T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BUNAMANIN ERKEN TANISI İÇİN TIBBİ GÖRÜNTÜLEME VE GÖRÜNTÜ İŞLEME TEKNİKLERİNİN KULLANILMASI

Gökçe UYSAL

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut ÖZTÜRK

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Biyomedikal Mühendisliği Programı

İSTANBUL-2019

Bu çalışma, 25.06.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı, Biyomedikal Mühendisliği Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut ÖZTÜRK(Danışman)
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi

Prof. Dr. Aydın AKAN
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi

Dr. Öğr. Üyesi Bahattin KARAKAYA
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi

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 31431 numaralı yüksek lisans tez projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Tez çalışmalarımın her aşamasında danışmanlığını ve yol göstericiliğini esirgemeden değerli bilgilerini paylaşan çok değerli danışman hocam Sayın Dr.Öğr.Üyesi Mahmut ÖZTÜRK'e ve tez konumun belirlenmesi sürecinde kıymetli katkılarından dolayı çok değerli hocam Sayın Prof.Dr.Aydın AKAN'a en derin saygılarımla teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca lisans hayatım da dahil her fırsatta yardımıma koşan sevgili dostum Arş.Gör.Büşra ÖZGÖDE'ye, hayat enerjisiyle hayatıma neşe katan canım kardeşim Av.Esma UYSAL'a ve başta annem ve babam olmak üzere yolumda ışık olan tüm öğretmenlerime içten dileklerimle saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Haziran 2019 Gökçe UYSAL

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ ..... **ii**
İÇİNDEKİLER ..... **iii**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **v**
TABLO LİSTESİ ..... **vii**
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ ..... **viii**
ÖZET ..... **x**
SUMMARY ..... **xii**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL KISIMLAR **5**
2.1. DEMANS 10
2.1.1. Primer Demans 11
2.1.1.1. Alzheimer *12*
2.1.1.2. Frontotemporal Demans *15*
2.1.2. Sekonder Demans 15
2.2. NÖROGÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ 18
2.2.1.Yapısal Görüntüleme Teknikleri 18
2.2.1.1. Bilgisayarlı Tomografi *18*
2.2.1.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme *18*
2.2.2. Nükleer Görüntüleme Teknikleri 21
2.2.2.1. Pozitron Emisyon Tomografi *21*
2.2.2.2. Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi *23*
3. MALZEME VE YÖNTEM **24**
3.1. VERİ KAPSAMI 24
3.2. ANATOMİK LOKALİZASYON SEÇİMİ 24
3.3. GÖRÜNTÜ İŞLEME 24
3.3.1. Görüntülerin Lokalizasyonu ve Segmentasyonu 25
3.4. MAKİNE ÖĞRENME ALGORİTMALARI 31
3.4.1. Sınıflandırma Algoritma Modelleri 32
3.4.1.1. Lojistik Regresyon *32*

3.4.1.2. K-En Yakın Komşu *34*
3.4.1.3. Destek Vektör Makineleri *34*
3.4.1.4. Karar Ağacı *36*
3.4.1.5. Rastgele Ağaçlar *37*
3.4.1.6. Gaussian Naive Bayes *38*
3.4.2. Sınıflandırma Algoritmalarının Performans Değerlendirmesi 39
4. BULGULAR 41
4.1. VERİ DAĞILIMI 41
4.2. HİPOKAMPAL HACİM DEĞERLERİ 42
4.3. SINIFLANDIRMA ALGORİTMALARININ PERFORMANSLARI 46
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 53
KAYNAKLAR 57
EKLER 68
ÖZGEÇMİŞ 70

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1.1: Yıllara göre 65 ve yaş üzeri nüfusun toplam nüfusa oranı. 1

Şekil 1.2: Yıllara göre alzheimer tipi demans ölüm istatistikleri. 2

Şekil 1.3: Hipokampal atrofinin yaş ve tanıya bağlı görülme sıklığı (Leon ve diğ., 2004). 3

Şekil 2.1: Serebral korteks ve limbik sistem (Wolfe, 2001). 7

Şekil 2.2: Hafıza Sistemleri (Bartsch ve Butler, 2013). 10

Şekil 2.3: Anatomik bölgelerin etki boyutları (Risacher ve diğ.,2009) 14

Şekil 2.4: Spin çekirdeği ve çevresinde oluşturduğu manyetik alan (Storey, 2006). 19

