T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BEYİNDE BEYAZ CEVHER BÖLGESİNİN KÜÇÜLMESİ ve DEMANS ARASINDAKİ İLİŞKİNİN MRI GÖRÜNTÜLERİ KULLANILARAK ANALİZİ

Seval TORUN YETER

DANIŞMAN
Prof. Dr. Fırat KAÇAR

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Biyomedikal Mühendisliği Programı

İSTANBUL-2019

Bu çalışma, Tarih girmek için burayı tıklatın. tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı, Biyomedikal Mühendisliği Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Prof. Dr. Fırat KAÇAR(Danışman)
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi

Doç. Dr. Yasin ÖZÇELEP
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi

Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Emin BAŞAK
Yıldız Teknik Üniversitesi
Gemi İnşaatı ve Gemi Makinaları Fakültesi

Unvan Adı SOYADI
Üniversite
Fakülte

Unvan Adı SOYADI
Üniversite
Fakülte

20.04.2016 tarihli Resmi Gazete'de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa'nın abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Lisansüstü Eğitim Enstitüsü'nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Bu tez, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin ..... numaralı projesi ile desteklenmiştir.
Bu tez, ... numaralı ..... projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Çalışmalarım boyunca bana yol gösteren danışmanım sayın Prof. Dr. Fırat KAÇAR başta olmak üzere, yüksek lisans sürecimde ve tez konusunun belirlenmesi aşamasında akademik olarak ve manevi olarak desteklerini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Aydın AKAN'a; görüntü işleme çalışmalarımın tamamında bana destek olan ve vakit ayıran sayın Yük. Müh. Serkan TÜZÜN'e; bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli görüntüleri sağlayan ve tıbbi alanlarda yardımlarını esirgemeyen Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji bölümünden sayın Prof. Dr. Vildan Ayşe YAYLA ve sayın Uz.Dr. Fatoş DAĞDELEN'e; hayatımın her anında bana destek olan, benden sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli anne babam Lütfiye ve Cemal TORUN'a; bu çalışmanın ortaya çıkmasında emeği ve desteğini esirgemeyen sevgili kardeşim, en yakın arkadaşım Tayfun TORUN'a; bu çalışmaya teknik olarak çok büyük katkı sağlayan ve her anlamda bana destek olan sevgili eşim Mehmet Said YETER'e sonsuz minnetlerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Eylül 2019 Seval TORUN YETER

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ ..... **iv**
İÇİNDEKİLER ..... **v**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **vii**
TABLO LİSTESİ ..... **x**
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ ..... **xi**
ÖZET ..... **xv**
SUMMARY ..... **xvii**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL KISIMLAR **3**
2.1. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG) 3
2.1.1. MR Görüntüleme Sistemlerinin Avantaj ve Dezavantajları 4
2.1.2. Manyetik Rezonans Görüntülemenin Tarihçesi 7
2.1.3. MR Görüntüleme Prensibi 7
2.1.4. Başlıca MR Sekansları ve Özellikleri 17
2.1.5. MR'da Görüntü Oluşumu ve Kesit Seçimi 22
2.2. DEMANS, ALZHEİMER HASTALIĞI, VASKÜLER DEMANS, BEYAZ CEVHER HİPERİNTENSİTESİ KAVRAMLARI 24
2.2.1. Demans, Alzheimer Hastalığı, Vasküler Demans 24
2.2.1.1. Alzheimer Hastalığı (AH) *26*
2.2.1.2. Vasküler Demans (VaD) *28*
2.2.1.3. AH ve VaD Karşılaştırması *30*
2.2.1.4. AH ve VaD ile İlgili İstatistiki Veriler *32*
2.2.2. Beyaz Cevher Hiperintensitesi (ing: *White Matter Hyperintensity*, WMH) 35
2.3. WMH ALANLARIN OTOMATİK OLARAK TESPİT EDİLMESİ İLE İLGİLİ DAHA ÖNCE YAPILMIŞ ÇALIŞMALAR 39
3. MALZEME VE YÖNTEM **57**
3.1. GÖRÜNTÜLERİN ELDE EDİLMESİ 57
3.2. GÖRÜNTÜ İŞLEME 59
3.2.1. Kafatasının Sıyrılması 62
3.2.2. Beyaz Cevher Maskesinin Oluşturulması 66

3.2.3. Boyama ve Eksiltme İşlemleri....70
3.2.4. İntensite Eşiğinin Belirlenmesi ve Uygulanması....73
3.2.5. Beyaz Cevher Maskesinin İyileştirilmesi....78
3.2.6. Hacim Hesabı....81
3.3. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ....82
4. BULGULAR....88
5. TARTIŞMA VE SONUÇ....92
KAYNAKLAR....97
EKLER....112
Ek-1 Etik Kurul Kararı Örneği....112
Ek-2 WMH Bölütlenmesi ile İlgili Yapılmış Çalışmalardan Örnekler....114
ÖZGEÇMİŞ....116

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: MR cihazının dış görünüşü (solda) [44, 45] ve bileşenleri [43, 46] 3

Şekil 2.2: MR uyumlu hasta başı monitör (solda) [56] ve MR uyumlu ventilatör cihazı [57] 6

Şekil 2.3: Açık MR cihazı [58] 6

Şekil 2.4: Temsili olarak, (a) harici manyetik alan uygulanmadan önce düzensiz dağılmış protonlar ve (b) B harfi ile gösterilen yeşil ok yönünde uygulanmış manyetik alan etkisi ile hizalanmış protonlar [63]. 9

Şekil 2.5: Normalde spin hareketi yapan protonun manyetik alan uygulandıktan sonra presesyon hareketi yapmasını temsil eden görsel [65]. 10

Şekil 2.6: 3 adet T1 zamanı geçtikten sonra manyetik alan bileşeninin %95 oranında RF darbesinden önceki konumuna geri döneceğinin grafiksel gösterimi [61]. Şekilde görüldüğü gibi RF darbesinden sonra M_0'ın z bileşeninin %63 oranında eski konumuna geri dönmesi T1 kadarlık bir sürede gerçekleşmiştir. 15

Şekil 2.7: Veri setimizde yer alan örnek bir MR görüntüsü. Hastaya ait kimlik, cinsiyet doğum vb. bilgileri sol üstte (kişisel gizliliğin korunması adına burada isim soy isim kısmı sunulmamıştır); çekim yapılan yer ve cihaz bilgileri, çekim tarihi ve saati sağ üstte; çekim ile ilgili sekans, kesit kalınlığı, TR, TE zamanları sol altta yer alır. Gösterilecek bilgiler inisiyatife göre değiştirilebilir veya hiç gösterilmeyebilir. 18

Şekil 2.8: Soldan sağa doğru T1, T2 ve PD ağırlıklı aksiyal beyin MR görüntüsü örnekleri [50]. 18

Şekil 2.9: T2 (solda) ve FLAIR sekanslarında WMH alanların görünümü. WMH alanların bir kısmı mavi oklarla işaret edilmiştir. 22

Şekil 2.10: Soldan sağa sagital, koronal ve aksiyal kesitlerden çekilmiş veri setimizde yer alan T2 ağırlıklı beyin MR görüntüleri. 24

Şekil 2.11: Solda sağlıklı doku ve sağda Alzheimer Hastalığına sahip dokuda yer alan nörofbriler yumaklar ve amiloid plaklar gösterilmiştir [94] 27

Şekil 2.12: 1950-2019 yılları arasında Alzheimer Hastalığı ile ilgili PubMed sitesinde yayınlanan çalışmaların artışını gösteren grafik. 28

Şekil 2.13: Veri setimizde bulunan hasta görüntülerinden AH teşhisi almış bir hastanın (solda) ve VaD teşhisi almış bir hastanın örnek FLAIR MR görüntüleri. 32

Şekil 2.14: Aynı beyinde WMH alanların (mavi ok ile işaretlenmiş) T1 (sol), T2 (orta) ve FLAIR (sağ) kesitlerinde görünüşü. 36

Şekil 2.15: Kırmızı ok ile gösterilen küçük alanlar DWMH, mavi okla işaret edilen, ventriküller boyunca devam eden alanlar PWMH alanlara örnektir. 38

Şekil 3.1: Çalışmanın görüntü işleme kısmında yapılan işlemleri gösteren akış diyagramı (Maske-1) 60

Şekil 3.2: Çalışmanın görüntü işleme kısmında yapılan işlemleri gösteren akış diyagramı (Maske-2) 61

Şekil 3.3: BET algoritmasının çalışma adımları (solda) ve iteratif olarak ilerleyişi [178]. 63

Şekil 3.4: Dicom dosyaları nifti formatına dönüştürmek için kullanılan MRIcron programı ile ilgili görsel 64

Şekil 3.5: BET programı ara yüz görüntüsü 65

Şekil 3.6: BET algoritmasının veri setimizde yer alan bazı görüntüler için sonuçları. (1 ve 3. sütun orijinal görüntüler, 2 ve 4. sütun kafatası sıyrılmış karşılıkları).....65

Şekil 3.7: SPM ara yüz görseli.....68

Şekil 3.8: SPM tarafından beyaz cevher olarak sınıflandırılmış görüntü örnekleri. Sağda orijinal görüntüler, solda SPM tarafından beyaz cevher olarak sınıflandırılmış alanlar yer almaktadır.....70

Şekil 3.9: Maske-1 oluşturulma adımları. 72

Şekil 3.10: WMH tespiti yapılmış örnek görüntüler. 1 ve 3. sütun maskenin uygulandığı kafatası sıyrılmış görüntüler, 2 ve 4. sütun WMH olarak tahmin edilen alanlar. 74

Şekil 3.11: Boyama işlemi sonucu maskeye dahil edilmesi gerektiği halde dahil edilemeyen alanlar (c)'de kırmızı ok ile gösterilmiştir. 78

Şekil 3.12: Boyama işlemi sonucu maskeye dahil edilmesi gerektiği halde edilemeyen alanlar (c)'de kırmızı daire ile gösterilmiştir.....79

Şekil 3.13: Şekil 3.11'de sunulmuş kesitte bulanıklaştırma işleminin uygulanması sonucu yeniden elde edilen WMH alanlar. Şekil 3.11'de okla gösterilen WMH alanlar tespit edilemediği halde burada tespit edildiği görülmektedir.....80

Şekil 3.14: Şekil 3.12'de sunulmuş kesitte bulanıklaştırma işleminin uygulanması sonucu yeniden elde edilen WMH alanlar. Şekil 3.12'de daire içinde gösterilen WMH alanlar tespit edilemediği halde burada tespit edildiği görülmektedir. 81

Şekil 3.15: Sonuçların değerlendirilmesi için Matlab App Designer ile tasarlanan ara yüz görseli. 83

Şekil 3.16: "Hatalı Alan İşaretle/ OverEstimate" butonuna tıklandığında açılan ve üzerinde işaretleme yapılan ekranın görseli 84

Şekil 3.17: "Hatalı Alan İşaretle/ UnderEstimate" butonuna tıklandığında açılan ve üzerinde işaretleme yapılan ekranın görseli 84

Şekil 3.18: Manuel olarak belirlenmiş TP, FP, FN alanlar ile ilgili örnek görsel.....85

Şekil 3.19: Maske-1 (solda) ve Maske-2 sonucu tahmin edilen WMH alanlar için TP, TN, FN alanların renklendirilmiş hali. Yeşil: TP, Sarı: TN, Kırmızı: FP. Resimler incelendiğinde Maske-2'de FP alanlar artmış olmasına rağmen FN alanlarda ciddi azalma olduğu gözlenebilir.....86

Şekil 3.20: Maske-1 (solda) ve Maske-2 sonucu tahmin edilen WMH alanlar için TP, TN, FN alanların renklendirilmiş hali. Yeşil: TP, Sarı: TN, Kırmızı: FP. Resimler incelendiğinde Maske-2'de FP alanlar artmış olmasına rağmen FN alanlarda ciddi azalma olduğu gözlenebilir.....87

Şekil 4.1: Veri setimizde bulunan 2 farklı Alzheimer Hastasında WMH yüklerinin farklılığını gösteren görüntü örneği.....89

Şekil 5.1: Yanlış Tespit Edilen başlığı altında BOS bölgesindeki hiperintensiteden kaynaklanan WMH olarak yanlış sınıflandırılmış alan gösterilmiştir.....94

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: İnsan vücudundaki bazı izotopların gyromanyetik değerleri [43]. 10

Tablo 2.2: T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde dokuların görünümlerini gösteren tablo [50]. 19

Tablo 2.3: Başlıca Demans Tipleri [35]. 25

Tablo 2.4: Türkiye'de yaş gruplarının toplam nüfusa oranı [138] 34

Tablo 2.5: Türkiye'de AH sebebiyle ölen yaşlıların yıllara ve cinsiyetlere göre dağılımı [138] 35

Tablo 3.1: Veri setimizde yer alan hastalar ile ilgili bilgiler ve MR çekim özelliklerine ait tablo. C1: Siemens Magnetom Verio, C2: Siemens Magnetom Amira, C3: Siemens Magnetom Symphony, C4: Siemens Magnetom Aera, C5: GE Brivo, C6: Siemens Magnetom Avanto, MMSE: Mini Mental Durum Testi Skoru.....58

Tablo 4.1: Hesaplanan hacim değerleri 88

Tablo 4.2: Maske-1 için hesaplanmış benzerlik, hassaslık, özgüllük, doğruluk değerleri.....90

Tablo 4.3: Maske-2 için hesaplanmış benzerlik, hassaslık, özgüllük, doğruluk değerleri.....91

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler **Açıklama**

$\mathbf{B_0}$: Harici manyetik alan vektörü

$\mathbf{b_t}$: Kesitsel sabit

e : Euler sayısı

h : Planck sabiti

$\mathbf{I_{eski}}$: İlgili kesitteki ilgili pikselin eski intensite değeri

$\mathbf{I_{max}}$: Hastanın genel maksimum intensitesi

$\mathbf{I_{yeni}}$: İlgili kesitteki ilgili pikselin normalize edilmiş, yeni intensite değeri

k : Boltzmann sabiti

kk : Kesit kalınlığı

$\mathbf{M_0}$: Net manyetik alan vektörü

$\mathbf{M_{XY}}$: Manyetik alan vektörünün transvers bileşeni

$\mathbf{M_{XYmax}}$: M_{XY}'nin RF darbesinin hemen ardından aldığı değer

$\mathbf{M_z}$: Longitudinal (boylamsal) manyetik alan bileşeni

$\mathbf{N_{düşük}}$: Düşük enerji seviyesindeki proton sayısı

$\mathbf{N_{yüksek}}$: Düşük enerji seviyesindeki proton sayısı

pk : Piksellerin bir kenar uzunluğu

$\mathbf{T_e}$: Termal enerji

T1 : Longitudinal relaksasyon süresi

T2 : Transvers relaksasyon süresi

T2* : Toplam transvers relaksasyon süresi

$\mathbf{T2_M}$: Manyetik alan inhomojenitesi nedeniyle oluşan faz bozulma süresi

$\mathbf{T2_{MS}}$: Manyetik duyarlılık farklılığından kaynaklanan faz bozulma süresi

$\mathbf{V_{pixel}}$: Bir pikselin hacmi

$\boldsymbol{\Delta E}$: İki seviye arasındaki enerji farkı

$\boldsymbol{\gamma}$: Gyromanyetik sabit

$\boldsymbol{\tau}$: RF darbesinin verilmesini takip eden süre

$\boldsymbol{\omega_0}$: Larmour frekansı

$\boldsymbol{\sigma}$: Standart sapma

$\boldsymbol{\mu}$: Ortalama

Kısaltmalar	Açıklama
ACC	: Doğruluk (Accuracy)
AH	: Alzheimer Hastalığı
ApoE4	: Apolipoprotein E4 alleli
BaMoS	: Bayesian model seçimi (Bayesian Model Selection)
BET	: Beyin çıkarma aracı (Brain Extraction Tool)
BIC	: Beyin görüntüleme merkezi (Brain Imaging Center) yazılımı
BOS	: Beyin Omurilik sıvısı
BSE	: Beyin yüzeyi çıkarıcı (Brain Surface Extractor)
BT	: Bilgisayarlı tomografi
cc	: Santimetreküp (cubic centimeter)
cm^3	: Santimetreküp
CSF	: Cerebrospinal Fluid
DICOM	: Digital Imaging and COmmunications in Medicine
Dr.	: Doktor
DWHM	: Derin beyaz cevher hiperintensitesi
E-M	: Beklenti Maksimizasyon (Expectation-Maximization)
FAST	: FMRIB Automatic Segmentation Tool
FCM	: Bulanık C ortalamalar (Fuzzy C Means)
FID	: Serbest sönümlenme (Free Induction Decay)
FLAIR	: Sıvı Zayıflatılmış İnversiyon Geri Kazanımı (FLuid Attenuated Inversion Recovery)
FN	: Yanlış Negatif (False Negative)
FP	: Yanlış Pozitif (False Positive)
FSL	: FMRIB yazılım kütüphanesi (FMRIB Software Library)
G	: Yer çekimi sabiti
GHz	: GigaHertz
GM	: Gri cevher (Gray Matter)
GMM	: Gaussian karışım modeli (Gaussian Mixture Model)
GRE	: Gradiyent Eko
H	: Hidrojen
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein (High Density Lipoprotein), iyi kolesterol
I	: Spin hareketi
IC	: İntrakraniyal Kontur

IR : Invertion Recovery

ITK : Insight Segmentation and Registration Toolkit

ing : İngilizce

k-NN : k-en yakın komşu (k Nearest Neighbor)

LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein (Low Density Lipoprotein), kötü kolesterol

LL : Lezyon yükü (Lesion Load)

LST : Lezyon bölütleme aracı (Lesion Segmentation Tool)

max : En yüksek (maximum)

MHz : MegaHertz

ml : Mililitre

mm^3 : Milimetreküp

MMSE : Mini Mental Durum Testi (Mini Mental State Examination)

MNI : Montreal nöroloji enstitüsü (Montreal Neurological Institute)

MR : Manyetik Rezonans

MRF : Markov Rastgele Alan (Markov Random Field)

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

mRG : Modifiye edilmiş bölge büyütme (modified Region Growing)

ms : Milisaniye

MS : Multiple Skleroz

nii : Nifti

Ort : Ortalama

PD : Proton yoğunluklu (Proton Density)

PET : Pozitron Emisyon Tomografi

PVA : Kısmi hacim ortalama (Partial Volume Averaging)

PWMH : Periventriküler beyaz cevher hiperintensitesi

RAM : Random Access Memory

RF : Radyo Frekans

SE : Spin Eko

SI : Benzerik indeksi (Dice Similarity Index)

SVID : Subkortikal iskemik vasküler demans

SM : Böl ve birleştir (Split and Merge)

SPECT : Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (Single Photon Emission Computerized Tomography)

SPM : İstatistiksel Parametrik Haritalama (Statistical Parametric Mapping)

SVM : Destek vektör makineleri (Support Vector Machines)

T : Tesla

TE : Yankı zamanı (Echo Time)

TI : Ters çevirme zamanı (Time to Inversion)

TN : Doğru Negatif (True Negative)

TP : Doğru Pozitif (True Positive)

TR : Tekrarlama zamanı (Repetition Time)

UCL : University College London

VaD : Vasküler Demans

ve diğ. : ve diğerleri

WHO : Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)

WM : Beyaz cevher (White Matter)

WMH : Beyaz cevher hiperintensitesi (White Matter Hyperintensity)

YSA : Yapay Sinir Ağı

ÖZET

BEYİNDE BEYAZ CEVHER BÖLGESİNİN KÜÇÜLMESİ ve DEMANS ARASINDAKİ İLİŞKİNİN MRI GÖRÜNTÜLERİ KULLANILARAK ANALİZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Seval TORUN YETER

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. Fırat KAÇAR

Bu tez kapsamında demans hastalarının beyin beyaz cevher bölgelerinin, MR görüntüleri ve çeşitli görüntü işleme teknikleri kullanılarak analiz edilmesi çalışılmıştır. Bu amaçla Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvurup Alzheimer Hastalığı (15 adet) ve Vasküler Demans (4 adet) tanısı almış toplam 19 adet hasta görüntüsü incelenmiştir. Beyaz cevher hacminin belirlenebilmesi için özellikle Vasküler Demans hastalarında görülen beyaz cevher hiperintensiteleri (WMH) doğru olarak tespit edilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla öncelikle kafatası sıyırma işlemi gerçekleştirilmiş, ardından beyin beyaz cevher, gri cevher, BOS olarak bölütlenmiştir. Beyaz cevher olarak bölütlenmiş kısma detayları Bölüm 3.2.'de anlatılan boyama, eksiltme ve bulanıklaştırma işlemleri uygulanarak iki çeşit maske elde edilmiştir. Bu maskeler kafatası sıyrılmış görüntüye uygulanmış ve WMH alanların aranacağı bölge kısıtlanmıştır. Bu kısıtlama ile gri cevher intensitelerinden kaynaklanabilecek yanlış pozitiflerin önüne geçilmeye çalışılmıştır. WMH tespit doğruluğunun değerlendirilmesi için bir ara yüz tasarlanmıştır. Tespit edilen WMH alanlar ve orijinal görüntüler üzerinde doğru ve yanlış belirlenen yerler uzman bir nörolog tarafından bu ara yüz kullanılarak manuel olarak işaretlenmiştir. Tespit edilen WMH alanlar bu işaretlemeler ile karşılaştırılarak veri setindeki tüm hastalarda ilk maske için ortalama 0,76, ikinci maske için ortalama 0,80 benzerlik indeksi hesaplanmıştır. WMH tespit işleminin ardından beyaz cevher ve WMH bölgelerin hacimleri hesaplanmıştır. Alzheimer Hastalığı teşhisi alan hastalarda tahmin edilen WMH lezyon yükü

ortalama 15,16±16,59ml, beyaz cevher hacmi ortalama 298,62±139,63ml olarak hesaplanmıştır. WMH'lerden daha fazla muzdarip olması beklenen Vasküler Demans hastalarında ise beklenildiği gibi WMH lezyon yükünün ortalama 29,22±11,40ml ile Alzheimer Hastalığı için elde edilen ortalamanın iki katına yakın, beyaz cevher hacminin ise ortalama 129,15±95,02 ml ile Alzheimer Hastalığı grubuna göre oldukça düşük olduğu bulunmuştur.

Eylül 2019, 134 sayfa.

Anahtar kelimeler: Beyaz Cevher Hiperintensitesi, Vasküler Demans, Alzheimer Hastalığı, MR

SUMMARY

CONTRACTION of WHITE MATTER in BRAIN and ANALYSIS IT'S RELATIONSHIP with DEMENTIA USING MRI IMAGES

M.Sc. THESIS

Seval TORUN YETER

Istanbul University-Cerrahpasa

Institute of Graduate Studies

Department of Biomedical Engineering

Supervisor : Prof. Dr. Fırat KAÇAR

In this thesis, brain white matter of dementia patients have been analyzed with MR images using various image processing techniques. For this purpose, MR images from 19 patients (15 Alzheimer's Disease and 4 Vascular Dementia disease) from Bakırköy Dr Sadi Konuk Training and Research Hospital have been examined. In order to calculate the volume of white matter, WMHs (White Matter Hyperintensity) especially seen on Vascular Dementia patients have been tried to be detected correctly. For this purpose, firstly skull stripping was performed, then the brain was segmented to white matter, gray matter and CSF. Two types of mask was obtained by applying painting, decreasing and blurring processes to the segmented white matter. Painting, decreasing and blurring processes will be explained in section 3.2. These masks were applied to skull stripped images. By applying these masks, the region to search for WMH fields is restricted. With this restriction, false positives that may arise from gray matter intensities have been tried to be prevented. In order to evaluate the accuracy of WMH detection, true and false positive detections were manually labelled in detected WMH and original images by an expert neurologist. The similarity indexes were found 0,76 for first mask and 0,80 for second mask by comparing this labellings and the detections. After WMH detection, white matter volumes and WMH volumes were calculated. In Alzheimer's Disease

patients, average WMH lesion load was calculated 15,16±16,59 ml and average white matter volume was 298,62±139,63 ml. In vascular dementia disease patients who are expected to more suffering from WMH, average WMH lesion load was calculated 29,22±11,40 ml (nearly twice by Alzheimer's Disease) and average white matter volume was 129,15±95,02 ml (distinctly lower than Alzheimer's Disease) as we expected.

September 2019, 134 pages.

Keywords: White Matter Hyperintensity, Vascular Dementia, Alzheimer's Disease, MR

1. GİRİŞ

Günümüz toplumlarında nüfus giderek artmakta ve teknolojik gelişmelere bağlı olarak yaşam süresi de gittikçe uzamaktadır. Bu durumun yaşlanmaya bağlı sağlık sorundaki artışı da beraberinde getirmesi kaçınılmazdır. Bu sebeple yaşlanma ile ilgili sağlık sorunlarının daha iyi incelenmesine imkân verecek gelişmeler gittikçe daha fazla önem kazanmaktadır.

Günlük hayatta 'bunama' karşılığı da sıklıkla kullanılan demans, yaşlanmaya bağlı olarak günlük aktivitelerin yerine getirilmesini zorlayacak derecede hafıza bozukluklarını ve bilişsel bozuklukları ifade eder. Sadece demans hastalarının değil, bakmakla yükümlü yakınlarının da hayatını zorlaştıran, ilerleyici bir hastalıktır. Bu gibi ilerleyici hastalıklarda hastalığın takibi için hastalığa sebep olan veya hastalık sonucu oluşan faktörlerin nicel (kantitatif) ve nesnel (objektif) olarak değerlendirilebilmesi büyük önem taşır. Demans hastaları için beyaz cevherde meydana gelen değişiklikler, hastalığın teşhisi ve ilerleyişinin takibi için oldukça önemlidir. Rutin demans incelemelerinde, hastaların MR görüntüleri uzman hekimler tarafından görsel olarak incelenir ve raporlanır, herhangi bir kantitatif analiz yapılmaz. Beyaz cevher hacim değişikliklerinin veya lezyon yüklerinin kantitatif olarak belirlenmesi ile ilgili pek çok akademik çalışma [1-33] olmasına rağmen araştırmalarımızdan edindiğimiz bilgiler kadarıyla henüz rutinde kullanılan standart bir uygulama veya lezyon bölgelerinin elle bölütlenmesi dışında bu konunda belirlenmiş altın bir standart bulunmamaktadır [4-6, 8, 9, 12, 13, 15, 25, 26, 29, 32, 33].

Beynin elle bölütlenmesi (ing: *manual segmentation*), deneyimli ve uzman bir hekimin yoğun bir dikkat ve çaba göstermek kaydıyla kesit kesit ilerleyerek uzun sürede gerçekleştirebileceği zor bir işlemdir. Beşerî bir işlem olduğu için objektif olması mümkün değildir. Zaman alıcı olması sebebiyle rutinde kullanılması da mümkün görülmemektedir. Bu sebeple beyinde sağlıklı dokuların ve çeşitli lezyonların otomatik olarak bölütlenmesi literatürde çok geniş çalışma alanı bulmuş bir konudur [1-33].

İnme, hipertansiyon vb. vasküler sağlık problemi yaşayan/yaşamış olan hastaların beyinlerinde beyaz cevher hiperintensitesi (ing: *white matter hyperintensity*, bundan sonra WMH kısaltması kullanılacaktır) adı verilen yapılar bulunur. Bu yapılar beyaz cevher lezyonu (ing: *white matter lesions*), lökoaraiozis vb. çeşitli farklı şekillerde isimlendirilebilir ve ileri

yaşlarda genellikle demansa sebep olur. Bu alanların otomatik tespiti, literatürde oldukça geniş çalışma alanı bulmuş ve bulmaya devam eden bir konudur [1-33]. İleriki bölümlerde daha ayrıntılı bahsedileceği üzere WMH'lerin yapısal özellikleri otomatik bölütleme işlemini oldukça zorlaştırmaktadır.

Bu tez kapsamında yapılacak olan çalışma için Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2018-6-10 tarihli karar ile izin alınmış ve kurul kararı Ek-1'de sunulmuştur. İncelenecek görüntüler Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniğine başvuran hastalar içinden uzman bir nörolog tarafından seçilmiştir.

Bu tez kapsamında, demans hastalarında beyaz cevher bölgesinin incelenmesi hedeflenmiştir. Bu bağlamda Vasküler Demans (takip eden bölümlerde VaD kısaltması kullanılacaktır) ve Alzheimer Hastalığı (takip eden bölümlerde AH kısaltması kullanılacaktır) hastalarına ait görüntüler incelenmiştir. VaD hastalarında karakteristik olarak WMH alanlar yoğun şekilde görülür [34, 35]. AH hastalarında ise serebral kortikal atrofi, hipokampüs hacminde azalma, parankim hacminde azalma, sulkuslar ve venriküllerde genişleme, BOS miktarında artış vb. daha farklı ayırıcı belirtiler görülür [34, 36, 37], bunlarla birlikte WMH alanlar da görülebilir [38, 39]. Bu hastaların MR görüntüleri analiz edilerek WMH alanların objektif, kantitatif ve doğru bir şekilde belirlenmesinin hastalığın takibi, tedavilerin değerlendirilmesi vb. alanda klinik uygulamalara katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu sebeple WMH alanların danışmansız ve otomatik olarak belirlenmesi için bölüm 3.2'de detaylıca anlatılan işlemler gerçekleştirilmiş, ardından WMH alan ve sağlıklı beyaz cevher hacimleri hesaplanmıştır.

Tezin akışı şu şekilde planlanmıştır: 2. Bölümde tez kapsamında incelenecek kavramlar detaylıca anlatılmaya çalışılmış; 3. Bölümde tez kapsamında yapılacak çalışma için kullanılacak malzemeler, inceleme ve değerlendirme yöntemleri açıklanmış; 4. Bölümde bulgular paylaşılmış ve son bölüm olan 5. Bölümde yapılan çalışma olumlu ve olumsuz yönleri ile incelenmiş, gelecek çalışmalarda yapılabilecek iyileştirmelerden bahsedilmiştir.

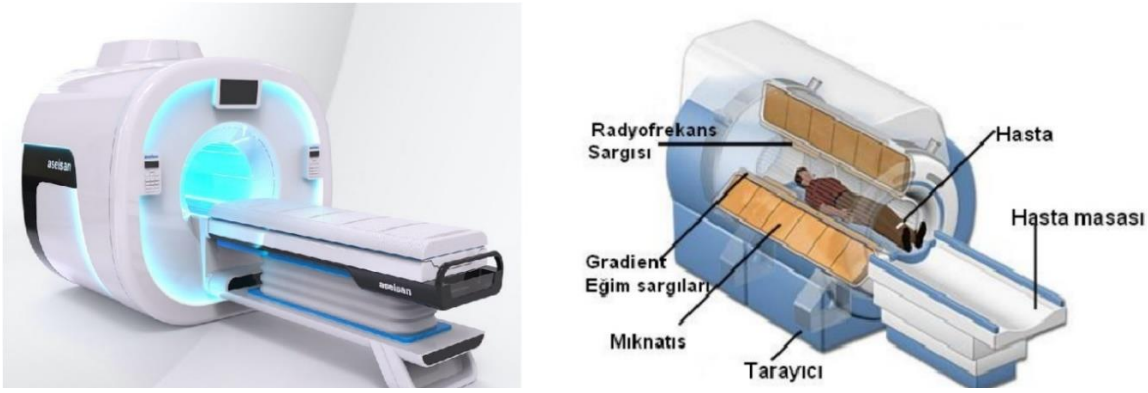
2. GENEL KISIMLAR

2.1. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)

Günümüzde klinik amaçlarla kullanılan tıbbi görüntüleme sistemleri beş temel tekniğe dayanmaktadır [40-43]:

1. Vücuttaki hidrojen atomlarına harici manyetik alan uygulanması ve radyo frekansı dalgası gönderilmesi yoluyla elde edilen Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).
2. Vücuttan geçen x-ışınının ölçülmesi (Röntgen, Anjiyografi, Floroskopi, Bilgisayarlı Tomografi, Kemik Dansitometri vb.).
3. Vücuda gönderilen ultra yüksek frekanslı ses dalgalarının dokulardan yansıyarak geri dönmesinin ölçülmesi (Ultrasound, Doppler, Ekokardiyografi vb.).
4. Radyonüklid görüntüleme (Gamma Kamera, PET, SPECT).
5. Termal görüntüleme (Termografi, Termal Kamera).

Bu çalışmada Manyetik Rezonans (MR) görüntüleri incelendiği için MRG tekniğinden bahsedilecektir. MR cihazının dış görünüşü ve bileşenleri Şekil 2.1'de sunulmuştur.



Şekil 2.1: MR cihazının dış görünüşü (solda) [44, 45] ve bileşenleri [43, 46]

Manyetik rezonans görüntüleme, büyük mıknatıslarla oluşturulan güçlü manyetik alan (genelde 1,5 veya 3T) içinde kalan bölgeye radyo frekans (RF) dalgaları uygulanmasıyla, belirli anatomik yapıları diğer yapılardan ayırt etmeyi sağlar. Sağlıklı ve hastalıklı dokular arasındaki farklılıkları saptamak için kullanılır [43]. MRG güçlü ve esnek bir tıbbi

görüntüleme tekniğidir. Diğer pek çok yeteneğinin yanında, farklı yumuşak doku tiplerinin yüksek çözünürlüklü ve iyi kontrastlı görüntülerini oluşturması ile ön plana çıkar. Bir non-invazif teknik olarak, klinikte ve akademik ortamlarda hem anatomik hem de fonksiyonel görüntüleme için yaygın olarak kullanılır [47]. MR, yüksek çözünürlüklü ve ayrıntılı dijital görüntüler üreterek, organ yapılarındaki çok küçük değişikliklerin bile tespit edilebilmesini sağlar [48]. MRG yumuşak dokularda maksimum kontrast ve çözünürlük sağladığı için bu dokulardaki lezyonlar ve patolojilerin incelenmesinde büyük avantaj sağlar [43, 49-51]. MR'da görüntüler, BT'de olduğu gibi kesitler halinde elde edilir.

Klinik uygulamalarda genellikle, manyetik alanı 1 ila 7 Tesla aralığında değişen cihazlar kullanılır [52]. Ülkemizdeki kliniklerde ağırlıklı olarak 1,5 ve 3 Tesla cihazlar kullanılmaktadır.

2.1.1. MR Görüntüleme Sistemlerinin Avantaj ve Dezavantajları

MR görüntülemenin en büyük avantajı olarak gösterilebilecek özelliği, görüntüleme yöntemi olarak iyonizan ışın kullanmamasıdır [50]. Bu sayede insan vücuduna bilinen bir zararı yoktur.

Farklı kaynaklarda [43, 49-51] radyolojik tanı yöntemleri içinde yumuşak dokuları birbirinden en iyi ayıran yöntem olduğu belirtilmektedir. Yöntemin çözünürlük (ing: *resolution,* birbirine komşu iki noktanın ayırt edilebilme gücü [53]), hassaslık (ing: *sensitivity,* gerçek durumu pozitif olan vakaların ne kadarının pozitif olarak teşhis edildiğini gösteren değer [54]) ve kontrast (karşıtlık) değerleri oldukça yüksektir [43].

MRG yönteminde, hastanın pozisyonu değiştirilmeden, farklı düzlemlerde kesitler alınabilir. Buna "*multiplanlar görüntüleme*" denir [43]. Bu özellik lezyonların yerinin 3 boyutlu olarak belirlenebilmesini ve navigasyonunu sağlar [43, 50]. Bu durum MRG tekniğine, incelecek vücut dokusunun özellikleri, boyutu ve yeri hakkında çok ayrıntılı bilgiler sunabilme yeteneği kazandırır [43].

Farklı çalışmalarda [49, 50, 55] belirtildiği üzere, MRG'nin bir diğer avantajı ise akımı doğrudan görüntüleyebilmesi sebebiyle kontrast maddeye ve girişim yapılmasına ihtiyaç duymadan kan akımını ve damarları görüntüleyebilmesidir. Bazı incelemeler için kontrast

madde kullanılması gerekmekle birlikte MRG için kullanılan kontrast maddelerin zararının, iyotlu kontrast maddelere göre daha düşük olduğu belirtilmektedir [50, 55].

MRG yönteminin kendine ait birtakım artefaktları olmakla birlikte (örneğin; bias field, intensite inhomojenitesi, akım artefaktı vs.) diğer görüntüleme tekniklerinde bulunan (BT'deki kemik/hava artefaktı gibi) artefaktlar bu yöntemde görülmez [43].

Kemik ve kıkırdak yapının yanı sıra boşlukların da görülmemesi anatominin incelenmesini kolaylaştırır [55]. Bu durum diğer yöntemler ile iyi görüntülenmeyen bazı anatomik bölge ve yapılarının (örneğin; beyindeki posterior fossa [43]) MRG ile değerlendirilebilmesini mümkün kılmaktadır. Kemik su içermediğinden MR sinyali üretmez (su içermeyen dokular sinyalsiz veya çok düşük sinyallidir) bu durum kemiğe komşu yapıların (örneğin; kafa tabanı, beyin sapı, spinal kord, eklemler vb.) çok iyi incelenmesini sağlar [50].

Sistemin dezavantajlarından bahsedecek olursak, en önemli dezavantajı olarak hem kurulum hem de sürdürülebilirlik açısından oldukça maliyetli bir sistem oluşu gösterilebilir.

Bütün avantajlı özelliklerine rağmen manyetik etkilerden dolayı kardiyak pacemaker, manyetik materyallerden yapılmış implant, nörostimulatör, koklear implant, göz içindeki manyetik yabancı cisimler vb. bulunduran hastaların MR görüntüleri alınamaz [50].

Ayrıca bazı kaynaklarda, sistemin duyarlılığı yüksek olmasına rağmen özgüllük (ing: *specificity*, gerçek durumu negatif olan değerlerin ne kadarının doğru şekilde tespit edildiğini gösteren değer [54]) değerinin düşük olduğu belirtilir [43]. Bazı patolojik dokuların sinyal özelliklerinin birbirine benzemesi sebebiyle özgüllük değerinin düşük olması tanı koymayı zorlaştırabilecek bir faktör olarak değerlendirilmiştir [43].

MRG sisteminden elde edilen görüntülerin yorumlanması, diğer görüntüleme sistemleriyle karşılaştırıldığında görece daha zordur [40]. Ayrıca hem çekim süreleri [40] hem raporlama süreleri uzundur. Görüntüleme zamanının uzun olması nedeniyle harekete çok duyarlıdır ve bu durum artefaktlara sebep olmaktadır. Fakat teknolojik ilerlemeler görüntüleme süresini git gide kısaltarak bu dezavantajın etkisini azaltmaktadır.

MR görüntüleme tekniğinin harekete çok duyarlı olması, bazı durumlarda küçük çocuklara anestezi uygulanması gerekliliğini doğurabilir [50].

Harekete duyarlılık nedeniyle iletişim kurulamayan hastalar ve manyetik etkileri sebebiyle aygıta bağlı hastalar MR cihazı ile incelenememektedir [50]. Bu dezavantajın bertaraf edilmesi için ise hastanın bağlı olmak zorunda olduğu bazı cihazların MR uyumlu ve transport hale getirilmesi ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. MR uyumlu transport cihaz örnekleri Şekil 2.2'de sunulmuştur.



Şekil 2.2: MR uyumlu hasta başı monitör (solda) [56] ve MR uyumlu ventilatör cihazı [57]

Şekil 2.1'de de görüldüğü üzere MR cihazları kapalı ve dar bir yapıya sahiptir. Bu yapı fiziki kısıtlamalara neden olur ve hastalar üzerinde (özellikle klostrofobik hastalarda) olumsuz psikolojik etkilere sebep olabilir. Bu duruma çözüm olarak Şekil 2.3'te görüleceği gibi açık MR cihazları üretilmiştir. Açık MR cihazları klostrofobik hastalar (%2-5 [50]), çocuk hastalar vb. hasta grubu için çekim işlemini kolaylaştırır. Ayrıca MR eşliğinde biyopsi vb. girişimsel işlemlerin yapılabilmesini sağlar [43]. Açık MR cihazlarının gücü düşüktür, bu sebeple inceleme süreleri güçlü aygıtlara göre daha uzundur ve MR spektroskopi yapamazlar, ancak görüntü kalitesinde önemli bir fark yoktur [50].



Şekil 2.3: Açık MR cihazı [58]

2.1.2. Manyetik Rezonans Görüntülemenin Tarihçesi

Manyetik rezonans ilkesi 1946 yılında birbirinden bağımsız iki bilim insanı tarafından ayrı ayrı keşfedilmiştir [40, 59]. Stanford Üniversitesinden Felix Bloch ve Harvard Üniversitesinden Edward Purcell bu keşifleri sebebiyle 1952 yılında Nobel ödülünü paylaşmışlardır [60]. İlerleyen yıllarda (1950-70) manyetik rezonans ilkesi geliştirilerek fiziksel ve kimyasal moleküler analizler için kullanılmıştır [59]. Manyetik rezonans prensibinin tıbbi alanda kullanılması düşüncesi, 1971 yılında Raymond Damadian'ın sağlıklı dokular ve tümörlerin nükleer manyetik relaksasyon (gevşeme) sürelerinin farklı olduğunu keşfetmesinden sonra gelişmeye başlamıştır [59]. Bu keşif ile aynı dönemlerde (1973) Hounsfield tarafından x-ışınlı bilgisayarlı tomografi geliştirilmiştir [59]. Bu gelişme, sağlık tesislerinin medikal görüntüleme için büyük maliyetler sarf edebileceğini göstermiş ve bu durum manyetik rezonans prensibinin medikal görüntülemede kullanımının geliştirilmesinde etkili olmuştur. Hounsfield tarafından x-ışınlı bilgisayarlı tomografinin geliştirildiği yıl (1973), Paul Luterbur tarafından ise BT'de kullanılan geri iz düşüm (ing: *backprojection*) tekniği kullanılarak manyetik rezonans görüntüleme denemeleri yapılmıştır [59]. 1975 yılında ise Richard Ernst tarafından bugünkü MRG yönteminin temeli olan, faz ve frekans kodlaması ile Fourier dönüşümü kullanan manyetik rezonans görüntüleme sistemi önerilmiştir [59]. Bu çalışmalar Ernst'ün 1991 yılında Nobel Ödülünü kazanmasına sebep olmuştur [60]. Edelstein ve diğ. tarafından, Ernst'ün tekniği 1980 yılında manyetik rezonans prensibi ile insan vücudunun görüntülenmesi amacı ile kullanılmıştır [59]. Bu yöntemle tek bir görüntünün elde edilme süresi 5 dakika civarında olmuştur [59]. 1986 yılında görüntü kalitesi çok fazla azalmadan görüntüleme süresinin yaklaşık 5 saniyeye düşürülmesi başarılmıştır [59]. 1992 yılında fonksiyonel MR geliştirilmiştir [59]. 2003 yılında, Paul C. Lauterbur ve Sir Peter Mansfield, MRG alanındaki çalışmaları ile tıp dalında Nobel Ödülünü kazanmışlardır [40, 59, 60].

MR cihazı Türkiye'de ilk defa 1989 yılında İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalında kullanılmaya başlanmıştır [43].

2.1.3. MR Görüntüleme Prensibi

MR cihazında bulunan güçlü mıknatısların oluşturduğu manyetik alan, insan vücudunda (özellikle su içeren dokularda) bol miktarda bulunan hidrojen (H) atomlarındaki protonların manyetik alana paralel veya anti paralel konumlanmalarını sağlar. Daha sonra gönderilen

radyo dalgaları bu atomların rezonansa girmesine ve konum değiştirmesine sebep olur. Radyo dalgaları kesildiğinde protonlar eski düşük enerjili konumlarına dönerler ve dönüş esnasındaki enerji salınımlarının ölçülerek dijital verilere çevrilmesi sonucu MR görüntüsü oluşur. Yani MR görüntülemede kullanılan enerji türü radyo dalgaları (radyo frekans, RF), veri kaynağı ise serbest su moleküllerindeki hidrojenlerin çekirdekleri, yani protonlardır [50]. Protonların RF ile uyarılabilmesi için vücuda güçlü bir manyetik alan uygulanması gerekir [50].

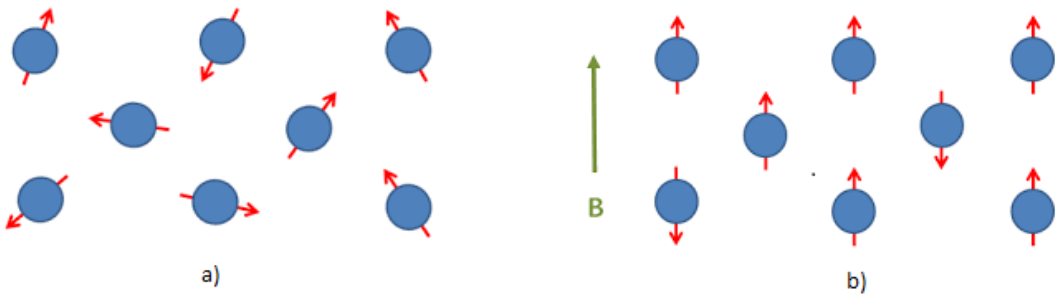
Atom çekirdeğinin temel yapıları olan proton ve nötronların kendi eksenleri etrafında dönmesine '*spin hareketi*' adı verilir [43, 50]. Spin hareketi ilerleyen bölümlerde I ile temsil edilecektir. Argon ve Seryum hariç periyodik cetveldeki her elementin spin hareketi yapan en az bir izotopu vardır [61]. Bu sebeple teorik olarak neredeyse her elementin MRG yöntemi ile incelenebilmesi mümkündür [52, 61].

Bir atomun (veya izotoplarının) atom numarası (çekirdekteki proton sayısı) ve kütle numarası (çekirdekteki proton ve nötron sayıları toplamı) çift ise bunlar birbirlerinin spin hareketlerini yok eder (I=0) ve buna bağlı olarak doğal manyetizasyon oluşmaz [61]. Bu sebeple bu maddeler MRG tekniği ile incelenemezler [61]. Atom numarası çift kütle numarası tek ise spin değeri tam sayı (I=1,2,3, vb.), atom numarası tek ise buçuklu (I=1/2, 3/2, 5/2 vb.) değer alır [61].

H atomu çekirdeğinde tek proton bulunduğu için spin değeri ½'dir. Ayrıca farklı kaynaklarda [49-51, 62] H'in atom çekirdeğinde tek proton olduğu için manyetik dipol momenti en güçlü olan element olduğu belirtilmiştir. 1 mm^3 yumuşak dokuda yaklaşık 10^{19} adet H atomu bulunur [49, 51]. Güçlü manyetik dipol momenti ve vücutta bolca bulunması nedeniyle hidrojenden elde edilen sinyal, herhangi farklı bir atomdan elde edilecek sinyalden çok daha yüksektir [49, 51, 62]. İşte bu nedenlerle MR görüntülemede sinyal kaynağı olarak H atomunun ^{1}H izotopu (1 proton 0 nötron) kullanılır [52, 61]. Vücutta sinyal kaynağı olarak kullanabilecek başka tek protonlu atomlar da bulunur: Karbon-13 (7 proton, 6 nötron), Sodyum-23 (11 proton, 12 nötron) ve Fosfor-31 (15 proton, 16 nötron) vb. [51]. Ancak ^{1}H atomunun vücutta diğer tek protonlu atomlardan daha fazla bulunması ve doğadaki en güçlü manyetik dipol momentlerinden birine sahip olması, MR görüntülemede bu atoma üstünlük sağlar [49, 51, 61, 62].

Protonlar, pozitif elektrik yükü ile spin hareketi yaptığı için kendi manyetik alanını (manyetik moment) oluşturur [43, 61]. Bu manyetik moment, MR görüntüleme ilkesinin temelidir. Çekirdeğin manyetik momenti dönüş eksenine paraleldir [52, 61].

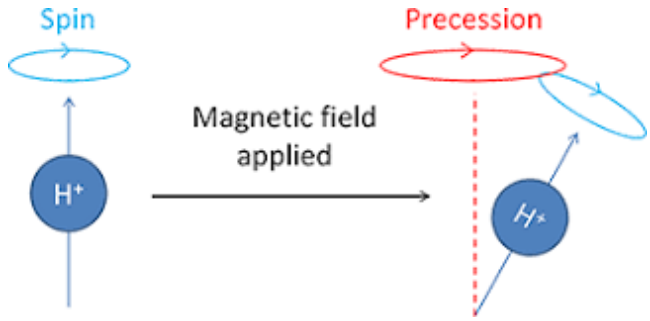
Protonlar, dokularda normalde birbirinin etkisini ortadan kaldıracak şekilde rastlantısal olarak dizilmiş vaziyette bulur. Bu nedenle vücudun net manyetizasyonu sıfırdır [50]. İncelenecek vücut kesimine güçlü bir harici manyetik alan (B_0) uygulanırsa, bu vücut kesimindeki protonlar manyetik alan vektörüne paralel ve anti paralel olacak şekilde hizalanır [43, 49, 50, 61]. Bu durumu temsil eden görsel Şekil 2.4'te sunulmuştur. MR sistemlerinde, çoğunlukla hasta sırt üstü uzanır vaziyette iken, baş-ayak doğrultusu z-ekseni olarak kabul edilir ve harici manyetik alan bu eksende uygulanır [40].



Şekil 2.4: Temsili olarak, (a) harici manyetik alan uygulanmadan önce düzensiz dağılmış protonlar ve (b) B harfi ile gösterilen yeşil ok yönünde uygulanmış manyetik alan etkisi ile hizalanmış protonlar [63].

Manyetik alan uygulandıktan sonra manyetik alan vektörüne paralel ve anti paralel olacak şekilde dizilmiş olan atomlar, manyetik alanın içerisinde kendi eksenleri etrafındaki dönüşlerinden bir miktar eğimle dış manyetik alan ekseninde salınım hareketi yapar [61]. Bu harekete de '*presesyon*' adı verilir ve Şekil 2.5'te gösterilmiştir. Protonların presesyon frekansı, manyetik alanın gücü ile doğru orantılıdır [43, 50].

