi için standart protokollerin oluşturulması çok önemlidir. Gelecekteki çalışmalar, farklı çalışmaları karşılaştırmayı kolaylaştırmak için kıyaslama veri setleri ve değerlendirme metrikleri oluşturmayı hedeflemelidir. Bu standartlaştırma, Alzheimer Hastalığının teşhisinde çeşitli makine öğrenme modellerinin gerçek etkinliğini değerlendirmeye yardımcı olabilir (Sidey-Gibbons ve Sidey-Gibbons, 2019).

Araştırma ile klinik uygulama arasındaki boşluğu kapatmak için, gelecekteki çalışmalar modellerinin gerçek dünya uygulanabilirliğine odaklanmalıdır. Modelleri klinik ortamlarda test etmek ve gerçek dünya senaryolarında etkinliklerini doğrulamak için sağlık kurumlarıyla işbirliği yapmak, araştırma bulgularını pratik tanı araçlarına dönüştürmek açısından önemli olacaktır. Bazı ileri makine öğrenme tekniklerinin hesaplama karmaşıklığı ve kaynak gereksinimleri göz önüne alındığında, gelecekteki araştırmalar klinik ortamlarda kolayca uygulanabilecek hafif ve verimli modellerin geliştirilmesini keşfetmelidir. Bu, modellerin standart tıbbi donanımda etkili bir şekilde çalışabilmesini sağlamak için model sıkıştırma (Buciluă ve ark., 2006) ve optimizasyon yöntemlerinin (Pfob ve ark., 2022) araştırılmasını içermelidir.

Veri setlerindeki sınıf dengesizliğini ele almak, model performansını artırmak için kritiktir. Gelecekteki araştırmalarda, sınıf dengesizliğini etkili bir şekilde ele almak için sentetik azınlık aşırı örnekleme (SMOTE; Chawla ve ark., 2002) veya maliyet duyarlı öğrenme (Mienye ve Sun, 2021) gibi teknikler göz önünde bulundurulmalıdır. Nörobilim, radyoloji, bilgisayar bilimi ve biyoinformatik uzmanları arasındaki iş birliğini teşvik etmek, daha bütünsel ve yenilikçi çözümler sağlayabilir. Disiplinler arası yaklaşımlar, yalnızca teknik olarak sağlam değil, aynı zamanda klinik olarak da geçerli ve sağlık çalışanları için kullanımı kolay modellerin geliştirilmesini artırabilir. Bu önerilere odaklanarak, gelecekteki araştırmalar Alzheimer Hastalığının erken tanısı ve tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedebilir, bu da nihayetinde hastalar ve sağlık sistemleri için faydalı olacaktır.

8. KAYNAKLAR

- 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2023 Apr;19(4):1598-1695. doi: 10.1002/alz.13016. Epub 2023 Mar 14. PMID: 36918389
- A. Koivula, Magnetic Resonance Image Distortions due to Artificial Macroscopic Objects, 2002
- A.J.M. Kiruluta, R.G. González. MR imaging: deconstructing timing diagrams and demystifying k-space. *Handb Clin Neurol*, 135 (2016), pp. 21-37, 10.1016/B978-0-444-53485-9.00002-7
- Abdelrahim, M., Merlosy, C., ve Wang, T., 2016, Hybrid Machine Learning Approaches: A Method to Improve Expected Output of Semi-structured Sequential Data. 2016 *IEEE Tenth International Conference on Semantic Computing (ICSC)*, 342-345
- Alam, Saruar, Kwon, Goo-Rak, 2017. *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*. 2017. Alzheimer disease classification using KPCA, LDA, and multi-kernel learning SVM. *Int. J. Imaging Syst. Technol.* 27 (2), 133–143. <https://doi.org/10.1002/ima.22217>
- Alan, M. Karabatak, "Veri seti-sınıflandırma ilişkisinde performansa etki eden faktörlerin değerlendirilmesi," *Fırat Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, vol. 32, no. 2, pp. 531-540, 2020
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270–9
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7:270–279
- Alkhatib, K., Najadat, H.M., Hmeidi, I., ve Shatnawi, M.K., 2013, Stock Price Prediction Using K-Nearest Neighbor (kNN) Algorithm
- Alpaydin, E., 2020, Introduction to machine learning, *MIT press*
- Arnold DL, de Stefano N, Matthews PM, Trapp BD (2001): N-acetylaspartate: Usefulness as an indicator of viable neuronal tissue. *Ann Neurol* 50: 823–825
- Ayodele, Taiwo Oladipupo, 2010. Types of machine learning algorithms. *New Advances in Machine Learning* 3, 19–48. <https://doi.org/10.5772/9385>.