Şekil 2.5: Spin çekirdeğinin presesyon hareketi (Storey, 2006). 19

Şekil 2.6: 3-T (solda) ve 9.4-T (sağda) beyin MR görüntüsü (Nowogrodzki, 2018). 20

Şekil 2.7: Alzheimerda amiloid görüntüleme (Nordberg ve diğ., 2010). 22

Şekil 2.8: MCI ve AD tanısında MRG ile PET görüntülerin kıyaslanması (Jack ve diğ., 2010). 22

Şekil 3.1: Koronal planda etiketleme 26

Şekil 3.2: Sagittal planda etiketleme. 26

Şekil 3.3: Aksiyal planda etiketleme. 26

Şekil 3.4: Eşikleme parametrelerinin belirlenmesi. 27

Şekil 3.5: Koronal planda eşikleme. 28

Şekil 3.6: Sagittal planda eşikleme 28

Şekil 3.7: Aksiyal planda eşikleme. 28

Şekil 3.8: Koronal planda hipokampüs alanının oluşumu. 29

Şekil 3.9: Sagittal planda hipokampüs alanının oluşumu. 29

Şekil 3.10: Aksiyal planda hipokampüs alanının oluşumu. 29

Şekil 3.11: Sol hipokampüsün 3 boyutlu modeli. 30
Şekil 3.12: Hipokampüs hacim bilgisinin okunması. 30
Şekil 3.13: Temel makine öğrenme algoritma modeli (Raschka, 2016). 31
Şekil 3.14: Sigmoid lojistik regresyon eğrisi 33
Şekil 3.15: Destek vektör makineleri sınıflandırma modeli (Raschka,2015). 35
Şekil 4.1: Bilişsel olarak sağlıklı bireyin 3 planda hipokampüsü. 42
Şekil 4.2: Alzheimer tanısı konmuş bireyin 3 planda hipokampüsü. 43
Şekil 4.3: Her tanı grubu için sol hipokampüs hacminin yaşa bağlı değişimi. 46
Şekil 4.4: Her tanı grubu için sağ hipokampüs hacminin yaşa bağlı değişimi. 46

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: Erken tanı konulduğunda geriye dönebilen demans nedenleri (Eker, 1998). 15

Tablo 2.2: Demans Hastalıklarının Sınıflandırılması (Gürvit, 2004). 16

Tablo 3.1: Karışıklık Matrisi (Confusion Matrix) 39

Tablo 4.1: Araştırma kapsamında analiz edilen verilerin yaş, cinsiyet ve tanıya bağlı dağılımı 41

Tablo 4.5: AD-CN tanı grubu için sınıflandırma algoritmalarının performansları 47

Tablo 4.6: AD-MCI tanı grubu için sınıflandırma algoritmalarının performansları 49

Tablo 4.7: MCI-CN tanı grubu için sınıflandırma algoritmalarının performansları 50

Tablo 4.8: AD, MCI ve CN tanı grubu için sınıflandırma algoritmalarının performansları.....51

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
Aβ	: Amiloid-Beta Peptit
Ca	: Kalsiyum
Na	: Sodyum
ω_L:	: Larmor Frekansı (MHz)
β_0	: Manyetik Alanın Şiddeti(T)
γ:	: Gyromanyetik Oran (MHz\T)
μ:	: Manyetik Moment

Kısaltmalar	Açıklama
AD	:Alzheimer Hastalığı (Alzheimer's Disease)
ADI	:Alzheimer's Disease International
ADNI	:Alzheimer Hastalığı Nörogörüntüleme Girişimi (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
APA	:American Psychological Association
ApoE	:ApolipoproteinE
ASPM	:Abnormal Spindle-Like Microcephaly Associated
BOS	:Beyin Omurilik Sıvısı
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CN	:Bilişsel Olarak Sağlıklı (Cognitive Normal)
DNA	:Deoksiribo Nükleik Asit
DT	:Karar ağacı(Decision Tree)
FDG	:Fluorodeoxyglucose
FTD	:Frontotemporal Demans
GABA	:Gamma-amino butyric asid
GNB	:Gaussian Naive Bayes
KNN	:K-En Yakın Komşu (K-Nearest Neighbors)
LR	:Lojistik Regresyon
MCI	:Hafif Bilişsel Bozulma (Mild Cognitive Impairment)
MIT	:Massachusetts Institute of Technology