Presesyon hareketi, manyetik rezonans görüntülemedeki rezonans olayının temelidir. Buradan hareketle rezonans olayını açıklamak gerekirse: Periyodik bir etkinin altında olan sistemde salınımlar olur. Salınımlar esnasında sistemin normal durumuna göre yaptığı yer değiştirme miktarına genlik denir. Bu salınımlar eğer sistemin doğal frekansına eşit olursa, sistemin genliği teorik olarak sonsuza dek artma eğilimi gösterir, bu olaya rezonans denir [64].



Şekil 2.5: Normalde spin hareketi yapan protonun manyetik alan uygulandıktan sonra presesyon hareketi yapmasını temsil eden görsel [65].

Protonları etkileyebilmek için önce onlara harici bir manyetik alan uygulayarak presesyon yaptırmak gerekir. Presesyon yapan protonlar, presesyon frekansına eşit dışarıdan gönderilecek bir RF dalgasıyla rezonansa girebilirler. Presesyon frekansı "*Larmor Frekansı*" olarak adlandırılır ve aşağıdaki şekilde hesaplanır [40, 43]:

$$\omega_0 = \gamma . B_0 \qquad (2.1)$$

Burada (2.1) ω_0 presesyon frekansını, γ gyromanyetik sabiti ve B_0 uygulanan manyetik alanın kuvvetini ifade eder. Gyromanyetik sabit, atom cinsine göre değişen bir değerdir ve insan vücudunda bulunan bazı izotoplarda aldığı değerler Tablo 2.1'de sunulmuştur.

Tablo 2.1: İnsan vücudundaki bazı izotopların gyromanyetik değerleri [43].

İzotop	Molar Konsantrasyon	Gyromanyetik Sabit (MHz/T)	MR Duyarlılığı
H_1	99,0	42,57	1
N_{14}	1,6	3,08	-
P_{31}	0,35	17,24	0,066
C_{13}	0,10	10,71	0,016
Na_{23}	0,078	11,26	0,093
K_{39}	0,045	1,99	0,0005
O_{17}	0,031	5,77	0,029
H_2	0,015	6,53	0,0096
F_s	0,0066	40,05	0,830

MR görüntüleme sistemlerinde H çekirdekleri için gyromanyetik sabit (γ) genellikle 4.257Hz/G ve manyetik alan gücü (B_0) genellikle 1,5T (=15.000 G) olur. Bu durumda protonların presesyon frekansı aşağıdaki şekilde hesaplanır [49, 66, 67]:

$$\omega_0 = (4.257\ \text{Hz/G}) \times (15.000\ \text{G}) = 63.855.000\text{Hz} = 63{,}855\text{MHz} \quad (2.2)$$

Daha önce belirtildiği gibi, manyetik alana maruz kalmadığında sıfır olan spin vektörleri net toplamı, manyetik alan içerisindeyken sıfırdan farklıdır. Manyetik alan içerisindeki spin vektörleri, B_0 manyetik alanına paralel ve anti paralel olacak şekilde hizalanırlar. Manyetik alana anti paralel olan spin vektörleri, paralel olanlara göre daha yüksek enerji seviyesine sahiptir [52, 61]. Bu sebeple paralel yönde hizalanan çekirdeklerin sayısı anti paralel yönde hizalanan çekirdeklerin sayısından (genellikle bir milyon çekirdek başına bir ila üç arasında) daha fazla olur [49]. Bu durumdan ötürü net manyetik vektör (M_0), harici manyetik alana (B_0) paralel oluşur. Bu net manyetik vektöre longitudinal (boylamsal) manyetizasyon denir [43].

Yüksek ve düşük enerji seviyesindeki proton sayılarının oranı, Boltzmann dağılımı olarak bilinen aşağıdaki eşitlik ile hesaplanır [61]:

$$\frac{N_{yüksek}}{N_{düşük}} = e^{-\Delta E/kT_e} \quad (2.3)$$

Burada (2.3) $N_{yüksek}$ yüksek enerji seviyesindeki proton sayısını, $N_{düşük}$ düşük enerji seviyesindeki proton sayısını, k Boltzmann sabitini ($1.381\text{x}10^{-23}$ J K^{-1}), T_e Kelvin cinsinden termal enerjiyi, ΔE protonların paralel durumdan anti paralel duruma geçmek için ihtiyaç duydukları enerjiyi temsil eder [52, 61]. MR çalışmalarında hastanın vücut sıcaklığı 37°C=310K olarak kabul edilir [40, 41]. Oda sıcaklığında, düşük enerjili spin vektörlerinin sayısı yüksek enerjili spin vektörlerinin sayısından fazladır [40]. $\frac{N_{yüksek}}{N_{düşük}}$ oranı sıcaklık azaldıkça azalır, sıcaklık arttıkça 1'e yaklaşır [40, 41]. Yukarıda da belirtildiği gibi protonlar paralel durumdan anti paralel duruma geçmek için ΔE kadar enerjiye ihtiyaç duyarlar [52, 61]. İki seviye arasındaki enerji farkı (ΔE), uygulanan manyetik alan şiddeti (B_0) ile doğru orantılıdır [52, 61].

Harici manyetik alan uygulanan bölgeye radyo frekansı (RF) enerjisi kısa darbeler şeklinde uygulanır [61]. Bu darbe (ing: *excitation pulse,* uyarma darbesi de denir) dar bir aralıkta veya bant genişliğinde yayılan birçok frekansı içerir [61]. RF darbesinden farklı frekanslarda farklı

atomlar etkilenebilir fakat sadece hidrojen atomları uyarılır [43]. Darbe sırasında protonlar, bu enerjinin bir kısmını Larmor Frekansı (Eşitlik 2.1) ile ilintili olan belirli bir frekansta absorbe eder ve darbe kesildikten sonra absorbe ettikleri enerjiyi aynı frekansta salarlar [61].

Bir protona doğru frekansta enerji verildiğinde, o proton düşük enerji seviyesinden yüksek enerji seviyesine geçer [61]. Aynı zamanda yüksek enerji seviyesindeki protonlar da enerjilerini salarak düşük enerji seviyesine geçmek için uyarılır [61]. İki seviye arasındaki enerji farkı (ΔE) aşağıdaki şekilde hesaplanır [61]:

$$\Delta E = \frac{h\gamma B_0}{2\pi} = h.\omega_0 \tag{2.4}$$

Burada ω_0 Larmor Frekansı (Eşitlik 2.1), h Planck Sabiti (6.626×10^{-34}), B_0 harici manyetik alanın gücünü ifade eder [61]. Protonların yüksek ve düşük enerji seviyeleri arasındaki geçişi sadece bu frekanstaki enerji ile uyarıldıklarında gerçekleşir [61]. Bu enerji absorbsiyonu (emilimi), rezonans absorbsiyonu, enerji frekansı, rezonans frekansı olarak bilinir [61].

Her bir proton bireysel olarak RF enerjisini absorbe eder fakat burada anlatım kolaylığı için enerji absorbsiyonunun net manyetizasyon (M_0) üzerindeki etkisinden bahsedilecektir [61]. Dokular çok sayıda proton içerdiği için RF darbesi sırasında önemli miktarda hem emilim hem de salınım gerçekleşir [61]. Bununla birlikte daha düşük enerji seviyesinde daha fazla proton olduğu için dokularda net olarak enerji absorbsiyonu oluşur [61]. Enerji, ω_0 frekansında olan ve B_0 manyetik alanına dik oryantasyondaki bir manyetik alana (B_1) sahip olan bir RF darbesi olarak uygulanır [52, 61]. Bu oryantasyon farkı RF darbesi ve M_0 arasında bir bağlantı sağlar, böylece enerji protonlar arasında aktarılabilir [61]. ω_0 frekansındaki radyo frekans dalgalarının absorbsiyonu ile M_0 vektörü denge noktasından saparak B_0 ve B_1'e dik konuma gelir [52, 61]. Aynı frekansta düzensiz biçimde *out-of-phase* (protonların salınım frekanslarının uyum göstermediği konum) konumunda olan protonlar böylece *in-phase* (protonların vektör uçlarının aynı anda salınım çemberinin aynı noktasında olması) konumunu oluşturur [43]. Bu duruma transvers (enine) manyetizasyon denir [43]. Dokunun bu net manyetik vektörü yön değiştirme açısına, sapma açısı (ing: *flip angle*) denir [43]. Bu sapma açısı, RF darbesinin uygulama süresine ve genliğine bağlı olarak değişir [43]. Uygulanan RF darbesi, manyetizma vektörünü transvers düzleme saptırırsa bu darbe 90°'lik, tamamen ters yöne çevirirse 180°'lik darbedir [40, 49].

Darbenin kesilmesiyle, M_0 vektörü ω_0 frekansında enerji yayarak, presesyon yaparak ve gittikçe küçülen daireler çizerek tekrar eski denge noktasına doğru yönelir [50, 52, 61]. Denge noktasına yaklaştıkça da x-y düzlemindeki izdüşümü küçüleceğinden sinyalin gücü azalacaktır [50]. Protonlar başlangıç konumlarına gelmeden önce daima defaze olurlar, yani sinyalleri biter [50]. Uyarılan protonların önceki durumlarına (longitudinal) dönme süreleri, içinde bulundukları moleküler ortama göre değişir. Protonların geriye dönüş sürelerindeki bu farklılıklardan görüntü oluşturmakta yararlanılır [49].

Relaksasyon, aktarılan enerjinin sonlandırılması ile dokudaki protonların enerji salınımı yaparak eski enerji seviyesine dönmesi bir başka deyişle gevşemesidir [49]. Transvers düzleme dik olarak alıcı bobin yerleştirilirse relaksasyon esnasında presesyon hareketi yapan protonlar, bu bobinde elektrik akımı indüklenmesini sağlar [52, 61]. Bu indüklenmiş voltaj MR sinyalidir ve FID (ing: *free induction decay,* serbest sönümlenme) olarak bilinir [61]. FID sinyalinin başlangıçtaki büyüklüğü, M_0'ın RF darbesinden hemen önceki değerine bağlıdır [61]. Protonların çoğu soğurdukları enerjiyi relaksasyon yoluyla saldıkları ve proton hareketinin tutarlılığı veya istikrarı kaybolduğu için FID zamanla azalır [61]. FID sinyali faz dışı olmaya başladıktan sonra, ikinci bir darbe uygulanarak kısmen de olsa faz birlikteliği yeniden sağlanabilir [40]. İkinci darbenin uygulanmasından sonra ölçülen sinyal eko (yankı) sinyali olarak adlandırılır [40].

MR cihazına girildiğinde, vücutta bulunan hidrojen çekirdeklerinden farklı frekans ve genlikte pek çok MR sinyali üretilir [52, 61]. İndüklenmiş elektrik akımı (MR sinyali) bir analog-dijital dönüştürücü ile kaydedilir ve kaydedilen bilgiler sanal bir ortamda depolanır [49]. Bu tip çok bileşenli sinyallerin frekans bölgesinde incelenmesi, zaman bölgesinde incelenmesinden daha elverişlidir [52, 61]. Bu nedenle Bölüm 2.1.2'de de değinilmiş olduğu üzere, Fourier dönüşümü ile MR sinyalleri zaman domeninden frekans domenine dönüştürülür [52, 59, 61]. Fourier dönüşümü ile frekanslar birbirinden ayrılarak görüntü matrisi oluşturulur [49]. Bu matristeki piksellerin yoğunluk değerleri hesaplandıktan sonra ters Fourier dönüşümü alınarak MR görüntüsü elde edilir [52, 61].

Yukarıda da bahsedildiği gibi protonların, RF darbesinden aldıkları enerjiyi geri yayma sürecine relaksasyon denir [52, 61]. Relaksasyon, MRG'de kontrastın temelidir [52, 61]. RF darbe ile konum değiştiren protonlar, relaksasyon sürecinde eski konumlarına (*out-of phase* konumuna) döner [43]. Eğer rezonans frekansındaki RF enerjisi darbe olarak değil de sürekli

verilirse relaksasyon oluşmaz [61]. Bu durum mikroskobik ölçekte incelenecek olursa; alt enerji seviyesindeki protonlar RF enerjisini absorbe eder ve üst enerji seviyesindeki protonlar enerjilerini yaymaları için uyarılır [61]. Enerji sürekli olarak iletilirse, iki seviyenin proton popülasyonları yavaş yavaş eşitlenir ve eşitlenme gerçekleştiğinde net enerji absorbsiyonu mümkün olmaz [61]. Makroskobik olarak incelendiğinde manyetik alan vektörü sürekli dönecek, ancak net popülasyon farkı sıfıra yaklaştığından kaybolana kadar kademeli olarak küçülecek ve net manyetizasyon oluşmayacaktır [61]. Bu durum doygunluk (ing: *saturation*) olarak bilinir [61]. Bu sebeple MR görüntülemede RF enerjisi darbeli olarak uygulanır [61].

Her ne kadar RF darbesine maruz kalan her bir H protonu enerji soğurup geri salıyor olsa da relaksasyon süreleri bütün bir örnek üzerinden istatistiksel veya ortalama bir değer olarak hesaplanır [61]. Örneğin; beyin MR görüntülerinde relaksasyon süreleri, organda H protonu içeren her bir yağ ve su molekülünden tek tek ölçülmek yerine, gri cevher veya beyin omurilik sıvısı (BOS) için hesaplanmaktadır [61]. Relaksasyon süreleri iki çeşittir: T1 ve T2.

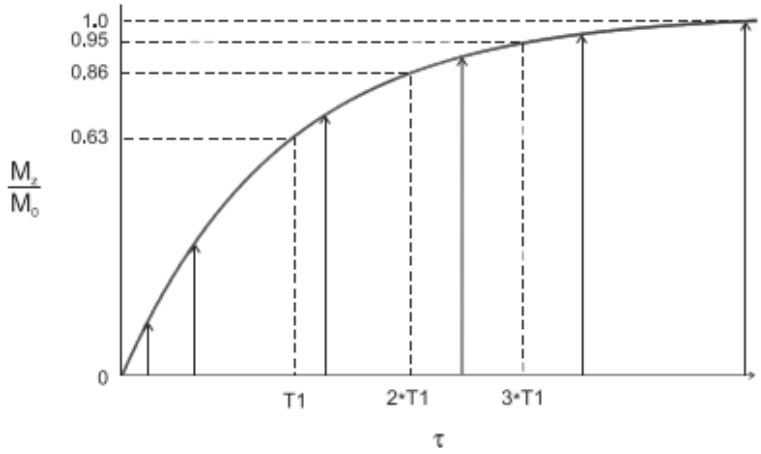
T1 relaksasyon (longitudinal relaksasyon) süresi, RF darbesinden sonra M_0 vektörünün z (longitudinal) bileşeninin %63 oranında eski konumuna geri dönmesi için geçen süredir [52, 61]. T1 süresi longitudinal manyetizasyonun yeniden oluşmasına kadar geçen süre [43] veya protonların eski konumlarına gelme süresi [50] olarak da ifade edilebilir. M_0 normalde B_0'a paraleldir ve RF darbe sonrası enerji absorbsiyonu ile transvers düzleme geçer. RF darbe verildiğinde M_0 vektörü enerji absorbe ederek sapar ve longitudinal manyetizasyon yok olur [52, 61]. Fakat darbe kesildikten sonra enerjisini yayarak eski konumuna geri döner [52, 61]. T1 relaksasyonu, protonların orijinal konumlarına geri dönmeleri için enerjilerini saldıkları mekanizmayı sağlar [61]. Longitudinal manyetik alan bileşeninin geri elde edilmesi, üstel bir fonksiyon olarak ifade edilmektedir [61]:

$$M_z(\tau) = M_0(1 - e^{(\frac{-\tau}{T_1})}) \quad \text{[61] (2.5)}$$

$$M_z(\tau) = M_0(1 - 2e^{(\frac{-\tau}{T_1})}) \quad \text{[40] (2.6)}$$

Burada (2.5 ve 2.6) M_0 net manyetizasyon vektörünün RF darbesi uygulanmadan önceki değerini, M_z net manyetizasyon vektörünün longitudinal bileşenini, τ RF darbesinin verilmesini takip eden süreyi temsil etmektedir. Eşitlik 2.5'te 90^o RF darbesi verildiğinde longitudinal manyetik alan bileşeninin geri elde edilmesi, 2.6'da ise 180^o RF darbesi

verildiğinde longitudinal manyetik alan bileşeninin geri elde edilmesi sunulmuştur. 3 adet T1 zamanı geçtikten sonra manyetik alan bileşeni %95 oranında RF darbesinden önceki konumuna geri dönmüş olur [61]. Relaksasyon eğrisi ile ilgili görsel, Şekil 2.6'da sunulmuştur [61].



Şekil 2.6: 3 adet T1 zamanı geçtikten sonra manyetik alan bileşeninin %95 oranında RF darbesinden önceki konumuna geri döneceğinin grafiksel gösterimi [61]. Şekilde görüldüğü gibi RF darbesinden sonra M_0'ın z bileşeninin %63 oranında eski konumuna geri dönmesi T1 kadarlık bir sürede gerçekleşmiştir.

RF darbesi ile longitudinal bileşenler aynı faza gelir, darbeden sonra ise bu faz uyumunda bozulma meydana gelir [52]. Manyetik alan vektörünün transvers bileşeninin, ilk değerinin %37'sine kadar bozunması için gereken süre T2 relaksasyon (transvers relaksasyon) süresidir [61]. T2 süresi, transvers manyetizasyonun kaybolmasına kadar geçen zaman [43] veya protonların defaze olma süreleri [50] olarak da ifade edilebilir. Transvers manyetizasyonun bozunumunda sadece RF darbesinin kesilmesi değil, uygulanan B_0 alanındaki inhomojenite de etkilidir [40]. Manyetik alan her noktada homojen olmadığından, protonların salınım frekanslarında küçük de olsa farklılıklar vardır [40]. Bu farklılıklar protonlar arasında faz farkına sebep olur [40]. Bu iki etkinin de dikkate alınmasıyla toplam transvers relaksasyon süresi aşağıdaki şekilde ifade edilir [61]:

$$\frac{1}{T2^*} = \frac{1}{T2} + \frac{1}{T2_M} + \frac{1}{T2_{MS}} \tag{2.7}$$

Burada (2.7) T2* toplam transvers relaksasyon süresi, $T2_M$ manyetik alan inhomojenitesi nedeniyle oluşan faz bozulma süresi (ing: *dephasng time*), $T2_{MS}$ ise manyetik duyarlılık farklılığından oluşan faz bozulma süresidir.

90^o RF darbesinin ardından transvers manyetizasyon bozunumu olan FID, T2* zaman sabiti ile üstel bir süreç izler [61]:

$$M_{XY}(\tau) = M_{XYmax} e^{\left(\frac{-\tau}{T2^*}\right)} \quad (2.8)$$

Burada (2.8) M_{XY} manyetik alan vektörünün transvers bileşeni, τ RF darbesinin verilmesini takip eden süre, M_{XYmax} M_{XY}'nin RF darbesinin hemen ardından aldığı değerdir. Çoğu doku veya sıvı için, T2*'nin belirlenmesinde ana faktör $T2_M$'dir, oysa önemli demir birikintileri veya hava ile doldurulmuş oyuklara sahip dokularda T2* için $T2_{MS}$ ağırlıklıdır [61].

Longitudinal (T1) relaksasyon zamanı her zaman transvers (T2) relaksasyon zamanından daha uzun veya eşittir (T1≥T2) [40, 43, 50, 61]. Bunun sebebi net manyetizasyon sıfıra gittikten sonra longitudinal manyetizasyonun, M_0 değerine ulaşana kadar artmasıdır [40]. T1 süresi ortam sıcaklığına ve doku viskozitesine bağlıdır [40]. MRG uygulamasında hastanın vücut ısısının değişmediği kabul edildiğinden, T1 süresinin sadece doku tipine bağlı olarak değişeceği söylenebilir [40]. Bu durum, T1 zamanındaki farklılıklardan yola çıkarak farklı doku tiplerinin tespit edilmesini sağlar [40].

T1 ve T2 süreleri dokuların fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlı olarak ortaya çıkar, bu nedenle her bir doku için farklılık gösterirler [52, 68]. Saf suyun ya da BOS'un T1 değeri 2000-3000ms, yağınki ise 150-250 ms'dir [50]. T2 değeri ise genellikle T1 değerlerinin %10-20 oranında daha azıdır [50]. Sıvılarda T2 değeri T1'e yaklaşır, daha sık molekül yapısına sahip maddelerde belirgin şekilde düşüktür [50]. T1 ve T2 değerleri ayrıca MR cihazının manyetik alan gücüne de bağlıdır. Manyetik alan gücü yüksek MR cihazları protonların salınım frekanslarının daha yüksek olmasına sebep olur, buna bağlı olarak T1 süresi uzundur [43]. Ancak manyetik alan gücü düşük olan MR cihazlarında salınım frekansı düşük, enerji transferi kolay olmaktadır [43]. Bu sebeple T1 süresi kısa olur [43]. Bu durumda RF darbesiyle oluşmuş olan *in-phase* konumu kısa zamanda bozulur ve buna bağlı olarak transvers manyetizasyon kısa zamanda kaybolur [43].

Dokuda su içeriği ne kadar fazla olursa hem T1 zamanı hem de T2 zamanı o kadar uzun olur [43]. Kemik gibi su oranının düşük olduğu dokularda veya yağ dokularda T1 ve T2 relaksasyon zamanı kısadır [43]. Bunun nedeni ise sudaki moleküllerin çok hızlı biçimde hareket ediyor olmasıdır [43]. Hastalıklı ya da hasarlı doku, sağlıklı dokuya göre daha fazla su

içerir [66, 67]. Doku ne kadar fazla su içerirse, o kadar güçlü MR sinyali elde edilir [66, 67, 69].

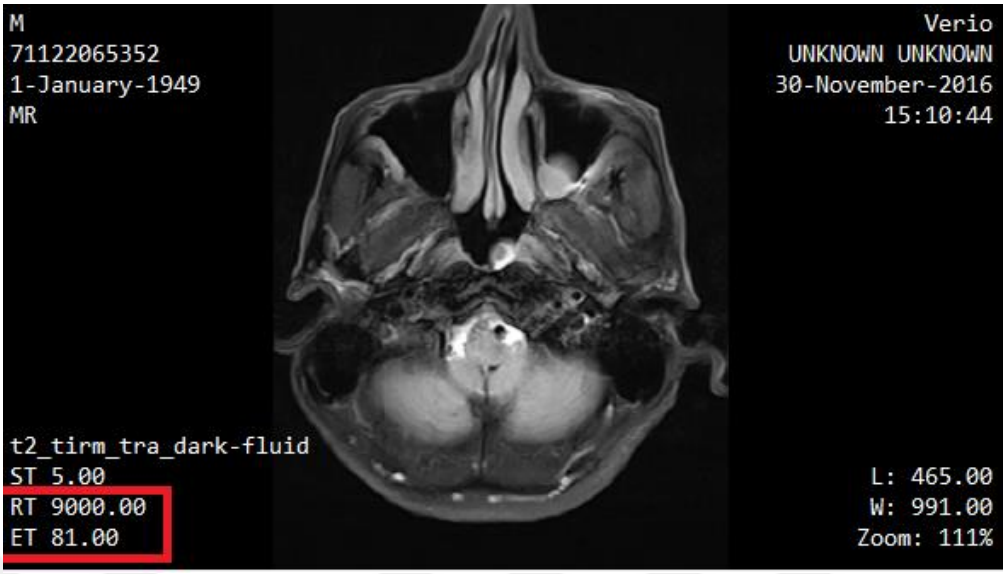
T1 ve T2 değerleri, doku yoğunluk değerlerinde daha fazla çeşitlilik gösterdiği için MRG, röntgen ve BT'ye göre yumuşak dokular için daha iyi kontrast sağlamaktadır [52, 68].

MR görüntüsünün oluşturulmasında T1 ve T2 sürelerinin yanında PD (ing: *proton density*, proton yoğunluğu) ve akım fenomeni temel kriterler olarak kullanılır [49]. RF darbesi kesildikten sonra uzun süre boyunca sinyal kaydı alınırsa, ortamdaki tüm protonlardan sinyal alınacağı için, bu tür görüntüleme şekline proton yoğunluklu (ing: *proton density*, PD) görüntüleme denir [49].

Standart spin-eko ve gradyan eko görüntüleme gibi birçok MRG uygulaması için çoklu RF darbeleri uygulanır ve darbeler arasındaki tekrarlama süresine TR (ing: *repetition time*, tekrarlama zamanı) denir [61]. TR, tam relaksasyon için çoğu zaman yeterlidir [52, 70]. TE (ing: *echo time*, yankı zamanı) uyarma darbesinden eko maksimumuna kadar olan zamandır yani atomlardan yayılan sinyali dinleme süresidir [52, 61, 70]. TR ve TE sürelerinin MR görüntülerinin kontrastını etkilediği bilinmektedir [52, 71]. TR ve TE süreleri, farklı dokuların T1 ve T2 relaksasyon süreleri arasındaki farkın ayarlanmasını sağlar [52, 71]. Örneğin; kısa TR süresinde, yağ ve su molekülleri arasındaki relaksasyon süreleri farkı tespit edilebilirken, uzun TR süresinde bu fark tespit edilememektedir [71]. TR süresi T1 ile ilişkilidir ve T1 ağırlıklı görüntülerin kontrastını etkiler [52, 71]. Uzun TE süresi kullanıldığında yağ ve su molekülleri arasındaki kontrast sağlanmış olur [52, 71].

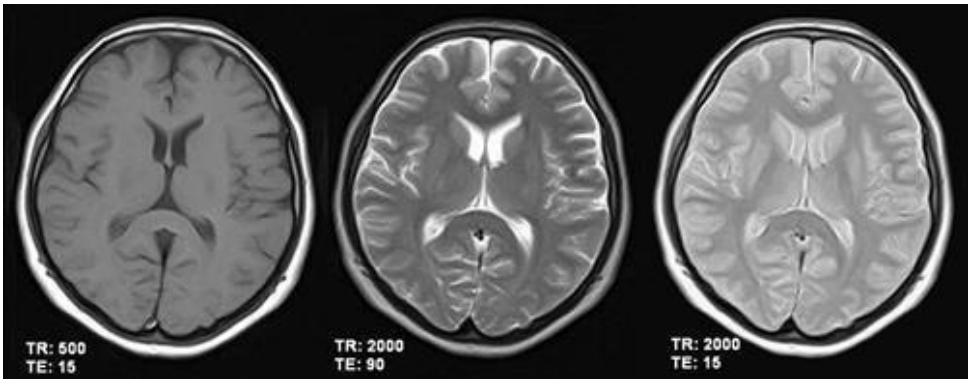
2.1.4. Başlıca MR Sekansları ve Özellikleri

MR görüntülemede dokulardaki protonların miktarı, T1 ve T2 sürelerinin her birinin ağırlıklı olarak kullanıldığı görüntüler elde edilir [43]. Bu nedenle klasik bir MR incelemesinde aynı bölgenin her biri farklı doku kontrastı taşıyan üç ayrı görüntüsü vardır; bunlar T1 ağırlıklı, T2 ağırlıklı ve proton ağırlıklı (PD) görüntülerdir [50]. Bu görüntüleri oluşturmak için, gönderilen RF darbeleri arasındaki süre (TR) ve sinyal dinleme süresi (TE) değiştirilir [50]. TR ve TE süreleri MR kesitlerinde görüntülerin kenarlarında gösterilirler (Şekil 2.7'de kırımızı ile işaretli alan).



Şekil 2.7: Veri setimizde yer alan örnek bir MR görüntüsü. Hastaya ait kimlik, cinsiyet doğum vb. bilgileri sol üstte (kişisel gizliliğin korunması adına burada isim soy isim kısmı sunulmamıştır); çekim yapılan yer ve cihaz bilgileri, çekim tarihi ve saati sağ üstte; çekim ile ilgili sekans, kesit kalınlığı, TR, TE zamanları sol altta yer alır. Gösterilecek bilgiler inisiyatife göre değiştirilebilir veya hiç gösterilmeyebilir.

T1 ağırlıklı görüntüler elde etmek için RF darbesinin arka arkaya kısa aralıklarla gönderilmesi (kısa TR) ve sinyal dinleme süresinin de kısa tutulması (kısa TE) gerekir (TR<1000ms, TE<30ms) [50]. T1 görüntüler genellikle en yüksek çözünürlüklü olanlardır [29] ve çok iyi yumuşak doku kontrastı sunar, böylece anatomik değerlendirme için zemin hazırlanmış olur [72, 73]. T2 ağırlıklı görüntüler için TR ve TE değerleri uzun olmalıdır (TR>2000ms, TE>80ms) [50, 67]. Proton ağırlıklı görüntüler ise uzun TR ve kısa TE değerleri ile elde edilir [50]. T1, T2 ve PD ağırlıklı görüntü örnekleri Şekil 2.8'de sunulmuştur.



Şekil 2.8: Soldan sağa doğru T1, T2 ve PD ağırlıklı aksiyal beyin MR görüntüsü örnekleri [50].

Su (BOS), T1 ağırlıklı görüntülerde siyah, T2 ağırlıklı görüntülerde beyaz, proton ağırlıklı görüntülerde ise gri tonlarda görülür [50]. Yağ ise T1 ağırlıklı görüntülerde beyaz, T2 ağırlıklı görüntülerde açık gri, PD ağırlıklı görüntülerde ise parlak beyaz görünür [50]. Başka bir ifade ile açıklanacak olursa, T1 süresi kısa olan dokular T1 ağırlıklı görüntü üzerinde beyaz görülürken, T1 süresi uzun olan dokular T1 ağırlıklı görüntü üzerinde koyu renkte görülür [43]. Dokuların T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda nasıl göründükleri ile ilgili örnekler Tablo 2.2'de sunulmuştur.

Tablo 2.2: T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde dokuların görünümlerini gösteren tablo [50].

Dokular	T_1A	T_2 A
- Hava - Kompakt kemik - Menisküs-tendon-bağlar - Matür fibrozis	Çok siyah	Çok siyah
- Yağ -Geç subakut kanama (methemoglobin) - Ferromanyetik katyonlar (melanin) - Gd-DTPA - Protein içeriği yüksek sıvı - Yavaş akım	Çok beyaz	Beyaz/gri-beyaz Çok beyaz Koyu gri Koyu gri Beyaz Beyaz
- Beyaz cevher - Karaciğer-pankreas	Açık gri	Koyu gri
- Gri cevher - Dalak	Koyu gri	Açık gri
- Kas	Koyu gri	Koyu gri

MR görüntülerinde beyaza yakın, parlak görünen alanlara *hiperintens* (yüksek sinyal veya yüksek yoğunluk), siyaha yakın, koyu renk görünen alanlara *hipointens* (düşük sinyal veya düşük yoğunluk), eşit intensitedeki alanlar ise *izointens* denir [50]. T1 ağırlıklı görüntüler anatomiyi, T2 ağırlıklı görüntüler ise patolojiyi daha iyi gösterir [50]. T2 ağırlıklı görüntülerde patolojik dokular genellikle çevrelerine göre daha parlak yani hiperintens görünür [50]. PD ağırlıklı görüntülerin anatomiyi iyi göstermelerine rağmen tanıya katkılarının az olduğu belirtilmiştir [43]. PD görüntülerin kullanım alanı kısıtlı olduğu için rutin incelemelerden kaldırılmıştır, yerini FLAIR (ing: *FLuid Attenuated Inversion Recovery*, sıvı zayıflatılmış inversiyon geri kazanımı) görüntüleme almıştır [50, 74]. FLAIR görüntülerinin özelliklerinden Inversion Recovery (IR) başlığı altında bahsedilecektir.

Uygulanan RF darbelerinin enerjisi, gönderme aralıkları ve sinyalin algılandığı zaman parametrelerinin çeşitli kombinasyonlarda uygulanması rutinde kullanılan görüntü

sekanslarını oluşturur [49, 51]. MR görüntülemede sinyal gönderme ve alma şekillerinin farklı olduğu Spin Eko (SE), Inversion Recovery (IR) ve Gradiyent Eko (GRE) olmak üzere başlıca üç temel sekans vardır [49]. Bu ana sekansların altında farklı uygulamalar için geliştirilmiş çok çeşitli alt sekanslar olmasına rağmen (Fast Spin Eko, Single Shot Fast Spin Eko, Time of Flight, Short Tau Recovery, Spoiled Gradient Recalled [43, 49, 51, 75] vb.) burada sadece ana sekanslardan bahsedilecektir.

Spin Eko (SE): MR görüntülemenin temel sekansıdır [43]. Biri 90°, diğeri 180°lik iki RF darbesi kullanılır. Önce 90° darbe ile longitudinal manyetizasyon, transvers düzleme aktarılır [51]. Bundan kısa bir süre sonra (milisaniyeler içinde) spinleri aynı faza getirerek alınacak sinyali şiddetlendirmek için 180°lik ikinci darbe uygulanır [51]. İki darbe arasındaki süre kadar sonra spinler aynı faza gelerek bir yankı (eko) sinyali oluşturur ve görüntü bu sinyallerin ölçülmesiyle elde edilir [51]. Görüntü oluşturulurken 90° ve 180°lik darbeler birkaç defa tekrarlanır. Spin eko darbe sekansında görüntülerin ağırlığı TR ve TE süreleri ile ayarlanır [51].

Avantajları:

- Görüntü kalitesi iyidir [43].
- Optimum sinyal gürültü ve kontrast gürültü oranı sağlar [43].
- Eski ve bilinen bir sekanstır [43].
- MR duyarlılık (ing: *susceptibility*) artefaktlarına karşı hassasiyeti düşüktür [43].

Dezavantajları:

- Görüntü alma süresi uzundur (T2 ve PD için 10-15 dakika, T1 için 4-7 dakika) [43].
- Gradiyent eko sekanslarına göre vücuda daha fazla RF enerjisi gönderilir [43].

Gradiyent Eko (GRE): Spin Eko ile anatomik detay elde edilebilir fakat bazı dokuların fizyolojik özellikleri tam olarak yansıtılamaz ve yukarıda da belirtildiği gibi çekim süresi çok uzundur [43]. Bu sebeple 80'li yılların ikinci yarısında görüntü alma süresinin kısaltılması amacıyla GRE sekansları geliştirilmiştir [43, 51]. SE'nin TR süresinin kısaltılması ve 180° darbenin kaldırılıp yerine gradiyent çeviricilerin konması sayesinde görüntü alma süresinin saniyelerle ölçülecek kadar kısaltılması başarılmıştır [51]. Gradiyent çeviriciler, lokal manyetik alanı gradiyentin uygulandığı yönde hafifçe artırır veya azaltır [51]. Buna bağlı olarak alandaki protonların fazları birbirinden daha hızlı ayrılır [51]. Bu gradiyentin süre ve

güç bakımından eşiti olan bir gradiyent ters yönde uygulanırsa, fazları bozulmuş protonlar yeniden aynı fazda sinyal üretirler [51]. Bu yöntemde RF darbesi 90° değil, daha küçük sapma açısıyla (ing: *flip angle*, FA) verilir [51]. Küçük FA değerlerinde görüntü T2 ağırlıklı, büyük FA değerlerindeki T1 ağırlıklı olur [51].

Avantajları:

- Görüntü elde edilme hızı Spin Eko sekansına göre çok yüksektir, bu sayede hareket artefaktlarına daha az duyarlıdır [43].
- Hızlı görüntülemeye ek olarak fonksiyonel bilgiler veren görüntülerin elde edilmesini sağlar [43].
- Tekniğin hızlı olması sayesinde 3 boyutlu görüntüler de elde edilebilir, bu sayede uzaysal çözünürlük belirgin derecede artar [43].

Dezavantajları:

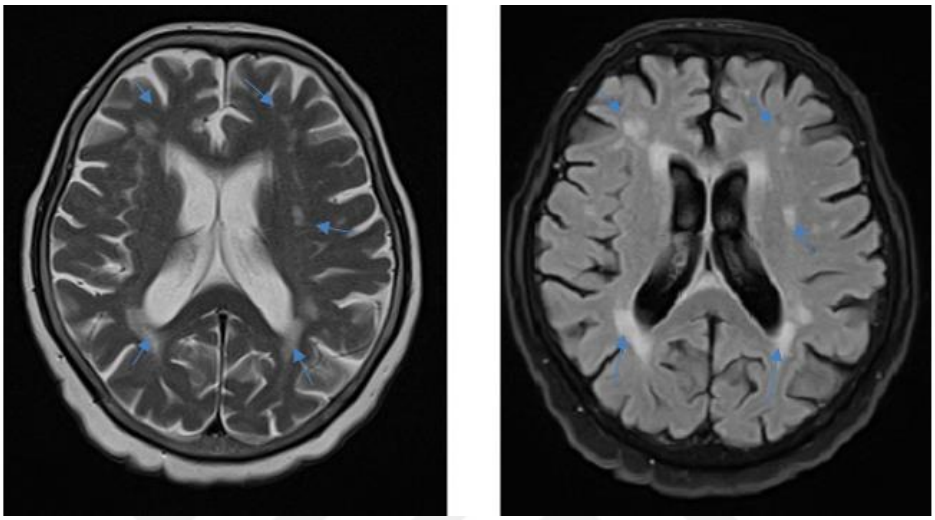
- Bu tekniğin kendine özgü doku kontrast özellikleri olduğundan dolayı SE ile elde edilen dokular arasındaki kontrast, GRE ile tam olarak elde edilemez [43].

Inversion Recovery (IR): IR görüntülemede, doku manyetizasyonu önce 180°'lik RF darbesi ile tersine çevrilir [51]. IR sekansında ilk uygulanan 180° RF darbesi ile 90° RF darbesi arasındaki zamana ters çevirme zamanı (ing: *time to inversion*, TI) denir [43]. TI süresinin sonunda 90° bir darbe daha gönderilir [51]. Bu darbe ile TI süresinde kazanılan longitudinal manyetizasyon, transvers düzleme aktarılır [51]. Bundan sonrası SE sekansında olduğu gibidir [51].

IR sekans çeşitlerinden biri olan FLAIR sekansı, beyin görüntülerinin incelenmesinde en sık kullanılan sekanstır [43]. Bu tez kapsamında da FLAIR görüntülerinin incelenmesi tercih edilmiştir. FLAIR sekansları T2 FLAIR ve T1 FLAIR sekansları olarak ikiye ayrılır [43]. Burada, daha yaygın kullanımı ve bu tez çalışmasında da kullanılmış olması sebebiyle T2 FLAIR sekansından bahsedilecektir.

T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek BOS sinyalleri nedeniyle BOS'a yakın yerlerdeki lezyonların saptanması zor olmaktadır [52]. Bu sebeple T2 FLAIR sekansında uygun bir TI (1,5 Tesla için 2100 ile 2300ms arası) ve yaklaşık olarak dört katı kadar bir TR (8400 ve 9200ms arası) seçilerek beyindeki BOS sinyali baskılanmaktadır [43]. BOS'un baskılanması akım artefaktlarının etkilerinin de azalmasını sağlar [43]. Ayrıca BOS sinyalinin baskılanmasıyla,

beyin içindeki BOS'a bitişik dokulardaki sinyal farklılıklarının (periventriküler WMH'ler gibi) daha iyi görülmesi sağlanır [43, 52]. Ventrikül etrafında yer alan WMH'lerin T2 ve FLAIR sekanslarında görünümlerinin karşılaştırılması ile ilgili görsel Şekil 2.9'da sunulmuştur.



Şekil 2.9: T2 (solda) ve FLAIR sekanslarında WMH alanların görünümü. WMH alanların bir kısmı mavi oklarla işaret edilmiştir.

BOS sinyalinin iskemik patolojinin daha fazla ayırt edilmesi için bastırılmış olması dışında, FLAIR görüntüleri T2 MR görüntüleri ile benzer doku kontrastına sahiptir (yağ sinyali bastırılmıştır, su bazlı dokular hiperintenstir) [17, 76].

FLAIR görüntüleri beyaz cevher patolojilerinin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılırken, T1 görüntülerinin sağlıklı dokuda iyi kontrast sağladığı bilinir [26]. FLAIR görüntüleri BOS ve lezyonlar arasında iyi kontrast sağlar fakat daha önce [77-79]'da bildirildiği gibi BOS'ta pulsatil akış ve demiyelinizasyonun aşırı tahmin edilmesi gibi *acqusition artefaktları*ndan etkilendiği bilinmektedir [26]. Ayrıca FLAIR görüntüler bu tez çalışması kapsamında incelenecek olan WMH alanların tespiti için en yüksek kontrast sunan görüntülerdir ve manuel maskeleri oluşturmak için de genellikle bu sekans kullanılır [29].

2.1.5. MR'da Görüntü Oluşumu ve Kesit Seçimi

MR görüntüsü oluşturulurken, sinyalin nereden geldiğinin belirlenebilmesi adına RF darbesi ile birlikte üç çeşit manyetik alan gradiyenti uygulanır: kesit seçici, frekans kodlayıcı ve faz kodlayıcı [49, 51, 80]. Görüntülenmek istenilen kesitin seçilmesi için RF darbesi

uygulanmadan önce ana manyetik alan üzerine kesit seçici gradiyent uygulanır [40, 49, 51, 80]. Gradiyent bobinleri ile uygulanan bu ilave manyetik alan, protonların salınım frekansını değiştirir [40]. Buna bağlı olarak sadece manyetik alanın merkezinde, gradiyentlerin birbirlerinin etkilerini yok ettiği alanda protonlar Larmor frekansıyla salınmaya devam eder [40]. İncelenecek kesitin kalınlığı, kesit seçme gradiyentinin şiddeti ve RF darbesinin bant genişliği ile ayarlanır ve yapılan tetkike, kullanılan sekansa göre değişir [51, 80].

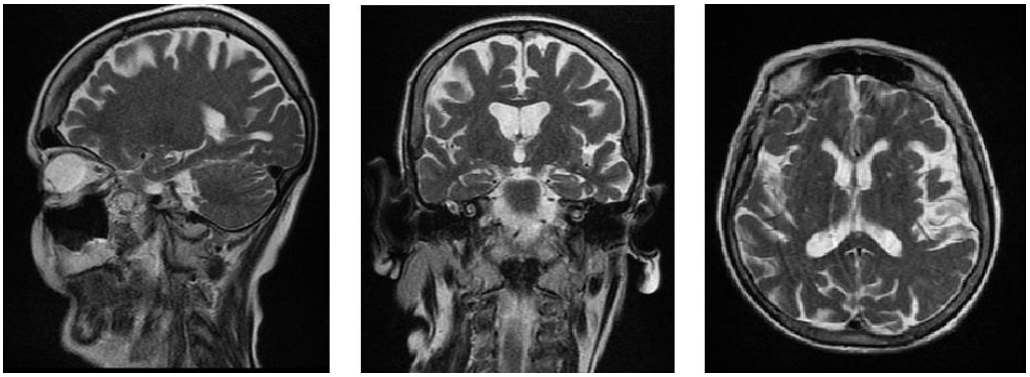
Kesit seçildikten sonra iki boyutlu görüntü oluşturabilmek için iki boyuta ait diğer bilgilerin de kodlanabilmesi gerekir. Bu sebeple frekans kodlayıcı ve faz kodlayıcı gradiyentler seçilen kesite ve birbirine dik olarak uygulanır [40, 49, 51, 80]. Bu gradiyentler, alandaki protonların fazlarını ve frekanslarını daha önceden belirlenen şekilde değiştirirler [49, 51, 80]. Algılanan sinyalin fazı ve frekansı, alanın önceden bilinen faz ve frekansı ile karşılaştırılarak sinyalin nereden geldiği saptanır [49, 51, 80]. Sinyalin genliği görüntüyü oluşturur, fazı ve frekansı ise konumunu belirler [49, 51, 80].

Protonların seçici uyarılması ile seçilen kesitte görüntü oluşması için yapılması gereken bir diğer işlem, kesit bölgesinin voksellere ayrılması ve her vokselden gelen sinyalin kaynağının belirlenmesidir [51, 80]. Bu amaçla kesitin her iki tarafına birbirine dik gradiyentler uygulanır [51, 80].

MR'da, her RF darbesinden sonra saptanan sinyal her ne kadar faz ve frekansla kodlanmış konum bilgileri taşıyorsa da karmaşık tek bir sinyalden ibarettir ve bu şekliyle kullanılamaz [49, 51, 80]. Bu sebeple bölüm 2.1.3'te belirtildiği gibi faz ve frekans bileşenlerine göre Fourier dönüşümüyle analiz edilerek sinyalin kaynağı ve genliği hesaplanır [49, 51, 80]. Görüntü bilgileri ekrana piksel (görüntüyü oluşturan en küçük parça) ve voksellerden oluşan belli bir görüntü matrisi içinde aktarılır [49, 51, 80]. Matris boyutları arttıkça görüntü çözünürlüğü artar fakat çekim süresi de uzar [49, 51, 80]. Voksel, görüntüyü oluşturan sinyallerin alındığı hacimdir [49, 51, 80]. İlgili bölgenin frekans kodlama gradiyenti ile frekans aralıklarına bölünmesinden oluşturulur [49, 51, 80]. Vokselden kaynaklanan sinyal, ekranda piksele düşen alanda hiperintens olarak görülür [40].

MR'da üç kesitten görüntü alınabilmektedir: sagital, aksiyal (transvers), koronal. Sagital kesit vücudu sağ ve sol olarak, aksiyal kesit alt ve üst olarak, koronal kesit ise ön ve arka olarak

böler. Şekil 2.10'da sagital, koronal ve aksiyal kesitlerden alınmış T2 ağırlıklı beyin MR görüntüleri örnek olarak sunulmuştur.



Şekil 2.10: Soldan sağa sagital, koronal ve aksiyal kesitlerden çekilmiş veri setimizde yer alan T2 ağırlıklı beyin MR görüntüleri.

2.2. DEMANS, ALZHEİMER HASTALIĞI, VASKÜLER DEMANS, BEYAZ CEVHER HİPERİNTENSİTESİ KAVRAMLARI

2.2.1. Demans, Alzheimer Hastalığı, Vasküler Demans

Demans, beyindeki nöronların kaybı ya da zarar görmesi nedeniyle zihinsel kabiliyette kronik bir düşüşle nitelendirilen bir beyin hastalığıdır [81]. Demans kelimesi etimolojik olarak Latince kökenlidir, zihin anlamına gelen *mens* kelimesinden türemiştir ve "*de-mens, var olan zihnin sonradan yitirilmesi*" anlamına gelir [35]. Antik çağlardan beri bilinen bir hastalıktır [35]. Demans terimi ilk kez M.S. 1. yy 'da Celsus tarafından kullanılmıştır [82]. Demans, erişkin merkezi sinir sisteminin hasarlanması sonucu, bilinç bulanıklığı olmaksızın, bellek ve birden fazla bilişsel alanın bozulması, bununla ilintili olarak günlük yaşam aktivitelerinin normal düzeyinde sürdürülemeyeceği şekilde zihinsel ve sosyal yeteneklerin yıkılmasına neden olan; doğal seyri açısından kalıcı, sıklıkla da ilerleyici bir klinik tablodur [35, 82, 83]. Demans olarak nitelendirilebilecek bir zihinsel bozulma; mesleki performans, mali işlerde bağımsızlık, sıradan aygıtların kullanımı, hobiler, ev işleri, öz bakım vb. örneklerle özetlenebilecek günlük yaşam aktivitelerinde kayda değer bir bozulmaya yol açacak şiddette olur [35]. Örneğin; erken evrede mesleki performanstaki bozulma iş arkadaşları tarafından fark edilir, kişi kendine yabancı mekânlarda yolunu kaybedebilir, evde yemeğini sık sık

yakabilir; ileri evrede bu bozulma giyinme, yıkanma gibi temel aktivitelerde yardıma gereksinecek düzeye ulaşabilir [35]. Demanstan etkilenen bilişsel işlevler genel zekâ, öğrenme ve bellek, dil, problem çözme, yönelim, algı, dikkat, yargılama ve sosyal yeteneklerdir [82]. Bu bilişsel işlevlerin yanı sıra kişilik de etkilenebilir [82].

Hastalığın kesin nedeni bilinmemekle birlikte [48] çeşitli risk faktörleri sonucu gelişir. Bu faktörlerin bir kısmı; ilerlemiş yaş [81, 84], genetik yatkınlık [81, 85], travmatik beyin yaralanmaları ve çevresel faktörlerdir [81, 86].

Demans temelde primer ve sekonder demans olarak ikiye ayrılır [35]. Demans vakalarının büyük kısmını oluşturan primer demanslar, merkezi sinir sisteminin nörodejeneratif hastalıklarını içerir (örneğin Alzheimer Tipi Demans) [35]. Sistemik, nörolojik ya da psikiyatrik bir hastalığın seyri sırasında mutat klinik gösterilerinin yanı sıra demansa da neden olması durumunda, söz konusu demans sekonder demanslar altında sınıflanır [35]. Sekonder demansların en sık nedeni Vasküler Demanstır (VaD) [35]. Gerek orta ve büyük çaplı serebral arterlerde birbirini izleyen tıkanmalar, gerek hipertansif serebral küçük damar hastalığı (Binswanger hastalığı) ve gerek de stratejik yerleşimli tek enfarktlar (dolaşım yetmezliğine bağlı yerel iskemik doku nekrozu, dokunun kanlanmaması sebebiyle oluşan ölü doku bölgeleri) VaD'a neden olabilir [35]. Tablo 2.3'de demans tipleri sunulmuştur [35].

Tablo 2.3: Başlıca Demans Tipleri [35].