- Baessler B., Luecke C., Lurz J., Klingel K., Das A., von Roeder M., de Waha-Thiele S., Besler C., Rommel K.P., Maintz D., et al. Cardiac MRI and Texture Analysis of Myocardial T1 and T2 Maps in Myocarditis with Acute versus Chronic Symptoms of Heart Failure. *Radiology*. 2019;292:608–617. doi: 10.1148/radiol.2019190101
- Barnes, Josephine, et al., 2006. Measurements of the amygdala and hippocampus in pathologically confirmed Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Arch. Neurol.* vol. 63 (10), 1434–1439. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.10.1434>
- Baslow MH (2003): N-acetylaspartate in the vertebrate brain: Metabolism and function. *Neurochem Res* 28: 941–953
- Bhagya Shree, S.R. and Sheshadri, H.S., 2018. Diagnosis of Alzheimer’s disease using naive Bayesian classifier. *Neural Computing and Applications*, 29, pp.123-132
- Bhagya Shree, S.R., Sheshadri, H.S., 2018. Diagnosis of Alzheimer’s disease using Naive Bayesian Classifier. *Neural Comput. Applic.* 29, 123–132. <https://doi.org/10.1007/s00521-016-2416-3>
- Bielza, Concha, Larran~aga, Pedro, 2014. Bayesian networks in neuroscience: a survey, 16 Oct *Front. Comput. Neurosci.* vol. 8, 131. <https://doi.org/10.3389/fncom.2014.00131>, 16 Oct.
- Bocchetta M, Galluzzi S, Kehoe PG, Aguera E, Bernabei R, Bullock R, et al. The use of biomarkers for the etiologic diagnosis of MCI in Europe: an EADC survey. *Alzheimers Dement.* 2015;11(2):195–206.e1.
- Brem AK, Sensi SL (2018) Towards Combinatorial Approaches for Preserving Cognitive Fitness in Aging. *Trends Neurosci.* 41:885–897
- Bron, E. E. et al. Standardized evaluation of algorithms for computer-aided diagnosis of dementia based on structural MRI: the CADDementia challenge. *NeuroImage* 111, 562–579 (2015)
- Brookmeyer, Ron, et al., 2007. Forecasting the global burden of Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Dement. J. Alzheimer’s Assoc.* vol. 3 (3), 186–191. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.04.381>
- Brosch, T., Tam, R., for the Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. (2013). Manifold Learning of Brain MRIs by Deep Learning. In: Mori, K., Sakuma, I., Sato, Y., Barillot, C., Navab, N. (eds) *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2013*. Lecture Notes in Computer Science, vol 8150. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-40763-5_78
- Buciluã, C., Caruana, R. and Niculescu-Mizil, A., 2006, August. Model compression. In Proceedings of the 12th ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining (pp. 535-541).

- Camara-Rey, Oscar, et al. "Simulation of local and global atrophy in Alzheimer's disease studies." *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2006
- Cengiz, M.A., Makine Öğrenmesi, *Ondokuz Mayıs Üniversitesi, İstatistik Bölümü* <https://avys.omu.edu.tr/storage/app/public/macengiz/133359/1.HAFTA.pdf>, (Ziyaret Tarihi: 02 Ocak 2024)
- Chawla, N.V., Bowyer, K.W., Hall, L.O. and Kegelmeyer, W.P., 2002. SMOTE: synthetic minority over-sampling technique. *Journal of artificial intelligence research*, 16, pp.321-357.
- Colliot, O. et al. Discrimination between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus. *Radiology* 248, 194–201 (2008)
- Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, Molinuevo JL. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9(1). <http://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-017-0297-z>
- Cuevas A, Febrero M et al (2004) An anova test for functional data. *Comput Stat Data Anal* 47(1):111–112
- Cuingnet, R. et al. Automatic classification of patients with Alzheimer's disease from structural MRI: a comparison of ten methods using the ADNI database. *NeuroImage* 56, 766–781 (2011)
- Cuingnet, R.´emi, et al., 2011. Automatic classification of patients with Alzheimer's disease from structural MRI: a comparison of ten methods using the ADNI database. *NeuroImage* vol. 56 (2), 766–781. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.013>
- Davatzikos, C., et al., 2008a. Individual patient diagnosis of AD and FTD via high-dimensional pattern classification of MRI. *NeuroImage* vol. 41 (4), 1220–1227. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.050>
- Demsar, J., Curk, T., Erjavec, A., Gorup, C., Hocevar, T., Milutinovic, M., Mozina, M., Polajnar, M., Toplak, M., Staric, A., Stajdohar, M., Umek, L., Zagar, L., Zbontar, J., Zitnik, M., Zupan, B., 2013, Orange: Data Mining Toolbox in Python, *Journal of Machine Learning Research* 14(Aug): 2349–2353
- Deng, X., et al., 1998. Application of artificial neural network in the MRI study of Alzheimer disease. *Chin. J. Radiol.* 812–816
- Dimitriadis, S.I., et al., 2018. Random Forest feature selection, fusion and ensemble strategy: Combining multiple morphological MRI measures to discriminate among healthy elderly, MCI, cMCI and alzheimer's disease patients: From the alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI) database. *J. Neurosci. Methods* vol. 302, 14–23. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2017.12.010>