MRG :Manyetik Rezonans Görüntüleme

NREM :Non-Rapid Eye Movement

PET :Pozitron Emisyon Tomografi

PIB :Pittsburgh B bileşiği

RF :Rastgele Ağaçlar (Random Forest)

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

SUV :Standardized Uptake Value (Standartlaştırlmış Alım Değeri)

SVM :Destek vektör Makinesi(Support Vektor Machine)

SWS :Slow-Wave Sleep

TÜİK :Türkiye İstatistik Kurumu

TDK : Türk Dil Kurumu

WHO : Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

ÖZET

BUNAMANIN ERKEN TANISI İÇİN TIBBİ GÖRÜNTÜLEME VE GÖRÜNTÜ İŞLEME TEKNİKLERİNİN KULLANILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gökçe UYSAL

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Mahmut ÖZTÜRK

Alzheimer hastalığı demansın en yaygın şekli olup son derece ciddi bir sağlık sorunudur. Yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte önümüzdeki yıllarda hastalığın görülme sıklığının daha da artış göstermesi beklenmektedir. Bu durum hem yeni tedaviler hem de yeni tanı yöntemleri geliştirmek için önemli ölçüde araştırma yapılmasını gerektirir. Yakın gelecekte bulunması beklenen tedaviler geliştirilen tanı ve tedavi yöntemleriyle doğrudan bağlantılıdır. Hastalığın tanımlanması, takip edilmesi ve biyobelirteçlerinin geliştirilmesi süreçlerinde de bu gereklilik hakimdir.

Alzheimer özelinde demansın erken tanısına odaklandığımız çalışmamız dahilinde Alzheimer Hastalığı Nörogörüntüleme Girişimi protokolüyle tanı konulmuş 159 alzheimer, 217 hafif bilişsel bozulmaya sahip yaşlı ve 109 bilişsel olarak sağlıklı yaşlının T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme verileri analiz edilmiştir. Çalışma kapsamında demansın ilk ve en çok etkilediği beyin bölgelerinden biri olarak kabul edilen hipokampüsün 3 boyutlu modellemesi yapılarak yarı-otomatik segmentasyon yazılımı aracılığıyla hacim bilgisi hesaplanmıştır. Ardından yaş, cinsiyet, tanı, sağ ve sol hipokampal hacim değerlerine bağlı bir veri kümesi oluşturulmuştur.

Makine öğrenmesi tekniklerinin dahil edildiği bu aşamada lojistik regresyon, k-en yakın komşu, destek vektör makinesi, gauss naive bayes, karar ağacı ve rastgele ağaçlar sınıflandırma modelleri kullanılarak tanı tahmininde bulunulmuştur. Aynı zamanda sınıflandırma algoritmalarının alzheimer, hafif bilişsel bozulmaya sahip yaşlı ve bilişsel olarak sağlıklı yaşlı bireyleri tespit etme başarısı ölçülmüştür. Makine öğrenmesiyle güçlendirilmiş bu algoritmaların yardımıyla demansın erken evresinde klinisyenlerin daha hızlı ve etkili tanılama yapabilecekleri düşünülebilir. Bu sayede bilgisayar destekli tanı sistemlerinin geliştirilerek erken tanıda kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Haziran 2019, 85 sayfa.

Anahtar kelimeler: Demans, Alzheimer, Hipokampüs, Sınıflandırma Modelleri, Makine Öğrenmesi

SUMMARY

THE USE OF MEDICAL IMAGING AND IMAGE PROCESSING TECHNIQUES FOR EARLY DETECTION OF DEMENTIA

M.Sc. THESIS

Gökçe UYSAL

Istanbul University-Cerrahpasa

Institute of Graduate Studies

Department of Biomedical Engineering

Supervisor : Assist. Prof. Dr. Mahmut ÖZTÜRK

Alzheimer's disease is the most common form of dementia and is a very serious health problem. As the elderly population increases, the incidence of the disease is expected to increase further in the coming years. This requires considerable research to develop both new therapies and new diagnostic methods. The treatments that are expected to be available in the near future are directly related to the diagnostic and therapeutic methods developed. This requirement is also prevalent in disease identification, monitoring and development of biomarkers.