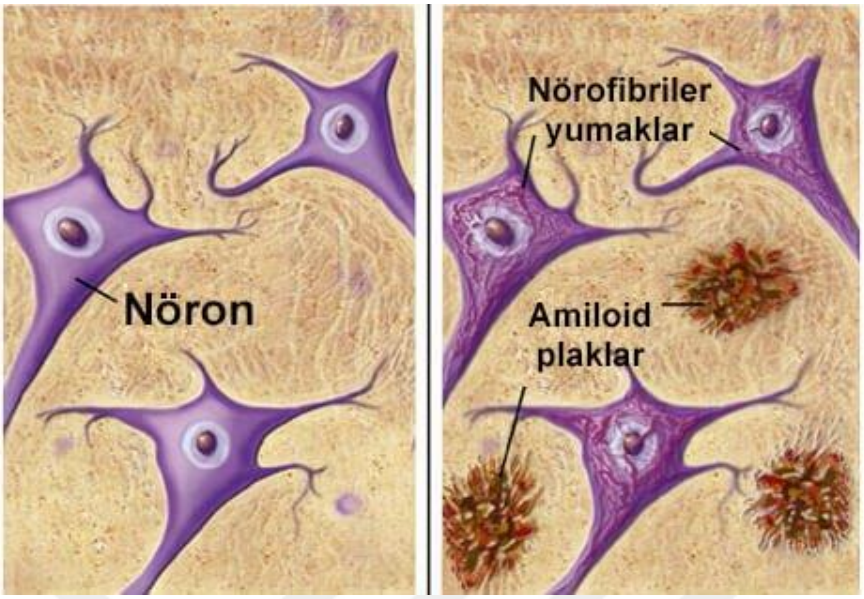
Primer (Dejeneratif)	**Sekonder**
Alzheimer hastalığı	Vasküler demans
Lewy cisimcikli demans	Multi-infarkt demans
Fronto-temporal demans	Binswanger hastalığı
FTD-davranışsal varyant	Stratejik infarkt demansı
İlerleyici tutuk afazi	CADASIL
Semantik demans	Normal basınçlı hidrosefali
FTD-ALS	Toksik-metabolik demanslar
Hareket bozukluğuyla birlikte	Wernicke-Korsakoff hastalığı
Parkinson hastalığı demansı	B12 vitamin eksikliği
Kortiko-bazal dejenerasyon	Hipotiroidi
Progresif supranükleer paralizi	Kronik karaciğer hastalığı
Huntington hastalığı	Organik çözücülere maruz kalma
Multi-sistem atrofiler	İlaçlar
Wilson hastalığı	İnfeksiyonlar
Nöroakantositoz	Herpes simpleks ensefaliti
Prion hastalıkları	Nörosifilis
Creutzfeldt-Jacob hastalığı	Kronik menenjitler
Gerstmann-Sträussler-Scheinker hastalığı	HIV-demans kompleksi
Fatal familyal insomni	Whipple hastalığı
Çeşitli pediyatrik demanslar	Kafa içi yer kaplayıcı hastalıklar
Kufs hastalığı	Neoplastik durumlar
Metakromatik lökodistrofi	Subdural hematom
Gaucher hastalığı	Otoimmun-inflamatuar hastalıklar
Niemann-Pick hastalığı	Multipl skleroz
Diğer ender demanslar	Behçet hastalığı
Limbik demans	Paraneoplastik limbik ensefalit
Poliglukozan cisimcik hastalığı	VGKC ve NMDAR kanalopatileri
Arjirofilik tahıl hastalığı	Granülomatöz anjitis
	Primer sinir sistemi vasküliti
	NAIM sendromu

2.2.1.1. Alzheimer Hastalığı (AH)

Auguste D. isimli kadın Alzheimer hastalığının ilk olgusudur. 1850 yılında doğmuş, 1890'ların sonlarına doğru başta bellek olmak üzere dil vb. beyin fonksiyonları bozuklukları şeklinde demans semptomları geliştirmeye başlamıştır [35, 87]. Bu ilk AH vakasında, hastanın kocası ile ilgili aşırı kıskançlık hezeyanları bulunduğu da belirtilmiştir [87]. Bu tabloya kısa zamanda ciddi psikotik özellikler ve ajitasyon eklenmiş ve Kasım 1901'de Frankfurt Akıl Hastanesi'nde alman nörolog ve patolog Alois Alzheimer tarafından muayene edilmiştir [35]. 8 Nisan 1906'da aynı hastanede vefat etmiştir [35]. O tarihte hastaneden ayrılmış olan Alzheimer, Auguste D.'nin ölümünü duyunca eski çalışma arkadaşlarından klinik kayıtlarını ve beyin dokusunu istemiştir [35]. Alois Alzheimer, nedeni tam olarak bilinmeyen ancak 21. Kromozomun uzun kolunda protein birikimi sonucu beyinde plakların oluşumu ile dikkat çeken [72, 88] bu hastalığı, Güneydoğu Alman Psikiyatri Derneği'nin 3 Kasım 1906'da Tübingen'de gerçekleşen 37. Toplantısı'nda, Auguste D.'nin klinik ve nöropatolojik bulgularının yer aldığı "*Über einen eigenartigen, schweren Erkrankungsprozess der Hirnrinde*" isimli bildiriyle [89] sunmuştur [35]. Alois Alzheimer'ın hocası ve çalışma arkadaşı, şizofreninin de isim babası olan Emil Kraepelin, *"Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte"* adlı ders kitabının 1913'teki 8. baskısında [90] bu tür olgulara Alzheimer'in adını vermiştir [35]. 1968 yılında Blessed ve diğ. [91] yaşlı hastalarda demans şiddeti ve tipik AH tipi patoloji arasındaki ilişkiyi rapor etmiştir [82].

AH'nda başlangıçta uzak geçmişte öğrenilmiş bilgiler korunurken hafıza problemi genellikle yeni bilgileri öğrenememe şeklinde ortaya çıkar [82, 92]. Bazı çalışmalarda [82] uzaktaki olayların geri çağrılmasında olayların tarih ve zaman sıralarında bozulma olabileceği belirtilmiştir. AH'nın ilerleyen evrelerinde ise iyi bilinen uzak bilgilerin çağırılmasında bile ağır kayıplar oluşmaktadır [82, 92].

AH'nda oluşan patolojik değişiklikler, diffüz ekstraselüler amiloid birikimi ile oluşan senil plaklar ve intraselüler nörofibriler yumaklardır [34, 93]. Bu nöropatolojik oluşumlar ile ilgili görseller Şekil 2.11'de sunulmuştur. Radyolojik görüntülemede ise serebral kortikal atrofi, hipokampüs hacminde azalma, parankim hacminde azalma, sulkuslar ve venriküllerde genişleme, BOS miktarında artış şeklinde patolojiler görülür [34, 36, 37].

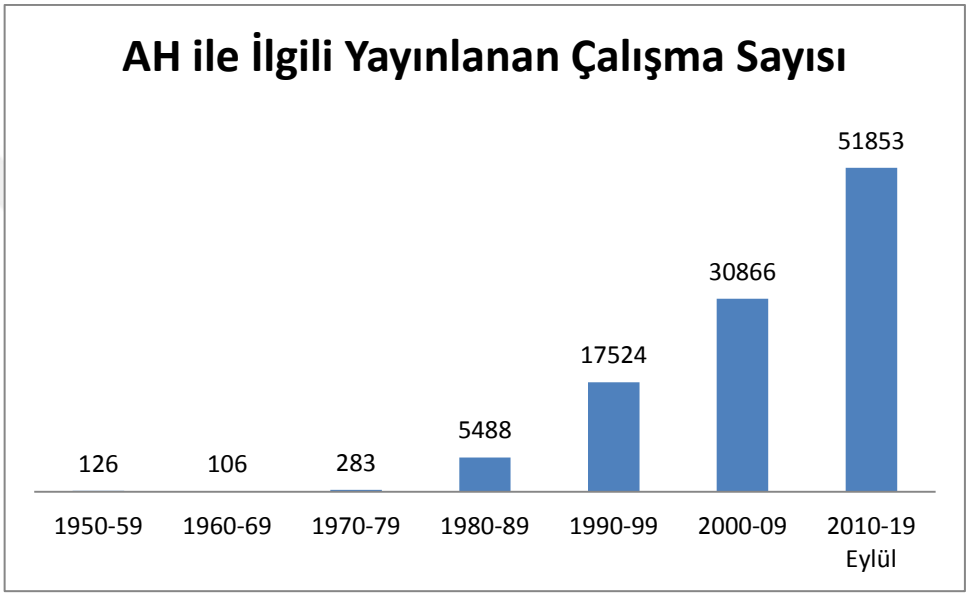


Şekil 2.11: Solda sağlıklı doku ve sağda Alzheimer Hastalığına sahip dokuda yer alan nörofbriler yumaklar ve amiloid plaklar gösterilmiştir [94].

Alzheimer Hastalığının gelişiminde ortaya konan kesin risk faktörleri yaş, aile öyküsü ve kişinin Apolipoprotein E4 (ApoE4) aleline sahip olmasıdır [87]. ApoE4 kolesterol taşınmasında görevli bir proteindir. ApoE4 allelinin normal bireylerde görülme sıklığı %16 iken, AH hastalarında görülme sıklığı %35-50 olduğu belirtilmektedir [34, 87, 95, 96]. AH'nda en önemli risk faktörü yaştır. Aile öyküsünde birinci derecede akrabaların etkilenmesi durumunda hastalık riskinin dört kat arttığı belirtilmiştir [87, 97-99] Farklı kaynaklarda [36, 82, 87, 97, 100-104] belirtildiği üzere hastalığın diğer olası risk faktörleri: kadın cinsiyeti, eğitim seviyesinin düşük olması, fazla bilişsel aktivite gerektirmeyen işlerde çalışma, kısa çalışma süresi, Down Sendromu, bilinç kaybına neden olan ve tekrarlanan kafa travmaları, myokard enfarktüsü öyküsü, ateroskleroz, hipertansiyon, hipokampal volüm, atrial fibrilasyon ve diyabetes mellitus, nörotoksik maddeler, oksidatif stres, inflamasyon, alkol kullanımı (ılımlı alkol kullanımının riski azalttığı, aşırı kullanım arttırdığı belirtilmiştir [34, 105]), vd. şeklinde sıralanabilir. AH oldukça sinsi ilerleyen bir hastalıktır. AH'na bağlı patolojik değişiklikler, hastalığın belirtileri ortaya çıkmadan yaklaşık 15-20 yıl kadar önce başlar [87, 106].

Günümüzde özellikle gelişmiş ülkelerde yaşam süresi oldukça uzamış ve gelişmiş teknoloji sayesinde yaşam konforu ve ortalama yaşam süresi oldukça artmıştır. AH; çok yaygın görülmesi, henüz etyopatolojik mekanizmasının tam olarak saptanamamış olması [82] ve

kesin tedavisinin bulunamamış olması [35] nedenleriyle oldukça popüler bir araştırma konusudur. Dünyada kanser ve kardiyovasküler hastalıklar ile birlikte üzerinde en çok araştırma yapılan hastalıkların başında gelmektedir [36, 107]. Ücretsiz erişime açık bir biyomedikal veri tabanı ve medikal araştırma makalelerinin yayınlandığı bir site olan PubMed [108] üzerinde, 1950 yılından günümüze kadar geçen süreçte Alzheimer anahtar kelimesi kullanılarak arama yapıldığında hastalık hakkındaki çalışma sayısının olağanüstü artışı Şekil 2.12'de yer alan grafikte de görülebilir.



Şekil 2.12: 1950-2019 yılları arasında Alzheimer Hastalığı ile ilgili PubMed sitesinde yayınlanan çalışmaların artışını gösteren grafik.

2.2.1.2. Vasküler Demans (VaD)

VaD, beyinde kan akımının azalması sonucu ortaya çıkan ilerleyici bir hastalıktır [34]. Bundan yaklaşık 40 yıl önce "*serebroskleroz*" olarak bilinmiş ve en sık rastlanılan demans türü olduğu düşünülmüştür [35]. 1970'lerde İngiltere Newcastle'da yapılan çalışmalarda demansı olan ve AH patolojisi gösteren hastalarda, enfarkt nedeni ile oluşan doku kaybı ile global bilişsel bozukluk arasında ilişki olduğu gözlenmiş ve VaD tanımı geliştirilmiştir [87]. Daha sonra yapılan çalışmalarda, klinik olarak VaD tanısı almış olguların büyük bölümünün otopsilerinde gerçekte AH oldukları veya hem VaD hem de AH patolojilerini birlikte gösteren karma (ing: *mixed*) demans oldukları görülmüştür [35].

VaD, ülkemizde ve dünyada en yaygın görülen ikinci demans çeşididir [109-113]. Hatta bazı çalışmalarda [114-118] bazı Asya ülkelerinde en yaygın demans nedeni olduğu belirtilmektedir [87]. 50 yaş üstünde ve erkeklerde daha sık görülür [87].

VaD hastalığının patogenezleri (bir hastalığın kaynağı ve gelişmesi sırasında organizmada meydana gelen değişiklikler bütünü [119]) şu şekilde sıralanabilir: derin beyin enfarktı, serebral hipoperfüzyon, küçük damar hastalığı, lökoaraiozis ve laküner enfarktlar, mikroenfarkt ve mikrohemorajiler, karma lezyonlar (serebrovasküler lezyonlar ile AH nöropatolojisi olan amiloid plak ve nörofibriler yumaklar), serebral amiloid anjiyopati [34]. Radyolojik görüntülemede ise beyaz cevher lezyonları (T2 ve FLAIR sekanslarında beyaz cevher bölgesinde hiperintens alanlar olarak görülen lezyonlar yani WMH), hipokampal hasar, küçük inme enfarktları, laküner enfarktlar şeklinde patolojiler görünür [34].

VaD risk faktörleri: arterosklerotik faktörler, yaşlılık, erkek cinsiyet, düşük eğitim düzeyi, genetik faktörler, enfarktların sayısı ve konumu, özellikle sol hemisfer inmeleri, anterior ve posterior serebral arter bölgelerini tutan önceki inmelerdir [87, 98]. Ayrıca ApoE4 allelinin, AH için olduğu gibi VaD için de risk faktörü olduğu belirtilmiştir [87]. Yaşlı bireylerin büyük oranında klinik olarak sessiz laküner enfarktlar ve gelecekteki demans riskinde iki kat artış saptanmıştır [87]. Ayrıca [36]'da yer alan çalışmada lipidler, homosistein, sigara, alkol kullanımı (yine ılımlı alkol kullanımının riski azalttığı, aşırı kullanım arttırdığı belirtilmiştir [34, 105]), hipertansiyon, diyabet, LDL kolesterol, depresyon ve HDL kolesterolün düşüklüğü de VaD risk faktörleri arasında gösterilmiştir.

Sıklıkla hipertansiyona bağlı, daha seyrek olarak amiloid anjiyopati ve genetik nedenler de dahil diğer küçük damar hastalığı seyrinde görülen VaD, VaD vakalarının yarıdan çoğunu oluşturmaktadır [35]. Bu VaD tabloları akut iskemiye bağlı olarak derin gri cevher yapıları ve frontal lobların beyaz cevherinde çoklu laküner enfarktlar veya stratejik lokalizasyonlu tek bir derin enfarkt sonucu olabileceği gibi, Binswanger hastalığının mekanizmasında ileri sürüldüğü şekilde peri ve paraventriküler beyaz cevherin kronik hipoperfüzyonu sonucu yaygın beyaz cevher gliozisi ile de ortaya çıkabilir [35]. Tipik bir VaD için, inme gibi bir vasküler olay çevresinde akut başlangıç, yine ayırt edilebilir bir vasküler olaya kadar bir ölçüde düzelmeyle birlikte durağan bir plato dönemi ve yeni olay sonrasında basamaksı kötüleşme ile seyreden bilişsel yıkım öyküsü esastır [35, 87]. Akut iskemik olaydan sonra

bilişsel bozuklukları olan hastaların hepsinde VaD gelişmeyebilir, inme sonrası haftalar içinde düzelme sağlanabilir [82].

Beyin görüntülemesinde derin gri cevher yapıları ve frontal beyaz cevher içindeki laküner lezyonlar görünür [35]. Subkortikal beyaz cevherde anılan bozukluk kendisini BT'de beyaz cevher yoğunluğunda yaygın azalma (lökoaraiozis), MRG'de T2 ve proton ağırlıklı incelemede peri ve paraventriküler bölgelerde birleşme eğilimi gösteren yüksek sinyal odakları şeklinde ortaya koyar [35]. Frontal, temporal, bazal ganglionlar ve beyaz cevher lezyonları daha sık demansa neden olur [82, 120].

2.2.1.3. AH ve VaD Karşılaştırması

Alzheimer tipi demans medial temporal bölgede başlar, hipokampal atrofiye neden olur ve kortikal atrofiye yol açarak temporoparietal ve frontal kortekslere yayılır [38, 121]. Alzheimer hastaları başlangıçta kodlama eksiklikleri, anomi (bunalım hali, değer yargılarının yitirilmesi) ve görsel uzaysal fonksiyon bozuklukları (ing: *visuospatial dysfunction*) ile ilgili hafıza kaybı şikayetiyle kliniğe başvururlar, hastalık seyri sırsında bunları frontal bozukluklar izler [38].

AH'ndan farklı olarak vasküler demans beyindeki iskemik (dokunun kanlanmaması, kan akışının azalması) yaralanmalar ile ilgilidir. VaD hastalarında genellikle abuli (iradesizlik), ajitasyon (huzursuzluk), frontal yürütücü fonksiyon bozukluğu ve göreceli olarak hafif hafızaya alma eksiklikleri görülür [38, 122, 123]. Bu alandaki patolojik çalışmalar [124, 125] kortikal ve subkortikal bölgelerde sinir hücresi kaybının ve atrofinin oluştuğunu göstermiştir [38]. AH'nda sadece nörofibriler yumak ve amiloid plak birikimi ile oluşan nörodejeneratif süreçler söz konusu iken VaD'da lakün (küçük boşluk, delik), enfarkt (dokuya kan gitmemesi sonucu ölen doku bölgesi), hemoraji (kan damarlarından kan sızması), beyaz cevher lezyonları gibi serebrovasküler patolojiler bulunur [34, 92, 126]. Her iki gruptan da risk faktörleri beraber bulunduğunda Bölüm 2.2.1.2'de bahsedildiği gibi karma (AH-VaD) demanstan söz edilir [127].

Otopsi yapılmadan AH ve VaD'ı kesin olarak ayırt etmek zordur [128]. MRG sekansları, yaygın beyin atrofisi veya medial temporal atrofi ile WMH görülmediğinde AH, belirgin WMH olduğunda VaD tanısı önerir [38]. Ancak WMH, VaD tanısı için gerekliyken AH hastalarının da yaklaşık %60'ında bulunur [38, 39]. Ayrıca ölüm sonrası çalışmalar AH ve VaD'ın sıklıkla bir arada görüldüğünü önermiştir öyle ki, VaD tanısı almış hastaların sıklıkla

AH patolojisine de sahip oldukları ve AH tanısı alan hastaların VaD patolojisine sahip olma eğiliminde oldukları önerilmiştir [38, 125, 129]. Kardiyovasküler risk faktörleri VaD için olduğu gibi AH gelişimde de rol alabilir [36, 130].

VaD hastalarının AH hastalarına göre en belirgin farkı bellek bozulmasının daha az olmasıdır [82]. VaD hastalarının sözel öğrenme ve bellek performansları daha iyi, gecikmiş hatırlama performansları daha yüksek; unutma, kelimeyi yanlış hatırlama, karıştırma oranları daha düşüktür [87]. En sık karşılaşılan bilişsel bozukluğun afazi (söz yitimi) olduğu belirtilmiştir [87].

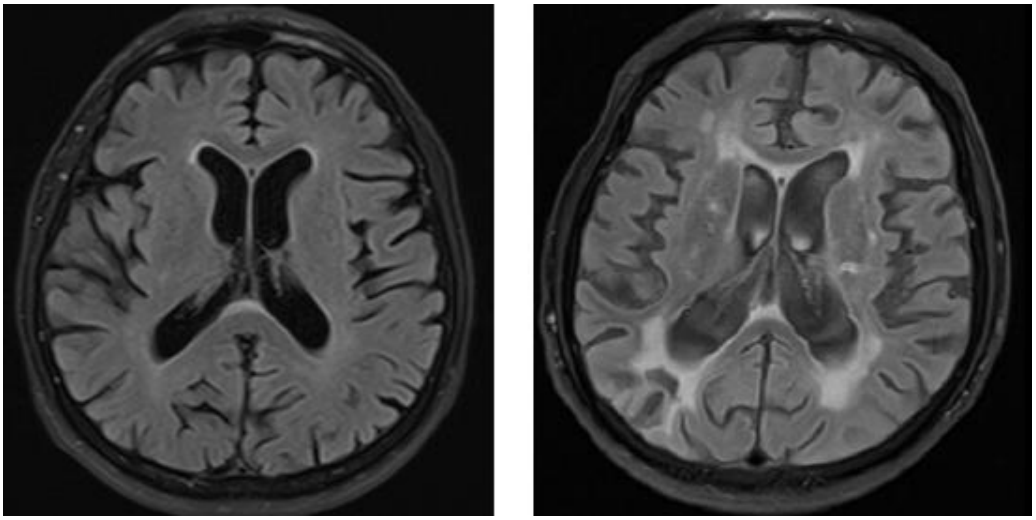
VaD hastalarında ilk etkilenen alan yürütücü işlev bozukluğu, AH hastalarında ilk etkilenen hafızadır [34].

AH'nda demans sinsi başlar ve yavaş yavaş ilerler, VaD ani başlar ve dalgalanmalar gösterebilir [82].

Alzheimer tipi demans en yaygın demans çeşididir ve tüm demans tanılarının yaklaşık %63'ünü oluşturur [81]. 65 yaş üzerindeki kişilerin AH prevalansı %10 civarındadır ve yaş arttıkça prevalans artar, öyle ki 65-74 yaş arasında prevalans %30 iken 85 yaş üzerinde %50'lere çıkar [87, 131].

Dünyada ve ülkemizde 2. en yaygın demans çeşidi VaD'tır [81, 87, 110-112]. Son zamanlarda VaD hastalarının yüzdesi kademeli olarak artmaktadır ve günümüzde demans tanısı alan tüm hastaların %10'unun klinik olarak VaD tanısı aldığı belirtilmektedir [26, 106]. 60 yaş üzerinde akut iskemik inme geçirmiş vakaların %15-20'sinde VaD geliştiği belirtilmiştir [87]. VaD prevalansı da AH'nda olduğu gibi yaşla artar ve 65 yaş üzeri kişilerde %1,2-4,2 arasındadır, insidansı (yeni olguların sayısı) 70 yaş üzerinde yılda ‰6-12 civarındadır [87, 132],

Şekil 2.13'te veri setimizde bulunan bir VaD hastası ve bir AH hastasının FLAIR görüntülerinden birer kesit örnek olarak sunulmuştur.



Şekil 2.13: Veri setimizde bulunan hasta görüntülerinden AH teşhisi almış bir hastanın (solda) ve VaD teşhisi almış bir hastanın örnek FLAIR MR görüntüleri.

2.2.1.4. AH ve VaD ile İlgili İstatistiki Veriler

Dünya Sağlık Örgütü (ing: *World Health Organisation*, WHO) önümüzdeki yıllarda gelişmekte olan ülke nüfuslarında %95 oranında bir artış öngörmektedir. Yaşlı nüfus artışının ise %240 olacağı tahmin edilmektedir [87, 133]. Dünya genelinde yaklaşık 50 milyon demans hastası olduğu ve bu hastaların yaklaşık %60'ının düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşadığı tahmin edilmektedir [134]. Her yıl dünya genelinde yaklaşık 10 milyon kişiye demans tanısı koyulmaktadır [134]. Bu durum dünyada yaklaşık her 3 saniyede bir kişiye demans tanısı konduğunu göstermektedir. 60 yaş üstü genel nüfusta demans oranı %5-8 olarak tahmin edilmektedir. Bu durum, 21. yüzyılda doğal, sosyal veya ekonomik felaketlerle karşılaşılmazsa hastalığın görülme sıklığının daha da artacağına işaret etmektedir [135]. Dünya genelindeki toplam demans hastası sayısının 2030 yılında 82 milyon, 2050 yılında 152 milyon olacağı öngörülmektedir [134]. Bu artışın büyük çoğunluğu düşük ve orta gelirli ülkelerdeki demans hastalarının sayısındaki artışa bağlıdır. 65 yaş üzerindeki kişilerin %5'inde demans belirtilerinin başladığı kabul edilir, yaş ilerledikçe bu oran artarak 80'li yaşlarda %20'ye ulaşır [87, 136]. Literatürdeki çalışmalarda [87, 136] bu yaşlarda demans riskinin her yıl bir öncekinin iki katına çıktığı belirtilmiştir.

Xie ve diğ., çalışmalarında [137] demans tanısı ile ortalama yaşam süresi arasındaki zamanın erkeklerde 4,1, kadınlarda 4,6 yıl olduğunu belirtmiştir [34].

Demansın doğrudan tıbbi ve sosyal bakım maliyetleri ve dolaylı bakım maliyetleri açısından önemli sosyal ve ekonomik etkileri vardır. 2015 yılında demansın toplam küresel maliyetinin 818 milyon US$ olduğu tahmin edilmektedir [134]. Bu meblağ küresel gayri safi yurtiçi hasılanın %1,1'ine tekabül etmektedir. Gayri safi yurtiçi hasılaya oranla toplam bakım maliyeti düşük ve orta gelirli ülkelerde %0,2 iken yüksek gelirli ülkelerde %1,4'e kadar artmaktadır [134]. Demansın küresel bakım maliyetlerinin 2030 yılında ise 2 trilyon dolara çıkacağı öngörülmektedir [138].

Küresel ölçekten ülkemize dönecek olursak, günümüzde Türkiye'de 300 bin civarında Alzheimer hastası olduğu düşünülmektedir [135]. Genç nüfusun giderek yaşlanacağı bir ülke olarak Türkiye'de ilerleyen yıllarda demansın daha önemli bir sorun haline gelebileceği söylenebilir [135, 139].

WHO istatistiklerine göre ülkemizde doğumda beklenen yaşam süresi 1990 yılında 66 yıl, 2011 yılında 76 yıl, 2015 yılında ise Türkiye geneli için 78; erkeklerde 75,3 ve kadınlarda 80,7 yıl olmuştur [138]. 2015 yılında dünya nüfusunun %8,5'ini yaşlı nüfus oluşturmuş; en yüksek yaşlı nüfus oranına sahip ilk üç ülke sırasıyla %30,4 ile Monako, %26,6 ile Japonya ve %21,5 ile Almanya olmuştur [138]. Türkiye bu sıralamada 167 ülke arasında 66. sırada yer almıştır [138]. Ülkemizde, yaşlı nüfus artış hızı, diğer yaş gruplarına göre daha fazladır [138]. İstatistiklere göre ülkemiz Güney Kore'den sonra yaşlanma hızının en yüksek olduğu ikinci ülkedir [138]. Türkiye İstatistik Kurumunun (TÜİK) tahminlerine göre, 2012 yılında 65 yaş ve üzerindeki nüfus 5,7 milyon ve 2015 yılında 6,5 milyon kişi iken, bu sayıların 2023 yılında 8,6 milyona, 2050 yılında 19,5 milyona, 2075 yılında ise 24,7 milyona çıkacağı öngörülmektedir [138]. 2008-2040 arasında Türkiye'de yaşlı nüfusta, %201'lik bir artış beklenmektedir [138]. Türkiye'de yaş gruplarının toplam nüfusa oranının yıllara göre değişimi Tablo 2.4'te sunulmuştur [138].

Tablo 2.4: Türkiye'de yaş gruplarının toplam nüfusa oranı [138]

		Yaş Grupları %		
Yıl	Toplam Nüfus	0-14	14-65	65+
1935	16.158.185	41,4	54,7	3,9
1945	18.790.174	39,5	57,1	3,3
1955	24.064.763	39,3	57,3	3,4
1965	31.391.421	41,9	54,1	4
1975	40.647.719	40,6	54,8	4,6
1985	50.664.458	37,6	58,2	4,2
1990	56.473.350	35	60,7	4,3
2000	67.803.927	29,8	64,5	5,7
2007	70.586.256	26,8	66,5	7,1
2011	74.724.269	25,3	67,4	7,3
2012	75.627.384	24,9	67,6	7,5
2013	76.667.864	24,6	67,7	7,7
2014	77.695.904	24,3	67,8	8
2015	78.741.053	24	67,8	8,2

Türkiye Cumhuriyeti Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı'nın hazırlamış olduğu Demans Bakım Modeli Raporuna göre [138] son zamanlarda Türkiye'de 600.000 kişinin çeşitli demans türleri ile mücadele ettiği tahmin edilmektedir. Hastane veri tabanlarına göre yapılan çalışmalarda, bilişsel bozukluk nedeni ile hastaneye başvuran hastaların en büyük kısmını, AH hastaları (%67,6) oluştururken bunların %57,7'si kadınlardan oluşmaktadır ve hastalar 30 haftalık bir süre içinde ortalama 2,79 kez hastaneye gitmektedirler [138]. Arslantaş ve diğ. [140] tarafından 2009 yılında Eskişehir'de yapılan çalışmada en yaygın demans tipi %51,1 oran ile VaD, ikinci sırada %48,8 ile AH tipi demans şeklinde sunulmuştur. Yine aynı çalışmada belirtildiği üzere demans prevalansı %8,4'tür.

Türkiye Cumhuriyeti Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı'nın hazırlamış olduğu Demans Bakım Modeli Raporuna göre [138] ülkemizde AH sebebi ile ölen yaşlı sayısının yıllara ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 2.5'te sunulmuştur.

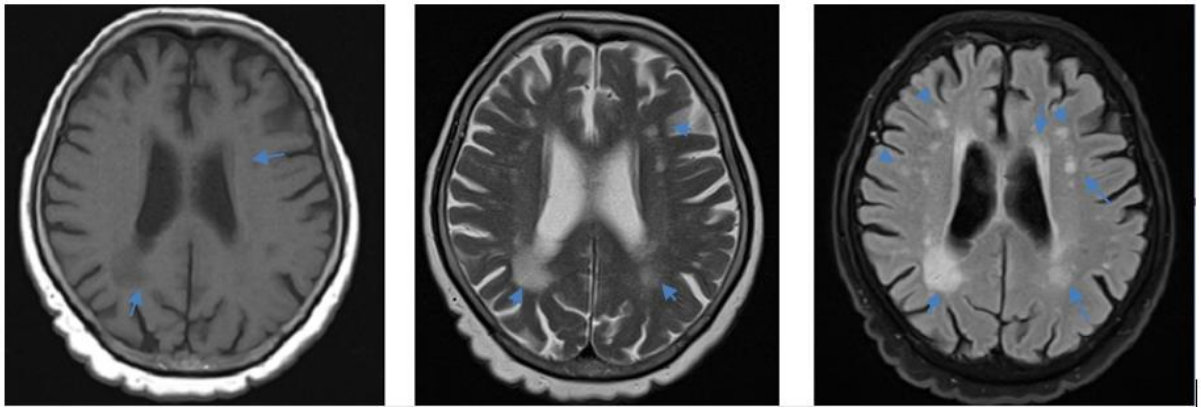
Bu bölümde sunulan istatistiki verilerin, özellikle ülkemizde hızla artan yaşlı nüfus dikkate alındığında yaşlılık ve demans ile ilgili yapılan/yapılacak olan çalışmalara olan ihtiyacı ve bu çalışmaların önemini ortaya koyduğu düşülmektedir.

Tablo 2.5: Türkiye'de AH sebebiyle ölen yaşlıların yıllara ve cinsiyetlere göre dağılımı [138]

Yıl	Cinsiyet	Toplam ölen yaşlı sayısı	AH'dan Ölen Yaşlı Sayısı	AH'dan Ölen Yaşlı Yüzdesi
2010	Toplam	195.150	5.333	2,7
	Erkek	96.874	2.125	2,2
	Kadın	98.276	3.208	3,3
2011	Toplam	211.086	6.301	3
	Erkek	106.866	2.618	2,5
	Kadın	105.220	3.683	3,5
2012	Toplam	218.691	7.697	3,5
	Erkek	108.819	3.047	2,8
	Kadın	109.872	4.650	4,2
2013	Toplam	245.591	8.984	3,7
	Erkek	122.785	3.685	3
	Kadın	122.806	5.299	4,3
2014	Toplam	262.375	10.382	4
	Erkek	129.697	4.132	3,2
	Kadın	132.678	6.250	4,7

2.2.2. Beyaz Cevher Hiperintensitesi (ing: *White Matter Hyperintensity*, WMH)

Merkezi sinir sistemi trilyonlarca sinir hücresinden oluşmaktadır ve yapısında beyaz cevher ve gri cevher dokuları bulunur. Gri cevher sinir hücrelerinin gövdelerinden, beyaz cevher ise uyarı iletimini sağlayan uzantılardan (aksonlar) oluşur. Beyinde gri cevher dışta beyaz cevher içte bulunur, omurilikte tam tersidir. WMH'ler beynin beyaz cevher bölgesinde yer alan nöronların miyelinli akson bölgelerinin demiyelinize olması sebebiyle oluşan ölü doku bölgeleridir. Bir diğer ifade ile, WMH'ler, beynin bağlayıcı görevi gören bölümlerinde bulunan küçük ölü nöron hücreleridir [27]. WMH'leri gösteren anormal sinyaller, yağ/su oranındaki bir değişiklik ile açıklanır ve bu tür bir hasarın neden oluştuğunu açıklamak için kan beslemesindeki ve kan beyin bariyerindeki zararlı değişikliklerle ilgili hipotezler [141] ortaya konmuştur [142]. WMH'ler artan doku su içeriği ve miyelinin bozulması nedeniyle daha büyük bir T2 gevşeme oranı (ing: *T2 relaxation rate*) ile karakterize edilir [19, 143], normal beyaz cevher dokusu ile karşılaştırıldığında T2 ve FLAIR görüntülerinde yüksek sinyal intensitelerine sahip oldukları için etraflarındaki sağlıklı beyaz cevher dokusuna göre daha parlak görünürler. T1 ağırlıklı MR görüntülerinde daha düşük yoğunluklu sinyaller üretirler [31] yani daha koyu görünürler. WMH alanların T1, T2 ve FLAIR sekanslarında görünüşü ile ilgili veri setimizden seçilmiş bir örnek Şekil 2.14'te sunulmuştur.



Şekil 2.14: Aynı beyinde WMH alanların (mavi ok ile işaretlenmiş) T1 (sol), T2 (orta) ve FLAIR (sağ) kesitlerinde görünüşü.

WMH'lerin patogenezi henüz bilinmemektedir fakat yaşla, iskemi ile, kan-beyin bariyerindeki anomalilerle, BOS dolaşımındaki bozukluklarla ve beyin venöz dolaşım bozukluğu ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir [19, 141, 142, 144]. Bu lezyonlar genellikle 65 yaşın üstündeki yaşlı bireylerin beyninde görülür [16]. WMH'ler sağlıklı bireylerde de bulunabilir fakat vasküler demans [145, 146], inme [145, 147], Alzheimer Hastalığı [146, 148], Multiple Skleroz (MS) hastalığı [3, 149] gibi genellikle yaşlı bireyleri etkileyen bazı nörolojik hastalıkların habercisi oldukları bilinmektedir [16]. WMH'ler ayrıca çeşitli vasküler hastalıklar, kafa travmaları [3, 150], hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörleri [151-153], diyabet [9, 20], depresyon, yürüyüş bozuklukları, bilişsel gerileme gibi yaşlı nüfusu etkileyen fonksiyonel bozukluklar ile de ilişkilidir [16, 154-156]. Yine bu konuda çeşitli nüfus çalışmaları yapılmış ve *Cardiovascular Health Study* [157] ve *Rotterdam Scan Study* [158, 159] gibi nüfus çalışmaları da WMH'lerin yaşla, klinik olarak sessiz inme ile, yüksek sistolik kan basıncıyla, düşük zorlanmış ekspretuvar hacim ile, hipertansiyon ile, atrial fibrilasyon ile, karotid ve periferik arteriosklerozlar ile, bilişsel bozukluk ve depresyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir [4, 5]. Genetik yatkınlık, özellikle miyelin genleri, WMH'lere yol açan ve daha sonra yaşa bağlı beyin atrofisine yol açan vasküler olmayan faktörleri açıklayabilir [160, 161].

Klinik uygulamada WMH'lerin teşhisinde BT ve MR taramaları sıklıkla kullanılır. Daha önce de belirtildiği gibi MR görüntülerinde özellikle FLAIR sekanslarında WMH'ler etraflarındaki sağlıklı beyaz cevher dokusuna göre hiperintens (parlak) bölgeler olarak görülürler.

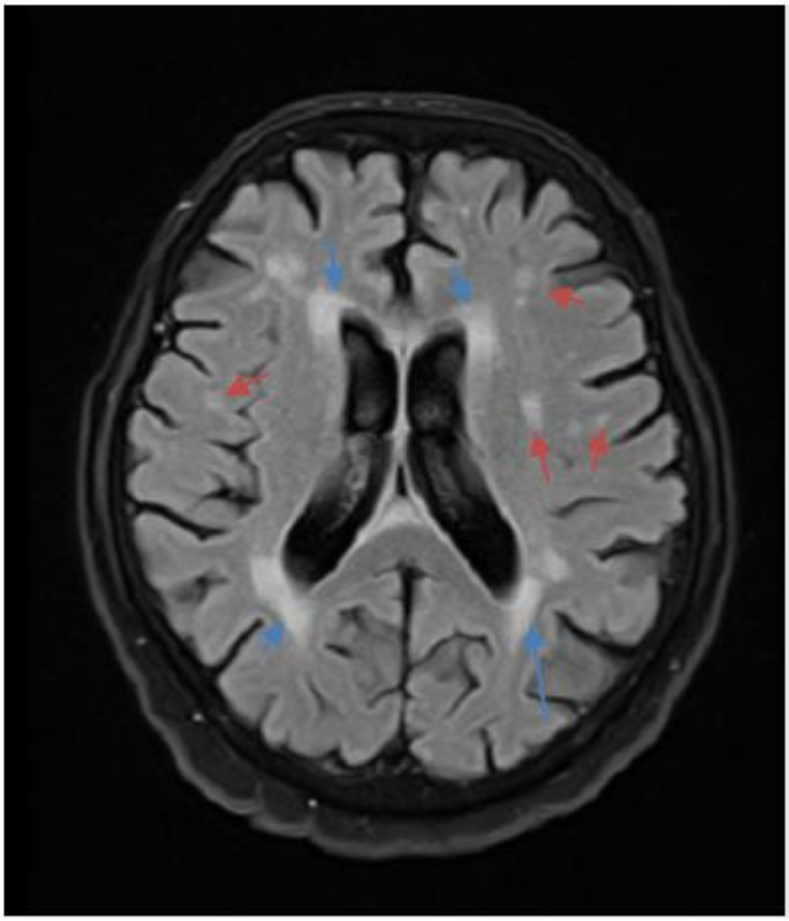
Nörolojik hastalıkların erken göstergeleri olan WMH'ler, tanısal görüntüleme ile rutin olarak gözlenerek hızlı ve etkili bir tanı stratejisi olarak kullanılabilir. Günümüzde WMH'lerin klinik

değerlendirmeleri görsel olarak yapılmaktadır. Rutin klinik incelemelerde WMH'lerin yeri, yükü (hacmi) vb. özelliklerinin objektif ve sayısal olarak değerlendirilebileceği bir yöntem kullanılmamaktadır. Nörolojik hastalıkların teşhisi, değerlendirilmesi, takibi için önem taşıyan WMH alanların nicel olarak değerlendirilebilmesi klinik kullanımda fayda sağlayacak bir durumdur.

MR görüntüleri, WMH bölütleme için potansiyel aday olarak T1, T2, PD ve FLAIR görüntüleri olmak üzere temelde 4 modalite (sekans) sağlar. Şekil 2.14'te de görüleceği gibi T1 görüntülerindeki WMH intensiteleri gri cevher intensitelerine çok yakındır, bu sebeple WMH'lerin T1 görüntülerde intensiteleri ile ayırt edilmesi zordur [27]. T2 ve PD görüntülerinde WMH intensiteleri BOS ile benzerlik göstermekte ve bu durum WMH'leri ayırt etmeyi zorlaştırmaktadır [27]. Bu 4 modalite içinde geleneksel T1, T2 ve PD ağırlıklı sekanslar WMH için nispeten zayıf kontrast sağlarken FLAIR sekansı WMH saptanması için üstün kontrast özellikleri sağlar [27]. FLAIR görüntülerinde yanlış pozitiflere yol açan hiperintens artefaktlar olmasına rağmen [27], WMH'ler en belirgin olarak FLAIR görüntülerde görülür [27, 75, 162]. Bilhassa lezyon ve BOS arasındaki sınırın en net FLAIR görüntüsünde görülebileceği belirtilmiştir [27, 79].

WMH lokasyonu kişiden kişiye çok fazla değişkenlik gösterir. WMH'ler özellikle periventriküler lokasyonlarda daha sık görülür fakat beyaz cevher boyunca herhangi bir yerde görülebilir [10]. WMH'ler beyaz cevher içindeki konumlarına göre periventriküler WMH (PWMH) ve derin (ing: *deep*) WMH'ler (DWMH) olmak üzere ikiye ayrılır [163]. Periventriküler WMH'ler tipik olarak ön boynuzlarda (ing: *frontal horns*), kapaklara (ing: *caps*) veya trigone ve oksipital boynuz boyunca banda benzer şekilde lateral ventriküllerin köşelerine yapışık halde bulunur [11]. Derin WMH'ler silik, nodüler veya birbirine karışan şekilde, bulanık sınırları olan belirsiz lezyonlar olarak derin beyaz cevherde bulunur [11]. Veri setimizde yer alıp PWMH ve DWMH içeren örnek bir görüntü Şekil 2.15'te sunulmuştur.

WMH lezyon yükleri (ing: *lesion load*, LL) tipik olarak 3 gruba ayrılır: düşük lezyon yükü (LL<10ml), orta lezyon yükü (10<LL<30ml arasında), yüksek lezyon yükü (LL>30ml) [13, 19, 23].



Şekil 2.15: Kırmızı ok ile gösterilen küçük alanlar DWMH, mavi okla işaret edilen ve ventriküller boyunca devam eden alanlar PWMH alanlara örnektir.

WMH'lerin yeri ve yükü yaşlanma, VaD, AH vb. durumlarda küçük damar hastalıklarının varlığını gösterebilecek önemli klinik ölçütlerdir [164]. WMH'nin toplam hacim ve dağılım açısından doğru bir şekilde ölçülmesinin, prognoz (hastalığın sonucunun tahmin edilmesi), hastalık ilerlemesinin izlenmesi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde klinik öneme sahip olduğuna inanılmaktadır [33, 165, 166]. Klinik olarak WMH'ler genellikle muhtemel demans hastalarının değerlendirilmesinde kullanışlı bir yöntem olan Fazekas skoru [39] veya Scheltens ölçeği [167] gibi görsel ölçeklerle karakterize edilir fakat bu tür görsel derecelendirme ölçekleri WMH'lerdeki ince farklılıkların daha ince detaylarına duyarlılıktan yoksundur [33]. Ayrıca bu gibi görsel değerlendirme yöntemleri nitel (kalitatif) değerlendirmeye uygun olup WMH'lerin nicel (kantitatif) olarak değerlendirilebilme olanağı sunmaz ve genellikle kıyaslanabilir değildir [19, 168]. VaD gibi nörodejeneratif hastalıklardan muzdarip hastalarda WMH'lerin küçük, düzensiz, silik ve dağınık olması konunun tam olarak ele alınmasını zorlaştırmaktadır [33].

WMH'lerin otomatik olarak bölütlenmesi lezyonların nicel olarak değerlendirilebilmesine, kıyaslanabilmesine imkân sağlayacaktır. Nicel değerlendirme için altın standart olarak elle bölütleme (ing: *manuel segmentation*) kabul edilmektedir. Fakat beynin elle bölütlenmesi çok uzun süren, zahmetli bir işlemdir. Tecrübeli bir nöroradyoloğun çok dikkatli bir şekilde görüntüdeki kesitlerde tek tek saatlerce zaman harcayarak sonuç elde etmesi gerekir, kaldı ki bu sonuçlar değerlendirici içi ve değerlendiriciler arası (ing: *intra and interrater*) değişkenlik gösterir ve beşerî hatalara tamamen açıktır. Ayrıca özellikle çok sayıda örnek içeren nüfus çalışmalarında veya longitudinal çalışmalarda (aynı hastanın/hastaların verilerinin uzun süre boyunca belirli aralıklarla takip ve analiz edildiği çalışmalar) elle bölütleme efektif değildir. Literatürde WMH'nin kantitatif olarak bölütlenebilmesi adına çok fazla çalışma [örneğin 1-33] olmasına karşın MR görüntülerinde beyaz cevher lezyonlarının danışmansız (ing: *unsupervised*) ve tam otomatik bölütlenmesi konusu hala tam olarak çözümlenebilmiş değildir. Bölüm 2.2.1.4'te belirtilen sayısal veriler dikkate alınırsa yaşlanma ile ilgili hastalıkların daha kısa sürede ve daha yüksek doğrulukla analiz edilmesine fayda sağlayacak, hastalığın ilerleyişinin takibini kolaylaştıracak ve sayısal olarak kıyaslanabilir kılacak çalışmaların öneminin gün geçtikçe ne denli arttığı aşikârdır. Bu sebepler bizi, bu tez çalışması kapsamında beyindeki WMH alanların danışmansız ve tam otomatik olarak bölütlenmesi konusunun çalışılmasına teşvik etmiştir.

2.3. WMH ALANLARIN OTOMATİK OLARAK TESPİT EDİLMESİ İLE İLGİLİ DAHA ÖNCE YAPILMIŞ ÇALIŞMALAR

Daha önce de bahsedildiği gibi beyaz cevher hiperintens (WMH) alanların manuel bölütlenmesi zahmetli, zaman alıcı, değerlendirici içi ve değerlendiriciler arası değişkenlik gösteren, öznel (sübjektif), tekrarlanabilirliği düşük ve beşerî hatalara çok açık olan bir işlemdir. Bu alanların görsel ölçekler ile değerlendirilmesi de nicel değerlendirme imkânı sunamamaktadır. Bu sebepler, bu konuda otomatize edilmiş yöntemlerin kullanılması gerekliliğini doğurmaktadır. Vasküler demans hastalığı teşhisinde, demans tipi ayrımının yapılabilmesinde ve hastalığın ilerleyişinin, tedavi gidişatının takip edilmesinde; WMH'lerin varlığı, şiddeti, şekli, lezyon yükü ve yerinin nesnel (objektif), nicel ve doğru olarak belirlenebilmesinin çok büyük fayda sağlayacağına inanılmaktadır. Ayrıca WMH alanların

nicel ve doğru olarak tespit edilmesinin; yaşlanma sürecini, geriatrik hastalıkların patofizyololisini ve yaşlanma ile geriatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi karakterize etmek için faydalı bilgiler sağlayabileceği düşünülmektedir. WMH'lerin belirgin olmayan şekli, keskin olmayan sınırları, soluk ve inhomojen olması, intensitelerinin gri cevher intensitelerine yakın olması, lokasyonlarının çok değişken olması, derin lezyonların varlığı bu görevi zorlaştıran faktörler arasındadır.

Yukarıda bahsedilen nedenler dolayısıyla literatürde gerek çeşitli demans hastaları için gerek MS hastaları için gerekse kardiyovasküler risk faktörü taşıyan hastalar için WMH alanların otomatik bölütlenmesi ile ilgili sayısız çalışma mevcuttur. Bu bölümde, bu çalışmaların bir kısmının [1-33] incelenmesinin sunulması planlanmaktadır.

WMH alanların tespit edilmesi ile ilgili yöntemleri danışmanlı/ danışmansız, yarı otomatik/ tam otomatik, tek sekanslı/çok sekanslı (ing: *unimodal/multimodal*) vb. pek çok şekilde sınıflandırmak mümkündür.

Danışmanlı çalışmalarda, veri setinin içinden sonucu uzman tarafından belirlenmiş olan bir grup, eğitim seti olarak ayrılır ve bu eğitimden sonra kalan veriler üzerinde yöntem test edilir [1-5, 7, 9, 10, 18-20, 22, 28, 29, 31, 32]. Bu yöntemlerde eğitim setinin veri setini homojen ve iyi temsil etmesi çok büyük önem taşır. Eğitim seti iyi seçilmezse yanlış sonuçlar çıkabilir. Danışmansız öğrenmede eğitim aşaması yoktur, bu sebeple sonucu uzman tarafından belirlenmiş örneklere ihtiyaç duyulmaz [6, 8, 11-17, 23-27, 30].

Yarı otomatik algoritmalar bazı aşamalarda küçük de olsa insan müdahalesi gerektirirler. Örneğin başlangıç noktalarının belirlenmesi, seed-point belirlenmesi gibi [1, 14, 24, 29]. Tam otomatik çalışmalar insan müdahalesine ihtiyaç duymaz [6, 8, 15].

Bazı çalışmalar işlemlerinde birden fazla MR sekansı kullanır [1, 4-6, 18]. Örneğin WMH alanlar görsel olarak en iyi FLAIR sekansında ayırt edilir ama anatomik bilgi elde etmek için T1 daha avantajlıdır. Bu durumda komşuluk vb. uzamsal bilgiler T1'den elde edilip T1 görüntüsü ile aynı hastanın aynı kesitine karşılık gelecek FLAIR görüntüsü rijit vücut dönüşümü (ing: *rigid body transformation*) [15, 22], atlas şablonların kullanımı [29], lineer veya lineer olmayan affine dönüşümleri [8] vb. yöntemler ile çakıştırılır/eşleştirilir/hizalanır. Fakat birden fazla sekans kullanımının bazı dezavantajları vardır. Öncelikle daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulur. Kullanılacak tüm görüntülerin herhangi bir bilgi kaybı olmaksızın (veya en az

kayıpla) aynı düzlemde hizalanmış olması gerekir; farklı sekanslardaki görüntüleri doğru bir şekilde eşleştirme/çakıştırma işlemi algoritmayı uzatır, sürece dikkat ve çaba gerektiren adımlar ekler (normalizasyon, registrasyon gibi adımlar). Ayrıca daha fazla sekans kullanılması demek hastanın MR cihazında daha fazla vakit geçirmesi demektir ve bu hem hasta konforu açısından olumsuzdur hem de çekim süresinin uzaması, hareket kaynaklı artefaktların oluşma olasılığını artırır. Yapılacak çalışmada tek bir sekanstan gelecek bilgilerin kullanılması çalışma süresini kısaltır, registrasyon, normalizasyon gibi işlemleri bertaraf eder. Bu sebeple son yıllarda bu alanda yapılan çalışmalar tek sekans kullanma eğiliminde olmuştur [12, 17, 19, 24, 25, 30].