- Dinu AJ, Ganesan R (2019) Early detection of Alzheimer's disease using predictive k-NN instance based approach and T-Test Method. *Int J Adv Trends Comput Sci Eng* 8:29–37
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):614–29
- Edden RA, Pomper MG, Barker PB (2007): In vivo differentiation of N-acetyl aspartyl glutamate from N-acetyl aspartate at 3 Tesla. *Magn Reson Med* 57: 977–982
- Edelman, R. R., MD, The History of MR Imaging as Seen through the Pages of Radiology, *Radiology*: Volume 273: Number 2 (Suppl) — November 2014, s. 181-200
- Erdoğan, A., Doğu Akdeniz Üniversitesi, [https://staff.emu.edu.tr/alperdoganlp/Documents/courses/bmet253/Ders%205%20\(%20MRI\).ppt](https://staff.emu.edu.tr/alperdoganlp/Documents/courses/bmet253/Ders%205%20(%20MRI).ppt) (Ziyaret Tarihi: 25 Mayıs 2023)
- Eriş, S., 2008, Manyetik Rezonans Görüntüleme Teknikleri, *Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Denizli
- Erkkinen M.G., Kim M., Geschwind M.D. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. Cold Spring Harb. Perspect. *Biol.* 2018;10:a033118. doi: 10.1101/cshperspect.a033118
- Fan, Y., Shen, D., Davatzikos, C. (2005). Classification of Structural Images via High-Dimensional Image Warping, Robust Feature Extraction, and SVM. In: Duncan, J.S., Gerig, G. (eds) *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2005*. MICCAI 2005. Lecture Notes in Computer Science, vol 3749. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/11566465_1
- Faouri S, AlBashayreh M, Azzeh M (2022) Examining stability of machine learning methods for predicting dementia at early phases of the disease. *Decis Sci Lett* 333–346. <https://doi.org/10.5267/j. dsl.2022.1.005>
- Faouri, S., AlBashayreh, M. and Azzeh, M., 2022. Examining stability of machine learning methods for predicting dementia at early phases of the disease. arXiv preprint arXiv:2209.04643
- Fennema-Notestine, C. et al. Structural MRI biomarkers for preclinical and mild Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping* 30, 3238–3253 (2009)
- Filippi M, editor (2009): fMRI Techniques and Protocols (Neuromethods). Totowa, New Jersey: *Hamana Press*
- Floyd TF, Ratcliffe SJ, Wang J, Resch B, Detre JA (2003): Precision of the CASL-perfusion MRI technique for the measurement of cerebral blood flow in whole brain and vascular territories. *J Magn Reson Imaging* 18: 649–655