Bu alanda yapılmış olan çalışmaların incelenmesini daha görsel ve kıyaslanabilir kılabilmek adına bu tez çalışması kapsamında incelenen çalışmaların bir kısmı Ek-2'de yer alan tabloda kronolojik olarak sunulmuştur.

Ek-2'de sunulan tabloda bulunan çalışmalardan ilki Zijdenbos ve diğ. [1] tarafından 1994 yılında yapılmış bir çalışmadır. O yıllarda yapılan az sayıda çalışmadan biri olup Alzheimer ve multi-enfarkt demans hastalarını kapsayan görüntüler ile WMH alanların bölütlenmesi üzerine çalışılmıştır. Yanlış sınıflandırılabilecek WMH alanları elimine etmek için görüntüye *Intracranial Contur* (IC, kafa içi dağılımı) işlemi, önişleme adımı olarak uygulanmıştır. Sonraki çalışmalarda bahsedileceği gibi yanlış sınıflandırmanın düzeltilmesi ile ilgili adımlar genelde önişlem (ing: *preprocessing*) değil süreç sonrası (ing: *postprocessing*) adım olarak tercih edilmektedir. Bu çalışmada hem önişlem hem de süreç sonrası adımların tercih edilmesi dikkatimizi celbetmiştir. Bölüm 3'te daha ayrıntılı olarak bahsedileceği üzere, bu tez çalışması kapsamında da benzer bir yaklaşımla SPM tarafından belirlenen beyaz cevher sınırlarının dışında kalan alan hesaplama bölgesine dâhil edilmeyerek WMH alanların intensite değerlerinin yakın olduğu gri cevher alanları ile karışması sonucu oluşabilecek yanlış pozitiflerin önüne geçilmeye çalışılmıştır. Zijdenbos ve diğ.'nin çalışmasına dönecek olursak, IC işlemi ile beyin dışındaki dokular T2 görüntüsünde temizlenmiş, kalan kısım kullanılan diğer sekanslara maske olarak uygulanmıştır. IC adımının önişleme adımı olarak uygulanması intrakraniyal boşluğun etrafındaki bölgelerin sonraki adımlarda algoritmaya dâhil edilmemesini sağlayarak hesaplama zamanının kısalmasını sağlamıştır. Bu adımın ardından intensite inhomojenite düzeltilmesi, gürültü giderilmesi işlemleri uygulanmış ve sınıflandırma aşamasında 3 düğümlü giriş katmanı, 10 düğümlü bir gizli katman ve 5 düğümlü bir çıkış

katmanından oluşan yapay sinir ağı (YSA, ing: *artificial neural network*) kullanılmıştır. YSA, belli bir yakınsama elde edilene kadar her sınıftan bir örnek sırayla sunularak eğitilmiştir. WMH bölütlemesinde karşılaşılan en temel sorunlardan biri beyin periferinde görülen yanlış sınıflandırılmış WMH alanlardır. İşlem sonrası adım olarak bu yanlış sınıflandırılmaların düzeltilmesi için T1 sekansları kullanılmıştır. Beyin sınırları kenarına 5 pikselden daha yakın olan (IC adımında belirlenen kenar) ve sulkusa bitişik olan pikseller (BOS'un belirlenmesi için ayrı bir algoritma kullanılmış) görüntüden çıkarılmıştır. Bu durumda periventriküler WMH alanlar ve aslında gri cevher olup da WMH olarak yanlış sınıflandırılmış alanlar görüntüden çıkarılmış olmuştur. İşlemler sonrasında sonuç farklı manuel bölütleme sonuçları ile karşılaştırılmış ve ortalama 0.76'lık bir benzerlik indeksi (ing: *similarity index*, SI) elde edilmiştir. Bu çalışma morfolojik işlemler kullanılmış olması sebebiyle bu tez kapsamında yapılan işlemler ile benzerlik göstermektedir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 2. çalışmada Mohamed ve diğ. [2] tarafından MS, SIVD (subkortikal iskemik vasküler demans) ve laküner beyaz cevher enfarktüs hastalarının verileri kullanılarak, farklı hastalıkların sebep olduğu WMH tipleri k-NN (ing: *k Nearest Neighbor*, k en yakın komşu) yöntemi ile bölütlenmiştir. k-NN bir çeşit danışmanlı sınıflandırma yöntemidir. Sınıflandırılmak istenen yeni bireyin daha önceki bireylerden k tanesine uzaklığına (genelde öklidyen uzaklığa) bakılarak en uygun sınıfa atama yapılır. Mohamed ve diğ.'nin bu longitudinal çalışmasının bir parçası da lezyon karakterizasyonu olmuştur. Çalışma kapsamında hacim hesaplamaları yapılmış ve aynı hastalardan 9 ay sonra alınan görüntüler ilk görüntülerle karşılaştırılarak lezyon alanlarının ve beynin diğer bölgelerinin hacimlerinin değişimleri incelenmiştir. Çalışmada gerçekleştirilen bölütleme işleminin doğruluğu ile ilgili bir ölçüt görülememiştir.

Tarafımızca incelenen çalışmaların çoğunda [8, 27, 30, 38] WMH alanların en iyi FLAIR sekansında gözlenebileceği belirtilmiş olsa da Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 3. çalışmada Yu ve diğ. [3] sadece T1 sekansını kullanarak WMH bölütlenmesi yapmışlardır. Çalışmada stereotaksik bir çerçevede sağlıklı beyinlerin doku dağılımının istatistiksel modeli kullanılarak beyin dokusu önce beyaz cevher, gri cevher ve BOS olarak 3 sınıfa ayrılmıştır. WMH dokuları intensite benzerliği sebebiyle çoğunlukla yanlış bölütlenip gri cevher dokusu olarak sınıflandırıldığı için başta gri cevher olarak bölütlenmiş dokular bulanık bölütleme metodu kullanılarak gerçek gri cevher ve WMH olarak tekrar ikiye ayrılmıştır. Bu tez

çalışması kapsamında yapılan çalışmalarda da beynin lezyon dışı sağlıklı dokularının gri cevher, beyaz cevher ve BOS olarak bölütlenmesi esnasında WMH alanların, Yu ve diğerlerinin çalışmasında belirtildiği gibi, gri cevher olarak yanlış bölütlendiği görülmüştür. Fakat özellikle daha silik ve derin lezyonlarda gri cevher dokuya değil beyaz cevher sınıfına dâhil edilmiş alanlara da rastlanmıştır. Bu sebeple [3]'da kullanılan yaklaşımın özellikle görece daha silik derin WMH lezyonlarında kayıplara sebep olabileceği tarafımızca değerlendirilmektedir. Yu ve diğerlerinin çalışmalarında görsel değerlendirme yöntemi tercih edilmiş olup, çalışmanın değerlendirilmesi ile ilgili sayısal bir sonuç verisi görülmemiştir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 7. çalışmada Quddus ve diğ. [7] de [3]'de olduğu gibi yaygın kullanılanın aksine FLAIR sekansını kullanmadan (T1 ve PD kullanarak) Adaboost ve SVM (ing: *Support Vector Machine*, Destek Vektör Makinesi) yöntemlerinin performanslarını WMH tespiti konusunda karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda kullanılan yöntem sonucu elle bölütlenmiş veri ile karşılaştırılmıştır. Sonuç CDF (ing: *Correct Detection Factor*, Doğruluk Algılama Faktörü) ile değerlendirilmiş olup Adaboost yöntemi ile düşük LL (lezyon yükü) için 0.70, orta LL için 0.55, yüksek LL için 0.67; SVM yöntemi ile düşük LL için 0.75, orta LL için 0.60, yüksek LL için 0.68 doğruluk elde edildiği belirtilmiştir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 9. çalışmada Lao ve diğ. [9] de bir önceki [7] çalışmaya benzer yöntemler kullanılmıştır. T1, T2, PD ve FLAIR sekansları kullanılmış, segmentasyon için SVM modelli sınıflandırıcı Adaboost yöntemi ile eğitilmiştir. Lezyon olan ve olmayan eğitim örneklerinden çok uzakta olan sonuçlar yanlış pozitif kabul edilip Hilbert uzayındaki mesafeleri hesaplanarak elimine edilmiştir. Yöntem elle bölütleme sonuçları ile karşılaştırılmış olup sonuçlar Pearson korelasyonu (PC), Spearman korelasyonu (SC) ile değerlendirilmiştir. PC 0.88, SC 0.77 olarak belirtilmiştir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 4 ve 5. çalışmalar ile Anbeek ve diğ. [4, 5] bu alanda en çok atıf alan çalışmalara sahip olabilir. Çalışmada k-NN tabanlı bir bölütleme işlemi uygulanmıştır. Anbeek ve diğ.'nin çalışması, k-NN sınıflandırıcısı için çeşitli arteryel vasküler hastaların verileri üzerinde, voksel intensitesi ve uzamsal bilgiden bir öznitelik seti oluşturan bir tekniğine dayanmaktadır. Teknik, bir vokselin WMH olma olasılığını temsil eden görüntüler üretmiş ve daha sonra bu görüntüler (olasılık haritaları) üzerinde eşik değerler uygulanarak ikili (ing: *binary*) bölütleme gerçekleştirilmiştir. Bu işlemler için oldukça geniş bir modalite serisi kullanılmıştır (PD, T1, T2, FLAIR). FLAIR referans alınarak diğer

modalitelerde registrasyon işlemleri gerçekleştirilmiştir. Toplamda 20 adet hasta görüntüsü kullanılmış ve bir hastanın bölütlenmesi için diğer 19 görüntü eğitim seti olarak kullanılmıştır. Anbeek ve diğ.'nin [4, 5] çalışmalarında kullanılan yaklaşım, voksellerin intensite değerlerinin yanında konum bilgisinin de kullanılması bakımından ve WMH alanlarla ilgili olasılıksal bir dağılım elde edilmesi bakımından öncü niteliğinde olmuştur. [5] çalışması için yöntem, elle bölütleme sonuçları ile kıyaslanmış ve benzerlik indeksleri (ing: *Similarity Index*, SI) hesaplanmıştır. SI değerleri düşük LL için 0.50, orta LL için 0.75, yüksek LL için 0,86 olarak belirtilmiştir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 6. çalışma olan Admiraal-Behloul ve diğ.'nin [6] çalışmasında, yine birden fazla modaliteden faydalanılmış ve bir yapay zekâ (ing: *artificial intelligence*) tekniği olan bulanık çıkarım sistemi (ing: *fuzzy inference system*) kullanılmıştır. Kendinden önceki çalışmalarla kıyaslandığında danışmansız bir yöntem olarak, iyi bir başarı elde edildiği görülmektedir. Ayrıca işlemin bir hasta için 2 dakikadan daha kısa sürmüş olması önemli bir avantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Yöntem elle bölütleme sonuçları ile karşılaştırılmış olup ortalama 0.75 benzerlik indeksi elde edildiği belirtilmiştir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 8. çalışmada Wu ve diğ. [8]; [6]'da olduğu gibi bulanık bağlantılı (ing: *fuzzy-connected*) bir algoritma kullanmışlardır. Algoritmada kullanılacak çekirdekler (ing: *seeds*) intensite histogramından elde edilmiştir. Histogramdan belirlenen çekirdek kümesi bulanık bağlantılı bir algoritma kullanılarak iteratif olarak güncellenmiş ve nihai WMH bölgeleri tahmin edilmiştir. Yöntemin doğruluğu görsel olarak değerlendirilmiş ve korelasyon değeri 0.909 olarak belirtilmiştir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 10. çalışmada de Boer ve diğ. [10] yine çok kesitli (T1, PD, FLAIR) bir çalışma yapmışlardır. Yöntem, WMH bölütlemesi için ek bir adımla genişletilmiş olan, otomatik olarak eğitilmiş k-NN sınıflandırıcısına dayanmaktadır. Multimodal pek çok çalışmada olduğu gibi burada da FLAIR dışındaki kesitler beyaz cevher, gri cevher ve BOS'un doğru sınıflandırılması için kullanılmış, daha sonra sınıflandırılmış görüntüden FLAIR sekansı ile WMH tespiti yapılmıştır. [4, 5]'de olduğu gibi doku olasılık sınıfları oluşturulmuş, bu olasılık sınıfları belirli bir sınıfa ait olma olasılığı önceden belirlenmiş olan aday eğitim örnekleri almak için eşiklendirilmiştir. Öncelikle 4 sınıf için (WM, GM, BOS, arka plan) eşiklenmiş doku olasılık haritasından 7500 aday eğitim noktası rastgele seçilmiştir. Eğitimden sonra k-NN ile sınıflandırma işlemi uygulanmıştır. Bu işlemle beyin WM, GM,

BOS olarak ayrıldığında bizim veri setimizde de olduğu gibi beyaz cevher bölgesi içinde yer alan WMH alanların bir kısmı gri cevher olarak yanlış sınıflandırılmış ve beyaz cevher bölgesinde delikler oluşmuştur. Daha sonra FLAIR sekansları üzerinde bizim yaptığımıza çok benzer şekilde bir eşik değeri oluşturulmuştur: ortalama değer ile standart sapmanın uygun bir katının toplamı eşik değeri olarak kabul edilmiştir. Son olarak beyaz cevher bölgesine bitişik olmayan sonuçlar elimine edilmiştir. Yöntemin doğruluğu elle bölütlenmiş sonuçlar ile karşılaştırılarak değerlendirilmiş ve 0.66 benzerlik indeksi elde edilmiştir. Bu çalışmadan farklı olarak bu tez kapsamında yapılan çalışmada registrasyon işleminin elimine edilmesi ve bu bölümün başında bahsedilen diğer avantajları sebebiyle işlemler sadece FLAIR sekansı kullanılarak gerçekleştirilmiştir ve ilk segmentasyon (WM, GM, BOS) için SPM12 programı kullanılmıştır (ayrıntılar 3. Bölümde sunulacaktır). Ayrıca bu tez çalışmasında segmentasyon işleminden önce beyaz cevher alanı maskelenerek bölütleme işlemleri tüm beyne değil sadece beyaz cevher alanına uygulanmıştır. Bu sayede işlem öncesinde yanlış pozitiflerin önüne geçilmesi hedeflenmiştir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 11. çalışmada ise WMH'ler etraflarındaki sağlıklı dokuya göre farklı intensite paterni gösterdiği için Kruggel ve diğ. [11] tarafından doku özelliklerini temel alan bir yöntem önerilmiştir. Patolojik yapıların bölütlenmesi için sunulan doku temelli yaklaşım, bu yapının prototipik, ayırt edici özelliklerinin, bütün görüntü alanının küçük bir alt hacminden hesaplanan çok-sıralı bir eş-matriste (ing: *multi-sort cooccurrence matrix*) yakalandığı fikrine dayandırılmıştır [169]. Bu matrisler ile lezyon olasılık haritaları oluşturulmuştur. İşlem sonrası adım olarak beyaz cevherin gri cevhere yakın kısımlarında görülen yanlış pozitiflerin düzeltilmesi için olasılık haritaları eşitlenmiş, bağlı bileşenler etiketlenmiş, düşük olasılıklı bileşenler çıkarılmıştır. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak sonuçların değerlendirilmesi manuel segmentasyon sonuçları ile kıyaslanarak değil, nicel lezyon yükü ölçümleri yarı nicel bir ölçekte lezyonları görsel olarak değerlendiren uzmanların sonuçlarıyla karşılaştırılarak gerçekleştirilmiştir. Hassaslık değeri 0.901, özgüllük değeri 0.913 olarak belirtilmiştir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 12. çalışma bu alanda rastladığımız ender Türkçe çalışmalardandır. Keçeli ve diğ. [12] Bulanık C Ortalamalar (ing: *Fuzzy C Means,* FCM) algoritması tarafından belirlenen başlangıç noktalarını bölge büyütme (ing: *region-growing*) yöntemi için girdi olarak kullanmıştır. En yüksek intensite değerlerine sahip pikseller FCM ile

seçilmiş ve bu piksellerin en büyük üyelik derecesi ile sahip oldukları küme belirlenmiştir. Tüm piksellerin içinden en büyük üyelik derecesi belirlenen kümeye ait olan pikseller bölge büyütme algoritması için kaynak noktası olarak seçilmiştir. Bölge büyütme algoritması WMH alanların sınırlarının tam olarak belirlenmesi için kullanılmıştır. Sınırlar belirlenirken komşu piksellerden kaynak nokta ile intensite farkı standart sapma ve ortalama değerin toplamının üzerinde olan pikseller WMH alana dâhil edilmiş ve sonuç elle bölütleme sonuçları ile kıyaslanmış ve 0.81 benzerlik indeksi elde edildiği belirtilmiştir. Segmentasyon yöntemleri farklı olsa da ihtiyaç duyulan eşik değerlerin kullanılması için bu tez çalışmasında da benzer yöntemler kullanılmıştır.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 13. çalışmada Gibson ve diğ. [13] de bir önceki çalışma gibi işlemleri için FCM algoritmasından destek almışlardır. Bu çalışmada tek sekans kullanılmış olmasına rağmen aksiyal düzlem yanında koroner düzlemden alınan görüntüler de kullanılmıştır. FCM algoritması uygulanmadan önce hiperintens voksellerin kaldırılmasının, tüm dilimlerde beyin, arka plan-BOS ve hiperintens vokseller arasında beklenen dengeyi koruyacağını belirterek ilk aşama olarak hiperintens bölgeleri kaldırmışlardır. Kalan görüntüye kesit kesit iki sınıf FCM algoritması uygulanmıştır. WMH segmentasyonu işleminde arka plan-BOS sınıfı için FCM sonuçlarına bir eşik uygulanmıştır. Daha sonra bir eşik değeri belirlenerek FLAIR görüntülerine uygulanmıştır. Nihai segmentasyon için biri maskelenmiş diğeri maskelenmemiş görüntüden olmak üzere iki histogram hesaplanmıştır. Her bir histogramın sağından başlayarak, eşit olmayan sayıda voksel içerdiği tespit edilen ilk birim, hiperintensiteler için yoğunluk eşiği olarak ayarlanmış ve sadece hem aksiyal hem de koronal düzlemlerde hiperintens olarak sınıflandırılan vokseller hiperintens sayılmıştır. Yanlış pozitiflerin eliminasyonu için ise SPM (ing: *Statistical Parametric Mapping*) programı tarafından da kullanılan MNI (ing: *Montreal Neurological Institute*) şablonu kullanılarak WMH maskesi elde edilmiştir ve kullanılan görüntülere registrasyon işlemi ile uygulanmıştır. Yöntemin bulguları elle bölütleme sonuçları ile kıyaslanmış ve 0.81 benzerlik indeksi elde edildiği belirtilmiştir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 14. çalışmada Kawata ve diğ. [14] spesifik olarak Subkortikal VaD üzerinde çalışmışlardır. Öncelikle beyin parankima dokusu (arka plan, BOS ve beyin doku olarak) T1 görüntüsünün histogram analizi baz alınarak bölütlenmiş, ardından WMH aday alanlar ilk olarak T1 görüntünün FLAIR görüntüsünden çıkarılması ile

belirlenmiştir. Çıkarma işlemi, iki görüntünün aralarındaki çapraz korelasyon katsayısı kullanılarak otomatik olarak hizalanmasıyla gerçekleştirilmiştir. Bölütleme için iki yöntem kullanılmıştır, bunlar seviye belirleme (ing: *level-set*) yöntemi ve [12]'de de tercih edildiği gibi bölge büyütme (ing: *region growing*) yöntemidir. İlk WMH adayları, çıkarılan görüntüde çok sayıda gri seviye eşikleme tekniği uygulanarak belirlenmiştir. Daha sonra bu aday bölgeler çoklu gri seviyeli eşikleme tekniği (ing: *multiple gray-level thresholding technique*) ile tespit edilen tohum noktalarından (ing: *seed points*) bölge büyütme tekniği ile bölütlenmiştir. Birçok yanlış pozitif ise YSA kullanılarak kaldırılmış ve nihai WMH adayları belirlenmiştir. Bu aşamanın ardından, fazla tahmin edilen veya kaçırılan WMH bölgeleri için uzman bir nöroradyolog manuel olarak düzeltmeler yapmıştır. Bu aşamadan sonra SVM kullanılmış ve görüntü özelliklerine bağlı olarak her WMH bölgesinde otomatik ve uyarlamalı (ing: *adaptive*) olarak seçilen bir bölge büyütme yöntemi kullanılmıştır. Bölge büyütme yöntemi uzman nöroradyoloğun belirlediği aday noktalardan birinden başlamıştır. 3 görüntü özelliği kullanılmıştır: aday bölge, etkili çap ve aday bölgenin iç ve dış bölgeleri arasındaki ortalama piksel değerindeki fark. Son olarak WMH bölgeleri, Magome ve diğ. [170] tarafından geliştirilmiş olan bir hız fonksiyonunun (ing: *speed function*) seviye belirleme yöntemine (ing: *level-set method*) göre yeniden düzenlenmiştir. Yöntemin bulguları elle bölütleme sonuçları ile kıyaslanmış ve 0.79 benzerlik indeksi elde edildiği belirtilmiştir. Manuel müdahale gerektiriyor olması (yarı otomatik olması) bir dezavantaj olmasına rağmen VaD verisine özgü yapılmış olması açısından çalışmamız için önemli bulunmuştur.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 15. çalışmada Jeon ve diğ. [15] tarafından yapılan çalışma da bir önceki gibi VaD verisi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. WMH'nin konumunun doğru bir şekilde belirlenebilmesi için uygun doku sınıflandırması ve non-lineer registration ile intensite değiştirme (ing: *intensity-substitution*) yöntemi geliştirilmiştir. Öncelikle T1 ve FLAIR co-registration işlemi de öncekine benzer şekilde rijit vücut dönüşümü (ing: *rigid body transformation*) ile çapraz korelasyon katsayıları hesaplanarak oluşturulan matris ile gerçekleştirilmiştir. Daha sonra FLAIR görüntüde WMH aday bölgelerin oluşturulması için T1 görüntüsüne morfolojik işlemler uygulanmıştır. Sonrasında görüntü YSA bazlı INSECT algoritması [171] kullanılarak beyaz cevher, gri cevher, BOS ve arka plan olmak üzere 4 bölgeye ayrılmıştır. Bu işlemde sınıflandırma hatalarından kaçınmak için alternatif olarak beyin maddesi denilen, beyaz cevher ve gri cevher bölgelerinden oluşan bir maske de kullanılmıştır. WMH aday bölgesi maskesi, BOS'un serebella maskesinden çıkarılmasının

ardından 2mm erozyon yoluyla hazırlanmıştır. Subaraknoid boşluktan ve BOS ara yüzünden kaynaklı yanlış pozitif kaynakların giderilmesi için kullanılan maskede bu 2mm'lik erozyonun yeterli olduğu belirtilmiştir. Segmentasyon işlemi bizim çalışmamızda da yapıldığı gibi sadece aday bölgelere uygulanmıştır ve E-M (ing: *Expectation-Maximization*, beklenti maksimizasyon) ile ilişkili MRF (ing: *Markov Random Field*, Markov Rastgele Alan) yöntemi kullanan FMRIB Automatic Segmentation Tool (FAST) [172] kullanılarak gerçekleştirilmiştir. FAST segmentasyonun ardından WMH bölgelerinde anormal yoğunluklar, *bias field* düzeltilmiş T1 görüntülerinde belirlenen normal görünen beyin dokusu yoğunlukları ile değiştirilmiştir. Bölütlenmiş WMH alanların yerel nicelemesi (ing: *quantification*) için intensite değişimi yapılmış T1 görüntü tekrar beyaz cevher, gri cevher, BOS ve arka plan olmak üzere 4 bölgeye ayrılmış, görüntü ayrıca ANIMAL [173] algoritması ile 4 loba ayrılmıştır. ANIMAL algoritması sonucunun 10mm genişlemesi ile derin WMH alanları belirlenmiş diğer WMH alanlar periventriküler WMH olarak sınıflandırılmıştır. Son olarak, dört lobun bölgesel olarak sınırlandırılmış atlasları ve PWMH/DWMH bağımsız olarak FLAIR doğal alanına dönüştürülmüş ve WMH hacmi ölçülmüştür. Bu çalışma diğerlerinden farklı olarak beynin anatomik bölgeleri ile ilgili bilgileri de kullanmasıyla dikkat çekmiştir. Yöntemin bulguları elle bölütleme sonuçları ile kıyaslanmış ve 0.79 benzerlik indeksi elde edildiği belirtilmiştir. Ne var ki pek çok kez tekrarlanan segmentasyon işlemleri ve farklı algoritmaların kullanılmasının yöntemi zenginleştirmenin yanında karmaşıklık getirdiği de tarafımızca düşünülmektedir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 16. çalışmada Ong ve diğ. [16] tarafından önerilen yöntemde, FLAIR MR görüntülerinin yoğunluk dağılımında, uyarlanabilir aykırı değer tespit (ing: *adaptive outlier detection*) yaklaşımı kullanılarak WMH'lerin varlığı aykırı değerler (ing: *outliers*) olarak algılanmıştır. Aykırı değerlerin tespiti için yeni bir adaptif budanmış ortalama algoritması (ing: *adaptive trimmed mean algortihm*) ve box–whisker plot yöntemleri kullanılmıştır. Bu yöntem verilen görüntüden WMH alanları tespit edip bölütleyebilecek bir eşik noktasını uyarlanabilir olarak belirleyen bir yöntemdir. Bunun için sağlıklı beyin dokusunun (beyaz ve gri cevher) intensite aralığının bilinmesinin çok önemli olduğu savunulmuştur ve sağlıklı beyin dokusu intensite özelliklerini belirleyebilmek için öncelikle voksel dağılımının merkezi eğilimi belirlenmiştir. FLAIR görüntüleri WM lezyonları içerdiği için intensite dağılımı asimetriktir. Bu sebeple asimetrik histogramlarda uyarlanabilir olarak budanmış ortalama hesaplayan bir yöntem geliştirilmiştir. Segmentasyondan sonra ise normal

beyin doku sınıflandırması yapılmış ve yanlış pozitifleri kaldırmak için FCM algoritması ve morfolojik işlemler uygulanmıştır. Yöntemin bulguları elle bölütleme sonuçları ile kıyaslanmış ve ortalama 0.47 benzerlik indeksi elde edildiği belirtilmiştir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 23. çalışmada da Wang ve diğ. [23] tarafından, 16. çalışmaya [16] benzer bir yaklaşım kullanılmıştır. Bu çalışmada sağlıklı beyin doku intensite dağılımı Gaussian karışım modeli (ing: *Gaussian Mixture Model*, GMM) ile tanımlanmış ve WMH alanlar [16]'da olduğu gibi aykırı değer (ing: *outlier*) olarak kabul edilmiştir. Optimal GMM parametreleri E-M modeli ile tahmin edilmiştir. Aykırı değerler, yani WMH alanlar, uç değer teorisine (ing: *extreme value theory*) dayanılarak tespit edilmiştir. WMH alanların tespiti, tek taraflı bir normal dağılımın olasılık dağılım fonksiyonunu ve spesifik bir uç değer dağılımı olan bir Gumbel dağılımı karşılaştırılarak gerçekleştirilmiştir. Segmentasyon sonucu yanlış pozitif eliminasyonu için ikili lezyon haritasına dilatasyon ve erozyon gibi morfolojik işlemler uygulanmıştır. Yöntemin bulguları elle bölütleme sonuçları ile kıyaslanmış ve düşük LL için 0.78, orta LL için 0.80, yüksek LL için 0.85 benzerlik indeksi elde edildiği belirtilmiştir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 17. çalışmada Khademi ve diğ. [17] tarafından kısmi hacim ortalama (ing: *partial volume averaging*, PVA) artefaktını hesaba katarak WMH lezyonların hacmini hesaplayan bir yöntem önerilmiştir. Yaklaşımda kenar tabanlı PVA (ing: *edge based PVA*) modeli, bulanık kenar (ing: *fuzzy edge*) modeli ve küresel kenar tanımlama (ing: *Global Edge Description*) yöntemleri kullanılmıştır. PVA, vokseldeki her dokunun oranına doğrusal olarak bağımlı olan bir görüntü yoğunluğu oluşturmaktadır. PVA dokular arasında kaldığı için başlangıçta lokalize bir kenar kuvveti ölçüsü ile modellenmiştir. Bu harita 3 boyutlu olarak hesaplanmış ve gürültüye karşı dayanıklılığı artırmak için küresel bir temsile (ing: *global representation*) dönüştürülmüştür. Önemli kenarlar, karışım voksellerinde her dokunun (BOS, gri cevher ve beyaz cevher yani beyin doku, WMH) ne kadar temsil edildiğini bulmak için kullanılan PVA voksellerine karşılık gelmiştir. Yöntemin bulguları elle bölütleme sonuçları ile kıyaslanmış ve ortalama 0.83 benzerlik indeksi elde edildiği belirtilmiştir. Bu tekniğin geleneksel yöntemlere kıyasla avantaj sağlayan yönlerinin herhangi bir dağılım varsayımı gerektirmemesi, hem otomatik hem danışmansız olması ve sadece FLAIR sekansı kullanılarak yani tek sekanslı (ing: *unimodal*) olarak uygulanmış olması olduğu belirtilmiştir. Bu yaklaşım, patoloji yoğunluk dağılımı modellenmesi zor bir şekilde değişkenlik gösterdiği için

genelde tercih edilen model tabanlı yöntemlerin doğrudan uygulanabilir olmadığını savunmuştur. Yine benzer şekilde nörolojik MRG'leri genellikle Gauss olmayan veya bilinmeyen gürültü özelliklerine sahip olduğu için normalliğe dayanan tekniklerin de yanlış olduğu savunulmuştur. Bahsi geçen engelleri bertaraf edebilmek için istatistiksel olmayan, görüntü tabanlı bir PVA modelleme yaklaşımı üzerine odaklanıldığı belirtilmiştir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 18. çalışmada Damangir ve diğ. [18] WMH bölütlenmesi için aktif öğrenme yapabilen SVM kaskadı önermiştir. 102 örnek kullanılmış olup, yöntem sadece 2 örnekle eğitilmiş ve kalan 100 örnekte test edilmiştir. WMH alanlar sağlıklı dokuya göre çok çok az sayıda olması tespiti zorlaştırdığı için SVM'nin kullanımı adaptif öğrenme yapabilen SVM'ler zinciri şeklinde kurgulanmıştır. SVM kaskadı sonrasında sebeplerinden daha önce de bahsedilmiş olan yanlış pozitiflerin giderilmesi için morfolojik işlemler uygulanmıştır. Yöntemin bulguları elle bölütleme sonuçları ile kıyaslanmış ve hassaslık değerinin 0.9, özgüllük değerinin 0.995 olarak elde edildiği belirtilmiştir.

Simões ve diğ. [19] tarafından gerçekleştirilen Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 19. çalışmada WMH tespiti için sadece FLAIR sekansı kullanılmış ve bunun avantajları detaylıca açıklanmıştır. Voksel sınıf olasılıklarının belirlenmesi için modifiye edilmiş bir bağlam duyarlı GMM (ing: *context-sensitive Gaussian Mixture Model*) kullanılmış, ardından WMH olasılık haritasında voksel sınıf olasılıklarının belirlenmesi için histogram temelli bir eşik uygulanmıştır. GMM algoritmasında kullanılacak parametreler ise bağlam duyarlı ceza terimi eklenerek modifiye edilmiş bir E-M algoritması ile belirlenmiştir. Bağlam duyarlı ceza terimi, voksellerin sınıf olasılıklarının, intensite değerlerinin yanı sıra komşu voksellerin anlık sınıf olasılıklarına göre de değerlendirilmesini sağlamıştır. Bölütleme işlemi sonrasında BOS bölütleme maskesinin morfolojik işlemleriyle FLAIR artefaktları kaldırılmıştır. Yöntemin bulguları elle bölütleme sonuçları ile kıyaslanmış ve düşük LL için 0.51, orta LL için 0.70, yüksek LL için 0.84 benzerlik indeksi elde edildiği belirtilmiştir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 20. çalışmada Maldijan ve diğ. [20] tarafından T1 ve FLAIR sekansından gelen bilgilerle SPM8 programının lezyon segmentasyon aracı (ing: *Lesion Segmentation Tool*, LST) kullanılarak diyabetli hastalarda WMH lezyon yükleri incelenmiştir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 21. çalışma spesifik olarak WMH alan tespiti veya lezyon yükü ile ilgili olmasa da bu konuda rastlanan, Türkiye'de yapılmış ender çalışmalardan olması

sebebi ile listeye dahil edilmiştir. Çalışmada Iheme ve diğ. [21] tarafından bilgisayar temelli görüntüleme bulgularının uzman görüşleri ile uyumunun incelenmesi adına beyin atrofisi, lateral ventrikülde genişleme ve WMH ölçümleri incelenmiştir. PWMH bölütlenmesi için FLAIR MR görüntülerinde uyarlanabilir intensite eşiklemesi (ing: *adaptive thresholding*) ve daha önceki bölümlerde bahsedilen yanlış pozitif kaynaklarından ötürü sadece eşikleme yeterli olmadığı için 3D bağlantılılık analizi (ing: *connectivity analysis*) yaklaşımları kullanılmıştır. Yöntemin bulguları uzman hekimler tarafından görsel değerlendirme ölçekleri ile değerlendirilmiş ve 0.83 benzerlik indeksi elde edildiği belirtilmiştir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 22. çalışmada Roy ve diğ. [22] tarafından hem birden fazla sekans kullanan (T1 ve FLAIR) hem de danışmanlı olan otomatik bir yöntem sunmulmuştur. Klinik pratikte WMH'lerin tespiti çevrelerindeki kontrastın yanı sıra beyaz cevher içindeki konumlarına da bağlı olduğu için WMH alanlar tespit edilirken çevrelerindeki sağlıklı doku ile kontrastının yanı sıra beyaz cevher içindeki konumlarının baz alınması gerektiği savunulmuştur. Bu sebeple intensite değerlerinin yanında anatomik ve uzamsal bilgi de barındıran bir öznitelik seti oluşturulmuştur. Bu özellikler her bir vokselin lezyon olma sonsal olasılığını (ing: *posterior probablity*) hesaplamak için bir Rastgele Orman (ing: *Random Forest*) sınıflandırıcısını eğitmek için kullanılmıştır. Ardından, voksellerin sonsal olasılıklarına göre lezyonları bölütlemek için bir MRF (ing: *Markov Random Field*, Markov rastgele alan) kullanılmıştır. Bölütleme sonunda yanlış pozitiflerin ve artefaktların giderilmesi için BOS maskesi uygulanmıştır. Yöntemin bulguları elle bölütleme sonuçları ile kıyaslanmış ve düşük LL için 0.60, orta LL için 0.71, yüksek LL için 0.75 benzerlik indeksi elde edildiği belirtilmiştir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 24. çalışmada Hah ve diğ. [24] tarafından bölütleme işlemi için sadece FLAIR kesiti kullanılmakla birlikte manuel müdahale gerektiren bir yöntem sunulmuştur. Literatürdeki pek çok çalışmanın aksine kafatası çıkarma işlemi için hazır yöntemlerden biri tercih edilmemiştir. Bölütleme işleminin ilk aşamasında morfolojik tekniklerle birleştirilmiş bir k-means kümeleme tekniği ile FLAIR görüntüde kafatası sıyırma işlemi gerçekleştirilmiştir. İkinci aşamada ise kafatası sıyrılmış görüntüye gürültü eliminasyonu için non-local means filtre uygulanmış ve diğer çalışmalarda rastlanmadığımız bir aşama olarak, elde edilen görüntü renklendirilmiştir. Daha sonra renklendirilen görüntüye, görüntüyü arka plan, sağlıklı beyin doku ve WMH alanlar olarak 3 kısma bölütlemek üzere en

yakın komşu (ing: *nearest neighbor*) algoritması uygulanmıştır. En yakın komşu algoritması için örnek bölgeler manuel olarak seçilmiştir. Çalışmanın değerlendirilmesi de literatürde görülen pek çok çalışmada tercih edilen manuel bölütleme ile kıyaslama şeklinde gerçekleştirilmemiş olup doğru sınıflandırılan piksel oranı ve yanlış sınıflandırılan piksel oranı şeklinde hesaplanmıştır. Hesaplama sonucunda nümerik bir doğrulama değeri verilmemiş, grafiksel gösterim tercih edilmiştir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 25. çalışma hem danışmansız hem tek kesitli hem de otomatik olması sebebiyle tarafımızca kıymetli bulunmuştur. Yoo ve diğ. [25] tarafından yapılan çalışmada, WMH segmentasyou için WMH hacmine göre değişen optimal eşik yoğunlukları sunulmuş ve WMH hacimleri ve optimal eşik yoğunlukları arasındaki ilişki belirlenmiştir. Optimal eşik yoğunlukları manuel segmentasyon sonuçları ile karşılaştırılarak Bayesyen karar kuralı (ing: *Bayesian desicion rule*) ile belirlenmiştir. Bu tez kapsamında da olduğu gibi görüntünün gri cevher, beyaz cevher ve BOS olarak bölütlenmesi için SPM kullanılması tercih edilmiştir. Yanlış pozitif düzeltilmesi için bölütleme sonucuna MNI atlasından uyarlanan bir maske uygulanmıştır. Yöntemin bulguları elle bölütleme sonuçları ile kıyaslanmış ve 0.76 benzerlik indeksi elde edildiği belirtilmiştir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 26. çalışmada ise Sudre ve diğ. [26] tarafından 3 aşamalı hiyerarşik bir model seçim yapısı önerilmiş, Bayesian model seçimi (ing: *Bayesian Model Selection*, BaMoS) yöntemi kullanılmıştır. Önerilen üç aşamalı hiyerarşi, önce her biri dört doku türüne (GM, WM, BOS ve beyin olmayan) ayrılan bir iç/dış karışım olarak modellenmiştir. Bu dokuların her biri sırayla bileşen sayısının bir SM stratejisi (ing: *Split and Merge strategy*, bölme ve birleştirme stratejisi) ve z-skorlarının hesaplanması ile otomatik olarak belirlendiği bir GMM olarak modellenmiştir. GMM için optimal parametreler E-M yöntemi ile bulunmuştur. Önerilen yöntemde hem çok fazla kesitten gelen bilgi hem de birden fazla matematiksel olarak karmaşık yöntemin kullanmasının, yöntemi uzun süren, anlaşılması ve uygulaması zor bir hale getirdiği tarafımızca düşünülmüştür. Yöntemin sonucunda düşük lezyon yükü için 0.51, orta lezyon yükü için 0.70, yüksek lezyon yükü için 0.81 benzerlik indeksi elde edilmiştir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 27. çalışmada Zhan ve diğ. [27] tarafından T1 görüntü önce beyaz cevher, gri cevher ve BOS olarak sınıflandırılmış; daha sonra FLAIR görüntüden T1'den elde edilen BOS kısmının çıkarılması ile çalışma alanı belirlenmiştir. Burada bizim de

tercihimize benzer şekilde çalışma alanı önceden belirlenmiştir (fakat bizim çalışmamızda bu alan bu bölümün başında bahsedilen avantajlardan dolayı sadece FLAIR kesiti kullanılarak elde edilmeye çalışılmıştır). Çalışmada çalışma bölgesinin intensitelerinin z-skorları hesaplanmış ve normal dokulardan gelen anormalliklerin ön tanımını gerçekleştirmek için bir eşik tanımlanmıştır. Bu aşamada elde edilen anormallikler, modifiye level-set tekniği için ön bilgi olarak kullanılmıştır. Çalışmada önerilen level-set yöntemi, belirlenen çalışma bölgesindeki WMH'ların sınırlarını tam olarak saptamak için yerel Gauss dağılımına dayanarak uygulanmıştır. Yöntemin bulguları elle bölütleme sonuçları ile kıyaslanmış ve 0.75 benzerlik indeksi elde edildiği belirtilmiştir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 28. çalışmada Manjón ve diğ. [28] tarafından sinir ağları tabanlı danışmanlı bir yöntem sunulmuştur. Çalışma bölgesinin seçilmesi için FLAIR görüntülerine deneysel olarak belirlenen bir eşik uygulanmış ve sinir ağı belirlenen çalışma bölgesinde eğitilmiştir. Voksel tabanlı (ing: *voxel-wise*) ve yama tabanlı (ing: *patch-wise*) olarak iki şekilde test uygulanmıştır. Voksel tabanlı test için 31x27x1 nöronlu bir gizli katmanlı bir sinir ağı yapısı kullanılmıştır. Yama tabanlı test için 31x54x27 nöronlu bir yapı kullanılmış, sadece merkez piksel değil tüm pikseller etiketlenmiştir. İkinci durumda *overcomplete strategy* kullanılmış ve her bir voksel birkaç komşu yamanın katkısına da sahip olmuştur. Belirlenen nihai WMH alanlar ters affine dönüşümü ile tekrar doğal alana eşleştirilmiştir. Yöntemin bulguları elle bölütleme sonuçları ile kıyaslanmış ve düşük LL için 0.64, orta LL için 0.78, yüksek LL için 0.84 benzerlik indeksi elde edildiği belirtilmiştir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 29. çalışmada, Griffanti ve diğ.[29] tarafından, uzunca bir aradan sonra bu alanda yeniden k-NN temelli bir yaklaşım önerilmiştir. Önerilen yöntem BIANCA (ing: *Brain Intensity AbNormality Classification Algorithm*) olarak adlandırılmıştır. Önceki k-NN tabanlı segmentasyon yöntemlerine kıyasla bu çalışma, uzamsal bilgilerin ağırlıklandırılması, yerel mekânsal yoğunluk ortalaması ve eğitim noktalarının sayısı ve yeri seçimi için farklı seçenekler sunmuştur. Yöntemin bulguları elle görsel olarak değerlendirilmiş ve 0.76 benzerlik indeksi elde edildiği belirtilmiştir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 30. çalışmada Rachmadi ve diğ. [30] tarafından hafif vasküler patoloji hastalarında WMH alanların belirlenebilmesi için voksel tabanlı düzensizlik yaş haritası (ing: *voxel-based irregularity age map*) üretilmesi önerilmiştir. Yaş haritası, görüntülerin dokusundaki hatalı alanların yaşını/ilerlemesini gösteren bir terim olarak

kullanılmıştır ve yaş haritasının sadece voksellerin WMH olma olasılığını değil, aynı zamanda voksellerin WMH olma yolunda ilerlemesindeki ölçeği de gösterdiği savunulmuştur. İlk olarak görüntüden beyin olmayan dokular ve BOS ayrılmıştır. Orijinal MR görüntüsü, kaynak yama oluşturmak için üst üste binmeyen ızgara yamalarına bölünmüştür. Aynı kesitteki maskelenmiş alan içindeki tüm olası çakışan yamalar için kaynak yamayla aynı boyutta hedef yamalar üretilmiştir. Farklı detayların yakalandığından emin olmak için farklı boyutta (1x1, 2x2, 4x4, 8x8) yamalar üretilmiştir. Küçük boyutlu yamalar daha detaylı bilgileri yakalarken büyük boyutu yamalar ile bağlamsal bilginin (ing: *contextual information*) yakalanması hedeflenmiştir. Yaş haritası üretmenin temeli, uzaklık fonksiyonu ile yaş değerinin hesaplanmasıdır. Yaş değeri hesaplama, uzak/farklı kaynak yaması ve hedef yamasının ne kadar olduğu karşılaştırılarak yapılmıştır. Olası artefaktların etkisini azaltmak ve yaş haritası sonucunu düzeltmek için hesaplama sonucu ortaya çıkan yaş haritası vokseline karşılık orijinal görüntüdeki voksel intensitesi kullanılarak hesaplanan bir ceza terimi uygulanmış ve nihai harita, görüntüdeki tüm kesitler için [0, 1] değerine normalize edilmiştir. Bu işlemler sonucunda 0.50 benzerlik indeksi elde edildiği belirtilmiştir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 31. çalışmada [31] ise sırasıyla bağımsız bileşen analizi (ing: *Independent Component Analysis*), destek vektör makinesi (ing: *Support Vector Machine*) ve Fisher lineer ayrıklık analizi (ing: *Fisher's Linear Discriminant Analysis*) yöntemlerini birleştiren danışmanlı bir çözüm önerilmiştir. Bu işlemler farklı gürültü seviyelerine sahip görüntülere uygulanmış ve farklı gürültü seviyelerinde 0.66-0.89 arasında değişen benzerlik indeksleri elde edildiği belirtilmiştir.

Şimdiye kadar bahsedilen ve incelenen çalışmalarda yaşlı hasta grupları ile çalışılarak; çeşitli demans tipleri, MS hastalığı, çeşitli bilişsel bozukluklar, geç yaş depresyonu ve çeşitli vasküler hastalıklarda WMH alan analizi gerçekleştirildiği görülmüştür. Ek-2'de sunulan tabloda yer alan 32. çalışmada bunlardan farklı olarak Park ve diğ. [32] tarafından yaşlı olmayan migren hastalarına ait veriler ile çalışılmıştır ve periventriküler WMH alanlardan ziyade daha zorlayıcı olan derin yerleşimli WMH alanların tespiti üzerinde durulmuştur. Yapılan işlem adımları beyaz cevher alan çıkarımı, WMH tespiti ve yanlış pozitiflerin elimine edilmesi şeklinde sıralanabilir. Öncelikle T1 görüntü beyaz cevher, gri cevher ve BOS olarak sınıflandırılmış fakat gri cevher ve WMH alanların intensite değerlerinin benzer olması sebebiyle sınıflandırma hataları oluşmuştur. Bu sebeple beyaz cevher alan çıkarımı

aşamasında birçok ardışık düşük seviyeli görüntü işleme basamağı ile oluşturulan çeşitli maskeler kullanılarak yanlış sınıflandırılmış WMH'ler tekrar beyaz cevhere atanacak şekilde beyaz cevher maskesi ayarlanmıştır. Potansiyel WMH kümeleri, intensiteye dayalı bir eşik (ortalama intensitenin 2,9 katı) kullanılarak belirlenmiştir. Daha sonra 4 pikselden küçük boyutlu bulgular görüntüden çıkarılmış ve kalan kısma bölge büyütme yaklaşımı (ing: *region growing*) uygulanmıştır. Büyüyen sınır, ortalama FLAIR yoğunluğunun 2,8 katından düşük bir yoğunluk değerine sahip bir vokselle karşılaştığında, bölge büyümesi sona ermiştir. Yanlış pozitif eliminasyonu için, tespit edilen WMH kümeleri, rastgele orman (ing: r*andom forest*) sınıflandırıcı kullanılarak nihai WMH'ler ve WMH olmayanlar halinde sınıflandırılmıştır. Random Forest sınıflandırıcısını eğitmek için boyut, doku ve çok ölçekli derin özellikler kullanılmıştır. Sonuçlar hem farklı otomatik segmentasyon yöntemleri hem de elle bölütleme sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Doğru pozitif oranı (ing: *True Positive Rate*, TPR) bizim hassaslık değerini hesapladığımız şekilde (Eşitlik 3.5) hesaplanmış olup 0.70 olarak elde edildiği belirtilmiştir.

Ek-2'de sunulan tabloda yer alan son çalışmada Qin ve diğ. [33] tarafından WMH alan bölütlenmesi için danışmanlı ve yarı-danışmanlı büyük marj algoritmaları (ing: *supervised and semi-supervised large margin algorithms*) önerilmiştir. Önerilen algoritmalar, normal ve aykırı değerler arasındaki marjı maksimize etmeyi amaçlayan bir kernel bazlı maksimum marj objektif fonksiyonunu optimize etmiştir. Sonuçlar elle bölütleme sonuçları ile karşılaştırılmış ve 0.67 benzerlik indeksi elde edildiği belirtilmiştir.

Bu bölümde sunulan, evvelki çalışmalarla ilgili incelemelerden de görüleceği gibi WMH alanların belirlenmesi hala tam olarak üstesinden gelinememiş bir konudur. Bu alanda farklı yöntemler denenmeye, yeni çalışmalar yapılmaya devam edilmektedir. Beyin genel olarak kişiden kişiye farklılık gösteren bir yapıdır. Üstüne üstlük WMH alanlar belirli bir paterne, şekle sahip olmayan, beyaz cevher içinde çok farklı konumlarda oluşabilen, bulanık, sınırları belirsiz yapılardır [11, 33]. Ayrıca beyaz cevher alanların intensite değerleri genel olarak düşük olduğu için WMH alanlar etraflarındaki sağlıklı beyaz cevher dokusuna göre hiperintens olsa da intensite değerleri gri cevher intensite değerleri ile benzerlik göstermektedir [1, 3]. Bütün bunlar WMH alanların manuel olarak da görsel olarak da otomatik olarak da tespit edilmesini zorlaştıran faktörlerdir.

Klinik pratikte WMH alanlar hekimler tarafından görsel olarak değerlendirilebilmektedir. Fakat bu alanların doğru tespiti, nicel olarak belirlenmesi ve lezyon yükünün hesaplanabilmesi klinik alanda önem taşımaktadır. Sadece teşhis için değil hastalığın ilerleyişinin, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi gibi longitudinal değerlendirmelerde bu lezyonların değişiminin nicel olarak değerlendirilmesinin önemli faydalar sağlayacağı düşünülmektedir.

Yukarıda bahsedilen çalışmaların akışından çıkarıldığı kadarı ile son yıllarda konunun tek kesit kullanılarak ve danışmansız olarak çözülebilmesi yönündeki çalışmalara ağırlık verilmeye başlanmıştır [12, 17, 24, 25, 30]. Registrasyon gerektirmemesi, hastanın MR cihazında daha kısa vakit geçirmesini sağlaması vb. sebepler tek kesitle yapılacak çalışmalara üstünlük getirirken [19] sadece eğitim aşaması için bile olsa manuel bölütlenmiş verinin elde edilmesinin zorluğu konunun danışmansız çözülmesini avantajlı kılmaktadır.