- Friedman, N., Geiger, D., Goldszmidt, M., 1997. Bayesian network classifiers. *Mach. Learn.* 29, 131–163. <https://doi.org/10.1023/A:1007465528199>
- Frisoni, G. B., Fox, N. C., Jack, C. R., Scheltens, P. & Thompson, P. M. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology* 6, 67–77 (2010)
- Fuchs VR, Sox HC Jr. Physicians' views of the relative importance of thirty medical innovations. *Health Aff (Millwood)* 2001;20(5):30–42. Crossref, Medline, Google Scholar
- García-Pérez E., Violante A., Cervantes-Pérez F., 1998. Using neural networks for differential diagnosis of Alzheimer disease and vascular dementia. *Expert Syst. Appl.* 14 (1–2), 219–225. [https://doi.org/10.1016/S0957-4174\(97\)00076-6](https://doi.org/10.1016/S0957-4174(97)00076-6)
- Garg, N., Chaudhary, M., 2021. Implementation of dual tree complex wavelet transform with mean energy features to detect Alzheimer's disease. 2021 *7th Int. Conf. Signal Process. Commun. (ICSC)* 188–193. <https://doi.org/10.1109/ICSC53193.2021.9673484>
- Geva, T., MD, Magnetic Resonance Imaging: Historical Perspective, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* (2006) 8, 573–580
- Glorot, X., & Bengio, Y. (2010). Understanding the difficulty of training deep feedforward neural networks. *International Conference on Artificial Intelligence and Statistics*
- Goldwasser, A., ve Thielscher, M., 2020, Deep Reinforcement Learning for General Game Playing. *AAAI Conference on Artificial Intelligence*
- Goodfellow, I., Bengio, Y. and Courville, A., 2016. Deep learning. *MIT press*
- Guerrero, R., Wolz, R., Rao, A. W. & Rueckert, D. Manifold population modeling as a neuro-imaging biomarker: application to ADNI and ADNI-GO. *NeuroImage* 94, 275–286 (2014)
- Gupta, Yubraj, et al., 2019a. Early diagnosis of Alzheimer's disease using combined features from voxel-based morphometry and cortical, subcortical, and hippocampus regions of MRI T1 brain images, 4 Oct *PloS One* vol. 14 (10), e0222446. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222446>
- Hassan, S.U., Ahamed, J., ve Ahmad, K., 2022, Analytics of Machine Learning-based Algorithms for Text Classification. *Sustainable Operations and Computers*
- Hastie T, Tibshirani R et al (2005) The elements of statistical learning: data mining, inference and prediction. *Math Intell* 27(2):83–86
- Henrique, B.M., Sobreiro, V.A., ve Kimura, H., 2018, Stock price prediction using support vector regression on daily and up to the minute prices. *The Journal of Finance and Data Science*

- Huang, B., Yan, H., Jiang, Wang, D., 2008. Combining voxel-based morphometry with artificial neural network theory in the application research of diagnosing Alzheimer's disease. 2008 *Int. Conf. Biomed. Eng. Inform.*, Sanya 250–254. <https://doi.org/10.1109/BMEI.2008.245>
- Huang, H., Wang, Y., Rudin, C., ve Browne, E.P., 2022, Towards a comprehensive evaluation of dimension reduction methods for transcriptomic data visualization. *Communications Biology*, 5
- Jack C.R. Jr, Knopman D.S., Jagust W.J., Shaw L.M., Aisen P.S., Weiner M.W., Petersen R.C., Trojanowski J.Q. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* 2010 Jan;9(1):119-28. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)
- Janiesch, C., Zschech, P. & Heinrich, K. Machine learning and deep learning. *Electron Markets* 31, 685–695 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12525-021-00475-2>
- Jensen R, Shen Q (2007) Fuzzy-rough sets assisted attribute selection. *Fuzzy Syst IEEE Trans* 15(1):73–89
- Juottonen K., Lehtovirta M., Helisalmi S., et al. Major decrease in the volume of the entorhinal cortex in patients with Alzheimer's disease carrying the apolipoprotein E ϵ 4 allele. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1998;65:322-327. <https://doi.org/10.1136/jnnp.65.3.322>
- Katti, G., Ara, S.A., Shireen, A., Magnetic Resonance Imaging (MRI) – A Review, *International Journal Of Dental Clinics* 2011;3(1):65-70
- Kaur, P., Singh, M., ve Josan, G.S., 2015, Classification and Prediction Based Data Mining Algorithms to Predict Slow Learners in Education Sector. *Procedia Computer Science*, 57, 500-508
- Khedher, Laila, et al., 2017. Independent component analysis-support vector machine-based computer-aided diagnosis system for Alzheimer's with visual support. *Int. J. Neural Syst.* vol. 27 (3), 1650050. <https://doi.org/10.1142/S0129065716500507>
- Kiran, B.R., Sobh, I., Talpaert, V., Mannion, P., Sallab, A.A., Yogamani, S.K., ve Pérez, P., 2020, Deep Reinforcement Learning for Autonomous Driving: A Survey. *IEEE Transactions on Intelligent Transportation Systems*, 23, 4909-4926
- Klöppel, S. et al. Diagnostic neuroimaging across diseases. *NeuroImage* 61, 457–463 (2012)
- Klöppel, S., Stonnington, C.M., Chu, C., Draganski, B., Scahill, R.I., Rohrer, J.D., Fox, N.C., Jack Jr, C.R., Ashburner, J. and Frackowiak, R.S., 2008. Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease. *Brain*, 131(3), pp.681-689
- Knopman DS, Petersen RC (2014) Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia: A Clinical Perspective. *Mayo Clin Proc* 89:1452–1459

- Kober, J., Bagnell, J.A., ve Peters, J., 2013,. Reinforcement learning in robotics: A survey. *The International Journal of Robotics Research*, 32, 1238 – 1274
- Kruthika, K.R., et al., 2019. Multistage classifier-based approach for Alzheimer’s disease prediction and retrieval. *Inform. Med. Unlocked* 14, 34–42. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2018.12.003>
- Kukull, W.A., et al., 1994. The Mini-Mental State Examination score and the clinical diagnosis of dementia. *J. Clin. Epidemiol.* vol. 47 (9), 1061–1067. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)90122-8](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)90122-8)
- Kumar, A., Gupta, P., Balan, R., Neti, L.B., ve Malapati, A., 2021, BERT Based Semi-Supervised Hybrid Approach for Aspect and Sentiment Classification. *Neural Processing Letters*, 53, 4207 – 4224
- Lahmiri, Salim, Boukadoum, Mounir, 2014. New approach for automatic classification of Alzheimer’s disease, mild cognitive impairment and healthy brain magnetic resonance images, 16 Jun *Healthc. Technol. Lett.* vol. 1 (1), 32–36. <https://doi.org/10.1049/htl.2013.0022>, 16 Jun.
- LaMontagne PJ, Benzinger TLS, Morris JC, Keefe S, Hornbeck R, Xiong C, et al. OASIS-3: longitudinal neuroimaging, clinical, and cognitive dataset for normal aging and Alzheimer disease. *Radiol Imaging*, 2019. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2019.12.13.19014902>
- Lao, Zhiqiang, et al., 2004. Morphological classification of brains via high-dimensional shape transformations and machine learning methods. *NeuroImage* vol. 21 (1), 46–57. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.09.027>
- Lebedev, A.V., Westman, E., Van Westen, G.J., et al., 2014. Random Forest ensembles for detection and prediction of Alzheimer’s disease with a good between-cohort robustness. Published Aug 28 *Neuroimage Clin.* 2014 6, 115–125. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.08.023>. Published Aug 28
- Lebon V, Petersen KF, Cline GW (2002): Astroglial contribution to brain energy metabolism in humans revealed by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy: Elucidation of the dominant pathway for neurotransmitter glutamate repletion and measurement of astrocytic oxidative metabolism. *J Neurosci* 22: 1523–1531
- Liu S., Cai W., Liu S., et al. Multimodal neuroimaging computing: a review of the applications in neuropsychiatric disorders. *Brain Inform.* 2015;2:167-180
- Liu, Manhua, et al., 2014a. Hierarchical fusion of features and classifier decisions for Alzheimer’s disease diagnosis. *Hum. Brain Mapp.* vol. 35 (4), 1305–1319. <https://doi.org/10.1002/hbm.22254>
- Liu, S., Liu, S., Cai, W., Pujol, S., Kikinis, R., Feng, D., 2014b. Early diagnosis of Alzheimer’s disease with deep learning. 2014 *IEEE 11th Int. Symp. . Biomed. Imaging (ISBI)*, Beijing 1015–1018. <https://doi.org/10.1109/ISBI.2014.6868045>