Literatürde WMH bölütlenmesi ile ilgili altın standart olarak kabul edilen bir yönteme tarafımızca rastlanmamıştır. Farklı pek çok çalışma grubunda iyi bir sonuç olarak değerlendirilmeyen 0.70 benzerlik indeksinin WMH hiperintens alanların tespiti problemi için oldukça kabul edilebilir bir değer olduğu belirtilmiştir [19, 23, 77, 174]. Kaldı ki 0.70 değerine bile orta ve yüksek lezyon yüküne sahip verilerde ulaşılabilmektedir. Düşük lezyon yüküne sahip verilerde genelde başarının daha düşük seviyelerde seyrettiği görülmektedir [4, 5, 16, 19, 22, 26, 28].

Dikkat çeken bir diğer konu da WMH alan tespiti ve lezyon yükü hesaplanması ile ilgili ülkemizde yapılan çalışmaların azlığıdır. MS hastalarına ait görüntülerin analiz edilmesi [40], Alzheimer hastalığı parametrelerinin incelenmesi [49], baş bölgesindeki tümörlerin incelenmesi [52] vb. konularda çeşitli çalışmalara rastlanmış olsa da WMH konusuna yoğunlaşmış çalışma yok denecek kadar azdır. Ayrıca az sayıda yapılmış çalışmada [12, 21] görüntüler ile ilgili teknik bilgiler (kesit kalınlığı, kesit sayısı, manyetik alan gücü vb.) verilmiş olsa da görüntülerin hangi hastanede, hangi grup hastalardan elde edildiği ile ilgili bilgiler kısıtlıdır.

Yukarıda bahsedilen bütün bu faktörler, bu alanda yapılan ve yapılacak olan çalışmaların, özellikle ülkemizde, kıymetli olacağını düşündürmektedir.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. GÖRÜNTÜLERİN ELDE EDİLMESİ

Bu tez çalışması kapsamında yararlanılan MR görüntülerinin incelenmesi için Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2018-6-10 numaralı karar ile uygunluk alınmıştır. Bahsedilen etik kurul kararı Ek-1'de sunulmuştur.

Retrospektif olarak gerçekleştirilen çalışma kapsamında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji birimine başvurmuş olan hasta verilerinden yararlanılmıştır. Veri setine dâhil edilecek görüntülerin seçimi uzman bir nörolog ile gerçekleştirilmiştir. 15 adedi Alzheimer Hastalığı, 4 adedi Vasküler Demans Hastalığı tanısı almış hastalardan oluşmak üzere toplam 19 adet hastaya ait görüntü kullanılmıştır. Görüntüler DICOM formatında temin edilmiştir.

Bir önceki bölümde bahsedilen çalışmalar incelendiğinde klinik veri kullanılmış olsa dahi çalışma için özel çekim protokolleri oluşturulduğu ve her bir hasta için aynı protokol uygulanarak çekimlerin gerçekleştirildiği görülmüştür [1-33]. Bizim çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için kliniğe başvuran hastalardan farklı tarihlerde, farklı cihazlardan, çok farklı çekim protokollerinde alınan görüntüler kullanılmak zorunda kalınmıştır. Bu durum çalışmamızı oldukça zorlayıcı bir hale getirmiş olsa da çalışmanın pratiğe daha uygun olmasını sağladığı tarafımızca düşünülmektedir. Bahsedildiği gibi görüntü özellikleri birbirinden o kadar farklıdır ki bu özellikleri lineer şekilde yazarak belirtmek tarafımızca mümkün ve anlaşılır görülmemiştir. Bu sebeple görüntülerin çekim özellikleri Tablo 3.1'de sunulmuştur.

Tablo 3.1'de de görüleceği gibi veri setimizde toplam 15 Alzheimer 4 adet de Vasküler Demans hastasına ait görüntü bulunmaktadır. 15 AH'dan 10 adedi erkek 5 adedi kadındır. Yaş ortalamaları 74±5,25'tir. 4 adet VaD hastasının hepsi erkektir. Yaş ortalamaları 70,25±11,32'dir. Veri setinin total yaş ortalaması 73,21±6,73'tür.

Tablo 3.1: Veri setimizde yer alan hastalar ile ilgili bilgiler ve MR çekim özelliklerine ait tablo. C1: Siemens Magnetom Verio, C2: Siemens Magnetom Amira, C3: Siemens Magnetom Symphony, C4: Siemens Magnetom Aera, C5: GE Brivo, C6: Siemens Magnetom Avanto, MMSE: Mini Mental Durum Testi Skoru

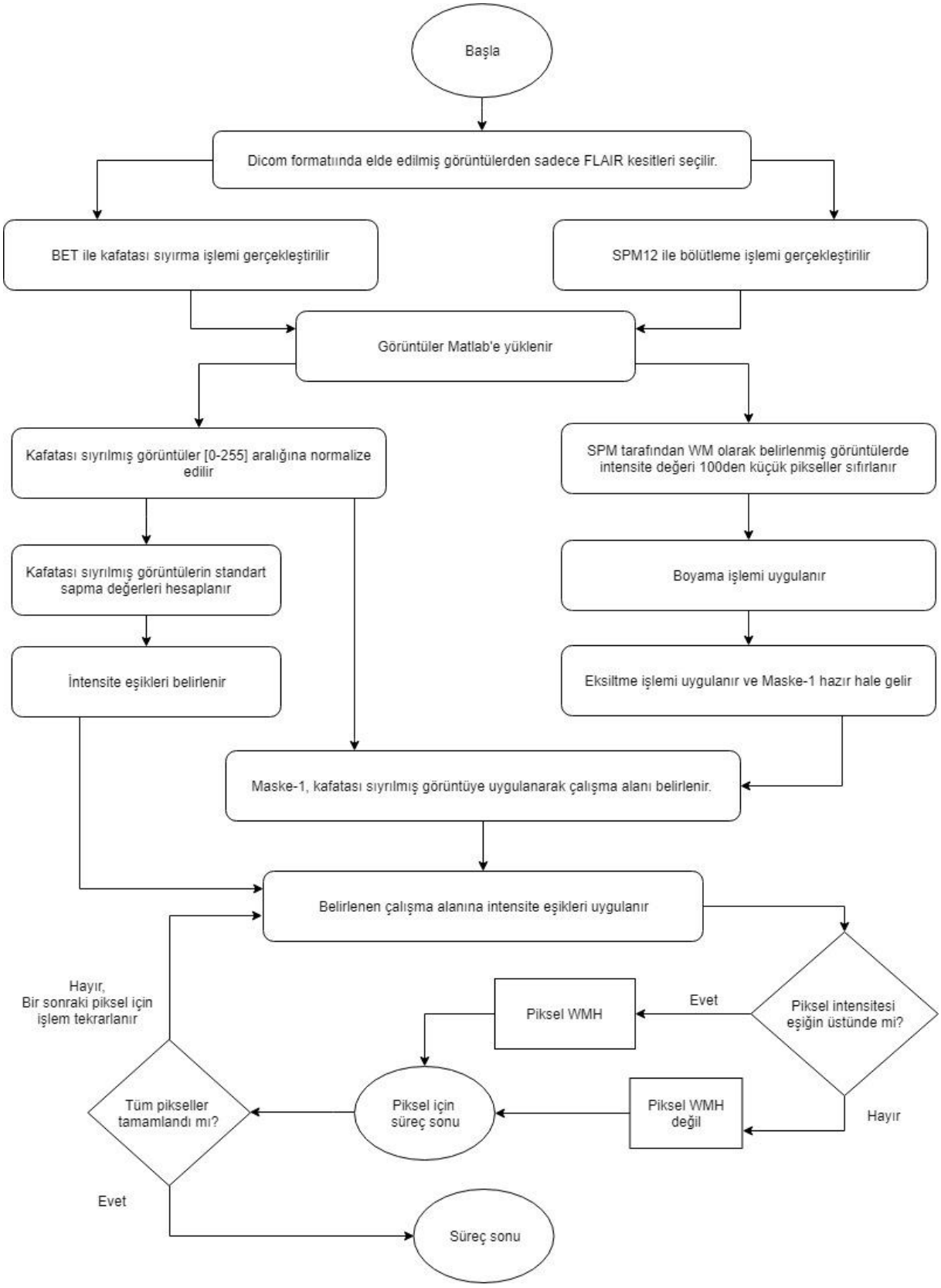
Yaş	MR Çekim tarihi	Cihaz	M Alan Gücü	Kesit Sayısı	Kesit Kalınlığı	TR (ms)	TE (ms)	TI (ms)	Sapma Açısı	Matris Boyutu	Piksel Boyutu	Tip	MMSE
67 (E)	30.11.2016	C1	3T	20	5mm	9000	81	2500	150	320x240	0.71875x 0.71875	AH	18/30
73 (E)	14.03.2017	C2	1.5T	23	5mm	9000	82	2500	150	512x384	0.48828125x 0.48828125	AH	
80 (K)	12.12.2017	C2	1.5T	21	5mm	9000	82	2500	150	512x384	0.48828125x 0.48828125	AH	8/30
77 (E)	11.02.2016	C3	1.5T	21	5mm	9300	113	2500	150	512x360	0.48828125x 0.48828125	AH	22/30
77 (E)	9.02.2017	C2	1.5T	21	5mm	9000	82	2500	150	512x384	0.48828125x 0.48828125	AH	21/30
82 (E)	18.02.2017	C2	1.5T	21	5mm	9000	82	2500	150	512x384	0.48828125x 0.48828125	AH	16/30
68 (K)	18.02.2018	C2	1.5T	22	5mm	9000	82	2500	150	512x384	0.48828125x 0.48828125	AH	
78 (K)	9.10.2016	C5	1.5T	24	5mm	9000	64	2500	90	512x512	0.4883x 0.4883	AH	
75 (E)	3.01.2018	C2	1.5T	23	5mm	9000	82	2500	150	512x384	0.48828125x 0.48828125	AH	
81 (E)	29.03.2016	C6	1.5T	21	5mm	428	9,7		90	320x256	0.71875x 0.71875	AH	
66 (E)	31.01.2016	C3	1.5T	21	5mm	9300	113	2500	150	512x360	0.48828125x 0.48828125	AH	
67 (K)	30.07.2016	C6	1.5T	21	5mm	10270	69	2500	150	640x416	0.40625x 0.40625	AH	14/30
73 (K)	17.01.2017	C6	1.5T	22	5mm	10000	66	2500	150	320x224	0.8125 x 0.8125	AH	10/30
73 (E)	15.05.2017	C2	1.5T	21	5mm	9000	82	2500	150	512x384	0.48828125x 0.48828125	AH	
73 (E)	29.11.2016	C1	3T	20	5mm	9000	81	2500	150	320x240	0.71875 x 0.71875	AH	21/30
83 (E)	29.11.2016	C1	3T	20	5mm	9000	81	2500	150	320x240	0.71875 x 0.71875	VaD	
68 (E)	27.01.2017	C4	1.5T	22	5mm	9000	82	2500	150	512x448	0.44921875x 0.44921875	VaD	
74 (E)	6.02.2017	C2	1.5T	21	5mm	9000	82	2500	150	512x384	0.48828125x 0.48828125	VaD	25/30
56 (E)	14.02.2017	C2	1.5T	21	5mm	9000	82	2500	150	512x384	0.48828125x 0.48828125	VaD	

3.2. GÖRÜNTÜ İŞLEME

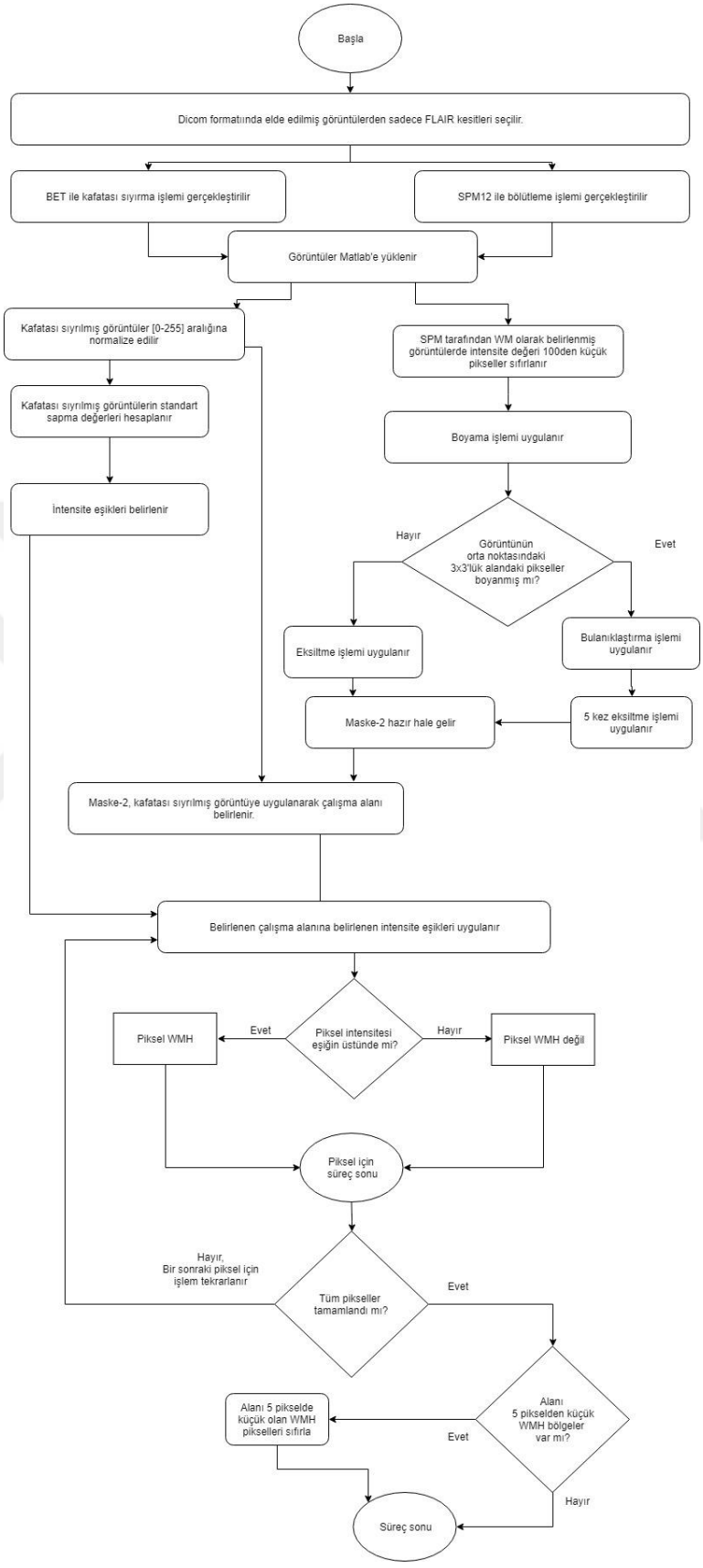
Bu tez çalışması kapsamında gerçekleştirilen işlemler 8. nesil 8250U numaralı 4 çekirdekli (çekirdeklerin temel frekansı: 1.6 GHz) olan; i5 işlemciye, 8 GB DDR4 RAM belleğe sahip; Windows 10 işletim sistemi ile çalışan kişisel bir dizüstü bilgisayarında, Matlab R2018b programı, SPM12 programı ve aynı bilgisayara kurulmuş Linux işletim sistemine sahip bir sanal makine üzerinden FSL beyin analiz yazılımı programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Görüntü işleme adımına geçmeden önce eldeki görüntüler incelenmiş ve çalışılacak kesit/plan belirlenmiştir. Hem literatürde bu alanda yapılan çalışmalarda tek sekanslı olanların gittikçe daha çok tercih edildiği görüldüğü için [12, 17, 19, 24, 25, 30] hem de Bölüm 2.3'te avantajlarından detaylıca bahsedildiği üzere WMH alan tespitinin sadece FLAIR sekansı kullanılarak gerçekleştirilmesi üzerinde çalışılmıştır.

İleride detaylıca bahsedileceği üzere görüntü işleme aşamasında iki çeşit maske kullanılmış ve bu maskeler anlatım kolaylığı sağlaması açısından Maske-1 ve Maske-2 olarak isimlendirilmiştir. Şekil 3.1'de Maske-1 için, 3.2'de Maske-2 için görüntü işleme adımları ile ilgili akış diyagramları sunulmuştur.



Şekil 3.1: Çalışmanın görüntü işleme kısmında yapılan işlemleri gösteren akış diyagramı (Maske-1)



Şekil 3.2: Çalışmanın görüntü işleme kısmında yapılan işlemleri gösteren akış diyagramı (Maske-2)

3.2.1. Kafatasının Sıyrılması

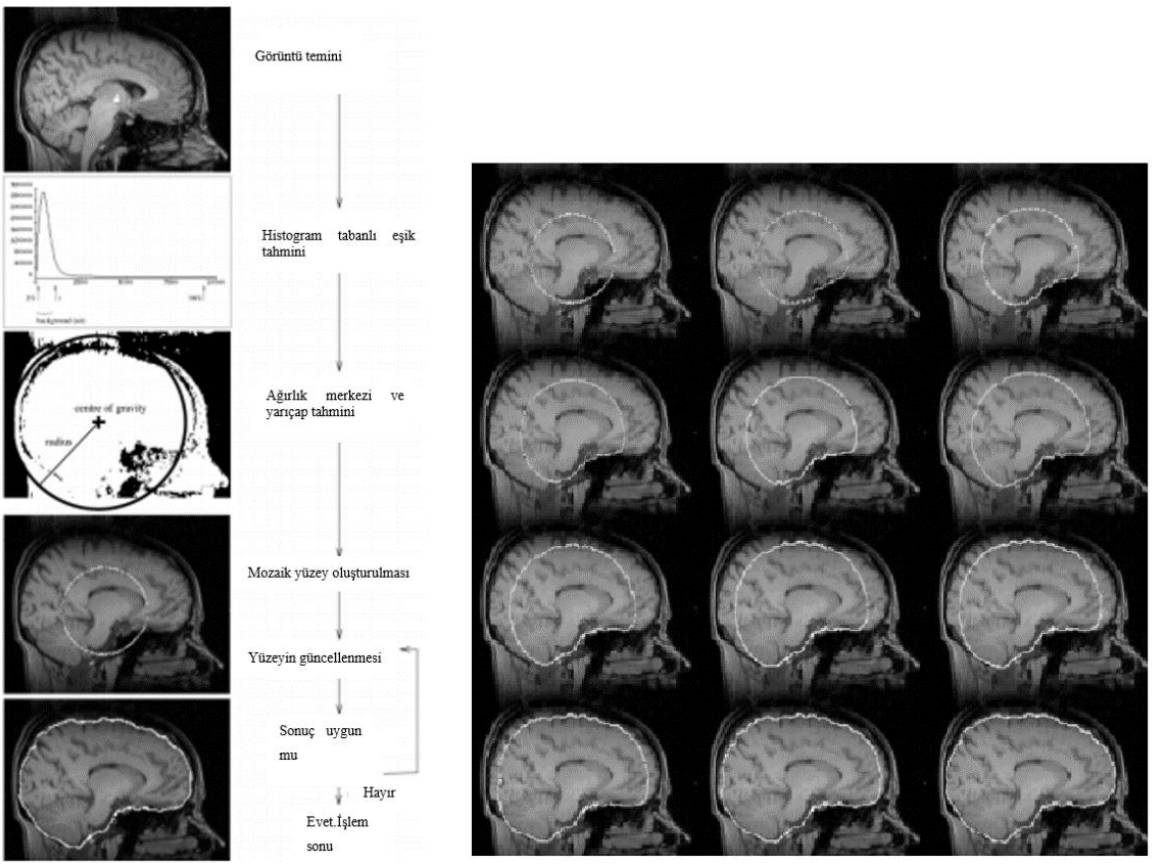
Skul Stripping, Brain Extracting vb. isimlerle de anılan bu işlem, beyin MR görüntülerinin işlenmesinde genellikle ilk adım olarak karşımıza çıkar. Beyin görüntülerinin işlenmesinden önce beyin dışındaki dokuların (kemik, yağ, beyin zarları, göz küresi, kaslar, deri vs.) işlenecek alandan ayrılması her açıdan avantaj sağlayan ve gerekli bir işlemdir. Kafatası sıyırma işlemi, beynin baskın dokuları olan gri cevher, beyaz cevher ve BOS'un diğer dokulardan ayrılması ile ilgilenir. Bu dokuların ölçülen sinyal yoğunlukları; kafa, cilt, kemik, kas, yağ ve dura gibi diğer dokuların sinyal yoğunluklarıyla örtüşebilir [175]. Bu durum ilgilenilen doku bölgelerinin ve özelliklerinin güvenilir bir şekilde tanımlanmasını ve analiz edilmesini zorlaştıracaktır. Bu sebeple beyin MR görüntüleri işlenmeden önce bir ön adım olarak kafatası sıyırma işlemi gerçekleştirilir. Bu işlem, projenin bir parçası olarak çalışmayı yapan kişilerin kendi yöntemlerince gerçekleştirilebileceği gibi [12, 30] bunun için hazır programlar da kullanılabilir. Literatürdeki çalışmalarda çoğunlukla hazır yöntemlerin tercih edildiği görülmüştür [8, 9, 15, 17, 19, 21-23, 25, 27, 28, 176].

Literatürde kullanılan tam otomatik veya yarı otomatik çeşitli kafatası sıyırma modelleri mevcuttur. Bunlara örnekler vermek gerekirse otomatik araçlara Brain Extraction Tool (BET) [177, 178] ve Brain Surface Extractor (BSE) [179], yarı otomatik araçlara ise ANALYZE 4.0 [180] ve modifiye edilmiş Region Growing (mRG) [181] araçları örnek verilebilir. Brain Extraction Tool (BET), bu yöntemlerin en çok tercih edilmiş olanlarındandır [8, 9, 15, 18, 19, 21-23, 27, 176 vb.].

WMH alanların tespiti oldukça zorlayıcı ve zaman alıcı bir konudur. Bu sebeple tez hazırlama dönemindeki kısıtlı zaman ve enerji asıl hedef olan WMH alan belirlenmesi ve beyaz cevher hacim hesabı konularına ayrılmak istendiğinden, bu çalışma kapsamında kafatası sıyırma işlemi için hazır program kullanılması tercih edilmiştir. Hem literatürde çokça tercih edilmiş olması [8, 9, 15, 18, 19, 21-23, 27, 176] hem tam otomatik olması ve kullanımının kolay olması hem internet üzerinden ticari olmayan kullanımlar için ücretsiz erişilebilir olması [177] hem de veri setimizde iyi sonuçlar vermiş olması bizi Oxford Üniversitesinde geliştirilen FSL kütüphanesinin bir aracı olan BET'i (Brain Extraction Tool) kullanmaya yöneltmiştir.

BET, beyin MR görüntülerinden beyin olmayan dokuların sıyrılabilmesi için Smith S.M. [178] tarafından geliştirilmiş tam otomatik bir yöntemdir. Bu yöntem, öncelikle görüntüde

sağlam alt/üst yoğunluk değerlerinin ve kaba bir *beyin/beyin olmayan* doku eşiğinin bulunması için, intensite histogramı tabanlı bir eşik belirler. Ardından kafa görüntüsünün ağırlık merkezi, kafanın kaba büyüklüğü ile birlikte bulunur. Bir küre yüzeyinin üçgen bir mozaiklemesi, beynin içinde başlatılır. Bu mozaikleme, beynin kenarına doğru ilerlemeye devam ederken; yüzeyi iyi ve pürüzsüz tutan kuvvetlerin etkisine göre her bir seferde bir verteks (köşe noktası/tepe noktası) yavaşça değişir. Optimum çözüme ulaşılamazsa, bu işlem daha yüksek bir pürüzsüzlük sınırlaması ile tekrar gerçekleştirilir. Son olarak gerekirse kafatasının dış yüzeyi tahmin edilir. BET algoritmasının akış diyagramı ve iteratif olarak ilerleyişini gösteren görsel Şekil 3.3'te sunulmuştur.

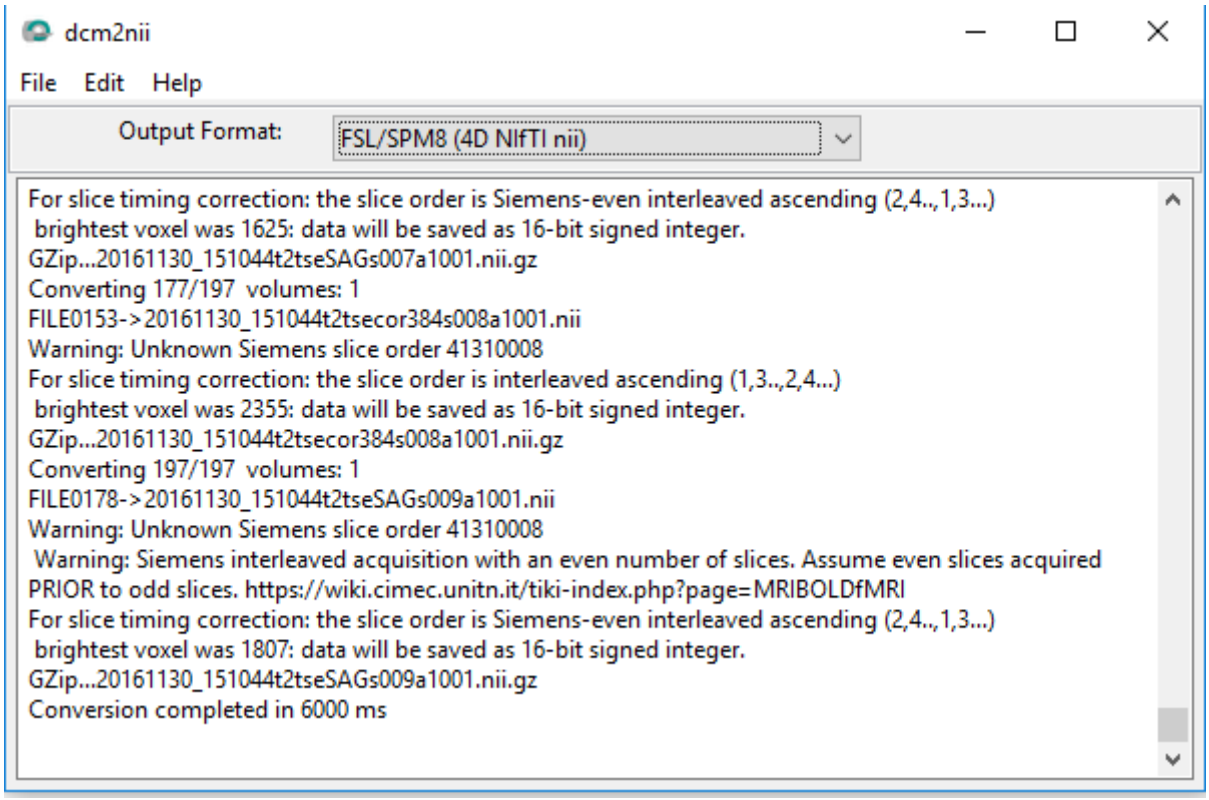


Şekil 3.3: BET algoritmasının çalışma adımları (solda) ve iteratif olarak ilerleyişi [178].

Daha önce de bahsedildiği gibi BET ticari olmayan kullanımlar için ücretsiz olarak erişilebilirdir. BET aracını barındıran FSL, Mac OS veya Linux işletim sistemlerinde çalışan bir uygulamadır. Kafatası sıyırmanın yanında gürültü giderme, segmentasyon vb. farklı araçları da barındırır. Bu çalışma kapsamında sadece kafatası sıyırma fonksiyonundan faydalanılmıştır. Eldeki Windows işletim sistemli bilgisayarda FSL'nin kullanılabilmesi için

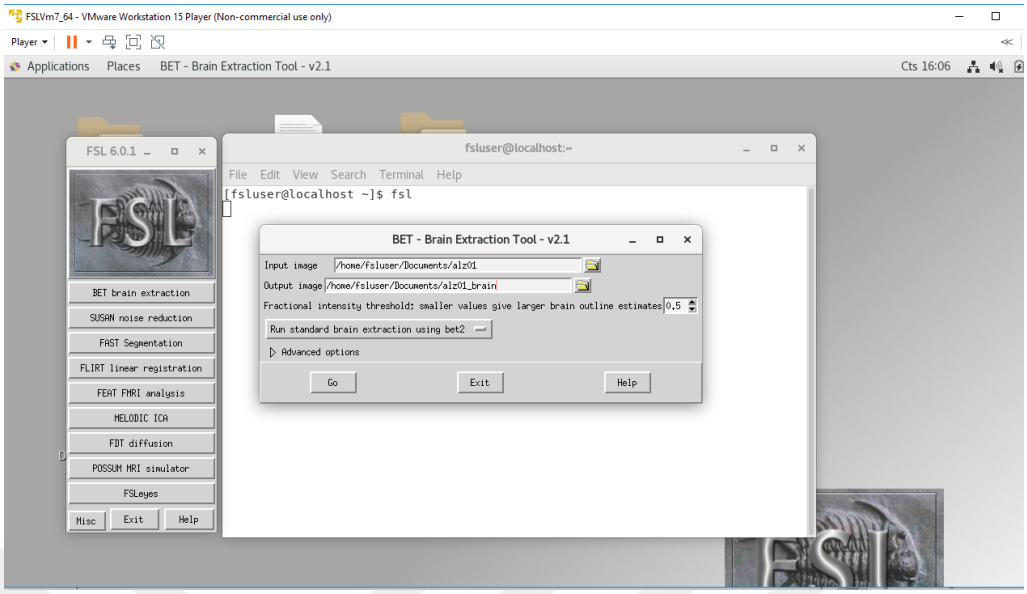
bir sanal makine oluşturulmuş, bu sanal makineye BET için ihtiyaç duyulan kütüphaneler yüklenerek çalışılmıştır.

Görüntülerin BET ile kafatasından sıyrılabilmesi için *nifti* formatında olması gerekir. Bu dönüşüm Şekil 3.4'te ara yüz görseli paylaşılan MRIcron [182] programı yardımıyla yapılmıştır.

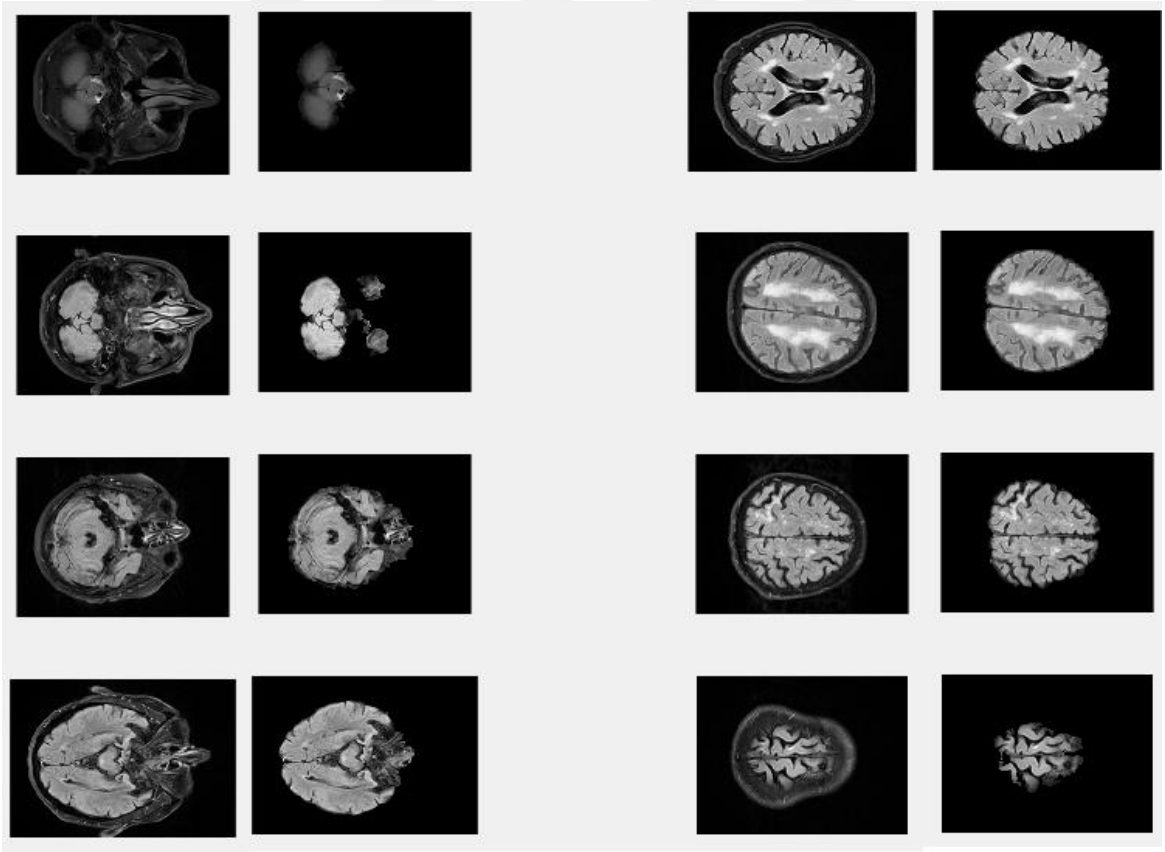


Şekil 3.4: Dicom dosyaları nifti formatına dönüştürmek için kullanılan MRIcron programı ile ilgili görsel

BET için kurulan sanal makinede FSL programı çalıştırıldığında Şekil 3.5'te görseli sunulan ara yüze ulaşılır. Buradan istenilen görüntü seçilerek kafatası sıyırma işlemi gerçekleştirilir. Farklı görüntü ve kesitlerde BET ile elde edilen kafatası çıkarılmış görüntülerden örnekler Şekil 3.6'de sunulmuştur.



Şekil 3.5: BET programı ara yüz görüntüsü



Şekil 3.6: BET algoritmasının veri setimizde yer alan bazı görüntüler için sonuçları. (1 ve 3. sütun orijinal görüntüler, 2 ve 4. sütun kafatası sıyrılmış karşılıkları)

BET ile kafatası sıyrılan görüntüler, Matlab ortamına yüklenip intensite değerleri [0-255] aralığına normalize edilmiştir. Bu işlem için bir hastanın görüntüsündeki tüm kesitlerin içinden en yüksek intensiteye sahip pikselin değeri belirlenmiştir. Buna hastanın genel maksimum intensitesi denmiştir. Kesit kesit tüm pikseller aşağıdaki şekilde 255 ile çarpılıp o hastanın genel maksimum intensite değerine bölünmüştür:

$$I_{yeni}=(I .*255)./(I_{max}) \quad (3.1)$$

Burada (3.1) I_{yeni} ilgili kesitteki ilgili pikselin normalize edilmiş intensite değerini, I ilgili kesitteki ilgili pikselin intensite değerini, I_{max} hastanın genel maksimum intensitesini, .* ve ./ ise kesitteki tüm piksellere tek tek ilgili değerle çarpma ve bölme işlemlerinin uygulandığını ifade eder.

3.2.2. Beyaz Cevher Maskesinin Oluşturulması

Daha evvel de bahsettiğimiz gibi, WMH alanlar FLAIR sekansında, beyaz cevher dokusu içinde etraflarındaki sağlıklı dokuya göre parlak (hiperintens) görülen alanlardır. Fakat WMH alanların intensite değerleri sağlıklı gri cevher dokusunun intensite değerlerine yakındır [1, 3]. Bu sebeple WMH alanların belirlenmesi oldukça zor bir görev haline gelmektedir. Literatürdeki çalışmaların çoğunda WMH olarak yanlış sınıflandırılmış gri cevher piksellerin ve akış artefaktlarının çeşitli süreç sonrası (ing: *postprocessing*) aşamalar ile düzeltilmesi tercih edilmiştir [1, 2, 9, 10, 11, 13, 18, 19, 21-23, 27]. Bu çalışmada ise gri cevher alanları çalışma alanı dışında tutulursa hatalı sonuçların baştan azalatılabileceği varsayılmıştır. Eğer çalışma alanı sadece beyaz cevher ve WMH alanlarla kısıtlanabilirse WMH segmentasyon probleminin bir intensite eşiği problemine indirgenebileceği düşünülmüştür. Bu sebeple görüntünün önce gri cevher, beyaz cevher, BOS vb. şekilde bölütlenip ardından WMH belirleme işlemini sadece beyaz cevher alanında gerçekleştirilmesi hedeflenmiştir.

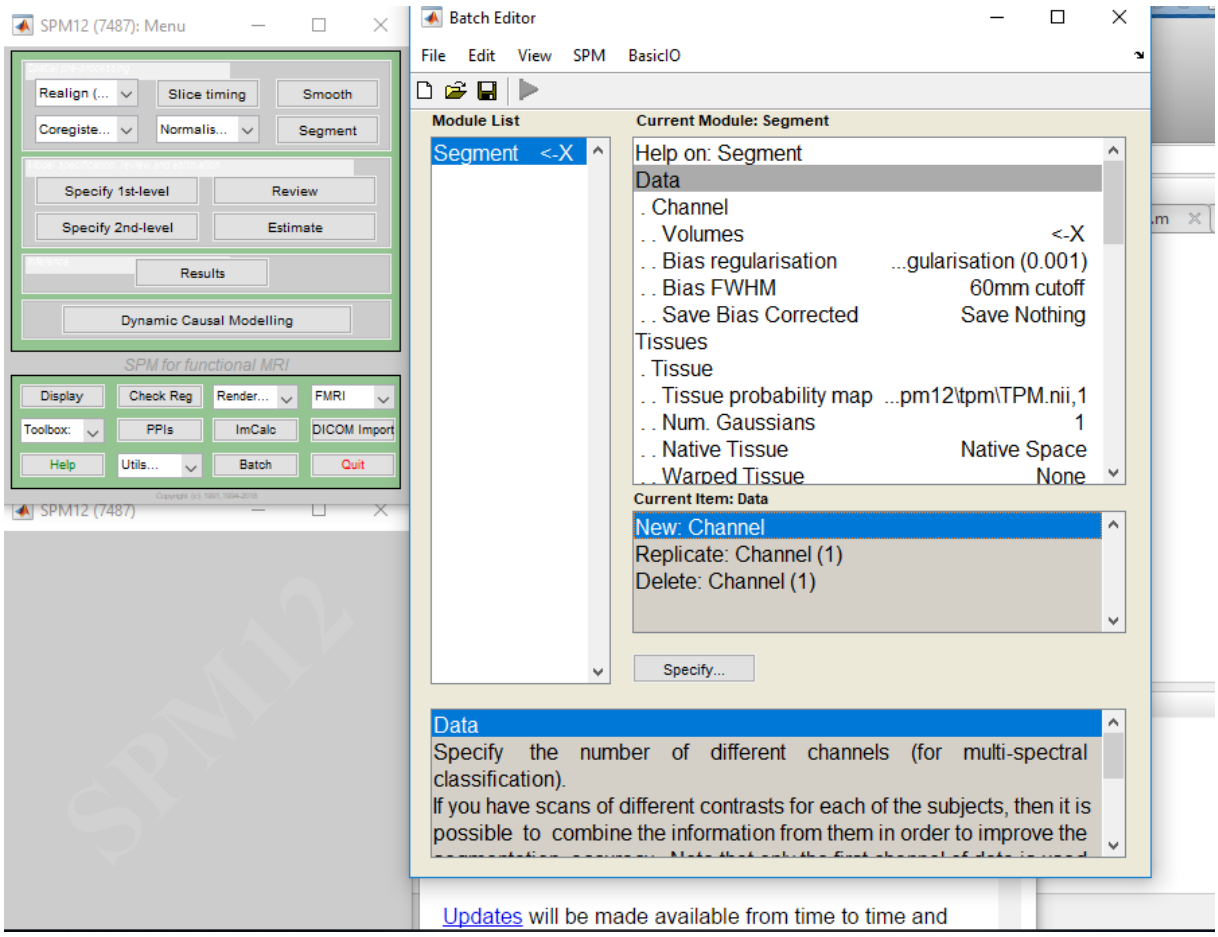
Beynin bölütlenmesi vb. işlemler için kullanılabilecek pek çok beyin analiz programı mevcuttur. Örneğin bir önceki bölümde bahsedilen FSL programında FAST (FMRIB's Automated Segmentation Tool) bölütleme aracı yer almaktadır [172, 183]. Bu araç; T1, T2 ve PD ağırlıklı beyin MR görüntülerini gizli bir Markov rastgele alan modeli (MRF) ve beklenti-maksimizasyon (E-M) algoritması ile bölütlemektedir. Bölütleme işlemi yapılırken aynı zamanda *bias field* alan düzeltilmesi de yapılmaktadır. [21, 184]'de yer alan çalışmalarda segmentasyon için FAST kullan çalışmalara örnek gösterilebilir. Diğer bir beyin analiz

programı ise Harvard/MGH Martinos Biyomedikal Görüntüleme Merkezinde Hesaplamalı Nörogörüntüleme Laboratuvarı (ing: *Laboratory for Computational Neuroimaging*) tarafından geliştirilen FreeSurfer programıdır [185, 186]. Bu program da kafatası sıyırma, registrasyon, subkortikal ve kortikal bölütleme, kortikal yüzey yapılandırması, kortikal kalınlık tahmini vb. pek çok analiz imkânı sunan Linux işletim sistemi ile çalışan bir programdır. [187, 188]'de yer alan çalışmalar beyin analizi için FreeSurfer programının kullanıldığı çalışmalara örnek olabilir. Örneklere, McGill Üniversitesi Montreal Neurological Institue (MNI) tarafından geliştirilen Brain Imaging Center (BIC) yazılımı [189], United States National Library of Medicine tarafından geliştirilen Insight Segmentation and Registration Toolkit (ITK) yazılımı [9, 190], University of South Carolina tarafından geliştirilen MRIcro [191] yazılımı eklenebilir.

Bu tez çalışmasında, görüntünün *bias field*'dan arındırılarak beyaz cevher, gri cevher, BOS vb. yapılara bölütlenmesi için SPM12 (ing: *Statistical Parametric Mapping*, İstatistiksel Parametrik Haritalama) programı kullanılmıştır. SPM, University College London (UCL) tarafından geliştirilmiş, Matlab tabanlı çalışan bir programdır [192]. SPM'in ücretsiz açık kaynak kodlu olması ve kullanıcılarının kodları ile yeni programlar geliştirmesine izin vermesi literatürde geniş kullanım alanı bulmasına sebep olmuştur [20, 49, 192-194].

SPM12 programı, Matlab'de çalışma yolu SPM12'ye ait dosyaların bulunduğu klasörü işaret ediyorken komut satırına "spm" yazılarak çalıştırılır. SPM12 ara yüz görseli Şekil 3.7'de paylaşılmıştır.

SPM'de görüntünün işlenebilmesi için öncelikle *'DICOMImport'* komutu ile dicom formatındaki (.dcm uzantılı) görüntüler, SPM'in kullanımına uygun olacak şekilde nifti formatındaki (.nii uzantılı) görüntülere dönüştürülmüştür. Bu, SPM'in kendi gerçekleştirdiği bir işlemdir. Kullanıcı sadece aktarılacak görüntüleri seçer, SPM seçilen görüntüleri kendi işleyebileceği formata dönüştürür. Ardından SPM ara yüzünde '*Segment*' seçeneği ile segmentasyon için istenilen parametreler seçilerek bölütleme işlemi gerçekleştirilir. Bu çalışmada, kullanılan parametreler için önerilen değerlerde çok fazla değişiklik yapılmamış olup, kullanılan parametre değerleri takip eden paragrafta açıklanmıştır.



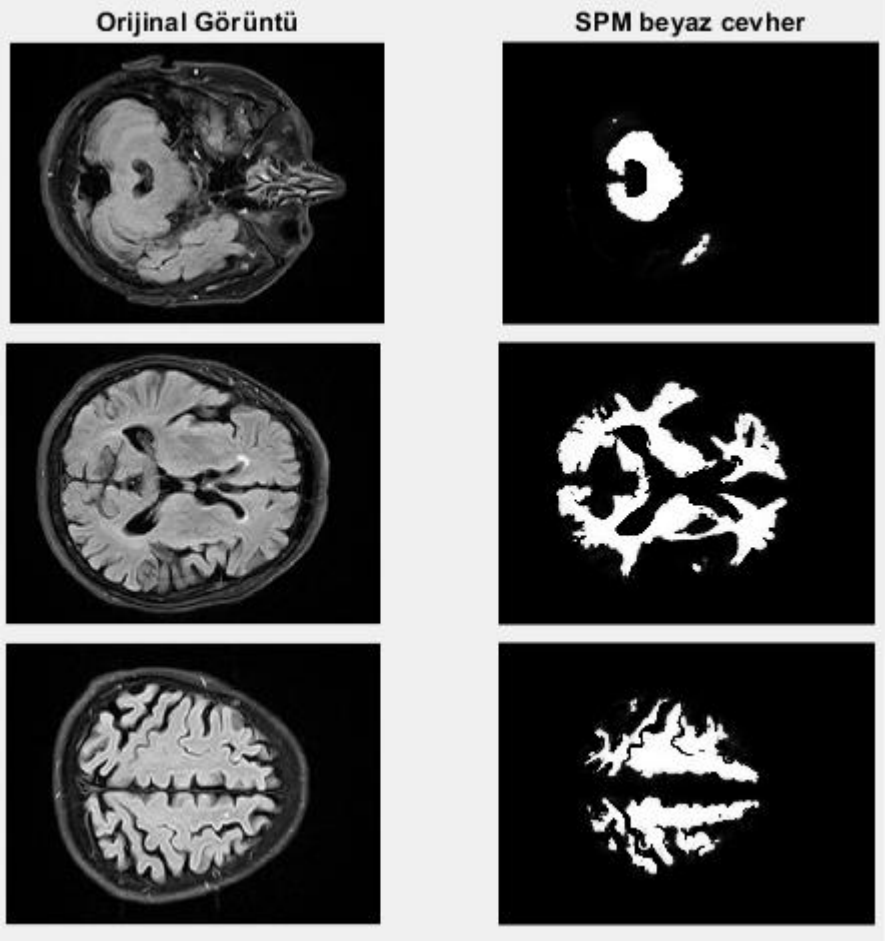
Şekil 3.7: SPM ara yüz görseli

Öncelikle görüntüde herhangi bir hizalama, affine, konum normalizasyonu vb. işlem yapılması istenmemiş, dokuların orijinal konumlarının korunması istenmiştir. Bu nedenle '*warped tissue*' seçeneği değil '*native tissue*' seçeneği kullanılmıştır. SPM, dokuların muhtemel yerlerini belirlemek, olasılık haritalarını çıkarmak için şablon kullanır. Bu olasılık haritası için; Doğu Asya, Avrupa ve ortalama boyutlu şablon olmak üzere 3 seçenek sunar. Bu çalışmada bu parametre ('*affine regularisation*') için Avrupa şablonu olan '*ICBM space template-European brains*' seçeneği tercih edilmiştir. '*Smoothness*' (pürüzsüzleştirme) parametresi için varsayılan değer olan 0, örnekleme mesafesi (ing: *sampling distance*) için 3, Gaussian sayısı (ing: *number of Gaussians*) için 1 değeri kullanılmıştır.

SPM programı bölütleme işlemi gerçekleştirirken aynı zamanda *bias field* düzeltme işlemini de gerçekleştirir. *Bias field,* intensite inhomojenitesi (ing: *intensity inhomogenity*) veya intensite düzensizliği (ing: *intensity nununiformity*) olarak da bilinir. MR görüntülerinde *bias field* genelde görüntü elde etme işlemi için yanlış parametrelerin kullanılması [195], zayıf RF

bobin homojenliği (ing: *poor RF coil uniformity*) [196], gradyan kaynaklı girdap akımları [196] veya hasta anatomisine [196] bağlı olarak oluşur ve MR görüntüsüne çarpımsal olarak eklenen bir artefakttır. Doğası gereği yavaş değişen bir etkisi vardır ve görüntüdeki homojen alanların (sağlıklı beyaz cevher, gri cevher ve BOS gibi dokular) yoğunluklarını etkiler [195]. *Bias field,* görsel değerlendirme sonuçlarını çok etkilemese de otomatik bölütleme sonuçları üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir [196]. Bu sebeple otomatik bölütleme işlemi gerçekleştiren diğer programlar gibi SPM de bölütleme işlemi yapmadan önce *bias field* düzeltme işlemi gerçekleştirir. Bizim veri setimizdeki çoğu görüntüde çok büyük *bias field* gözlenmediği için bölütleme işlemi yapılırken bias düzenleme (ing: *bias regularisation*) değeri olarak hafif düzeltme basamağına karşılık gelen 0.001 değeri tercih edilmiştir. Bias Gaussian düzgünlüğünün bant genişliği (‘*Bias FWHM*’ parametresi) olarak ise 60mm değeri tercih edilmiştir.

Bölütleme işlemi için SPM’e kafatası sıyrılmamış orijinal görüntü verilir, SPM bölütleme yaparken aynı zamanda *bias field* alanın düzeltilme işlemi gibi kafatası sıyırma işlemini de gerçekleştirir. Bölütlenmiş dokular otomatikman c1, c2, c3, c4, c5, c6 vb. şekilde isimlendirilerek kaydedilir. Bu isimlendirmede 1 gri cevheri, 2 beyaz cevheri, 3 BOS’u, 4 kemik dokuyu, 5 yumuşak dokuyu ve 6 ise geriye kalan hava, arka plan vb. şeyleri ifade eder. Bu çalışmada beyaz cevher kısmı maske olarak kullanılacağı için c2 olarak isimlendirilmiş nifti dosyaları Matlab’e yüklenmiştir. Elde edilen görüntüler 0-255 aralığında olup, ilgili pikselin beyaz cevher olma olasılığı arttıkça intensite değerinin artmakta olduğu görülmüş ve düşük olasılıklı piksellerin maskeye dahil edilmemesi için değeri 100’den büyük olan pikseller maskeleme için kullanılmıştır. 100 değeri ampirik olarak seçilmiştir. SPM sonucu elde edilen beyaz cevher sınıfı örnekleri (100’den büyük pikseller) Şekil 3.8’da gösterilmiştir.



Şekil 3.8: SPM tarafından beyaz cevher olarak sınıflandırılmış görüntü örnekleri. Sağda orijinal görüntüler, solda SPM tarafından beyaz cevher olarak sınıflandırılmış alanlar yer almaktadır.