- Liu, Sidong, et al., 2013b. Multifold Bayesian kernelization in Alzheimer's diagnosis. *Medical image computing and computer-assisted intervention: MICCAI*. Int. Conf. Med. Image Comput. Comput. -Assist. Interv. vol. 16 (Pt 2), 303–310. https://doi.org/10.1007/978-3-642-40763-5_38
- Loey, M., Manogaran, G., Hamed N. Taha, M., ve Eldeen M. Khalifa, N., 2020, A hybrid deep transfer learning model with machine learning methods for face mask detection in the era of the COVID-19 pandemic. *Measurement*, 167, 108288 – 108288
- Loued-Khenissi,L., Döll, O., Preuschoff, K., An Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging Techniques for Organizational Research, *Organizational Research Methods* 2019, Vol. 22(1) 17-45
- Maccioni RB, FarÅas G et al (2010) The revitalized tau hypothesis on Alzheimer's disease. *Arch Med Res* 41(3):226–231
- Manyetik Rezonans Cihazları, T.C. Millî Eğitim Bakanlığı, 2011, Ankara. (Ziyaret Tarihi: 25 Mayıs 2023)
- McCarthy, Ian, et al., 24 . 2019. Detection and localization of hesitant steps in people with Alzheimer's disease navigating routes of varying complexity. *Health. Technol. Lett.* vol. 6 (2), 42–47. <https://doi.org/10.1049/htl.2018.5034>
- Mienye, I.D. and Sun, Y., 2021. Performance analysis of cost-sensitive learning methods with application to imbalanced medical data. *Informatics in Medicine Unlocked*, 25, p.100690.
- Misra C, Fan Y, Davatzikos C. Baseline and longitudinal patterns of brain atrophy in MCI patients, and their use in prediction of short-term conversion to AD: results from ADNI. *NeuroImage*. 2009;44(4):1415–22
- Misra, Chandan, et al., 2009. Baseline and longitudinal patterns of brain atrophy in MCI patients, and their use in prediction of short-term conversion to AD: results from ADNI. *NeuroImage* vol. 44 (4), 1415–1422. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.031>
- Mitchell, T.M., 1997, Machine Learning, *McGraw-Hill Science/Engineering/Math*.
- Moon, Seok Woo, et al., 2018. Changes in the hippocampal volume and shape in early-onset mild cognitive impairment. *Psychiatry Investig.* vol. 15 (5), 531–537. <https://doi.org/10.30773/pi.2018.02.12>
- Morris, J.C., 1993. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* vol. 43 (11), 2412–2414. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.11.2412-a>
- Mulkern RV, Davis PE, Haker SJ, Estepar RS, Panych LP, Maier SE, Rivkin MJ (2006): Complementary aspects of diffusion imaging and fMRI; I: Structure and function. *Magn Reson Imaging* 24: 463–474

- Nalepa, J., Kawulok, M., 2019. Selecting training sets for support vector machines: a review. *Artif. Intell. Rev.* 52, 857–900. <https://doi.org/10.1007/s10462-017-9611-1>
- Natras, R., Soja, B. and Schmidt, M., 2022. Ensemble machine learning of Random Forest, AdaBoost and XGBoost for vertical total electron content forecasting. *Remote Sensing*, 14(15), p.3547
- Ng, E.Y.K., Jamil, M., 2014. Parametric sensitivity analysis of radiofrequency ablation with efficient experimental design. *Int. J. Thermal. Sci* 80, 41–47
- Özögür-Akyüz, S., Ünay, D., & Smola, A., 2011, Guest editorial: model selection and optimization in machine learning. *Machine Learning*, 85, 1-2
- Parikh, Polikar, R., 2007. An ensemble-based incremental learning approach to data fusion (April). *IEEE Trans. Syst., Man, Cybern., Part B (Cybern.)* vol. 37 (2), 437–450. <https://doi.org/10.1109/TSMCB.2006.883873>
- Pellegrini E, Ballerini L, Hernandez M d CV, Chappell FM, González-Castro V, Anblagan D, et al. Machine learning of neuroimaging for assisted diagnosis of cognitive impairment and dementia: a systematic review. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit.* 2018;10:519–35
- Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L (2014) Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med* 275:214–228
- Pfob, A., Lu, S.C. and Sidey-Gibbons, C., 2022. Machine learning in medicine: a practical introduction to techniques for data pre-processing, hyperparameter tuning, and model comparison. *BMC medical research methodology*, 22(1), p.282.
- Plant, Claudia, et al., 2010. Automated detection of brain atrophy patterns based on MRI for the prediction of Alzheimer’s disease. *Neuroimage* vol. 50 (1), 162–174. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.046>
- Quinlan, J.R., 1993. C4.5: Programs for Machine Learning. *Morgan Kaufmann Publishers*, Burlington, Massachusetts
- Rallabandi, V.P.Subramanyam, Tulpule, Ketki, Gattu, Mahanandeeswar, 2020. Automatic classification of cognitively normal, mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease using structural MRI analysis. In: *Informatics in Medicine*, vol 18. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2020.100305>
- Razaque A, Ben Haj Frej M, Almi’ani M, Alotaibi M, Alotaibi B. Improved Support Vector Machine Enabled Radial Basis Function and Linear Variants for Remote Sensing Image Classification. *Sensors (Basel)*. 2021 Jun 28;21(13):4431. doi: 10.3390/s21134431. PMID: 34203466; PMCID: PMC8271400
- Robert W. Brown, Y.-C. Norman Cheng, E. Mark Haacke, Michael R. Thompson, Ramesh Venkatesan, *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*, 2nd Edition, 2014