3.2.3. Boyama ve Eksiltme İşlemleri

WMH alanların intensite değerleri sağlıklı beyaz cevher doku ile kontrast oluşturur fakat gri cevher intensite değerlerine yakındır. Bu sebeple Şekil 3.9'da veya Şekil 3.12 ve 13'te de görülebileceği üzere SPM segmentasyon sonucunda WMH alanların bir kısmı beyaz cevher bölgesine dâhil edilmemiştir. Bu durumda SPM segmentasyonu sonucu elde edilen beyaz cevher alanını doğrudan maske olarak kullanma olasılığı kalmamıştır. Bu durumun üstesinden gelinmesi için SPM tarafından beyaz cevher olarak bölütlenmiş görüntüler üzerinde bazı modifikasyonlar gerçekleştirilmiştir.

Amaç, görüntüde WMH alanların intensitesi ile karışan gri cevher alanlarının, çalışma alanına (WMH belirleme işleminin yapıldığı alana) dâhil edilmemesidir. SPM tarafından otomatik olarak bölütlenen görüntülerde gri cevher olarak sınıflandırılan kısımların çıkarılması

mümkün olmamıştır. Çünkü bazı WMH alanlar, gri cevher olarak yanlış sınıflandırıldığı için gri cevherin maske olarak kullanılması, aranılan özellikteki dokunun da gri cevherle birlikte uzaklaştırılması anlamına gelmektedir. Beynin dış katmanında BOS gri cevherle birleşik olduğu için BOS'un birkaç milimetre kalınlaştırılması ile oluşacak bir maske düşünülmüştür. Fakat bu kalınlaştırma işlemi ile ventriküllerin etrafında bulunan hiperintens alanlardan kayıp olabileceği düşünülmüş ve bu işlem de gerçekleştirilmemiştir. En sonunda beyaz cevher olarak sınıflandırılan bölgenin dış sınırları ve o bölge içinde kalan alanın (ventriküller ve beyaz cevher olarak sınıflandırılmayan WMH alanlar dahil), çalışma alanı olarak belirlenmesi seçeneği değerlendirilmiştir.

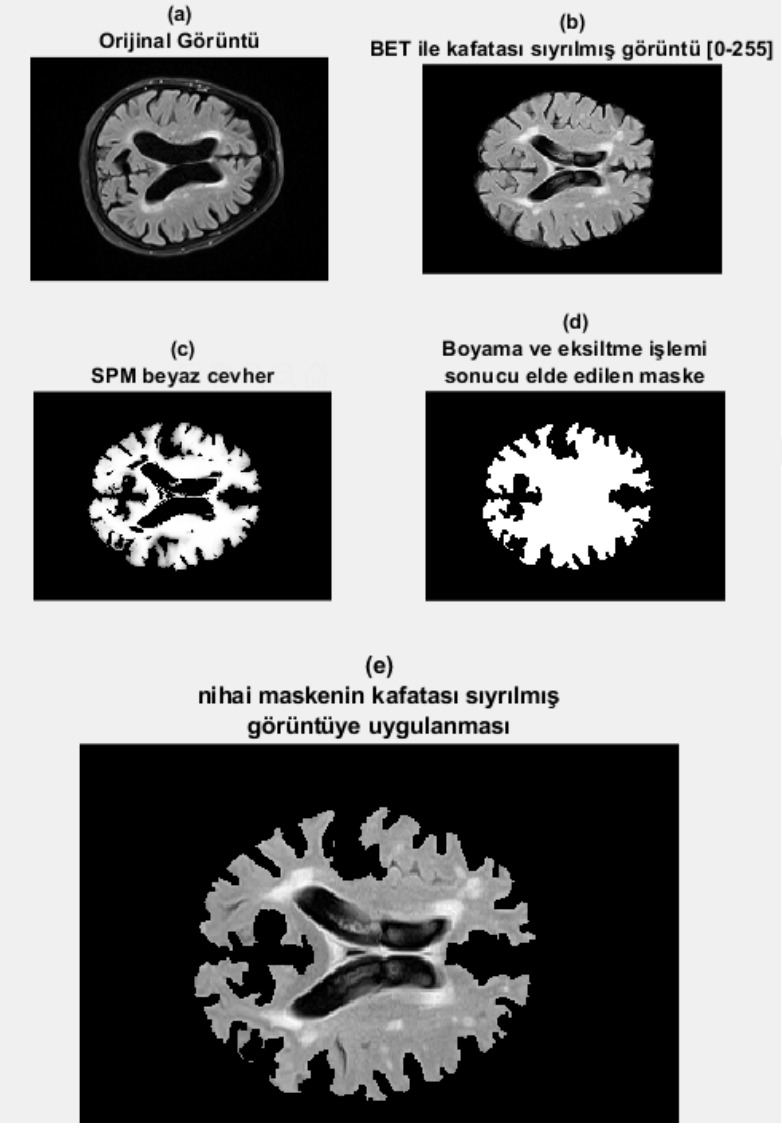
SPM tarafından beyaz cevher olarak belirlenmiş alanın dış sınırlarının belirlenip içerisinde kalan alanların çalışma bölgesi olarak kullanılması için, boyama adı verilen bir işlem uygulanmıştır. Bu işlem için görüntü, çalışılmak istenilen alanın dışında kalan ilk pikselden (bizim görüntülerimiz için 1,1 pikselinden) başlanıp 3x3'lük bir pencere ile taranmış ve başlangıç pikseline komşuluğu olan 0 değerindeki bütün piksellere görüntüde bulunmayan bir değer atanmıştır (-5). Böylelikle beyaz cevher içinde kalan ama SPM tarafından hatalı olarak gri cevher olarak sınıflandırılmış WMH alanlar, beyaz cevher dışındaki piksellere komşuluğu olmadığı sürece 0 olarak kalmaya devam etmiştir, çalışma alanının dışında kalması istenen alanlara ise çalışma alanında bulunması mümkün olmayan bir değer verilerek olası karışıklıkların önüne geçilmesi hedeflenmiştir.

Çalışma alanının dışında kalıp birbirine komşuluğu olan pikseller -5 değerine boyandığı için bu işleme 'boyama işlemi' adı verilmiştir. Boyama işlemi görüntülerin çoğunda olumlu sonuç vermesine rağmen bazı kısıtlamaları ile ilgili görüşler ilerleyen bölümlerde tartışılacaktır. Boyama işleminin ardından, boyanmış görüntüde -5 değerinde olmayan pikseller 1'e, -5 değerinde olan pikseller 0'a eşitlenerek sadece 1 ve sıfırlardan oluşan bir maske elde edilmiştir.

SPM tarafından beyaz cevher olarak sınıflandırılmış alanın dış kenarlarında gri cevher özelliklerine yakın piksellerin olması ihtimaline karşı, elde edilen maskenin dış sınırlarından 1'er piksel daha eksiltilmiştir. Bu işleme de 'eksiltme işlemi' adı verilmiştir. Eksiltme işlemi için görüntü yine 3x3'lük bir pencere ile taranarak 0'a komşuluğu olan 1 değerindeki piksellere görüntüde bulunmayan bir değer olan 2 değeri atanmış, işlem bittikten sonra 2

değerinde olan piksellere 0 değeri atanmıştır. Eksiltme işleminin ardından elde dilen görüntü beyaz cevher maskesi olarak kullanıma hazır hale gelmiştir (Maske-1).

0 ve 1'lerden oluşan bu beyaz cevher maskesi, BET tarafından kafatası çıkarılıp intensite değerleri [0-255] aralığına çekilmiş olan görüntülere uygulanmıştır. Kafatası sıyrılmış görüntüde maskedeki 1 değerlerine denk gelen pikseller oldukları gibi bırakılırken maskedeki 0 değerlerine karşılık gelen pikseller 0'a eşitlenmiştir. Maske ve maskeleme sonucu elde edilen görüntü ile ilgili örnek görsel Şekil 3.9'de sunulmuştur.



Şekil 3.9: Maske-1 oluşturulma adımları.

3.2.4. İntensite Eşiğinin Belirlenmesi ve Uygulanması

Bu aşamada, maskelenmiş görüntülere uygun bir intensite eşiği uygulanarak eşiğin üstünde kalan alanların WMH olarak belirlenmesi hedeflenmiştir. Eşik değerinin belirlenmesi için literatürdeki benzer çalışmalarda da yararlanılan ortalama ve standart sapma değerleri kullanılmıştır [10, 12].

Eşik değerleri maskelenmiş görüntüye uygulanacak olsa da olası bölütleme hatalarını elimine etmek adına eşik bilgisinin beyin dokusunun genelinden elde edilmesi daha güvenilir bulunmuştur. Bu sebeple kafatası sıyrılarak intensite değerleri [0-255] aralığına normalize edilmiş görüntülerin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmış, eşik değeri olarak ortalama ve standart sapmanın uygun bir katının toplamı görüntülere uygulanmıştır.

Görüntüler incelendiğinde ilk 7 kesitte WMH alan bulunmadığı gibi bu kesitlerin maskeleme işlemine rağmen oldukça fazla yanlış pozitif sonucu ürettiği gözlenmiştir. Bu sebeple intensite eşiği bu kesitlere uygulanmamıştır. Kalan kesitlerde eşikler aşağıda gösterildiği şekilde belirlenmiştir:

$\sigma \leq 5$ ise eşik=$\mu+20*\sigma$

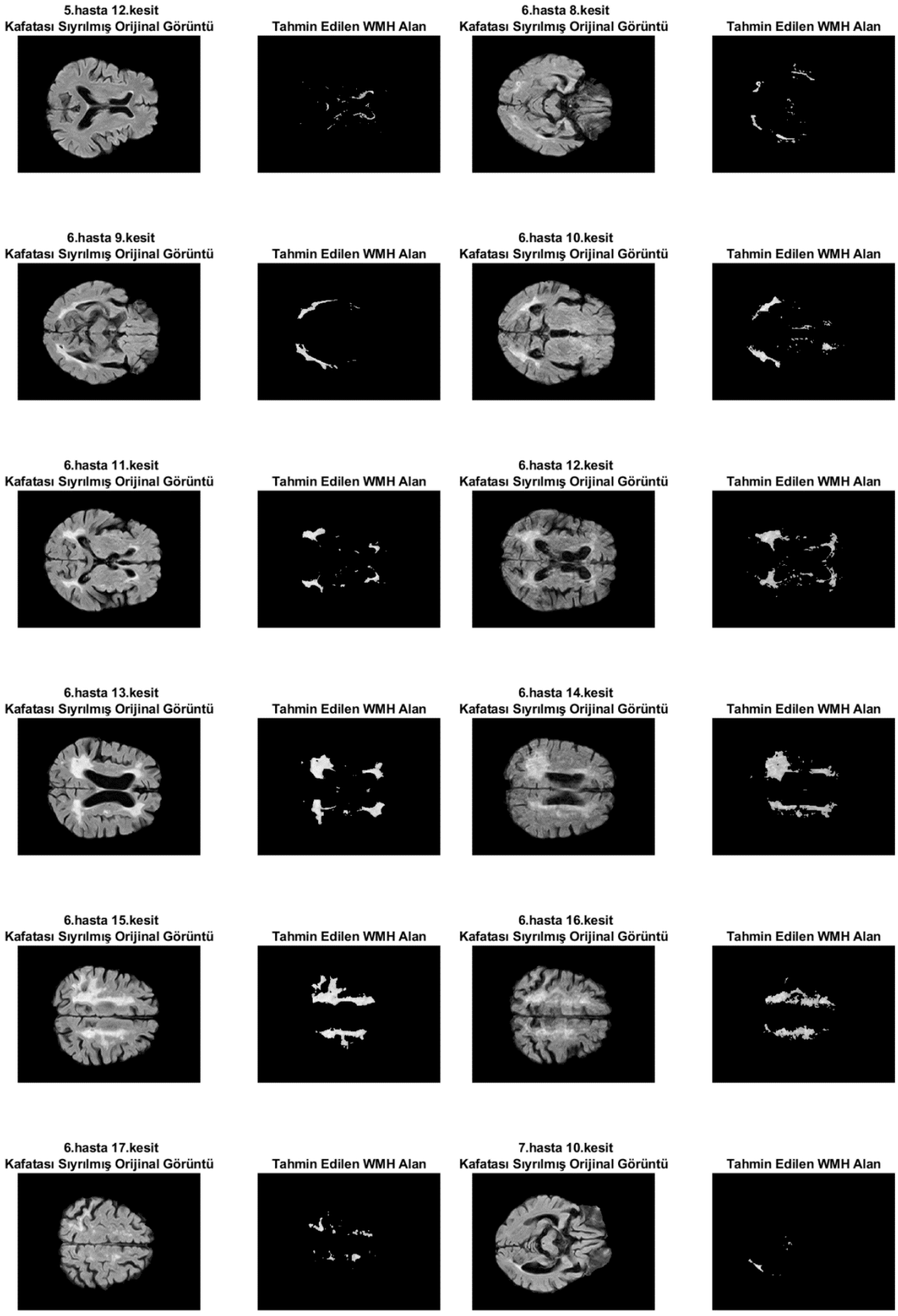
$5<\sigma<9$ ise eşik=$\mu+10*\sigma$

$9 \leq \sigma<15$ ise eşik=$\mu+2*\sigma$

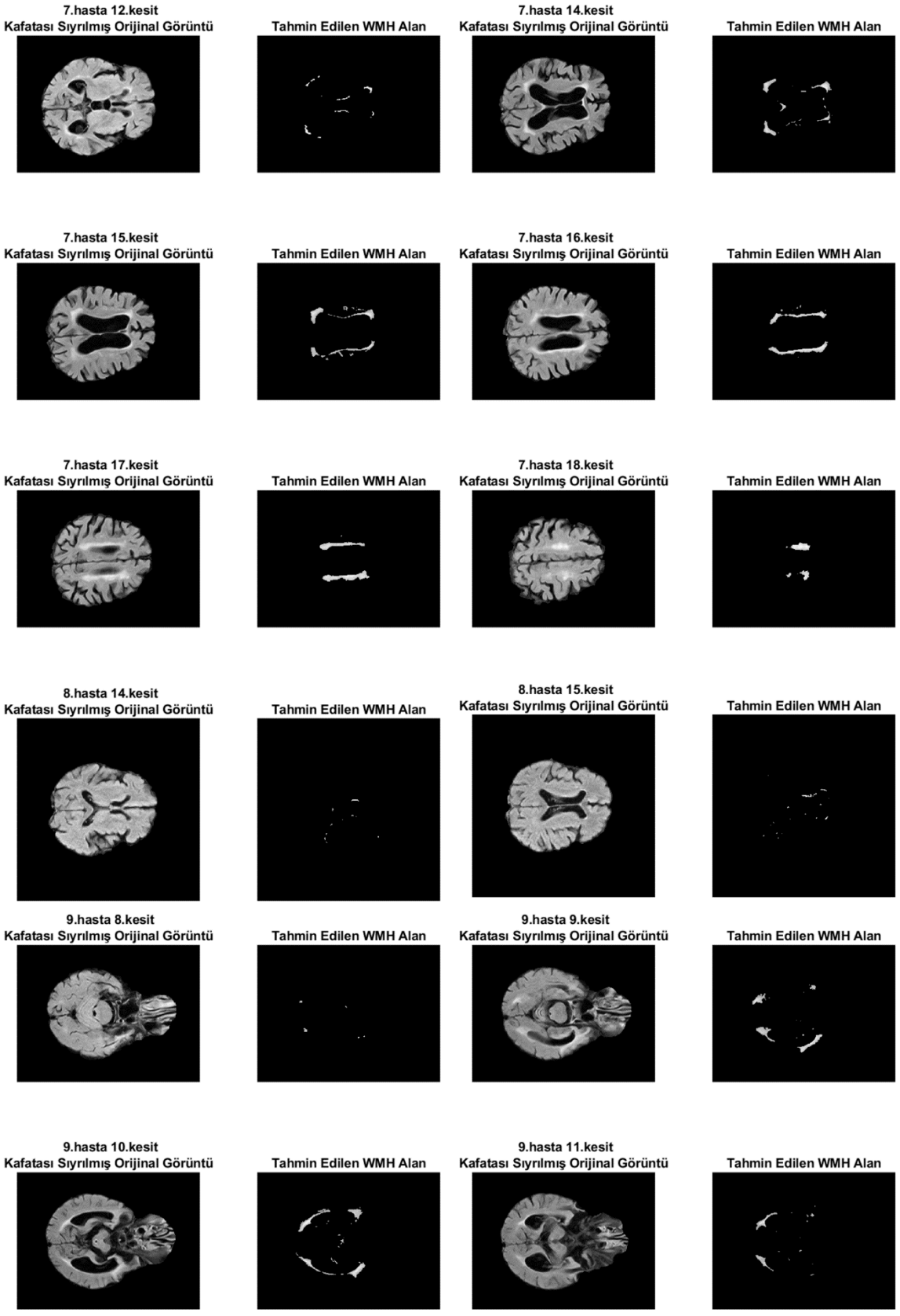
$15 \leq \sigma<40$ ise eşik=$\mu+1.25*\sigma$

$40 \leq \sigma$ ise eşik=$\mu+\sigma$ (3.2)

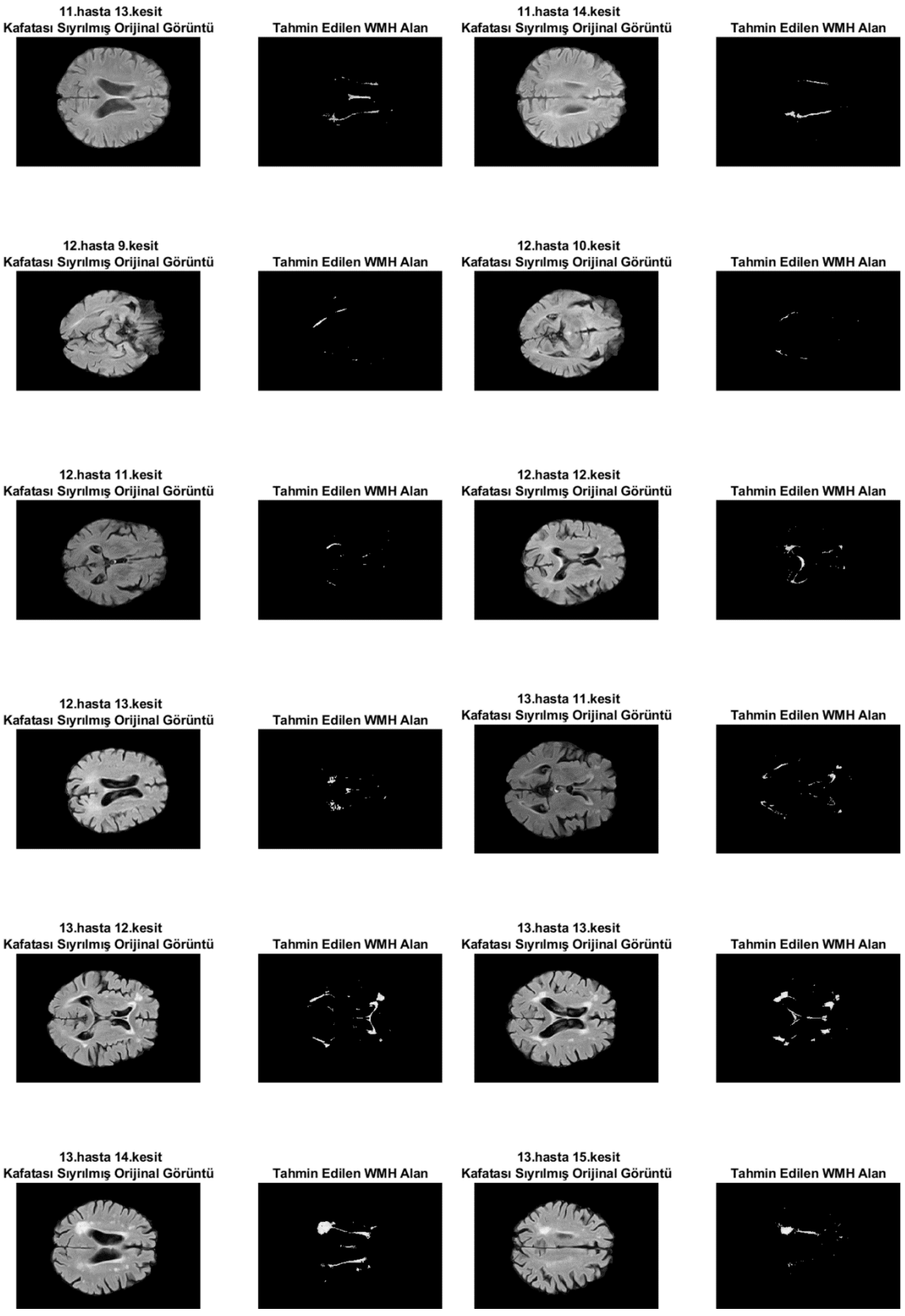
Burada (3.2) σ standart sapmayı, μ ise ortalamayı temsil etmektedir. Eşik değerleri görüntülerin belli bir bölümünde denenmiş ve uygun değerler tüm veri setine uygulanmıştır. Bu işlemler sonucunda tespit edilen WMH alanlarla ilgili örnekler Şekil 3.10'da sunulmuştur.



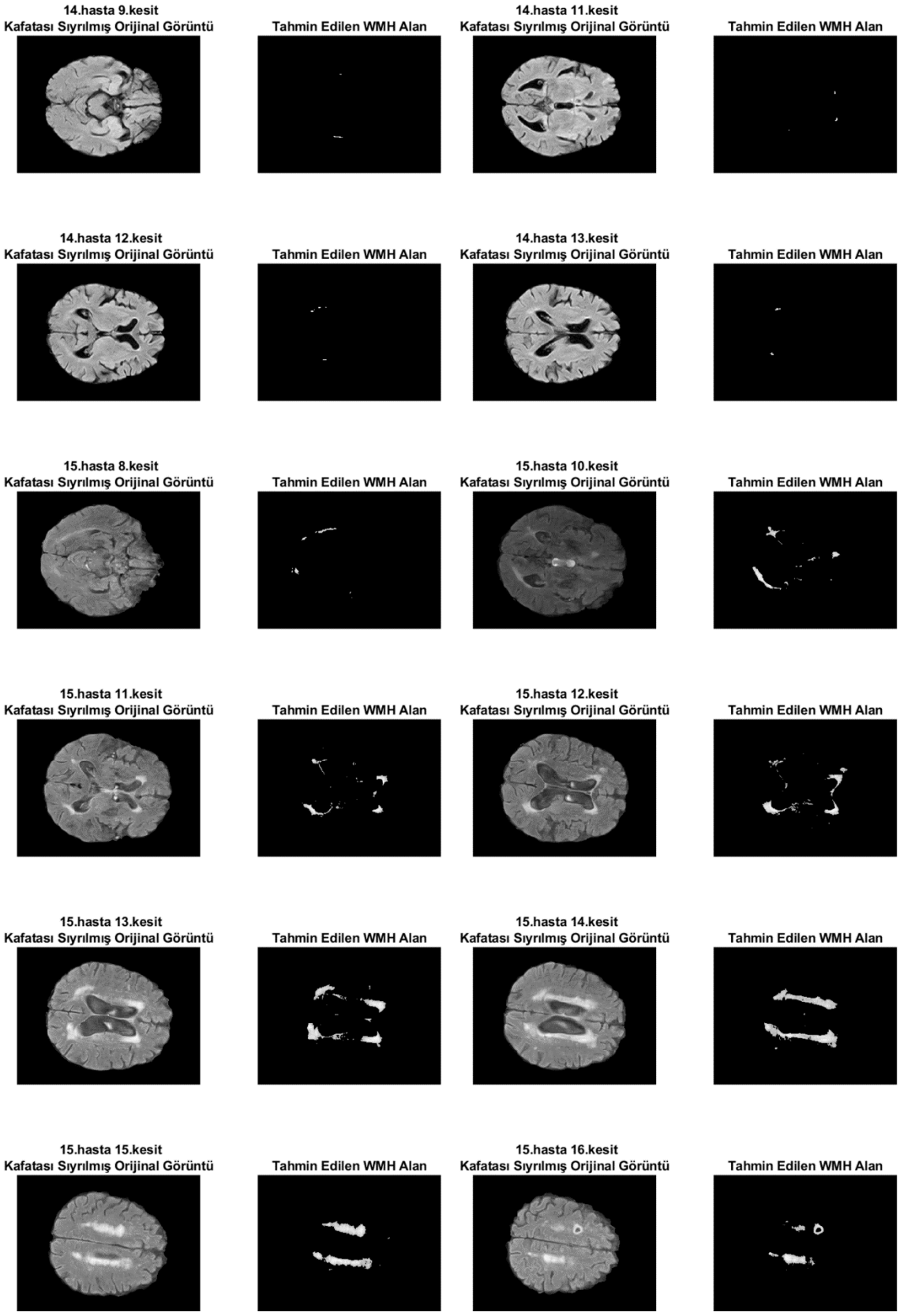
Şekil 3.10: WMH tespiti yapılmış örnek görüntüler. 1 ve 3. sütun maskenin uygulandığı kafatası sıyrılmış görüntüler, 2 ve 4. sütun WMH olarak tahmin edilen alanlar.



Şekil 3.10 (devamı): WMH tespiti yapılmış örnek görüntüler. 1 ve 3. sütun maskenin uygulandığı kafatası sıyrılmış görüntüler, 2 ve 4. sütun WMH olarak tahmin edilen alanlar.



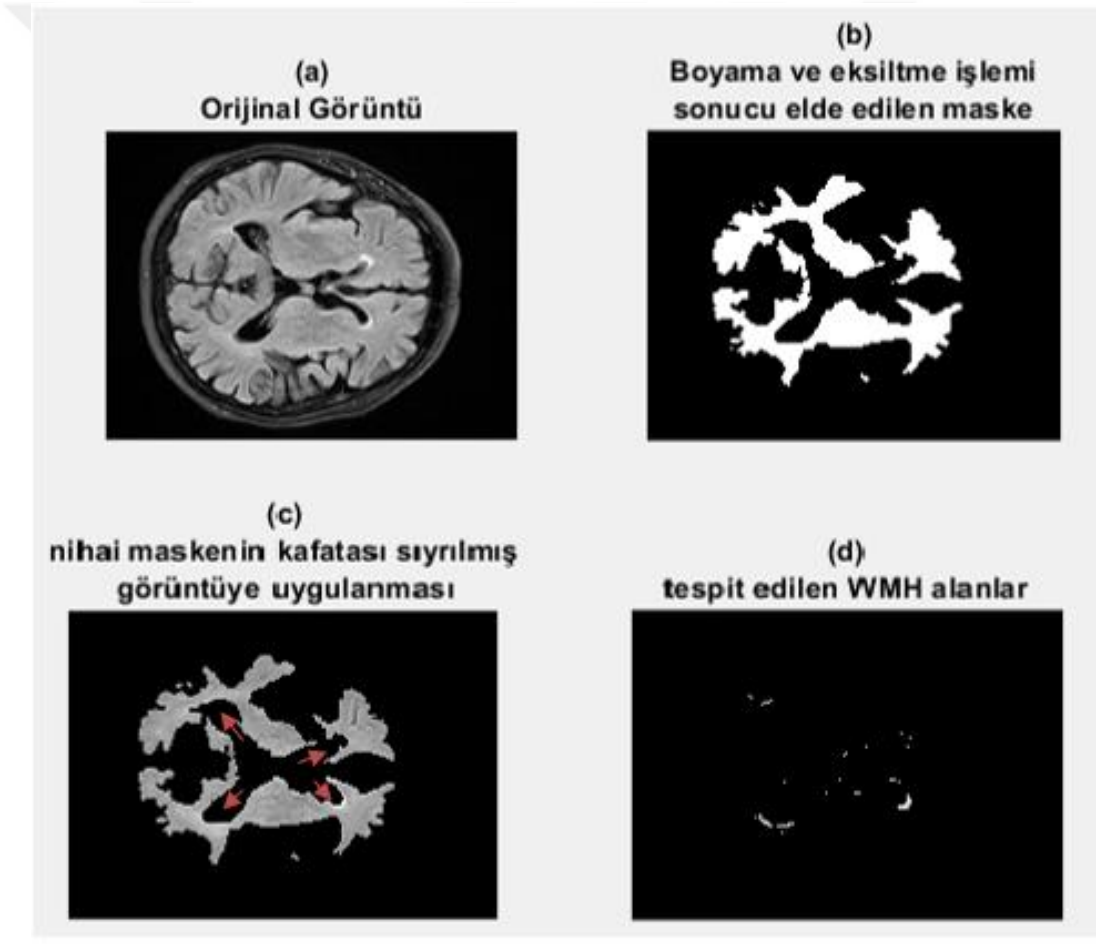
Şekil 3.10 (devam): WMH tespiti yapılmış örnek görüntüler. 1 ve 3. sütun maskenin uygulandığı kafatası sıyrılmış görüntüler, 2 ve 4. sütun WMH olarak tahmin edilen alanlar.



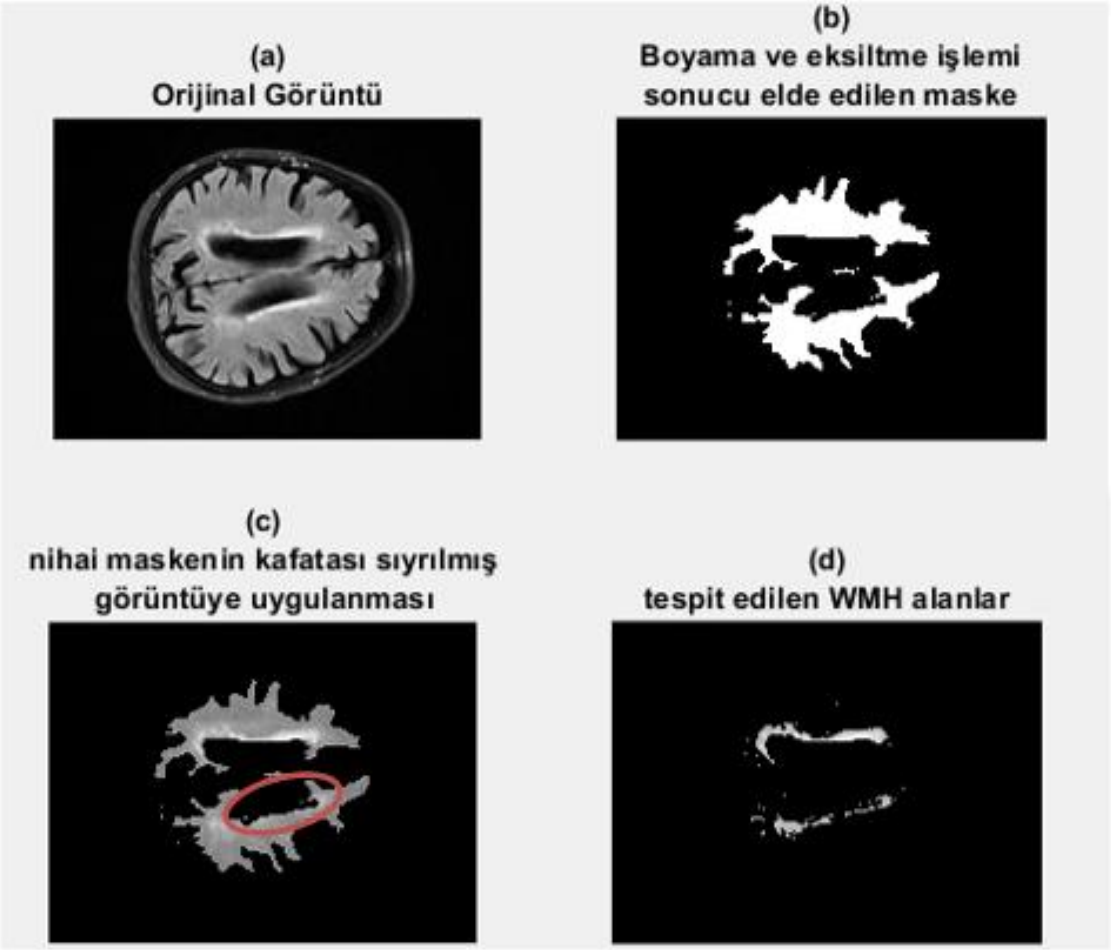
Şekil 3.10 (devam): WMH tespiti yapılmış örnek görüntüler. 1 ve 3. sütun maskenin uygulandığı kafatası sıyrılmış görüntüler, 2 ve 4. sütun WMH olarak tahmin edilen alanlar.

3.2.5. Beyaz Cevher Maskesinin İyileştirilmesi

Boyama işlemi, beyaz cevher sınırlarının ventriküller etrafında kapalı bir şekil çizdiği görüntülerde başarılı olurken SPM tarafından belirlenen beyaz cevher bölgesi görüntüsünde ventriküllerin beyin doku dışındaki alanlarla komşuluğunun olduğu kesitlerde bazı WMH alanların çalışma alanına dâhil edilmemesine sebep olmuştur. Dışarıda kalan 0 değerindeki pikseller ile içeride kalan 0 değerindeki piksellerin bağlantılı olduğu durumlarda içeride kalan ve çalışma bölgesine dâhil edilmek istenen pikseller de -5 değerine boyanarak çalışma alanının dışına itilmiş olur. Bu durumu karşılaştırmalı olarak gösteren görsel Şekil 3.11 ve 3.12'de sunulmuştur.



Şekil 3.11: Boyama işlemi sonucu maskeye dahil edilmesi gerektiği halde dahil edilemeyen alanlar (c)'de kırmızı ok ile gösterilmiştir.



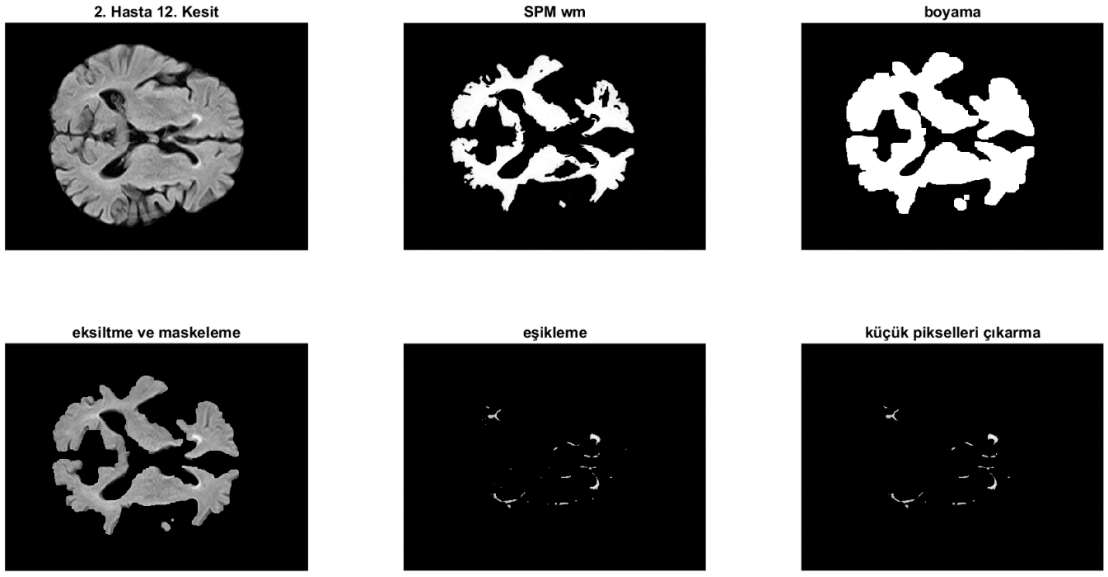
Şekil 3.12: Boyama işlemi sonucu maskeye dahil edilmesi gerektiği halde edilemeyen alanlar (c)'de kırmızı daire ile gösterilmiştir.

Bu sebeple bu durum ile ilgili düzeltmelerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. Bu amaçla yapılan uygulamada boyama işleminden önce ve sonra bazı adımlar eklenmiş ve intensite eşiği tekrar uygulanarak iki sonuç karşılaştırılmıştır.

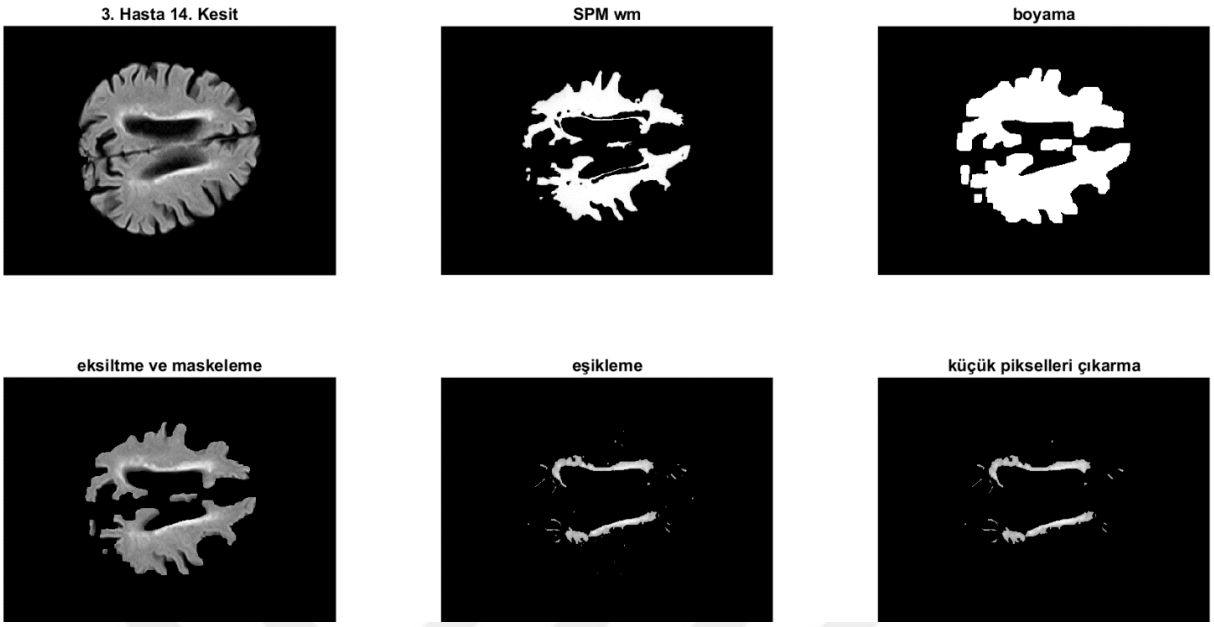
Bahsi geçen sorunun şekil 3.11 ve 3.12'de de görülebileceği gibi genellikle ventriküllerin etrafındaki WMH alanlarla ilgili olduğu için WM maskesi iyileştirme işlemi incelenecek görüntüdeki toplam kesit sayısının ilk %40'ına ve son %25'ine uygulanmamış, sadece ara kesitlere uygulanmıştır. Yani 20 kesitlik bir görüntü için örnek verecek olursak WM maskesi iyileştirme işlemi 9-14 kesitleri arasında (9 ve 14 dâhil) uygulanmıştır. Bahsedilen ara kesitlerde görüntünün ortası her zaman çalışma alanına dâhil edilmek istendiğinden ötürü, bu kesitlerde boyama yapıldıktan sonra görüntünün ortasında -5 değerinin olup olmadığı kontrol edilmiştir. Görüntünün orta noktalarında -5 değerinin olması görüntüde içeride kalan ve çalışma bölgesine dâhil edilmek istenen piksellerin de -5 değerine boyanarak çalışma alanının

dışına itilmiş olduğunu göstermektedir. Bu durumda görüntünün orta noktasındaki ve onun etrafındaki pikseller kontrol edilmiş, -5 değeri varsa görüntünün boyama işlemi yapılmadan önceki haline, Gauss filtre yardımı ile bulanıklaştırma (ing: *blurring*) işlemi uygulanmıştır. Bu işlemle boyama işleminin görüntünün içine girmesine sebep olan küçük boşlukların kapanması ve görüntü içinde istenilen alanların maskeye dâhil edilmesi hedeflenmiştir. Ne var ki bulanıklaştırma işlemi çalışma alanına dâhil edilmek istenen ama edilemeyen alanların yanında istenmeyen alanların da çalışma alanına eklenmesine sebep olmaktadır. Bu durumun istenmeyen etkilerini azaltmak için bulanıklaştırma işlemi yapılan görüntülerde 5 kez eksiltme işlemi uygulanmış ve Maske-2 kullanıma hazır hale gelmiştir.

Bu işlemlerin ardından bir önceki bölümde anlatıldığı gibi intensite eşiği uygulanmıştır. İntensite eşiği uygulandıktan sonra WMH olarak tespit edilmiş alanlar incelendiğinde, özellikle bulanıklaştırma işleminin uygulandığı kesitlerde ve kafa tepesine yakın kesitlerde WMH olmadığı halde WMH olarak tespit edilen küçük alanların yer aldığı görülmüştür. Bu durumun bertaraf edilmesi için WMH olarak tespit edilmiş olup, diğerlerinden bağımsız 5'ten az sayıda piksel bulunduran alanlar sonuçtan çıkarılmıştır. 5 değeri ampirik olarak belirlenmiştir. Bu bölümde bahsedilen aşamalar ile ilgili örnek görsel Şekil 3.13 ve Şekil 3.14'te sunulmuştur.



Şekil 3.13: Şekil 3.11'de sunulmuş kesitte bulanıklaştırma işleminin uygulanması sonucu yeniden elde edilen WMH alanlar. Şekil 3.11'de okla gösterilen WMH alanlar tespit edilemediği halde burada tespit edildiği görülmektedir.



Şekil 3.14: Şekil 3.12'de sunulmuş kesitte bulanıklaştırma işleminin uygulanması sonucu yeniden elde edilen WMH alanlar. Şekil 3.12'de daire içinde gösterilen WMH alanlar tespit edilemediği halde burada tespit edildiği görülmektedir.

WM maskesinin bulanıklaştırılmadan uygulanması ve bulanıklaştırılarak uygulanması sonrası ortaya çıkan sonuçlar ayrı ayrı değerlendirilmiş ve 4. Bölümde sunulmuştur. Anlatım kolaylığı sağlaması amacıyla WM maskesinin bulanıklaştırma işlemine tabi tutulmadan önceki hali Maske-1, gerekli durumlarda bulanıklaştırma işleminin uygulanmış olduğu hali ise Maske-2 olarak isimlendirilmiştir.

3.2.6. Hacim Hesabı

Beyin doku, beyaz cevher ve belirlenen WMH alanların hacimleri tablo 3.1'de sunulan kesit kalınlığı ve piksel boyut değerleri kullanılarak hesaplanmıştır. Bir pikselin hacmi (V_{pixel}), daha önce incelenen çalışmalara benzer şekilde [17] aşağıda gösterildiği gibi hesaplanmıştır:

$$V_{pixel}=kk * pk^2 \tag{3.3}$$

Burada kk kesit kalınlığını, pk ise piksellerin bir kenar uzunluğunu temsil eder. Bizim görüntülerimizde tüm pikseller kare yapıda oldukları için bir kenar uzunluklarının karesi alınarak kesit kalınlığı ile çarpımının sonucu bir pikselin hacmi mm^3 olarak elde edilmiştir.

Toplam hacim hesabı için öncelikle hacmi hesaplanmak istenen bölgelerin yer aldığı görüntüler kesit kesit taranarak 0'a eşit olmayan piksel sayısı bulunmuştur. Ardından her bir görüntü için bulunan piksel sayısı, bir pikselin hacmi (V_{pixel}) ile çarpılıp total hacimler mm^3 cinsinden elde edilmiştir. Literatürde beyin dokusu ile ilgili bölgelerin hacminin hesaplanmasında ml veya dengi olan cm^3, cc birimleri kullanıldığı için [2, 6, 10, 13, 17-20, 22, 23, 26, 28, 32] mm^3 cinsinden hesaplanmış olan hacimler 0,001 ile çarpılarak nihai hacim değerleri elde edilmiş ve bulunan değerler Tablo 4.1'de sunulmuştur.

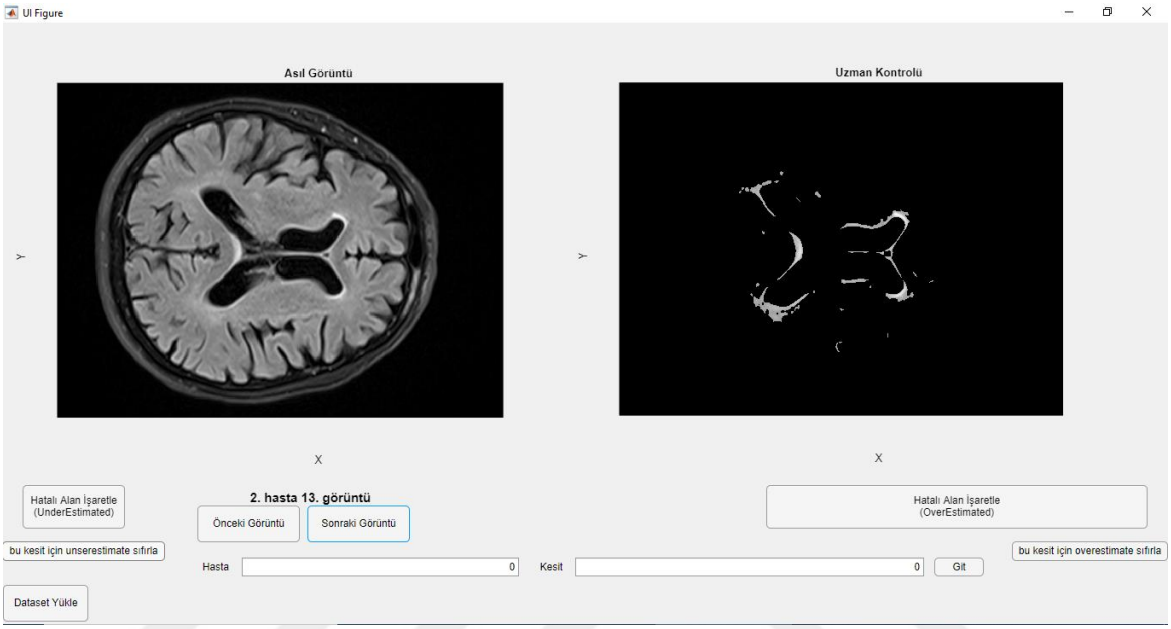
3.3. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yapılan incelemelerde, WMH alan tespiti için yapılan pek çok çalışmada algoritma sonuçlarının değerlendirilmesi için uzman bir nöroradyolog tarafından gerçekleştirilen elle bölütleme sonuçları ile karşılaştırılarak benzerlik indekslerinin hesaplanması yöntemi tercih edildiği görülmüştür [1, 4-7, 9, 10, 12-20, 22, 23, 25-28, 32]. Her ne kadar elle bölütleme altın standart olarak kabul edilse de görevin bahsedilen zorluklarından dolayı iki farklı uzmanın yaptığı elle bölütleme sonuçları bile birbirleri ile %100 uyum göstermemektedir [9, 10, vs.]. Ayrıca elle bölütleme işlemi bir nöroradyoloğun saatlerce emek ve dikkat vermesi gereken oldukça zahmetli ve zaman alan bir işlemdir. Sadece değerlendirme için bile olsa elle bölütlenmiş görüntü elde etmek oldukça zordur. Bu sebeple bazı çalışmalarda altın standart kabul edilen elle bölütleme ile karşılaştırma yöntemi yerine çeşitli görsel değerlendirme ölçütleri kullanıldığı görülmüştür [8, 11, 21, 29, 30, 33].

Bu tez çalışması kapsamında tamamen özgün klinik veri kullanılmıştır ve incelenen görüntüler için elle bölütleme sonuçları bulunmamaktadır. Bu sebeple görüntülerde WMH olan alanlar Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji biriminden deneyimli ve uzman bir nörolog ile manuel olarak etiketlenmiştir. Benzerlik, doğruluk, hassaslık ve özgüllük değerlerinin değerlendirilmesi bu manuel işaretlenmiş alanlar ile karşılaştırılarak gerçekleştirilmiştir.

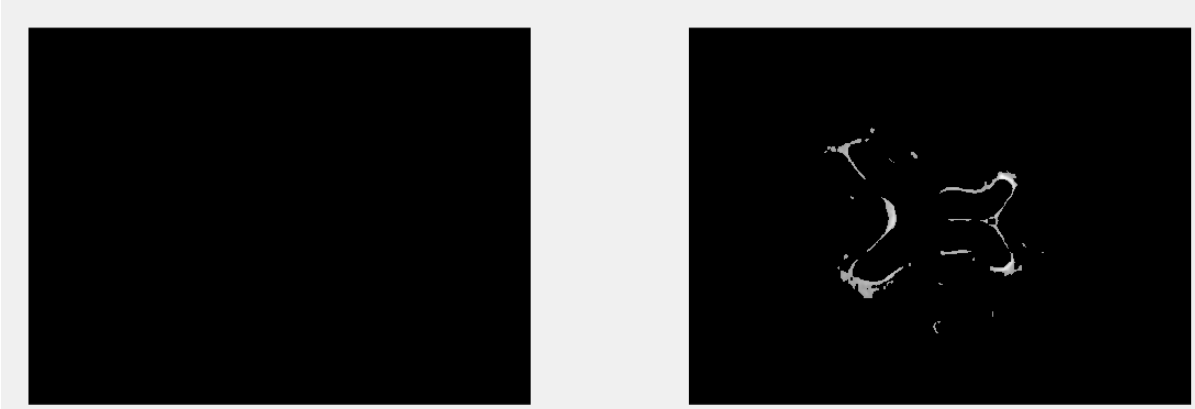
Öncelikle doğru bulunmuş WMH alanlar (doğru pozitif, ing: *true pozitive*, TP); bulunması gereken ama tespit edilememiş, kaçırılmış WMH alanlar (yanlış negatif, ing: *false negative*, FN); WMH alan olarak tespit edilmiş ama aslında WMH olmayan alanlar (yanlış pozitif, ing: *false positive*, FP) ve geriye kalan, WMH olmadığı doğru şekilde tespit edilmiş alanların (doğru negatif, ing: *true negative*, TN) belirlenmesi hedeflenmiştir. Elimizde manuel

bölütleme sonuçları olmadığından bu alanların belirlenmesi için Matlab *App Designer* ile bir kullanıcı ara yüzü geliştirilmiştir. Bu ara yüz kullanılarak Uzman Nörolog Hekim tarafından bahsedilen bölgeler tespit edilmiştir. Şekil 3.15'de sonuçların değerlendirilmesi için tasarlanan ara yüz görseli sunulmuştur.



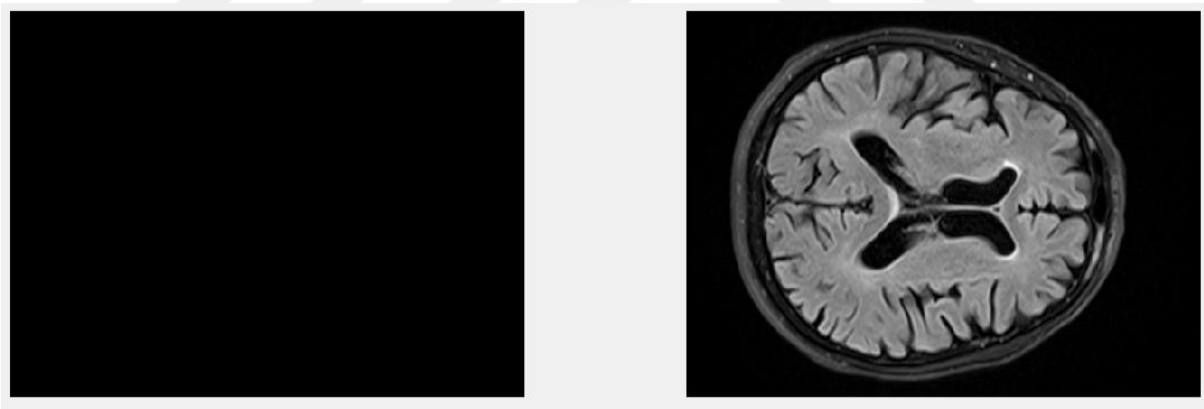
Şekil 3.15: Sonuçların değerlendirilmesi için Matlab App Designer ile tasarlanan ara yüz görseli.

Şekil 3.15'te de görüldüğü gibi ekranın sol tarafında orijinal görüntü, sağ tarafında ise program tarafından tespit edilen WMH alanlar yer almaktadır. Uzman hekim tarafından kontrol edilen görüntülerde eğer WMH olmadığı halde WMH olarak tespit edilmiş alan (FP) varsa "*Hatalı Alan İşaretle/ OverEstimate*" butonuna tıklanır ve Şekil 3.16'da yer alan ekran açılır. Bu ekranın sol tarafındaki alanda yanlış alanlar fare ile manuel olarak işaretlenir ve kaydedilir. Gerektiğinde işlem FP alanların hepsi işaretlenene kadar tekrarlanır.



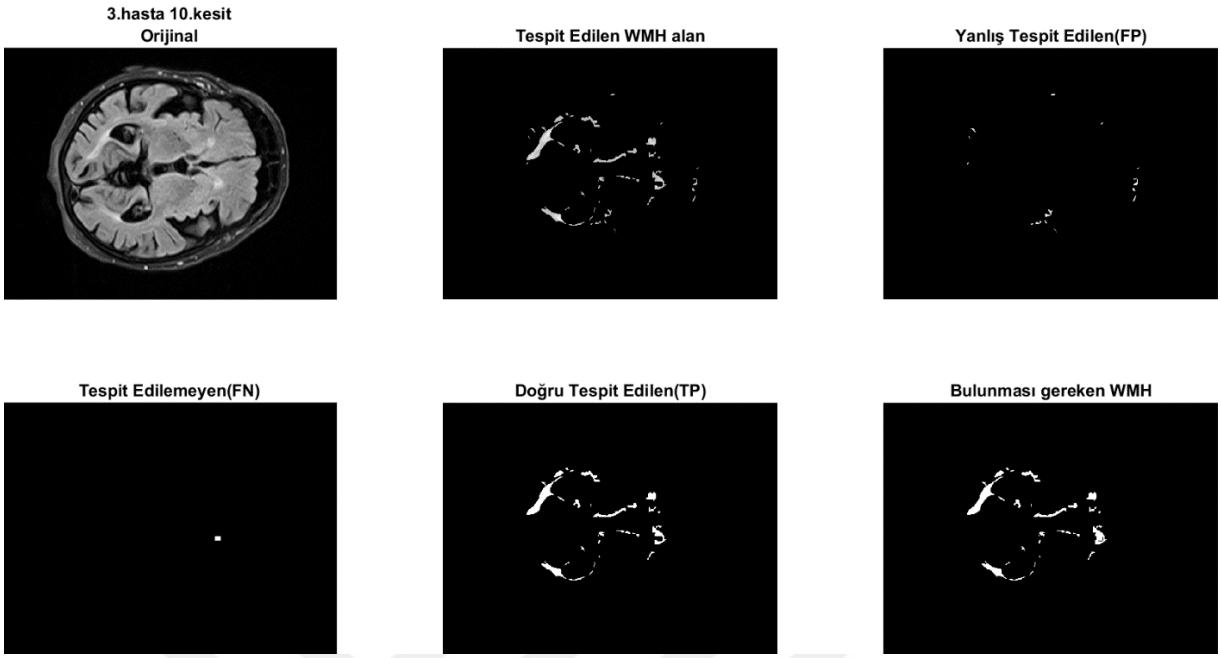
Şekil 3.16: "Hatalı Alan İşaretle/ OverEstimate" butonuna tıklandığında açılan ve üzerinde işaretleme yapılan ekranın görseli

Uzman hekim tarafından kontrol edilen görüntülerde WMH olduğu halde tespit edilememiş alan (FN) varsa "*Hatalı Alan İşaretle/ UnderEstimate*" butonuna tıklanır ve Şekil 3.17'de yer alan ekran açılır. Bu ekranın sol tarafındaki alanda tespit edilemeyen WMH alanlar manuel olarak işaretlenir ve kaydedilir. Gerektiğinde işlem FN alanların hepsi işaretlenene kadar tekrarlanır.



Şekil 3.17: "Hatalı Alan İşaretle/ UnderEstimate" butonuna tıklandığında açılan ve üzerinde işaretleme yapılan ekranın görseli

Bu işlemlerin ardından FN ve FP alanlar belirlenmiş olur. TP alanlar ise program tarafından WMH olarak tahmin edilen alanlardan uzman nöroloğun belirlediği FP alanların çıkarılması ile elde edilmiştir. Görüntüde TP, FN ve FP alanların dışında kalan alanlar TN olarak belirlenmiştir. Belirlenen alanlarla ilgili örnek görsel şekil 3.18'da sunulmuştur.



Şekil 3.18: Manuel olarak belirlenmiş TP, FP, FN alanlar ile ilgili örnek görsel

TP, TN, FP ve FN alanların belirlenmesinin ardından görsel olarak daha anlaşılır bir veri elde etmek adına görüntüler renklendirilmiştir. Sonuçların renklendirilmesi ile ilgili örnek görsel Şekil 3.19 ve 3.20'de sunulmuştur.

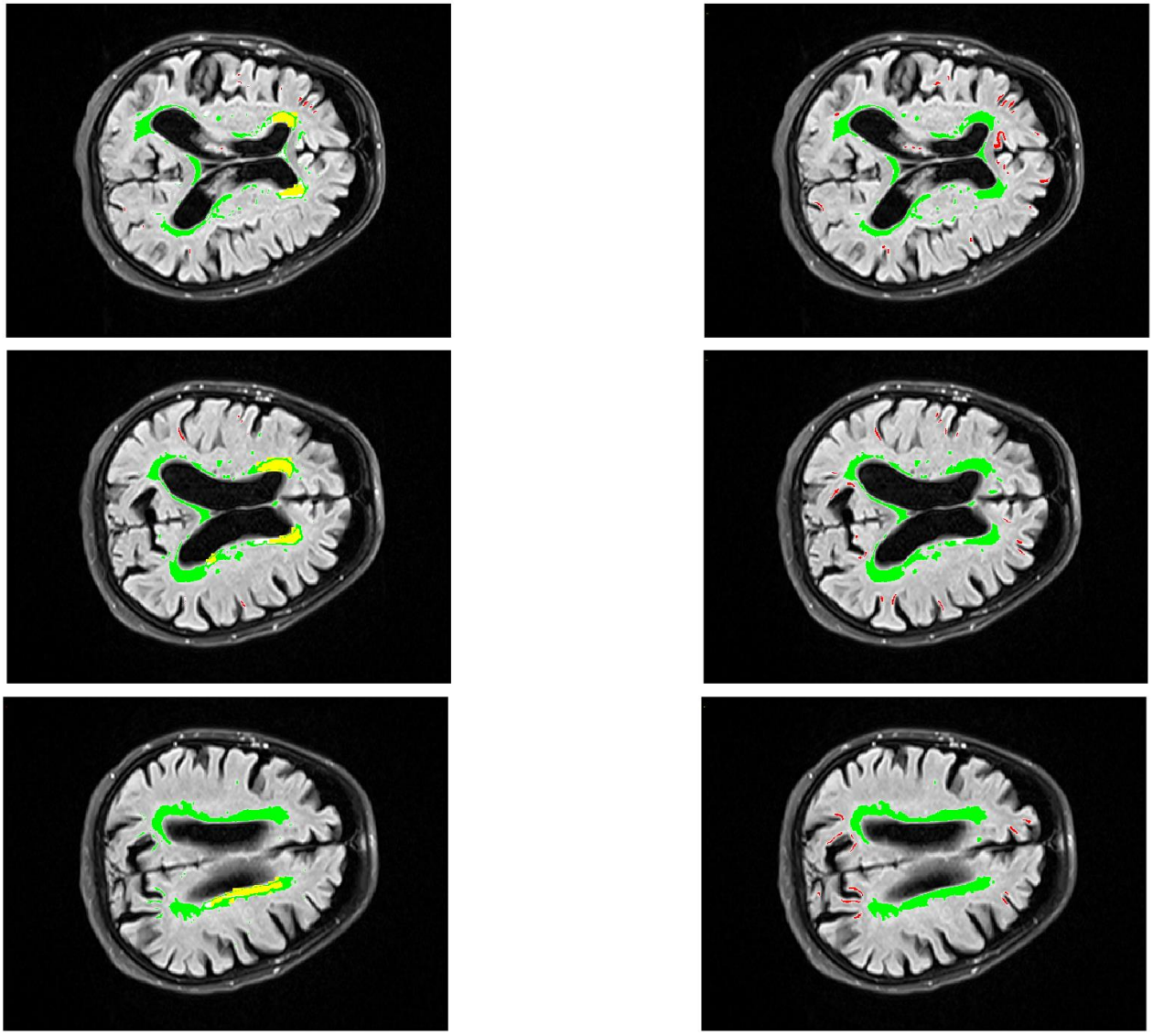
TP, TN, FP ve FN alanların belirlenmesinin ardından Dice Benzerlik indeksi (ing: *Dice Similarity Index*, SI), hassaslık (ing: *sensitivity*), özgüllük (ing: *specificity*), doğruluk (ing: *accuracy*, ACC) değerleri literatürdeki benzer çalışmalarda da örnekleri görülebileceği gibi [17, 25, 33] aşağıda sunulduğu şekilde hesaplanmıştır.

$$Benzerlik\ (SI) = \frac{2TP}{2TP+FP+FN} \tag{3.4}$$

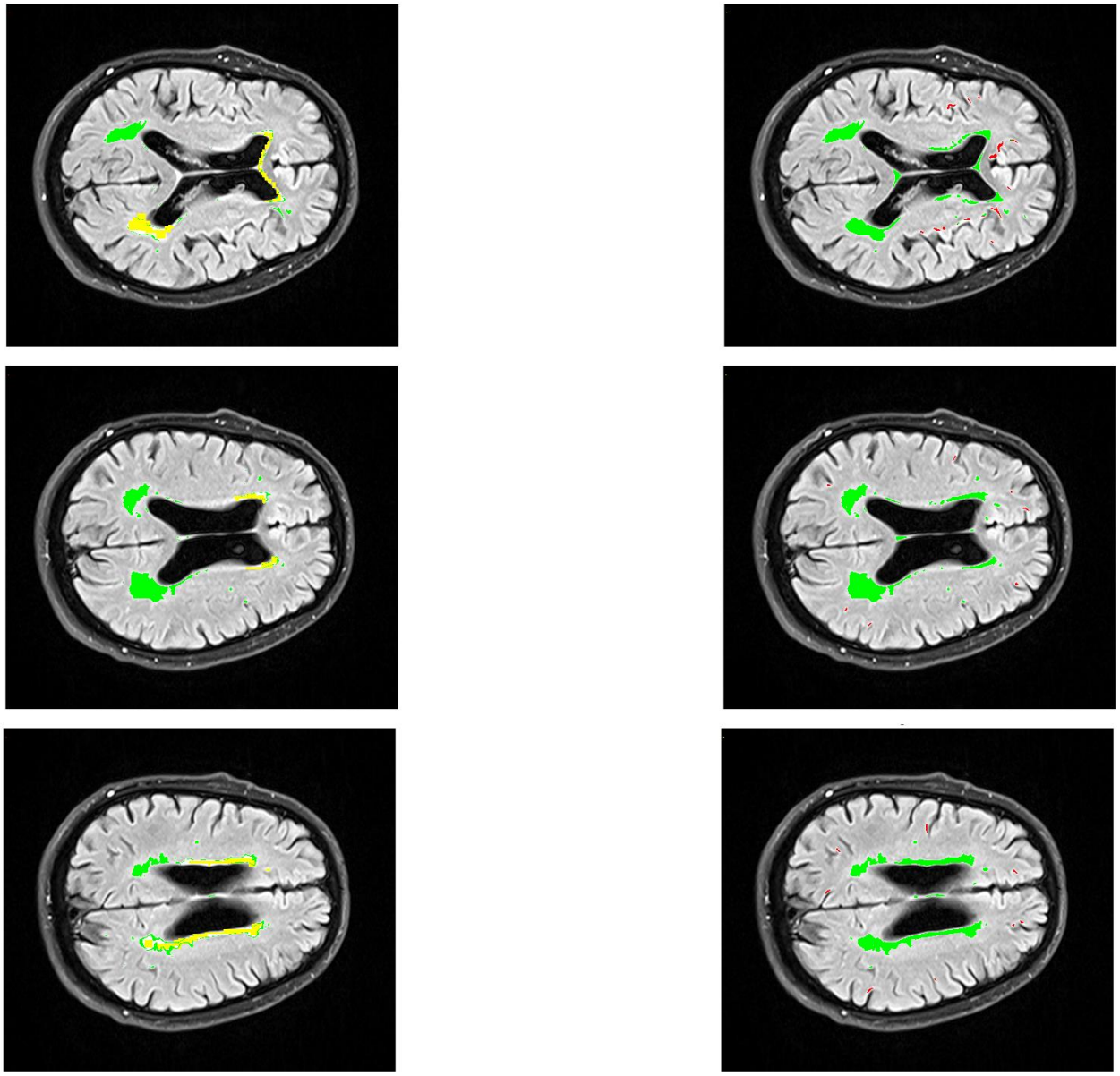
$$Hassaslık = \frac{TP}{TP+FN} \tag{3.5}$$

$$Özgüllük = 1 - \frac{FP}{FP+TN} \tag{3.6}$$

$$Doğruluk = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN} \tag{3.7}$$



Şekil 3.19: Maske-1 (solda) ve Maske-2 sonucu tahmin edilen WMH alanlar için TP, TN, FN alanların renklendirilmiş hali. Yeşil: TP, Sarı: TN, Kırmızı: FP. Resimler incelendiğinde Maske-2'de FP alanlar artmış olmasına rağmen FN alanlarda ciddi azalma olduğu gözlenebilir.



Şekil 3.20: Maske-1 (solda) ve Maske-2 sonucu tahmin edilen WMH alanlar için TP, TN, FN alanların renklendirilmiş hali. Yeşil: TP, Sarı: TN, Kırmızı: FP. Resimler incelendiğinde Maske-2'de FP alanlar artmış olmasına rağmen FN alanlarda ciddi azalma olduğu gözlenebilir.

4. BULGULAR

Bölüm 3.2.5'te belirtildiği şekilde hesaplanan hacim değerleri tablo 4.1'de sunulmuştur.

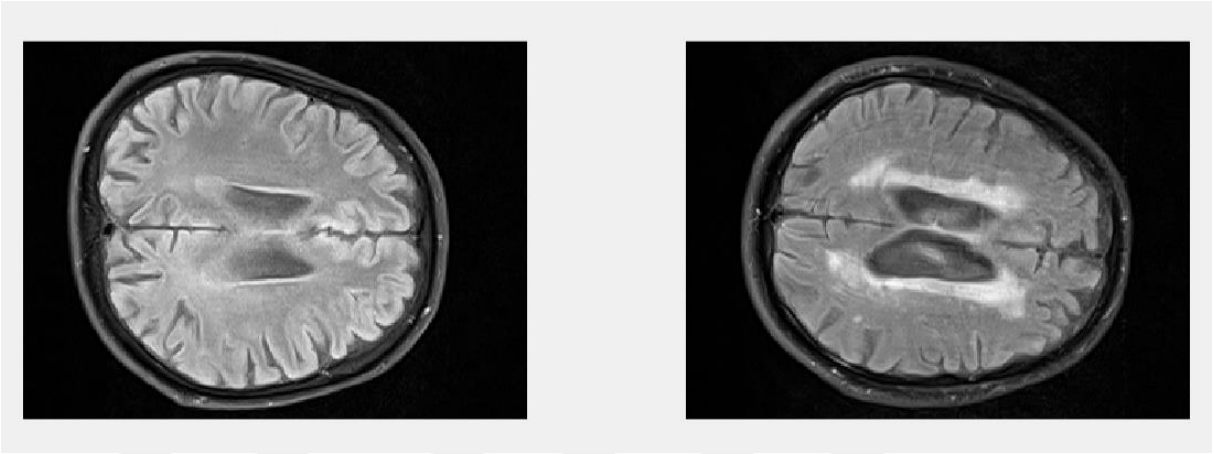
Tablo 4.1: Hesaplanan hacim değerleri

	MMSE skoru	SPM Bölütleme Sonucu Hesaplanan Beyaz Cevher Hacmi (ml)	Maske-1 Sonucu Hesaplanan WMH hacmi (ml)	Maske-2 Sonucu Hesaplanan WMH hacmi (ml)	Uzman Değerlendirmesi Sonucu Olması Gerektiği Hesaplanan WMH hacmi (ml)
alz01	18/30	347,72	0,86	2,58	0,42
alz02		411,24	21,11	22,99	17,87
alz03	8/30	245,54	22,74	26,88	21,14
alz04	22/30	272,80	1,65	3,54	2,18
alz05	21/30	351,87	7,06	12,07	5,27
alz06	16/30	132,42	59,03	57,18	59,74
alz07		410,80	18,81	17,99	18,04
alz08		359,48	2,97	5,31	1,50
alz09		53,01	38,88	38,26	38,68
alz10		289,88	0,49	2,98	3,65
alz11		418,21	7,22	8,96	7,23
alz12	14/30	386,99	5,31	5,22	4,52
alz13	10/30	529,22	15,78	16,67	14,63
alz14		231,10	0,96	3,08	4,42
alz15	21/30	39,03	29,62	27,46	28,13
vad01		80,75	43,49	41,48	40,27
vad02		262,79	7,16	13,38	13,37
vad03	25/30	126,82	34,19	33,85	33,26
vad04		46,21	30,12	29,43	29,97

Bu değerler incelendiğinde AH teşhisi alan hastalarda WMH hacminin (lezyon yükü, ing: *Lesion Load*, LL) ortalama 15,16±16,59ml, beyaz cevher hacminin ortalama 298,62±139,63ml olduğu hesaplanmıştır.

AH'ları için beyaz cevher hacmi hesaplamalarında standart sapma değerinin bu kadar yüksek olmasına SPM'in WMH alanların olduğu durumlarda WM bölütlemesinde bazı hatalar yapmış olmasının ve WMH alanların varlığının hastadan hastaya farklılık göstermesinin sebep olmuş olabileceği değerlendirilmektedir. WMH lezyon yükleri için standart sapmanın

yüksek olması ise hastalarda lezyon karakteristikleri çok farklı olduğu için beklenen bir durumdur. Veri setimizde bulunan AH'larında WMH lezyon yüklerinin ne kadar farklı olduğu ile ilgili örnek bir görüntü Şekil 4.1'de sunulmuştur.



Şekil 4.1: Veri setimizde bulunan 2 farklı Alzheimer Hastasında WMH yüklerinin farklılığını gösteren görüntü örneği

VaD teşhisi alan hastalarda ise WMH hacmi ortalama 29,22±11,40ml ile AH için elde edilen ortalamanın iki katına yakındır. VaD hastaları için hesaplanan beyaz cevher hacminin ise ortalama 129,14±95,02ml ile AH grubuna göre oldukça düşük olduğu bulunmuştur. Bu durumun muhtemel sebebinin VaD hastalığının özelliği olarak bu hastalarda daha fazla beyaz cevher hiperintensitesinin gelişmiş olmasından kaynaklanabileceği değerlendirilmektedir.

WMH alanların tespiti konusunda kullanılan algoritmanın değerlendirilmesine geçecek olursak, Bölüm 3.3'te belirtilen yöntemlerle hesaplanan benzerlik, doğruluk, hassaslık, özgüllük değerleri Maske-1 için Tablo 4.2'de, Maske-2 için tablo 4.3'te sunulmuştur.

Bu alanda tarafımızca incelenmiş çalışmaların genelinde [19, 21-23, 25, 27, vb.] temel değerlendirme ölçütü olarak Dice benzerlik indeksi kullanıldığı için -doğruluk, hassaslık, özgüllük değerleri de hesaplanmış ve sunulmuş olmasına rağmen- çalışmanın başarısı benzerlik indeksine göre değerlendirilmiştir. Tablo 4.2 ve 4.3'te de görüldüğü üzere Maske-1'in uygulandığı durumda tüm hastalarda ortalama 0.76; Maske-2'nin uygulandığı durumda tüm hastalarda ortalama 0.80 benzerlik indeksine ulaşılmıştır. Ek-2'de yer alan tablodan da görülebileceği gibi benzerlik indeksi, literatürdeki çoğu çalışmada [19, 22, 23, 25, 26, 28] düşük lezyon yüküne sahip hastalarda daha düşük hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda hem Maske-1'in hem de Maske-2'nin uygulandığı durumda düşük lezyon yüküne sahip hastalarda

(LL<10mL) daha düşük (Maske-1 için ortalama 0.55, Maske-2 için ortalama 0.60) benzerlik indeksine ulaşılmıştır. Orta lezyon yüküne sahip hastalarda (10<LL<30mL) Maske-1 için benzerlik indeksi ortalama 0.87, Maske-2 için 0.93 olarak hesaplanırken; yüksek lezyon yüküne (LL>30mL) sahip hastalarda Maske-1 için ortalama 0.99; Maske-2 için ortalama 0.97 olarak hesaplanmıştır. Ortalama 0.70 benzerlik indeksinin uygun sayıldığı [19, 23, 77, 174] bir alanda bu değerlerin kabul edilebilir olduğu düşünülmektedir.

Tablo 4.2: Maske-1 için hesaplanmış benzerlik, hassaslık, özgüllük, doğruluk değerleri

Olması Gerektiği Hesaplanan LL	Maske-1 ile Hesaplanan LL (ml)	Maske-1 Benzerlik (Dice SI)	Maske-1 Hassaslık (Sensitivity)	Maske-1 Özgüllük (Specificity)	Maske-1 Doğruluk (ACC)	Ortalama Benzerlik
59,74	59,03	0,99	0,97	1	0,99965	
40,27	43,49	0,98	0,98	0,9998	0,99954	Yüksek
38,68	38,88	0,98	0,96	0,9999	0,99965	LL=0,99
33,26	34,19	0,99	0,99	0,9999	0,9998	
29,97	30,12	0,98	0,97	1	0,99979	
28,13	29,62	0,99	0,97	1	0,99979	
21,14	22,74	0,77	0,79	0,9988	0,99793	
18,04	18,81	0,97	0,96	1	0,99981	Orta LL=0,87
17,87	21,11	0,82	0,92	0,999	0,99876	
14,63	15,78	0,89	0,94	0,9995	0,99935	
13,37	7,16	0,68	0,53	0,9999	0,99873	
7,23	7,22	0,73	0,64	0,9998	0,99901	
5,27	7,06	0,66	0,81	0,9994	0,99918	
4,52	5,31	0,90	0,92	0,9999	0,99977	
4,42	0,96	0,20	0,11	1	0,9985	Düşük LL=0,55
3,65	0,49	0,18	0,10	1	0,99889	
2,18	1,65	0,66	0,56	0,9999	0,9997	
1,50	2,97	0,37	0,48	0,9997	0,9996	
0,42	0,86	0,71	1,00	0,9999	0,9999	
	Ort	**0,76**	0,77	0,9998	0,99933	

Tablo 4.3: Maske-2 için hesaplanmış benzerlik, hassaslık, özgüllük, doğruluk değerleri

Olması Gerektiği Hesaplanan LL	Maske-2 ile Hesaplanan LL (ml)	Maske-2 Benzerlik (Dice SI)	Maske-2 Hassaslık (Sensitivity)	Maske-2 Özgüllük (Specificity)	Maske-2 Doğruluk (ACC)	Ortalama Benzerlik
59,74	57,18	0,98	0,954401	0,999966	0,999413	
40,27	41,48	0,98	0,994548	0,999636	0,999585	Yüksek
38,68	38,26	0,97	0,960402	0,999794	0,999511	LL=0,97
33,26	33,85	0,98	0,987742	0,999796	0,999714	
29,97	29,43	0,99	0,980387	0,99999	0,999871	
28,13	27,46	0,98	0,968317	0,999943	0,999719	
21,14	26,88	0,87	0,98754	0,998776	0,998728	
18,04	17,99	0,98	0,983213	0,99995	0,999892	Orta LL=0,93
17,87	22,99	0,85	0,974653	0,998964	0,998883	
14,63	16,67	0,87	0,925976	0,999397	0,999191	
13,37	13,38	0,95	0,952392	0,999873	0,999749	
7,23	8,96	0,84	0,936809	0,999525	0,999427	
5,27	12,07	0,57	0,93914	0,998551	0,998488	
4,52	5,22	0,89	0,956403	0,999806	0,999763	
4,42	3,08	0,78	0,662355	0,99997	0,999667	Düşük
3,65	2,98	0,44	0,401558	0,999592	0,999003	LL=0,60
2,18	3,54	0,61	0,796388	0,999608	0,999512	
1,5	5,31	0,38	0,853968	0,999463	0,999434	
0,42	2,58	0,28	1	0,999455	0,999455	
	Ort	**0,80**	0,906115	0,999582	0,999421	

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez çalışması kapsamında, demans hastalarının beyin MR görüntülerinde beyaz cevher hacmindeki değişimin incelenmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji birimine başvurup Vasküler Demans veya Alzheimer Hastalığı tanısı almış 19 adet hastaya ait veri seti incelenerek çalışma gerçekleştirilmiştir.

Beyaz cevher hacmindeki değişimin analiz edilmesi için öncelikle beyaz cevherde yer alan hiperintens alanların otomatik ve danışmansız olarak tespit edilmesi ve bölütlenmesi hedeflenmiştir. Bu tez çalışması kapsamında gerçekleştirilmesi gereken en zorlayıcı ve zaman alıcı adım bu olmuştur. Önceki bölümlerde de bahsedildiği gibi beyindeki beyaz cevher hiperintens alanlar sağlıklı gri cevher intensite özelliklerine benzerlik gösteren, belli bir paterne sahip olmayan, sınırları belirsiz, flu alanlardır. Bu durum, bu alanların otomatik olarak tespiti problemini oldukça zorlayıcı hale getirir ve gördüğümüz kadarıyla literatürde de henüz kesin bir çözüme kavuşmuş değildir.

Başlangıçta tez çalışması kapsamında gerçekleştirilecek tüm adımların Matlab üzerinden gerçekleştirilmesi planlanmış olsa da WMH alan belirlenmesinin zorluğu ve zamanın kısıtlılığı sebebiyle kafatası çıkarma ve beynin sağlıklı dokusunun bölütlenmesi aşamalarının gerçekleştirilmesi için FSL ve SPM12'den yararlanılmıştır.

Örneğin kafatası sıyırma işlemi için öncelikle Matlab üzerinde histogram ve eşikleme tabanlı bir algoritma oluşturulmuş fakat bu algoritma beynin orta dilimlerinde olumlu sonuçlar üretirken kemik vb. beyin dışı yapıların çok yoğun bulunduğu uç dilimlerde kullanılması mümkün olmamıştır. Daha sonra literatürde sıkça kullanılan BET yöntemi denendiğinde daha kabul edilebilir sonuçlar alındığı görülmüştür.

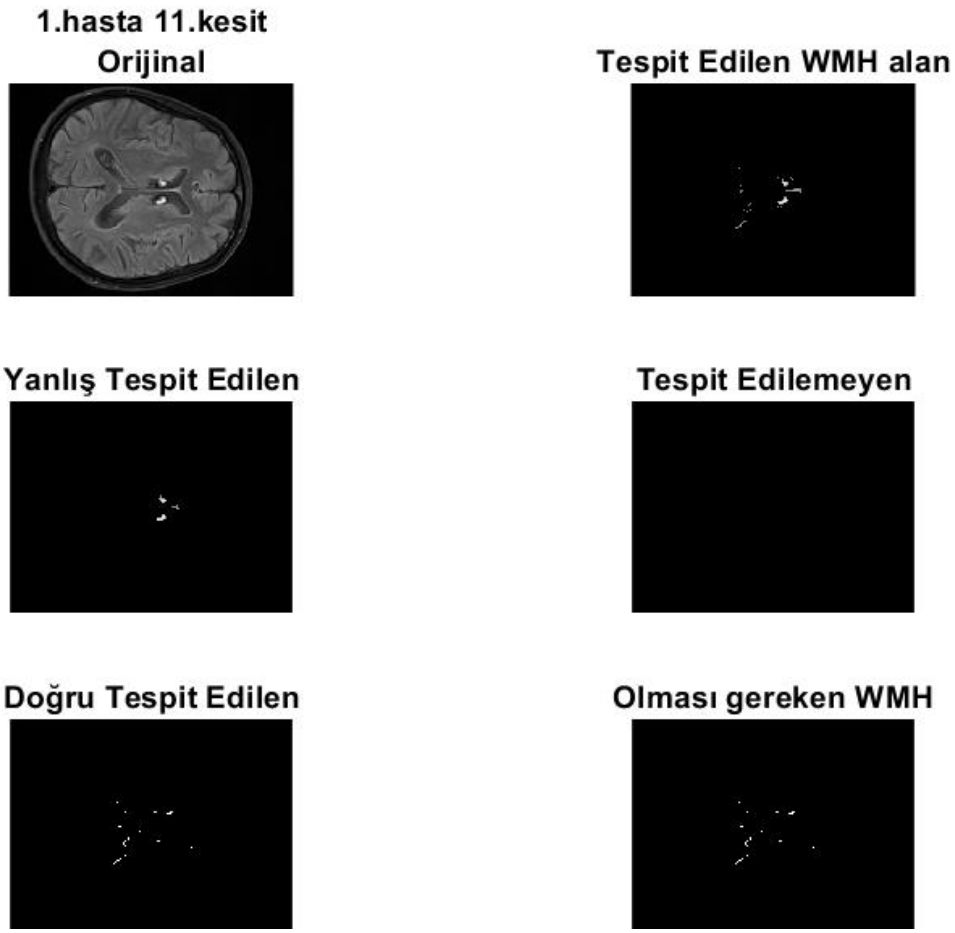
Başlangıçta *bias field* giderme işleminin ayrı bir adım olarak gerçekleştirilmesi ve literatürde sıkça kullanılan [13, 22, 23, 27] N3 algoritmasının geliştirilmiş versiyonu olan N4ITK [197] algoritmasının kullanılması denenmiştir. Erişime açık olan yöntemin kullanımı için Visual Studio ve MeVisLab programları kurulumu gerçekleştirilmiş fakat kullanım sonucu sağlıklı sonuçlar alınamamıştır. Bu durumun ardından beynin sağlıklı dokularının bölütlenmesi için

kullanılan SPM, bu bölütlemeyi gerçekleştirirken *bias field* giderme işlemi de yaptığı için *bias field* giderilmesi ekstra bir adım olarak eklenmemiştir.

Maske elde etmek konusunda gereken bölütleme işlemi için, öncelikle FAST segmentasyon aracı denenmiş ama bu araçta sekans seçeneği olarak sadece T1, T2 ve PD seçeneklerinin sunulmuş olduğu görülmüştür. FLAIR görüntüsü T2'den türetilmiş bir görüntü olduğu için T2 seçeneği ile bölütleme işlemi yapılmış fakat tatmin edici sonuçlar alınamamıştır.

Maskeleme adımına geçildiğinde ise, ayrıntıları Bölüm 3.2.2'de belirtilmiş olan çeşitli ihtimaller değerlendirilmiş, nihai olarak dış sınırları beyaz cevher olarak sınıflandırılan bölgenin ve o bölge içinde kalan alanın çalışma alanı olarak belirlenmesi seçeneği tercih edilmiştir. Bu amaçla SPM'in beyaz cevher olarak bölütlediği alana boyama işlemi uygulanmıştır. SPM'in beyaz cevher olarak sınıflandırdığı dokuların kapalı bir şekil oluşturmadığı kesitlerde boyama işlemi Bölüm 3.2.5'te bahsedilen ve Şekil 3.11 ve 3.12'de gösterilen sorunlara yol açtığı için bu kesitlerde boyama işlemi öncesi bulanıklaştırma işlemi uygulanmıştır. Bulanıklaştırma işleminin uygulanmadığı ve uygulandığı durumlardaki sonuçlar sırasıyla Maske-1 ve Maske-2 isimleri ile ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Fakat bulanıklaştırma işlemi FN'lerin azalmasını sağlamasına rağmen FP sayısında artışa sebep olmuştur. Bu durumun örnekleri Şekil 3.19 ve 3.20 incelendiğinde görülebilir. Yine de toplam sonuç benzerlik indekslerine göre değerlendirildiğinde Maske-2'nin Maske-1'e göre daha başarılı olduğu görülmektedir (Maske-1 SI=0.76, Maske-2 SI=0.80).

Uygulanan beyaz cevher maskesinin bir diğer eksikliği de maskelenecek alana ventriküllerin de dâhil edileceği kesitlerde ventrikül içinde kalan açık renkli alanların WMH alan olarak yanlış tespit edilmesidir. Bu durum özellikle Maske-2'de daha sık ortaya çıkmıştır. Bununla ilgili örnek görüntü Şekil 5.1'de sunulmuştur. Gelecek çalışmalarda bu yanlışlığın önüne geçebilmek adına bir işlem sonrası adım olarak, tahmin edilmiş WMH alanlara bir BOS maskesi uygulanabilir. Bu BOS maskesinin içinde kalan alanın sonuca dâhil edilmemesi ile Şekil 5.1'de gösterilen sorunun önüne geçilebileceği ve doğruluğun artırılabileceği düşünülmektedir.



Şekil 5.1: Yanlış Tespit Edilen başlığı altında BOS bölgesindeki hiperintensiteden kaynaklanan WMH olarak yanlış sınıflandırılmış alan gösterilmiştir.

Çalışmada dikkat çekici bir diğer durum ise beyaz cevher ve WMH hacimlerin hesaplanması sonucu elde edilen değerlerde standart sapma değerlerinin oldukça yüksek bulunmuş olmasıdır. WMH hacimlerinin grup içi ve gruplar arası değişkenlikler göstermesi lezyonun yapısı sebebiyle beklenen bir durum olmasına rağmen beyaz cevher alanlarının da hem grup içi hem de gruplar arası değişkenlik gösterdiği görülmüştür. Bu durumun olası sebeplerinden 4. Bölümde de bahsedilmiş olup beyin yapısının kişiden kişiye farklılık göstermesi, WMH alan varlığı sebebiyle SPM'in bazı görüntülerin bölütlemesinde hata yapmış olma ihtimali değerlendirilmiştir. Temel sebep olarak WMH alanların varlığının doğal olarak sağlıklı beyaz cevher dokusunun hacminde azalmaya sebep olması gösterilebilir.

Veri setimizde bulunan AH sayısının VaD sayısına göre oldukça yüksek olması ayrıca erkek hasta verilerinden alınmış görüntü sayısının kadın hastalara göre daha fazla olması çalışmanın diğer dezavantajları olarak değerlendirilebilir. Gelecekteki çalışmalarda bu gruplardan daha

dengeli hasta sayısı seçilmesinin ve çalışmaya bilişsel olarak normal sağlıklı yaşlı bireylere ait görüntüler eklenerek hesaplanacak hacim değerlerinin kıyaslanmasının daha faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Tablo 4.2'de WMH bölütleme işleminin benzerlik indeksinin yanında hassaslık, özgüllük ve doğruluk değerleri de sunulmuştur. Özgüllük ve doğruluk değerlerinin hesaplanışı 3.6 ve 3.7 numaralı eşitliklerde sunulmuştur. Bu eşitliklerden de görüleceği gibi bu iki değerin hesaplanmasında gerçekte WMH olmayan ve WMH olarak tespit edilmemiş değerler (TN) kullanılmaktadır. WMH alanların belirlenmesi işlemi bölüm 3'te detaylıca bahsedildiği gibi kesit kesit, piksel piksel gerçekleştirilen bir işlemdir. Veri setimizdeki görüntülerde 20-24 kesit, her bir kesitte 320x224 ila 614x416 arasında değişen piksel bulunmaktadır. Bu olağanüstü yüksek sayıdaki pikselin çok küçük bir kısmında WMH alan var olup piksellerin çok büyük bir bölümü gerçekte WMH olmayan ve WMH olarak sınıflandırılmamış dolayısıyla TN alanlardır. TN alanın çok fazla olması, FN ve FP alanların varlığına rağmen özgüllük ve doğruluk değerlerinin çok yüksek bulunmasına sebep olmuştur. Bu sebeple çalışmanın başarısının bu değerlere göre değil, benzerlik indeksine göre değerlendirilmesinin daha gerçekçi olacağı düşünülmüştür.

Sonuç olarak, çalışmanın tümü değerlendirildiğinde bu alanda yapılan pek çok çalışma gibi bu çalışmanın da oldukça zorlayıcı eksiklikleri mevcuttur ancak otomatik ve danışmansız bir yöntem olması ayrıca çok farklı parametrelere sahip tamamen özgün bir veri setinin kullanılmış olması sebebiyle literatüre katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Ayrıca ülkemizde bu alanda gerçekleştirilen nadir çalışmalardan biri olması da dikkate değerdir.

Demans hasta sayısının her geçen gün arttığı günümüz koşullarında bu hastalığın ilerleyişinin takibinde otomatik ve nicel yöntemlerin kullanılabilmesinin getireceği fayda inkâr edilemez. Bu durum her ne kadar zorlayıcı bir işlem olsa da WMH bölgelerin nicel olarak tespit edilmesi ve hacimsel analizini, üzerinde çalışılması gereken bir konu haline getirmektedir.

Gelecek çalışmalarda WMH alanlar bulunan görüntülerde beynin gri cevher, beyaz cevher ve BOS şeklinde bölütlenmesinin doğruluğunun artırılmasının, maske kalitesini ve doğal olarak WMH bölütleme sonucunun doğruluğunun artırılmasını sağlayabileceği düşünülmektedir. Gelecek dönemlerde, demans şüphesi görülen veya demans tanısı alan hastaların belirli aralıklarla çekilmiş MR görüntü analizlerine hastanın klinik tablosu, Mini Mental Durum

Testi vb. nöropsikiyatrik test sonuçlarının değerlendirilmesinin de eklenmesinin bu alandaki çalışmalara katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca WMH alanların ve beyaz cevher hacim değişiminin hastalığın seyri boyunca longitudinal olarak incelenmesi ile ilgili çalışmaların da faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Bu gibi WMH alanların yeri ve yükünün doğru tespiti çalışmalarına ve beyaz cevher hacim değişiklikleri incelemelerine; hipokampal atrofi, kortikal kalınlık, ventrikül hacimleri vb. parametrelerin incelenmesi de ilave edilerek demans türü ve derecesinin sınıflandırılması ile ilgili çalışmaların yürütülebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

[1]. Zijdenbos, A.P., Dawant, M.B., Margolin, R.A., Palmer, A.C., 1994, Morphometric Analysis of White Matter Lesions in MR Images: Method and Validation, *IEEE Transactions On Medical Imaging*, 13 (4), 716-724.

[2]. Mohamed, F.B., Vinitski, S., Gonzalez, C.F., Faro, S.H., Lublin, F.A., Knobler, R., Gutierrez, J.E., 2001, Increased Differentiation of Intracranial White Matter Lesions by Multispectral 3D-Tissue Segmentation: Preliminary Results, *Magnetic Resonance Imaging*, 19, 207–218.

[3]. Yu, S., Pham, D.L., Shen, D., Herskovits, E.H., Resnick, S.M., Davatzikos,, C., 2002, Automatic Segmentation of White Matter Lesions in T1-Weighted Brain MR Images, *IEEE Conference Paper*. 7-10 July 2002, Washington DC, USA.

[4]. Anbeek, P., Vincken, K.L., van Osch, M.J.P, Bisschops, R.C.H., van der Grond, J., 2004, Automatic Segmentation of Different-Sized White Matter Lesions by Voxel Probability Estimation, *Medical Image Analysis*, 8, 205–215.

[5]. Anbeek, P., Vincken, K.L., van Osch, M.J.P, Bisschops, R.C.H., van der Grond, J., 2004, Probabilistic Segmentation of White Matter Lesions in MR Imaging, *NeuroImage*, 21, 1037 – 1044.

[6]. Admiraal-Behloul, F., van den Heuvel, D.M.J., Olofsen, H., van Osch, M.J.P, van der Grond, J., van Buchem, M.A., Reiber J.H.C., 2005, Fully Automatic Segmentation of White Matter Hyperintensities in MR Images of The Elderly, *NeuroImage*, 28, 607 – 617.

[7]. Quddus, A., Fieguth, P., Basir, O., 2005, Adaboost and Support Vector Machines for White Matter Lesion Segmentation in MR Images, *Engineering in Medicine and Biology 27th* Annual Conference, 1-4 September 2005, Shanghai, China.

[8]. Wu, M., Rosano, C., Butters, M., Whyte, E., Nable, M., Crooks, R., Meltzer, C.C., Reynolds III, C.F., Aizenstein, H., 2006, A Fully Automated Method for Quantifying and Localizing White Matter Hyperintensities on MR Images, *Neuroimaging*, 148, 133–142.

[9]. Lao, Z., Shen, D., Jawad, A., Karacali, B., Liu, D., Melhem, E.R., Bryan, R.N., Davatzikos, C., 2006, Automated Segmentation of White Matter Lesions in 3D Brain MR Images, Using Multivariate Pattern Classification, *3rd IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: Nano to Macro*.

[10]. de Boer, R., van der Lijn, F., Vrooman, H.A., Vernooij, M.W., Ikram, M.A., Breteler, M.M.B., Niessen, W.J., 2007, Automatic Segmentation of Brain Tissue and White Matter Lesions in MRI, 4th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro.

[11]. Kruggel, F., Paul, J.S., Gertz, J.H., 2008, Texture-Based Segmentation of Diffuse Lesions of The Brain's White Matter, *NeuroImage*, 39, 987–996.

[12]. Keçeli, A.S., Can, A.B., 2009, Automatic Segmentation Of White Matter Lesions, *Signal Processing and Communications Applications Conference*, 9-11 April 2009 Antalya, Turkey.

[13]. Gibson, E., Gao, F., Black, S.E., Lobaugh, N.C., 2010, Automatic Segmentation of White Matter Hyperintensities in the Elderly Using FLAIR Images at 3T, *Journal Of Magnetic Resonance Imaging*, 31, 1311–1322.

[14]. Kawata, Y., Arimura, H., Yamashita, Y., Magome, T., Ohki, M., Toyofuku, F., Higashida, Y., Tsuchiya, K., 2010, Computer-Aided Evaluation Method of White Matter Hyperintensities Related to Subcortical Vascular Dementia Based on Magnetic Resonance Imaging, *Computerized Medical Imaging and Graphics* 34, 370–376.

[15]. Jeon, S., Yoon, U., Park, J.S., Seo, S.W., Kim, J.H., Kim, S.T., Kim, S.I., Na, D.L., Lee, J.M., 2011, Fully Automated Pipeline for Quantification and Localization of White Matter Hyperintensity in Brain Magnetic Resonance Image, *International Journal of Imaging Systems and Technology*, 21(2), 193 – 200.

[16]. Ong, K.H., Ramachandram, D., Mandava, R., Shuaib, I.L., 2012, Automatic White Matter Lesion Segmentation Using An Adaptive Outlier Detection Method, *Magnetic Resonance Imaging*, 30(6), 807-823

[17]. Khademi, A., Venetsanopoulos, A., Moody, A.R., 2012, Robust White Matter Lesion Segmentation in FLAIR MRI, *IEEE Transactions On Biomedical Engineering*, 59 (3).

[18]. Damangir, S., Manzouri, A., Oppedal, K., Carlsson, S., Firbank, M.J., Sonnesyn, H., Tysnes, O.B., O'Brien, J.T., Beyer, M.K. Westman, E., Aarsland, D., Wahlund, L.O., Spulber, G., 2012, Multispectral MRI Segmentation of Age Related White Matter Changes Using a Cascade of Support Vector Machines, *Journal of the Neurological Sciences*, 322, 211–216.

[19]. Simões, R., Mönninghoff, C., Dlugaj, M., Weimar, C., Wanke, I., van Cappellen van Walsum, A.M., Slump, C., 2013, Automatic Segmentation of Cerebral White Matter Hyperintensities Using Only 3D FLAIR Images, *Magnetic Resonance Imaging*, 31, 1182–1189.

[20]. Maldjian, J.A., Whitlow, C.T., Saha, B.N., Kota, G., Vandergriff, C., Davenport, E.M., Divers, J., Freedman, B.I., Bowden, D.W., 2011, Automated White Matter Total Lesion Volume Segmentation in Diabetes, *Am J Neuroradiol*, 34, 2265–70.

[21]. Iheme, L.O., Ünay, D., Başkaya, O., Şennaz, A., Kandemir, M., Yalçıner, Z.B., Tepe, M.S., Kahraman, T., Ünal, G., 2013, Demans Derecelendirmede Bilgisayar-temelli Nörogörüntüleme Bulgularının Uzman Değerlendirmeleri ile Uyumu, *Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)*, 24-26 April 2013, Haspolat, Turkey.

[22]. Roy, P.K., Bhuiyan, A., Janke, A., Desmond, P.M., Wong, T.Y., Storey, E., Abhayaratna, W.P., Ramamohanarao, K., 2014, Automated Segmentation of White Matter Lesions using Global Neighbourhood Given Contrast Feature-based Random Forest and Markov Random Field, *IEEE International Conference on Healthcare Informatics,* 15-17 Sept 2014, Verona, Italy.

[23]. Wang, R., Li, C., Wamg, J., Wei X., Li, Y., Hui, C., Zhu, Y., Zhang, S., 2014, Automatic Segmentation of White Matter Lesions on Magnetic Resonance Images of the Brain by Using An Outlier Detection Strategy, *Magnetic Resonance Imaging,* 32, 1321–1329.

[24]. Hah, T.T.T., Kim, J.Y., Choi, S.H., 2014, White Matter Hyperintensities Extraction Based T2-FLAIR MRI Using Non-Local Means Filter and Nearest Neighbor Algorithm, International Conference on IT Convergence and Security (ICITCS), 28-30 Oct 2014 Beijing, China.

[25]. Yoo, B., Lee, J.J., Han, J.W., Oh., S.Y.W., Lee, E.Y., MacFall, J.R., Payne, M.E., Kim, T.H., Kim, J.H, Kim, K.W., 2014, Application of Variable Threshold Intensity to Segmentation for White Matter Hyperintensities in Fluid Attenuated İnversion Recovery Magnetic Resonance Images, *Neuroradiology,* 56, 265–281.

[26]. Sudre, C.H., Cardoso, M.J., Bouvy, W.H, Biessels, G.J, Barnes, J., Ourselin, S., 2015, Bayesian Model Selection for Pathological Neuroimaging Data Applied to White Matter Lesion Segmentation, *IEEE Transactions On Medical Imaging,* 34, 10.

[27]. Zhan, T., Zhan, Y., Liu, Z., Xiao, L., Wei, Z., 2015, Automatic Method for White Matter Lesion Segmentation Based on T1-Fluid-Attenuated Inversion Recovery Images, *IET Computer Vision,* 9 (4), 447–455.

[28]. Manjón, J.V., Coupé, P., Raniga, P., Xia, Y., Fripp., J., Salvado, O., 2016, HIST: HyperIntensity Segmentation Tool, Patch-MI 2016: Patch-Based Techniques in Medical Imaging, Athens, Greece, 92-99.

[29]. Griffanti, L., Zamboni, G., Khan, A., Li, L., Bonifacio, G., Sundaresan, V., Schulz, U.G., Kuker, W., Battaglini, M., Rothwell P.M., Jenkinson, M., 2016, BIANCA (Brain Intensity AbNormality Classification Algorithm): A new tool for automated segmentation of white matter hyperintensities, *NeuroImage* 141, 191– 20.

[30]. Rachmadi, M.F., Valdes-Hernandez, M.C., Komura, T., 2017, Voxel-Based Irregularity Age Map (IAM) for Brain's White Matter Hyperintensities in MRI, International Conference on Advanced Computer Science and Information Systems (ICACSIS), 28-29 Oct 2017, Bali.