- Rohini M, Surendran D (2021) Toward Alzheimer's disease classification through machine learning. *Soft Comput* 25:2589–2597
- Rossini PM, Miraglia F, Vecchio F (2022) Early dementia diagnosis, MCI-to-dementia risk prediction, and the role of machine learning methods for feature extraction from integrated biomarkers, in particular for EEG signal analysis. *Alzheimer's Dement* 18:2699–2706
- Sarica, Alessia, et al., 2017. Random forest algorithm for the classification of neuroimaging data in Alzheimer's disease: a systematic review, 6 Oct *Front. Aging Neurosci.* vol. 9, 329. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00329>, 6 Oct.
- Sarker, I.H. (2021). Machine Learning: Algorithms, Real-World Applications and Research Directions. *Sn Computer Science*, 2
- Scheltens, P., Fox, N. C., Barkhof, F. & De Carli, C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *The Lancet Neurology* 1, 13–21 (2002)
- Sezgin, O.B., Uçar, Z., Nörobilimin Örgütsel Davranışa Yansıması: Örgütsel Nörobilim, *Ege Akademik Bakış*, Cilt: 15 Sayı: 3, ss. 353-365, Temmuz 2015
- Sidey-Gibbons, J.A. and Sidey-Gibbons, C.J., 2019. Machine learning in medicine: a practical introduction. *BMC medical research methodology*, 19, pp.1-18.
- Shanmuganathan, Subana, 2016. Artificial neural network modelling: an introduction. *Artificial Neural Network Modelling*. Springer,, Cham, pp. 1–14
- Shi, D., Guan, J., Zurada, J., ve Levitan, A. (2015). An Innovative Clustering Approach to Market Segmentation for Improved Price Prediction. *Journal of International Technology and Information Management*
- Shree RB, Sheshadri HS (2018) Diagnosis of Alzheimer's disease using Naive Bayesian Classifiers. *Neural Comput & Applic* 29:123–132
- Siddiqui, M.A., Stokes, J.W., Seifert, C., Argyle, E., McCann, R., Neil, J., ve Carroll, J., 2019, Detecting Cyber Attacks Using Anomaly Detection with Explanations and Expert Feedback. *ICASSP 2019 - 2019 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*, 2872-2876
- Sperling, R.A., Aisen, P.S., Beckett, L.A., Bennett, D.A., Craft, S., Fagan, A.M., Iwatsubo, T., Jack, C.R., Jr., Kaye, J., Montine, T.J., Park, D.C., Reiman, E.M., Rowe, C.C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M.C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., Wagster, M.V. and Phelps, C.H. (2011), Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7: 280-292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>

- Sur, Cyrille, et al., 2020. BACE inhibition causes rapid, regional, and non-progressive volume reduction in Alzheimer's disease brain. *Brain: a J. Neurol.* vol. 143 (12), 3816–3826. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa332>
- Syaifullah AH, Shiino A, Kitahara H, Ito R, Ishida M, Tanigaki K (2021) Machine Learning for Diagnosis of AD and Prediction of MCI Progression From Brain MRI Using Brain Anatomical Analysis Using Diffeomorphic Deformation. *Front Neurol* 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.576029> 576029
- Syaifullah, A.H., Shiino, A., Kitahara, H., Ito, R., Ishida, M. and Tanigaki, K., 2021. Machine learning for diagnosis of AD and prediction of MCI progression from brain MRI using brain anatomical analysis using diffeomorphic deformation. *Frontiers in Neurology*, 11, p.576029
- Tang, Xiaoying, et al., 2014. Shape abnormalities of subcortical and ventricular structures in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: detecting, quantifying, and predicting. *Hum. Brain Mapp.* 35 (8), 3701–3725
- Tanveer M, Richhariya B, Khan RU, Rashid AH, Khanna P, Prasad M, et al. Machine learning techniques for the diagnosis of Alzheimer's disease: a review. *ACM Trans Multimed Comput Commun Appl.* 2020;16(1s):1–35
- Teo, A., Yosief, D. T., 2021. Influence of T1 and T2 weighted MRI images on automated diagnosis of Alzheimer's disease. (Dissertation). Retrieved from <https://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:kth:diva-301735>
- Tombaugh TN, McIntyre NJ (1992) The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 40(9):922–935
- Tong, T. et al. A novel grading biomarker for the prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 64, 155–165 (2017)
- Tong, T. et al. Multiple instance learning for classification of dementia in brain MRI. *Medical Image Analysis* 18, 808–818 (2014)
- Trevethan, R., 2017. Sensitivity, specificity, and predictive values: foundations, pliabilities, and pitfalls in research and practice. Nov 20 *Front Public Health* 5, 307. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00307>
- Vadim Kuperman. Magnetic Resonance Imaging. Physical Principles and Applications. 1st Edition- March 3, 2000
- Vaithinathan, Krishnakumar, et al., 2019. A novel texture extraction technique with T1 weighted MRI for the classification of Alzheimer's disease. *J. Neurosci. Methods* vol. 318, 84–99. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2019.01.011>
- van den Heuvel, M.P., Hulshoff Pol, H.E., Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity, *European Neuropsychopharmacology* (2010) 20, 519–534

- Varoquaux G, Cheplygina V (2022) Machine learning for medical imaging: methodological failures and recommendations for the future. *npj Digit Med* 5:48.
- Vemuri, Prashanthi, et al., 2008. Alzheimer's disease diagnosis in individual subjects using structural MR images: validation studies. *NeuroImage* vol. 39 (3), 1186–1197. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.09.073>
- Wang, N., Chen, J., Xiao, H., et al., 2019. Application of artificial neural network model in diagnosis of Alzheimer's disease. *BMC Neurol.* 19, 154. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1377-4>
- Wang, P., Fan, E., ve Wang, P., 2020, Comparative analysis of image classification algorithms based on traditional machine learning and deep learning. *Pattern Recognit. Lett.*, 141, 61-67
- Wilson, Stewart W., 1995. Classifier fitness based on accuracy. *Evolut. Comput.* 3 (2), 149–175
- Wolz, R. et al. Multi-method analysis of MRI images in early diagnostics of Alzheimer's disease. *PLoS ONE* 6, e25446 (2011)
- Yang, Huanqing, et al., 16 . 2019. Study of brain morphology change in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment compared with normal controls. *Gen. Psychiatry* vol. 32 (2), e100005. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2018-100005>
- Yu H., Touret A.S., Li B., O'Brien M., Qureshi M.M., Soto J.A., Jara H., Anderson S.W. Application of texture analysis on parametric T 1 and T 2 maps for detection of hepatic fibrosis. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2017;45:250–259. doi: 10.1002/jmri.25328
- Yüksel, Z., Manyetik Rezonans Görüntüleme Fizik Temelleri ve Sistem Bileşenleri, Black Sea Journal of Engineering and Science 2(2): 57-65 (2019) Anonim, 2006, *Tarım istatistikleri özeti*, DİE Yayınları, No;12, Ankara, 22-23
- Zhang, Daoqiang, et al., 2011. Multimodal classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *NeuroImage* vol. 55 (3), 856–867. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.008>
- Zhang, S., 2001. "Challenges in KNN classification." *IEEE Trans. Knowl. Data Eng.* <https://doi.org/10.1109/TKDE.2021.3049250>
- Zhang, Wang, et al., 2015. Detection of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment based on structural volumetric MR images using 3D-DWT and WTA-KSVM trained by PSOTVAC. *Biomed. Signal Process. Control* 21, 58–73. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2015.05.014>
- Zhang, Zhongheng, 2016. Introduction to machine learning: k-nearest neighbors. *Ann. Transl. Med.* vol. 4 (11), 218. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.03.37>

<https://cloud.google.com/tpu/docs/inception-v3-advanced> (Ziyaret Tarihi: 20 Mayıs 2024)

http://www.konez.com/Relaksasyon_sinyal%20kaydi.htm (Ziyaret Tarihi: 25 Mayıs 2023)

<https://mriquestions.com/image-contrast-trte.html> (Ziyaret Tarihi: 25 Mayıs 2023)

<https://nmr.chem.ucsb.edu/education/part6.html> (Ziyaret Tarihi: 25 Mayıs 2023)

http://syllabus.cwru.edu/YearThree/neuroscience/MRI_Spine/NormalSagittaCIMRI.htm
(Ziyaret Tarihi:25 Mayıs 2023)

http://www.tumrad.net/FileUpload/ds58732/File/manyetik_rezonans_goruntuleme_mrg_.pdf (Ziyaret Tarihi: 25 Mayıs 2023)

<http://www.umram.bilkent.edu.tr/~ergin/mycv/mypubs/Algin2015.pdf> (Ziyaret Tarihi: 25 Mayıs 2023)