[31]. Chen, H.M., Wang, H.C., Chang, C.I., Chang, Y.C., Chai, J.W., Chen, C.C.C., Hung, C.L., 2017, A Supervised Hybrid Classifier for Brain Tissues and White Matter Lesions on Multispectral MRI, *14th International Symposium on Pervasive Systems, Algorithms and Networks, 11th International Conference on Frontier of Computer Science and Technology , Third International Symposium of Creative Computing, 21-23 June 2017 Exeter, UK.*

[32]. Park, B., Lee, M.J., Lee, S., Cha, J., Chung, C.S., Kim, S.T., Park, H., 2018, DEWS (DEep White matter hyperintensity Segmentation framework): A Fully Automated Pipeline for Detecting Small Deep White Matter Hyperintensities in Migraineurs, *NeuroImage: Clinical*, 18, 638–647.

[33]. Qin, C., Guerrero, R., Bowles, C., Chen, L., Dickie, D.A., Valdes-Hernandez, M.C., Wardlaw, J., Rueckert, D., 2018, A Large Margin Algorithm for Automated Segmentation of White Matter Hyperintensity, *Pattern Recognition*, 77, 150–159.

[34]. Özyurt, E., 2016, *Alzheimer Hastalığı ve Vasküler Demans Hastalarında Kapilleroskopik Bulguların Değerlendirilmesi,* Uzmanlık Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD.

[35]. Gürvit, İ.H., 2010, *Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer Dışı Demanslar,* http://www.itfnoroloji.org/demans/demans.htm, [Ziyaret tarihi:11.03.2019].

[36]. Cankurtaran, M., 2004, *Alzeihmer Tip ve Vasküler Tip Demansta Risk Faktörleri Araştırması*, Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD.

[37]. Matthews, B., Siemers, E.R., Mozley, P.D., 2003, Imaging Based Measures of Disease Progression in Clinical Trials of Alzeihmer Disease, *Am J Geriatr Psysch*, 11(2):146-159.

[38]. Sao, S.W., Lee, J.M., Im, K., Park, J.S., Kim, S.H., Kim, S.T., Ahn, h.J., Chin J., Cheonh, H.K., Weiner M.W., Na, D.L., 2012, Cortical Thinning Related To Periventricular and Deep White Matter Hyperintensities, Neurobiology of Aging, 33, 1156 –1167.

[39]. Fazekas, F., Chawluk, J.B., Alavi, A., Hurtig, H.I., Zimmerman, R.A., 1987, MR Signal Abnormalities at 1.5T in Alzheimer's Dementia and Normal Aging, *AJR Am J Roentgenol*, 149, 351–356.

[40]. Toker, İ., 2013, *Bulanık Kümeleme Algoritmaları Kullanılarak Beyin MR Görüntülerinden MS Lezyonlarının Ayrıştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

[41]. Karagöz, İ., Eroğul, O., 1998, *Tıbbi Görüntüleme Sistemleri*, Haberal Eğitim Vakfı, Ankara.

[42]. Düzgün, D., Or, M.E., 2009, Termal Kameraların Tıpta Veteriner Hekimlikte Kullanımı, *Tübav Bilim Dergisi*, 2 (4), 468-475.

[43]. MEGEP, 2011, *Manyetik Rezonans Cihazları*, Ankara, 3-23.

[44]. https://haberbilimteknoloji.com/2018/09/09/aselsandan-bir-ilk-saglikta-devrim-yapacak-hamle-milli-mr-cihazi/, [Ziyaret tarihi: 01.10.2019]

[45]. http://www.gazetevatan.com/aselsan-rontgen-ve-mr-cihazi-yapti--1198083-gundem/, [Ziyaret tarihi: 01.10.2019]

[46]. http://radteknikeri.blogspot.com/2013/12/1manyetik-rezonans-cihazlari.html, [Ziyaret tarihi: 01.10.2019]

[47]. Patil, M.M., Yardi A.R., 2013, ANN Based Dementia Diagnosis Using DCT for Brain MR Image Compression, *International Conference on Comuniccation and Signal Processing*, 3-5 April 2013, Melmaruvathur, India.

[48]. Akhila, J.A., Markose, J., Aneesh, R.P., 2017, Feature Extraction and Classification of Dementia with Neural Network, *International Conference on Intelligent Computing,Instrumentation and Control Technologies, IEEE,* 6-7 July 2017 Kannur, India.

[49]. Öziç, M.Ü., 2013, *MR Görüntülerinde Alzheimer Hastalığının Özniteliklerinin Belirlenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

[50]. Tuncel, E., 2004, *Radyolojiye Giriş ve Temel Kavramlar*, Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı.

[51]. Özdemir, H, İ. 2010, *Şizofrenide Beyinde Görülen Yapısal Değişikliklerin Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Voksel Tabanlı Morfometrik Analizi*, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı.

[52]. Öğretmenoğlu, Fıçıcı, C., 2016, *MR Görüntülerinde Baş Bölgesine Ait Anormal Yapıların Belirlenmesi ve Hacimlerinin Hesaplanması,* Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

[53]. Türk Dil Kurumu, http://sozluk.gov.tr/, [Ziyaret tarihi: 18.02.2019].

[54]. https://tezverianaliz.com/biyoistatistik-dershanesi, [Ziyaret tarihi: 18.02.2019].

[55]. Uzunoğlu, S.M., 2017, *MR Görüntülerinde Beynin Bölümlerinin Görüntü İşleme Yöntemleriyle Bölütlenmesi ve Hacminin Hesaplanması*, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

[56]. http://en.binasmedikal.com/mri-compatible-monitors/, [Ziyaret tarihi: 01.10.2019]

[57]. https://sepems.com/products/ventilators/o-two-carevent-mri-recertified/, [Ziyaret tarihi: 01.10.2019]

[58]. https://www.acikemaratasehir.com/, [Ziyaret tarihi: 01.10.2019]

[59]. Hornak, P.J., 1996-2019, *The Basics of MRI*, http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/, [Ziyaret tarihi:14.02.2019].

[60]. https://www.nobelprize.org/, [Ziyaret tarihi:14.02.2019].

[61]. Brown, W.A., Semelka, R.C., 2003, *MRI Basic Principles and Applications*, John Wiley & Sons, New Jersey.

[62]. Gülsoy, U.K., Oyar, O., 2003, *Tıbbi Görüntüleme Fiziği*, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 277-372.

[63]. https://isaphysics.wordpress.com/2013/12/20/magnetism-summary/, [Ziyaret tarihi: 01.10.2019]

[64]. https://www.bilgiustam.com/rezonans-nedir/, [Ziyaret tarihi:28/02/2019].

[65]. https://www.radiologycafe.com/radiology-trainees/frcr-physics-notes/introduction-to-mri, [Ziyaret tarihi: 01.10.2019]

[66]. Demirhan, A., 2012, *Beyin MR Görüntülerinin Dalgacık Dönüşümü ve Özörgütlemeli Harita Ağları Kullanılarak Bölütlenmesi*, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Bilişim Enstitüsü Elektronik Bilgisayar Eğitimi.

[67]. Robb, R. A., 2000, *Biomedical Imaging, Visualization and Analysis*, Wiley-Liss, Inc., U.S.A., 34-42.

[68]. Edelman, R. R., Warach, S., 1993, Magnetic Resonance Imaging, *The New England Journal of Medicine*, 328, 708-716.

[69]. Rangayyan, R. M., 2005, *Biomedical Image Analysis*, CRC Press, U.S.A., 47-53, 583-638.

[70]. Scott, W., 2009, *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine*, Lippincott Williams and Wilkins yayınevi, Philadephia.

[71]. Bitar, R., Leung, G., Perng, R., Tadros, S., Moody, A. R., Sarrazin, J., McGregor, C., Christakis, M., Symons, S., Nelson, A., Roberts, T. P., 2006, MR Pulse Sequences: What Every Radiologist Wants to Know but Is Afraid to Ask, *RadioGraphics*, 26(2), 513-537.

[72]. Okyay, S., Adar, N., Özkan, K., Şanlısoy, S., Adapınar, B.D.Ö., Adapınar, B., 2016, Bazı Demans Tiplerinin Öznitelik Seçimine Bağlı Yapay Sinir Ağları ile Sınıflandırılması, *IEEE*.

[73]. Herek, D., Karabulut, N., 2010, Manyetik Rezonans Görüntüleme, *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni,* 1(3), 214–222.

[74]. Hesselink, J. R., 2019, Basic Principles of MR Imaging http://spinwarp.ucsd.edu/neuroweb/Text/br-100.htm, [Ziyaret tarihi:06.03.2019].

[75]. Roy S., Carass A., Shiee N., Pham D.L., Prince J.L., 2010, MR Contrast Synthesis for Lesion Segmentation, *7th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, ISBI 2010 – Proceedings.*

[76]. Malloy, P., Correia, S., Stebbins, G., Laidlaw, D. H., 2007, *Neuroimaging of White Matter in Aging and Dementia*, *Clin. Neuropsych*., 21, 73– 109.

[77]. García-Lorenzo, D., Francis, S., Narayanan, S., Arnold, D.L., Collins, D.L., 2013, Review of Automatic Segmentation Methods of Multiple Sclerosis White Matter Lesions on Conventional Magnetic Resonance Imaging, *Medical Image Analysis*, 17, 1–18.

[78]. Lavdaset, E., 2013, T2 FLAIR Artifacts at 3T Brain Magnetic Resonance Imaging, *Clinical Image.*

[79]. Mortazavi, D., Kouzani, A. Z., Soltanian-Zaheh, H., 2012, Segmentation of Multiple Sclerosis Lesions in MR Images: A Review, *Diagnostic Neuroradiol*, 54, 299–320.

[80]. Konez, O., *Manyetik Rezonans Görüntüleme: Temel Bilgiler*, http://www.konez.com/, [Ziyaret tarihi: 08.03.2019].

[81]. Alkabawi, E.M., Hilal, A.R., Basir, O.A., 2017, Computer-Aided Classification of Multi-Types of Dementia via Convolutional Neural Networks, *IEEE Instrumentation and Measurement Society.*

[82]. Baydemir, R., 2012, *Alzheimer ve Vasküler Demansta Lipid Profili ve Yağda Eriyen Vitaminler*, Tıpta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı.

[83]. Eker, E., 2005, Alzheimer Hastalığı ve Diğer Demanslar, *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 1(29), 3-16.

[84]. Thies, W., Bleiler, L., 2012, 2012 Alzheimer's disease facts and figures, *Alzheimer's & Dementia*, 8(2), 1-67.

[85]. Hubbard-Green, T., 2007, Genetics of Dementia, https://www.alzheimers.org.uk/site/scripts/documents_info.php?doc umentID=168, [Ziyaret tarihi: 12.03.2019].

[86]. Munoz, G., Feldman, H., 2000, Causes of Alzheimer's Disease, *Canadian Medical Association or Its Licensors*, 162, 65-72.

[87]. Tellioğlu, S.B., 2011, *Alzheimer Hastalığı, Hafif Kogntitif Bozukluk ve Vasküler Demans Seyrinin Klinik ve Nöropsikolojik Açıdan İncelenmesi*, Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı.

[88]. İlkin, İ., 2001, Demans ve Komorbid Durumlar, *Psikiyatr. Dünyası,* 5, 49–54.

[89]. Alzheimer, A., 1906, *Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Vortrag in der Versammlung Südwestdeutscher Irrenärzte in Tübingen am 3.*, Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin, 64, 146-148.

[90]. Kraepelin, E., 1896, *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte,* Leipzig.

[91]. Blessed, G., Tomlinson M.E., Roth, M., 1968, The Association Between Quantitative Measures of Dementia and of Senile Change in the Cerebral Grey Matter of Elderly Subjects, *Br J Psychiatry*, 114(512), 797-811.

[92]. Yalçın, A., 2008, *Yaşlılarda Demans Tipleri ile Nabız Dalga Hızı Arasındaki İlişki*, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi iç Hastalıkları ABD.

[93]. Brosch, J.R., Brandy R.M., 2014, Journal Club: Comparison of Symptomatic and Asymptomatic Persons with Alzheimer Disease, Neuropathology. *Neurology* 82,9 76-78.

[94]. http://terstranskriptaz.blogspot.com/2013/07/alzheimers-disease.html, [Ziyaret tarihi: 01.10.2019]

[95]. Mueller, S.G., Schuff, N., Raptentsetsang, S., Elman, J., Weiner, M.W., 2008, Selective Effect of Apo E4 on CA3 and Dentate in Normal Aging and Alzheimer's Disease Using High Resolution MRI at 4T, *Neuroimage*, 42(1): 42–8.

[96]. Relkin, N.R., 1997, The Clinical Utility of Apolipoprotein E Genotyping in Neurological Practice, In Dementia Update, American Academy of Neurology 49th Annual Meeting. Boston, *American Academy of Neurology Press*, 63-75.

[97]. Kawas, C.H., 1997, Epidemiology of Alzheimer's Disease in: Dementia Update, American Academy of Neurology 49th Annual Meeting, Boston, *American Academy of Neurology Pres*, 23-38.

[98]. Van Duijn, C.M., Stijnen, T., Hofman, A., 1991, Risk Factors for Alzheimer's Disease: Overview of the EURODEM Collaborativere-Analysis of Case-Control Studies. *International Journal of Epidemiology* 20, 4-12.

[99]. Amaducci, L., Falcini, M., Lippi, A., 1992, Descriptive Epidemiology and Risk Factors for Alzheimer's Disease, *Acta Neurol Scand*, 139.

[100]. Lai, F., Williams, R.S., 1989, A Prospective Study of Alzlıeimer Disease in Down Syndrome, *Arch Neurol*, 46, 849-853.

[101]. Karaman, Y., 2002, *Aleihmer Hastalığı ve Diğer Demanslar*, Lebib Yalkın Matbaası, Ankara, 2002.

[102]. Souder, E., Beck, C., 2004, Overview of Alzeihmer's Disease, *Nurs Clin North Am*, 39(3):545-559.

[103]. Terry, R.D., Katzman, R., Bick, K.L., Sisodia, S.S., 2001, *Alzeihmer Hastalığı*, Yelkovan Yayıncılık, İstanbul.

[104]. Kalaria, R.N., Ogeng, J.A., Sayı, J.G., 1997, Evaluation of Risk Factors for Alzeihmer's Disease in Elderly East Afrocans, Brain Res Bulletin, 44(5):573-577.

[105]. Chan, K.K., Chiu, K.C., Chu, L.W., 2010, Association Between Alcohol Consumption and Cognitive Impairment in Southern Chinese Older Adults, Int J Geriatr Psychiatry, 25, 1272-9.

[106]. Alzheimer's Association, 2019 Alzheimer's Disease Facts and Figures, 2019, *Alzheimer's & Dementia*, 15(3), 321-87.

[107]. Park, H.L., O'Connell, J.E., Thomson, R.G., 2004, A Systematic Review of Cognitive Decline in the General Elderly Population. *Int J Geriatr Psychatry*, 18(12):1121-1134.

[108]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=alzeihmer, [Ziyaret tarihi: 19.09.2019].

[109]. Báez P.G., Viadero, C.F., del Pino, M.A.P., Procházka, A., Araujo, C.P. S., 2010, HUMANN-Based Systems for Differential Diagnosis of Dementia Using Neuropsychological Tests, IEEE 14th International Conference on Intelligent Engineering Systems, 5-7 May 2010, Las Palmas, Spain.

[110]. Barnes, J., Carmichael, O.T., Leunga, K.K., Schwarz, C., Ridgwayc, G.R., Bartlettd, J.W., Malonea, I.B., Schott, J.M., Rossor, M.N., Biessels, G.J., DeCarli, C., Fox, N.C., 2012, Vascular and Alzheimer's Disease Markers Independently Predict Brain Atrophy Rate in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Controls, *Neurobiology of Aging*, 34(8), 1996-2002.

[111]. Brayne, C., Richardson, K., Matthews, F.E., Fleming, J., Hunter, S., Xuereb, J.H., Paykel, E., Mukaetova-Ladinska, E.B., Huppert, F.A., O'Sullivan, A., Dening, T., 2009, Neuropathological Correlates of Dementia in Over-80-Year-Old Brain Donors from The Population-Based Cambridge City Over-75s Cohort (CC75C) Study, *J. Alzheimers Dis*. 18, 645-658.

[112]. Jellinger, K.A., 2006, Clinicopathological Analysis of Dementia Disorders in the Elderlyean Update, J. Alzheimers Dis, 9, 61-70.

[113]. Diciotti, S., Ciulli, S., Ginestroni, A., Salvadori, E., Poggesi, A., Pantoni, L., Inzitari, D., Mascalchi, M., Toschi, N., 2015, Multimodal MRI Classification in Vascular Mild Cognitive Impairment, Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 4278-81.

[114]. Adams, C., 1997, Alzheimer's Disease Research: A Game of Connect the Dots, *Gerontology* 43, 8-19.

[115]. Silvestrelli, G., Lanari, A., Parnetti, L., Tomassoni, D., Amenta, F., 2006, Treatment of Alzheimer's Disease: From Pharmacology to A Better Understanding of Disease Pathophsiology. *Mechanisms of Aging and Devolopment*, 127(2), 148-157.

[116]. Braak, H., Braak, E., 1994, Pathology of Alzheimer's Disease. Calne DB (Ed), *Neurodegenerative Diseases*, Philadelphia, 585-613.

[117]. Golomb, J., Kluger, A., Garrard, P., 2001, Clinician's Manual Onmild Cognitive Impairment, *Science Press Ltd.*

[118]. Hachinski, V., 1992, Preventable Senility: A Call for Action Against The Vascular Dementias, Lancet, 340, 645-648.

[119]. http://www.wikizero.biz, [Ziyaret tarihi:20.04.2019].

[120]. Varpetian, A., Gonthier, R., Chui, H., 2002, Natural History of Vascular Dementia, Dascular Cognitive Impairment, London Martin Dunitz 541–55.

[121]. Braak, H., Braak, E., 1991, Neuropathological Staging of Alzheimer-Related Changes, *Acta Neuropathol,* 82, 239–259.

[122]. Cummings, J.L., 1993, Frontal-Subcortical Circuits and Human Behavior, *Arch Neurol*, 50, 873–880.

[123]. Tierney, M.C., Black, S.E., Szalai, J.P., Snow, W.G., Fisher, R.H., Nadon, G., Chui, H.C., 2001, Recognition Memory and Verbal Fluency Differentiate Probable Alzheimer Disease from Subcortical Ischemic Vascular Dementia, *Arch Neurol,* 58, 1654–1659.

[124]. Fein, G., Di Sclafani, V., Tanabe, J., Cardenas, V., Weiner, M.W., Jagust, W.J., Reed, B.R., Norman, D., Schuff, N., Kusdra, L., Greenfield, T., Chui, H., 2000, Hippocampal And Cortical Atrophy Predict Dementia in Subcortical Ischemic Vascular Disease, *Neurology* 55, 1626–1635.

[125]. Jagust, W.J., Zheng, L., Harvey, D.J., Mack, W.J., Vinters, H.V., Weiner, M.W., Ellis, W.G., Zarow, C., Mungas, D., Reed, B.R., Kramer, J.H., Schuff, N., DeCarli, C., Chui, H.C., 2008, Neuropathological Basis of Magnetic Resonance Images in Aging And Dementia, *Ann Neurol,* 63, 72–80.

[126]. Roth, M., 1955, The Natural History of Mental Disorder in Old Age, *J Ment Sci*, 101(423): 281-301.

[127]. Lo Coco, D., Lopez, G., Corrao, S., 2016, Cognitive Impairment and Stroke in Elderly Patients Correspondence, *Vasc Health Risc Manag*, 12, 105–116.

[128]. Lee, H.G., Casedeus, G., Zhu, X., Joseph, J.A., Perry, G., Smith, M.A., 2004, Perspectives on the Amyloid Beta Cascade Hypothesis, *J Alzeihmers Dis*, 6(2):137-145.

[129]. Lim, A., Tsuang, D., Kukull, W., Nochlin, D., Leverenz, J., McCormick, W., Bowen, J., Teri, L., Thompson, J., Peskind, E.R., Raskind, M., Larson, E.B., 1999, Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's Disease in A Community-Based Case Series, *J Am Geriatr Soc,* 47, 564–569.

[130]. Pansari, K., Gupta, A., Thomas, P., 2002, Alzheimer Disease and Vascular Factors, Fact and Theories, *Int J Clin Psychiatry*, 56(3), 197-203.

[131]. Ferri, C.P., Prince, M., Brayne, C., 2005, Global Prevalence of Dementia, Delphi Consensus Study Lancet, 366, 2112–2117.

[132]. Hebert, R., Brayne, C., 1995, Epidemiology of Vascular Dementia, *Neuroepidemiology*, 14, 240-257.

[133]. Soygür, H., 2000, Bakımevlerinde Yaşlı Bakımı ve Psikolojik Değerlendirme, *Demans Dizisi*, 2, 32-40.

[134]. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia, [Ziyaret tarihi: 11.03.2019].

[135]. https://www.noroloji.org.tr/menu/94/alzheimer-hastaligi, [Ziyaret tarihi:11.03.2019].

[136]. Chertkow, H., 2008, Diagnosis and treatment of Dementia: Introduction, Introducing a Seriesbased on the Third Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia, *CMAJ* 178, 316-21.

[137]. Xie, J., Brayne, C., Matthews, F.E., 2008, Survival Times in People with Dementia: Analysis from Population Based Cohort study with 14 Year Follow-up, *BMJ*; 336:258–62.

[138]. Özbabalık, D., Hussein S., 2017, Türkiye Cumhuriyeti Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı *Demans Bakım Modeli Raporu*.

[139]. http://www.alzheimerdernegi.org.tr/haber/turkiyede-genc-alzheimer-hastalarinin-sayisi-artiyor/, [Ziyaret tarihi:11.03.2019].

[140]. Arslantaş, D., Özbabalık, D., Metintaş, S., Özkan, S., Kalyoncu, C., Özdemir, G., Arslantaş, A., 2009, Prevalence of Dementia and Associated Risk Factors in Middle Anatolia, Turkey, J Clin Neurosci, 16(11):1455-9.

[141]. Wardlaw, J.M., Smith, E.E., Biessels, G.J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne R., 2013, Neuroimaging Standards for Research into Small Vessel Disease and Its Contribution to Ageing and Neurodegeneration, *Lancet Neurol*, 12, 822–38.

[142]. Lambert, C., Benjamin, P., Zeestraten, E., Lawrence, A.J., Barrick, T.R., Markus, H.S., 2016, Longitudinal Patterns of Leukoaraiosis and Brain Atrophy in Symptomatic Small Vessel Disease, *Brain*, 139 (4), 1136-1151.

[143]. Jack, C.R., O'Brien, P.C., Rettman, D.W., Shiung, M.M., Xu, Y., Muthupillai, R., 2001, FLAIR Histogram Segmentation for Measurement of Leukoaraiosis Volume, *J Magn Reson Imaging*, 14, 668–76.

[144]. de Leeuw, F., de Groot, J.C., Achten, E., Oudkerk, M., Ramos, L., Heijboer, R., 2001, Prevalence of Cerebral White Matter Lesions in elderly People: A Population Based Magnetic Resonance Imaging Study, The Rotterdam Scan Study, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1, 9–14.

[145]. Debette, S., Markus, H.S., 2010, The Clinical Importance of White Matter Hyperintensities on Brain Magnetic Resonance Imaging: Systematic Review and Meta-Analysis, *BMJ* 341

[146]. Cavalieri, M., Enzinger, C., Petrovic, K., Pluta-Fuerst, A., Homayoon, N., Schmidt, H., 2010, Vascular Dementia And Alzheimer's Disease—Are We İn A Dead-End Road?, *Neurodegener Dis*, 7(1-3), 122–6

[147]. Yamauchi, H., Fukuda, H., Oyanagi, C., 2002, Significance Of White Matter High İntensity Lesions As A Predictor Of Stroke From Arteriolosclerosis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72(5):576–82

[148]. Park, M.H., Min, J.Y., Kwon, D.Y., Lee, S.H., Na, H.R., Cho, S.T., 2010, Vascular Risk Factors and The Effect of White Matter Lesions on Extrapyramidal Signs in Alzheimer's Disease, *Int Psychogeriatr*, 1–8.

[149]. Yetkin, F.Z., Haughton, V.M., Papke, R.A., Fischer, M.E., Rao, S.M., 1991, Multiple Sclerosis: Specificity of MR for Diagnosis, *Radiology*, 178, 447-451.

[150]. Herskovits, E.H., Megalwikonomou, V., Davatrikos, C., Chen, A., Bryan, R.N., Gening, I. P., 1999, Is The Spatial Distribution of Brain Lesions Associated With Closed-Head Injury Predictive of Subsequent Development of Anention-Deficit Hyperactivity Disorder? Analysis With A Brain-Image Database, *Radiology*, 213, 2,389-394.

[151]. Abraham, H.M.A., Wolfson, L., Moscufo, N., Guttmann, C.R.G., Kaplan, R.F., White, W.B., 2015, Cardiovascular Risk Factors and Small Vessel Disease of The Brain: Blood Pressure, White Matter Lesions, and Functional Decline in Older Persons, *J. Cereb. Blood Flow Metab*, 1–7.

[152]. Vuorinen, M., Solomon, A., Rovio, S., Nieminen, L., Kåreholt, I., Tuomilehto, J., Soini- nen, H., Kivipelto, M., 2011, Changes in Vascular Risk Factors From Midlife to Late Life and White Matter Lesions: A 20-Year Follow-Up Study, *Dement Geriatr. Cogn. Disord*. 31(2), 119–25.

[153]. Sudre, C.H., Cardoso, M.J., Ourselin S., 2017, Longitudinal Segmentation of Age-Related White Matter Hyperintensities, Medical Image Analysis 38, 50–64.

[154]. Launer, L.J., 2004, Epidemiology Of White Matter Lesions, *Top Magn Reson Imaging*, 15(6), 365-7.

[155]. O'Sullivan, M., 2008, Leukoaraiosis, *Pract Neurol*, 8(1), 26–38.

[156]. Silbert, L.C., Nelson C., Howieson D.B., Moore M.M., Kaye J.A., 2008, Impact Of White Matter Hyperintensity Volume Progression On Rate Of Cognitive And Motor Decline, *Neurology*, 71(2), 108–13.

[157]. Longstreth, W.T., Manolio, T.A., Arnold, A., Burke, G.L., Bryan, N., Jungreis, C.A., Enright, P.L., O'Leary, D., Fried, L., 1996. Clinical Correlates of White Matter Findings on Cranial Magnetic Resonance Imaging of 3301 Elderly People. The Cardiovascular Health Study, *Stroke*, 27, 1274 – 1282.

[158]. De Groot, J.C., de Leeuw, F.E., Oudkerk, M., Hofman, A., Jolles, J., Breteler, M.M., 2000a, Cerebral White Matter Lesions and Depressive Symptoms in Elderly Adults, *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 1071 – 1076.

[159]. De Groot, J.C., de Leeuw, F.E., Oudkerk, M., van Gijn, J., Hofman, A., Jolles, J., Breteler, M.M., 2000b, Cerebral White Matter Lesions and Cognitive Function: the Rotterdam Scan Study. Ann. Neurol. 47, 145 – 151.

[160]. Habes, M., Erus, G., Toledo, J.B., Bryan, N., Janowitz, D., Doshi, J., Völkze, H., Schminke, U., Hoffmann, W., Grabe, H.J., Wolk, D.A., Davatzikos, C., 2018, Regional Tract-Specific White Matter Hyperintensities are Associated With Patterns of Aging-Related Brain Atrophy Via Vascular Risk Factors, But Also Independently, *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring,* 10, 278-284.

[161]. Janova, H., Arinrad, S., Balmuth, E., Mitjans, M., Hertel, J., Habes, M., 2017, Microglia Ablation Alleviates Myelin-Associated Catatonic Signs in Mice, *J Clin Invest*, 128, 734–45.

[162]. Filippi, M., Yousry, T., Baratti, C., Horsfield, M.A., Mammi, S., Becker, C., Voltz, R, Spuler, S., Campi, A., Reiser, M.F., Comi, G., 1996, Quantitative Assessment of MRI Lesion Load in Multiple Sclerosis, A Comparison of Conventional Spin-Echo With Fast Fluidattenuated Inversion Recovery, *Brain*, 119, 1349–1355.

[163]. Kim, K.W., MacFall, J.R., Payne, M.E., 2008, Classification of White Matter Lesions on Magnetic Resonance Imaging in Elderly Persons, *Biological Psychiatry*, 64(4), 273-280.

[164]. Dadar, M., Maranzano, J., Misquitta, K., Anor, C.J., Fonov, V.S., Tartaglia, M.C., Carmichael, O.T., Decarli, C., Collins, D.L., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2017, Performance Comparison of 10 Different Classiffcation Techniques in Segmenting White Matter Hyperintensities in Aging, NeuroImage, 157, 233-249.

[165]. Polman, C.H., Reingold, S.C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H.-P., Kappos, L., Lublin, F.D., Metz, L.M., McFarland, H.F., O'Connor, P.W., 2005, Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to The McDonald Criteria, *Ann. Neurol.*, 58 (6), 840–846.

[166]. Ghafoorian, M., Karssemeijer, N., Heskes, T., van Uden, I., Sanchez, C., Litjens, G., de Leeuw, F.-E., van Ginneken, B., Marchiori, E., Platel, B., 2016, Location Sensitive Deep Convolutional Neural Networks for Segmentation of White Matter Hyperintensities, arXiv:1610.04834.

[167]. Scheltens, P., Erkinjunti, T., Leys, D., Wahlund, L.O., Inzitari, D., del Ser, T., 1998, White Matter Changes on CT and MRI: An Overview of Visual Rating Scales. European Task Force on Age-Related White Matter Changes, *Eur Neurol*, 39, 80–9.

[168]. Mäntylä, R., Erkinjuntti, T., Salonen, O., Aronen, H., Peltonen, T., Pohjasvaara, T., 1997, Variable Agreement Between Visual Rating Scales for White Matter Hyperintensities on MRI: Comparison of 13 Rating Scales in a Poststroke Cohort, *Stroke*, 28, 1614–23.

[169]. Kovalev, V.A., Petrou, M., 1996, Multidimensional Co-occurrence Matrices for Object Recognition and Matching, *Graphical Models Image Processing*, 58, 187–197.

[170]. Magome, T., Arimura, H., Kakeda, S., Yamamoto, D., Kawata, Y., Yamashita, Y., 2009, Automated Method for Segmentation of White Matter and Gray Matter Regions With Multiple Sclerosis in 3T MR Images, *IEICE Technical Report,* 108:9–10.

[171]. Tohka, J., Zijdenbos, A., Evans, A., 2004, Fast and Robust Parameter Estimation for Statistical Partial Volume Models in Brain MRI, *Neuroimage*, 23, 84–97.

[172]. Zhang, Y., Brady, M., Smith, S., 2001, Segmentation of Brain MR Images Through a Hidden Markov Random field Model and the Expectation-Maximization Algorithm, *IEEE Trans Med Imaging*, 20, 45–57.

[173]. Collins, D., Evans, A., 1997, Animal: Validation and Applications of Nonlinear Registration-Based Segmentation, *Int J Patt Recog Art Intell,* 8, 1271–1294.

[174]. Bartko JJ., 1991, Measurement and Reliability: Statistical Thinking Considerations, *Schizophr Bul,l* 17:483–9.

[175]. Lee, J.M., Yoon, U., Nam, S.H., Kim, J.H., Kim, I.Y., Kim, S.I., 2003, Evaluation of Automated and Semi-Automated Skull-Stripping Algorithms Using Similarity Index and Segmentation Error, *Computers in Biology and Medicine*, 33, 495 – 507.

[176]. Ünay, D., Ekin, A., 2011, Dementia Diagnosis Using Similar And Dissimilar Retrieval Items, IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro.

[177]. https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki, [Ziyaret tarihi: 19.09.2019]

[178]. Smith, S.M., 2002, Fast Robust Automated Brain Extraction, *Human Brain Mapping*, 17, 143–155.

[179]. Shattuck, D.W., Sandor-Leahy, S.R., Schaper, K.A., Rottenberg, D.A., Leahy, R.M., 2001, Magnetic Resonance Image Tissue Classication Using a Partial Volume Model, *NeuroImage,* 13, 856–876.

[180]. Richard, A., 2000, Biomedical Imaging, Visualization, and Analysis, Wiley-Liss, New York.

[181]. Yoon, U.C., Kim, J.S., Kim, J.S., Kim, I.Y., Kim, S.I., 2001, Adaptable Fuzzy C-Means for Improved Classication as a Preprocessing Procedure of Brain Parcellation, *J. Digit. Imag.* 14 (2), 238–240.

[182]. https://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/dcm2nii.html, [Ziyaret tarihi: 19.09.2019].

[183]. https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FAST, [Ziyaret tarihi: 19.09.2019].

[184]. Artzi, M., Aizensteina, O., Jonas-Kimchi, T., Myers, V., Hallevi, H., Bashat D.B., 2013, FLAIR Lesion Segmentation: Application in Patients With Brain Tumors and Acute Ischemic Stroke, *European Journal of Radiology,* 82, 1512–1518.

[185]. https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki, [Ziyaret tarihi: 19.09.2019].

[186]. Fischl, B., 2012, FreeSurfer, *NeuroImage*, 62, 774–781.

[187]. Wenger, E., Mårtensson, J., Noack, H., Bodammer, N.C., Kühn, S., Schaefer, S., Heinze, H.J, Düzel, E., Bäckman, L., Lindenberger, U., Lövdén, M., 2014, *Human Brain Mapping*, 35, 4236–4248

[188]. Tustison, N.C., Cook, P.A., Klein, A., Song, G., Das, S.R., Duda, J,T., Kandel B.M., van Strien, N., Stone J.R., Gee, J.C., Avants, B.B., 2014, Large-Scale Evaluation of ANTs and FreeSurfer Cortical Thickness Measurements, NeuroImage, 99, 166–179

[189]. https://www.mcgill.ca/bic/, [Ziyaret tarihi: 14.09.2019].

[190]. https://itk.org/, [Ziyaret tarihi: 14.09.2019].

[191]. https://www.mccauslandcenter.sc.edu/crnl/mricro, [Ziyaret tarihi: 14.09.2019].

[192]. https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/, [Ziyaret tarihi: 14.09.2019].

[193]. Valverde, S., Oliver, A., Roura, E., Pareto, D, Vilanova, J.C., Ramió-Torrentà, L., Sastre-Garriga, J., Montalban, X., Rovira, A., Lladó, X., 2015, Quantifying Brain Tissue Volume in Multiple Sclerosis with Automated Lesion Segmentation and Filling, *NeuroImage: Clinical*, 9, 640–647.

[194]. Withey, D.J., Koles, Z.J., 2007, Medical Image Segmentation: Methods and Software, Noninvasive Functional Source Imaging of the Brain and Heart and the International Conference on Functional Biomedical Imaging, 6th International Symposium, 140-143, 12-14 Ekim, Hangzhou, China.

[195]. Sing, J.K., Adhikari, S.K., Kahali, S., 2015, On Estimation of Bias Field in MRI Images, IEEE International Conference on Computer Graphics, Vision and Information Security (CGVIS), 2-3 Nov 2015 Bhubaneswar, India.

[196]. Sled, J.G., Zijdenbos, A.P., Evans, A.C., 1998, A Nonparametric Method for Automatic Correction of Intensity Nonuniformity in MRI Data, *Ieee Transactıons On Medıcal Imagıng*, 17(1), 87-97.

[197]. Tustison, N.J., Avants, B.B., Cook, P.A., Zheng, Y., Egan, A., Yushkevich, P.A., Gee J.C., 2010, N4ITK: Improved N3 Bias Correction, *IEEE Trans Med Imaging*, 29(6), 1310-20.

EKLER

Ek-1 Etik Kurul Kararı Örneği

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Beyinde Beyaz Cevher Bölgesinin Küçülmesi ve Demans Arasındaki İlişkinin MRI Görüntüleri Kullanılarak Analizi**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	**2018/133**

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	23.02.2018	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	23.02.2018	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	YOK
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ

Karar No: 2018-06 -10 **Tarih:** 26.03.2018

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.
İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünsel**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Uz.Dr.Gülsüm Oya HERGÜNSEL	Anestezi ve Reanimasyon	BEAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Sadık Sami HATİPOĞLU	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	BEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Meltem Vural	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	BEAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Asuman GEDİKBAŞI	Biyokimya	BEAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr.Ufuk EMEKLİ	Plastik, Rek. Ve Estetik Cerrahi	İ.Ü.İst. Tıp Fak.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uz.Dr.Gülay ÖZGÖN	Farmakolog	Nesiller Genetik	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uz.Dr.Kaya Sami NİZAMOĞLU	Halk Sağlığı	İst. Sağ. Müd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Emre Şahin	Biyomedikal Mühendisliği	İst. Sağ. Müd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Özkan TÜM	Hukuk	İst. Sağ. Müd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Cengiz KIZILABDULLAH	Biyoloji	Diatest Sağlık Hizmetleri San. Tic. Ltd. Şti.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünsel
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Ek-1 (devamı)

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Beyinde Beyaz Cevher Bölgesinin Küçülmesi ve Demans Arasındaki İlişkinin MRI Görüntüleri Kullanılarak Analizi**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	**2018/133**

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	**BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**
	AÇIK ADRESİ:	Zuhuratbaba Mh. Tevfik Sağlam Cd. No:11 Bakırköy İstanbul
	TELEFON	(0212) 414 74 04
	FAKS	(0212) 414 74 04
	E-POSTA	nurten.aydemir@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	**Doç.Dr.Vildan Ayşe Yayla,Seval Torun,Uz. Dr. Fatoş DAĞDELEN,Prof. Dr. Fırat KAÇAR**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	**Nöroloji**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	**BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	Yok			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Diger ise belirtiniz **Retrospektif Klinik Taraması**			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünsel
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Ek-2 WMH Bölütlenmesi ile İlgili Yapılmış Çalışmalardan Örnekler

No	Yıl	Çalışmayı Yapan	Danışmanlı /Danışmanız	Otomatik / Yarı Otomatik	Kullanılan Sekanslar	Hastalık Grubu/ Veri Seti	Görüntü Sayısı	WMH Tespiti İçin Kullanılan Yöntem	Karşılaştırma Ölçütü	Sonuç
1	1994	Zijdenbos ve diğ.	Danışmanlı	Yarı Otomatik	PD, T1, T3	AH ve multi enfarktüs demans	6	Yapay Sinir Ağları (Artificial Neural Networks)	Manuel Bölütleme	SI 0.76
2	2001	Mohamed ve diğ.	Danışmanlı	Yarı Otomatik	PD, T1, T2	MS, SIVD, laküner beyaz cevher enfarktüsü.	40	modifiye edilmiş k-NN (k Nearest Neighbor)	–	–
3	2002	Yu ve diğ.	Danışmanlı	Otomatik	T1	Baltimore Longitudinal yaşlanma çalışmasından (BLSA) sağlıklı örnekler	10	İstatistiksel doku dağılım modeli (Statistical Tissue Distribution Model), Uyarlamalı Bulanık Bölütleme (Adaptive Fuzzy Segmentation)	Görsel Değerlendirme	Görsel sonuç
4	2004	Anbeek ve diğ.l	Danışmanlı	Otomatik	PD, T1, T2, FLAIR	Arteryel vasküler hastalık	20	k-NN (k Nearest Neighbor)	Manuel Bölütleme	SI Düşük LL 0.49, Orta LL 0.75, Yüksek LL 0.85
5	2004	Anbeek ve diğ.l	Danışmanlı	Otomatik	PD, T1, T2, FLAIR	Arteryel vasküler hastalık		k-NN (k Nearest Neighbor)	Manuel Bölütleme	SI Düşük LL 0.50, Orta LL 0.75, Yüksek LL 0.86
6	2005	Admiraal-Behloul ve diğ.	Danışmansız	Otomatik	T2, PD, FLAIR	Enfarktüsü olmayan hastalar arasından rastgele seçim	100	Bulanık Girişim Sistemi (Fuzzy Inference System), Bulanık C Ortalamalar (Fuzzy-C-Means)	Manuel Bölütleme	DSC 0.75
7	2005	Quddus ve diğ.	Danışmanlı	Yarı Otomatik	PD, T1	–	–	Adaboost ve Destek Vektör Makinesi (Support Vector Machine)	Manuel Bölütleme	Correct Detection Factor Adaboost: Düşük LL 0.70, Yüksek LL 0.55, Orta LL 0.67 SVM: Düşük LL 0.75, Yüksek LL 0.59, Orta LL 0.67
8	2006	Wu ve diğ.	Danışmansız	Otomatik	T1, FLAIR	Yaşlılık depresyonu ve sağlıklı kontroller	19	Bulanık Bağlı Algoritma (Fuzzy-Connected Algorithm)	Değerlendirme	R^2= 0.909
9	2006	Lao ve diğ.	Danışmanlı	Otomatik	PD, T1, T2, FLAIR	ACCORD-MIND çalışmasından diyabet	45	Destek Vektör Makinesi (Support Vector Machine)	Manuel Bölütleme	0.85 Spearman correlation 0.77
10	2007	de Boer ve diğ.	Danışmanlı	Otomatik	T1, PD, FLAIR	Rotterdam çalışmasından çeşitli kronik hastalıklar	6	k-NN (k Nearest Neighbor)	Manuel Bölütleme	SI 0.66
11	2008	Kruggel ve diğ.	Danışmansız	Otomatik	T1, T2	LEILA 75+ çalışmasından bilişsel olarak normal, hafif ve orta şiddette demans hastaları	116	Multi-Sort Co-occurrence Matrix	Görsel Değerlendirme	Hassaslık=0.901, Özgüllük=0.913
12	2009	Keçeli ve diğ.	Danışmansız	Otomatik	FLAIR	WMH	5	Bölge Büyütme (Region-Growing) Bulanık C Ortalamalar (Fuzzy C-Means)	Manuel Bölütleme	SI 0.81
13	2010	Gibson ve diğ.	Danışmansız	Otomatik	T1, FLAIR	WMH	18	Bulanık C Ortalamalar (Fuzzy C-Means) ve eşikleme	Manuel Bölütleme	SI 0.81
14	2010	Kawata ve diğ.	Danışmansız	Yarı Otomatik	T1, FLAIR	SVaD	10	Bölge Büyütme (Region-Growing) ve level-set yöntemi	Manuel Bölütleme	SI 0.78
15	2011	Jeon ve diğ.	Danışmansız	Otomatik	T1, FLAIR	AMPETIS çalışmasından SVaD	45	INSECT algoritması ve FAST segmentasyon	Manuel Bölütleme	SI %89.94
16	2012	Ong ve diğ.	Danışmansız	Otomatik	T1, FLAIR	WMH	38	Uyarlamalı aykırı değer belirleme yaklaşımı (Adaptive outlier detection approach) Uyarlamalı kırpılmış ortalama algoritması (Adaptive trimmed mean algorithm) Box–whisker grafiği	Manuel Bölütleme ve görsel değerlendirme	SI 0.47
17	2012	Khademi ve diğ.	Danışmansız	Otomatik	FLAIR	rastgele seçilmiş görüntüler	25	Kenar tabanlı kısmi hacim ortalaması modelleme (Edge-Based Partial Volume Averaging Modeling) Bulanık kenar modeli (Fuzzy Edge Model) Küresel kenar kestirimi (Global Edge Description)	Manuel Bölütleme	DSC 0.83
18	2012	Damangir ve diğ.	Danışmanlı	Otomatik	T1, FLAIR	DemWest çalışmasından AH, Lewy cisimcikli demans, Parkinson hastalığı ve sağlıklı kontrol grubu	102	Destek Vektör Makinesi (Support Vector Machine) kaskadı	Manuel Bölütleme	R value of 0.9986
19	2013	Simões ve diğ.	Danışmanlı	Otomatik	FLAIR	Sağlıklı kontroller ve MCI	40	Bağlam Duyarlı Gaussian Karışım Modeli (Context-Sensitive Gaussian Mixture Model) Beklenti Maksimizasyon (Expectation Maximization) algoritması	Manuel Bölütleme	DSC Düşük LL=0.51, Orta LL=0.70, Yüksek LL=0.84
20	2013	Maldjian ve diğ.	Danışmanlı	Otomatik	T1, FLAIR	Diyabet ve diyabetik olmayan hastalar	100	SPM8 lezyon bölütleme aracı (LST)	Manuel Bölütleme	Correlation 0.84

Ek-2 (Devamı) WMH Bölütlenmesi ile İlgili Yapılmış Çalışmalardan Örnekler

No	Yıl	Çalışmayı Yapan	Danışmanlı /Danışmansız Otomatik	Otomatik / Yarı Otomatik	Kullanılan Sekanslar	Hastalık Grubu/ Veri Seti	Görüntü Sayısı	WMH Tespiti İçin Kullanılan Yöntem	Karşılaştırma Ölçütü	Sonuç
22	2014	Roy ve diğ.	Danışmanlı	Otomatik	T1, FLAIR	ENVIS-ion çalışmasından hipertansiyon	24	Global Neighbourhood Given Contrast Feature-based Random Forest and Markov Random Field	Manuel Bölütleme	DSC Düşük LL=0.60, Orta LL=0.71, Yüksek LL=0.75
23	2014	Wang ve diğ.	Danışmansız	Otomatik	PD, T1, T2, FLAIR	WMH	86	Gaussian Karışım Modeli (Gaussian Mixture Model) Uç değer teorisi (Extreme value theory) Olasılık dağılım fonksiyonunun Gumbel dağılımı ile karşılaştırılması	Manuel Bölütleme	SI Düşük LL=0.78, Orta LL=0.80, Yüksek LL=0.85
24	2014	Hah ve diğ.	Unupervised	Yarı Otomatik	FLAIR	Demans Hastaları	15	k-means ve en yakın komşu algoritması	Grafiksel Gösterim	sayısal değil grafiksel sonuç vermiş
25	2014	Yoo ve diğ.	Danışmansız	Otomatik	FLAIR	–	32	Optimal eşik tahmin algoritması Bayesian karar kuralı	Manuel Bölütleme	SI 0.76
26	2015	Sudre ve diğ.	Danışmansız	Otomatik	T1, T2, FLAIR	MICCAI çalışmasından edinilmiş klinik görüntüler ve BrainWeb'den simüle edilmiş MS, WMH	–	Bayesian Model Seçimi (BaMoS) Hiyerarşik Gaussian Karışım Modeli (Gaussian Mixture Model) Beklenti-Maksimizasyon (Expectation Maximization) algoritması	Manuel Bölütleme	DSC for simulated data Düşük LL=0.51, Orta LL=0.70, Yüksek LL=0.81
27	2015	Zhan ve diğ.	Danışmansız	Otomatik	T1, FLAIR	Yaşlılık	40	Modifiye edilmiş level-set tekniği	Manuel Bölütleme	DSC 0.75
28	2016	Manjón ve diğ.	Danışmanlı	Otomatik	T1, FLAIR	AIBL (Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle) ve MICCAI çalışmalarından MS	148	Yapay Sinir Ağları (Artificial Neural Networks)	Manuel Bölütleme	DSC Düşük LL=0.64, Orta LL=0.78, Yüksek LL=0.84
29	2016	Griffanti ve diğ.	Danışmanlı	Yarı Otomatik	T1, FLAIR	AH, amnestik MCI, öznel bilişsel bozukluk, bilişsel olarak sağlıklı kontrol grubu	559	k-NN (k Nearest Neighbor)	Görsel Değerlendirme	SI 0.76
30	2017	Rachmadi ve diğ.	Danışmansız	Otomatik	FLAIR	ADNI (Alzheimers Disease Neuroimaging Initiative) çalışmasından AH	10	Voksel tabanlı yaş haritaları (voxel-based irregularity age map, IAM)	Görsel Değerlendirme	DSC 0.50
31	2017	Chen ve diğ.	Danışmanlı	Yarı Otomatik	T1, T2, FLAIR	Simüle edilmiş görüntüler	–	TRIO algoritması (TRIOA):Bağımsız Bileşen Analizi (Independent Component Analysis ICA), Destek Vektör Makineleri (Support Vector Machine) ve Fisher lineer diskriminant analizi (Fisher's Linear Discriminant Analysis FLDA)	Manuel Bölütleme	SI 0.785-0.885
32	2018	Park ve diğ.	Danışmanlı	Otomatik	T1, FLAIR	Yaşlı olmayan migren hastaları	148	Yoğunluk tabanlı eşikleme Bölge Büyütme (Region Growing) algoritması Random Forest sınıflayıcı	Manuel Bölütleme	TPR 0.70
33	2018	Qin ve diğ.	Yarı-Danışmanlı	Otomatik	T1, FLAIR	Vasküler hastalık	88	Yarı-danışmanlı large margin algoritması (Semi Supervised Large Margin SSLM)	Değerlendirme	DSC 0.67

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Seval TORUN YETER
Doğum Yeri	Bakırköy
Doğum Tarihi	24.10.1991
Uyruğu	☑ T.C. ❒ Diğer:
Telefon	537 3390040
E-Posta Adresi	seval.torun@gmail.com
Web Adresi	

Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Erciyes Üniversitesi
Fakülte	Mühendislik Fakültesi
Bölümü	Biyomedikal Mühendisliği
Mezuniyet Yılı	2014

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Enstitü Adı	Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Anabilim Dalı	Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı
Programı	Biyomedikal Mühendisliği Tezli Yüksek Lisans Programı

Makale ve Bildiriler
Karabiber, Ö., Torun, S., Dolu, N., Güven, A., Uyku Süresinin Dikkat Düzeyine Etkisinin Görsel Oddball Potansiyelleriyle İncelenmesi, 40. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Kayseri, 2014, Poster Bildiri
Torun, S., Karabiber, Ö., Dolu, N., Güven, A., Uyku Süresi ve Dikkat Arasındaki İlişkinin P100 Dalgasıyla Değerlendirilmesi, Tıptekno'14, Nevşehir, 2014, Sözlü Bildiri
Torun, S., Dalbudak, U.B., Kılıç, N., Akgündogdu, A., Uçan, O.N., Ses Sinyallerinin Sınıflandırılmasıyla Parkinson Hastalığının Tespiti, Tıptekno'15, Muğla, 2015, Sözlü Bildiri