T1-weighted magnetic resonance imaging data of 159 alzheimer's, 217 elderly with mild cognitive impairment and 109 cognitive healthy elderly were analyzed by Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative protocol. Within the scope of the study, 3-dimensional modeling of the hippocampus, considered to be one of the first and most affected brain regions of dementia, was calculated by means of semi-automatic segmentation software. Then, a data set was formed based on age, gender, diagnosis, right and left hippocampal volume values.

In this stage where machine learning techniques were included, logistic regression, k-nearest neighbor, support vector machine, gauss naive bayes, decision tree and random trees classification models were estimated. At the same time, the success of the classification algorithms in detecting alzheimer, elderly and cognitively healthy elderly individuals with mild cognitive impairment was measured. With the help of these algorithms strengthened by machine learning, it can be thought that clinicians can diagnose more quickly and effectively in the early stages of dementia. Thus, it was concluded that computer aided diagnostic systems could be developed and used in early diagnosis.

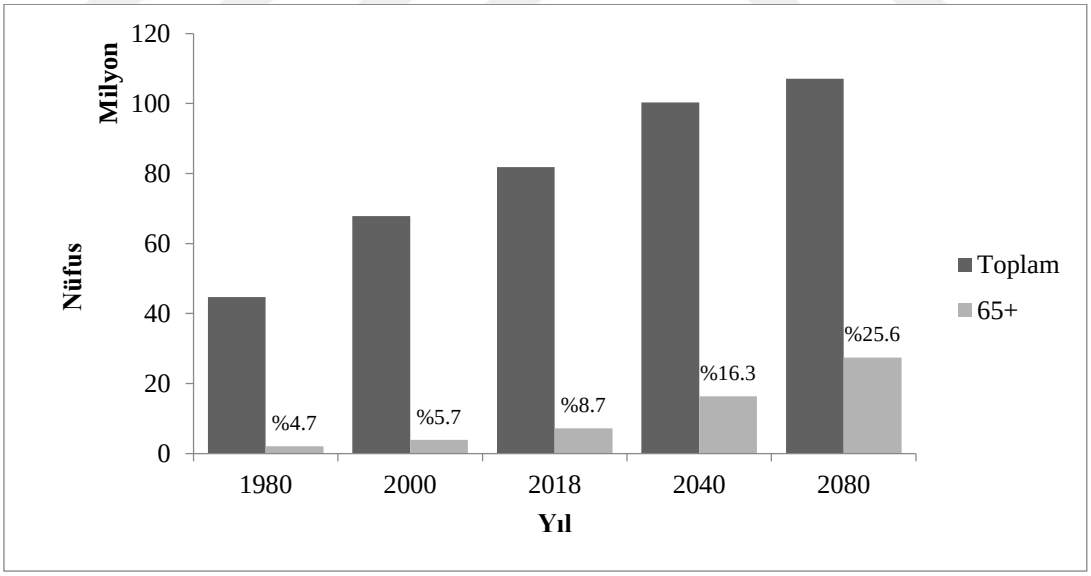
June 2019, 85 pages.

Keywords: Dementia, Alzheimer's Disease, Hippocampus, Models of Classification, Machine Learning

1. GİRİŞ

Günümüzde teknolojinin gelişmesine paralel olarak tıbbi görüntüleme sistemleri de hızla gelişmektedir. Yalnızca yapısal görüntülemeyle kalmayıp ileri düzey moleküler görüntüleme yöntemleriyle, ilgili dokuya ait haritalama yapılabilmektedir. Bu yöntemlerin gelişimi hastalıkların tanı ve tedavi sürecine son derece katkı sağlasa da insanoğlunun uzun ve kaliteli yaşam beklentisinin de aynı oranda artışına sebep olmaktadır. Özellikle sağlıklı bir uzun ömür beklentisi ileriki yaşlarda görülen birçok hastalığın erken tanısının önemini ortaya çıkarmıştır.

Şekil 1.1'de ülkemizde nüfus artışına paralel yaşlı[1] nüfus artışını grafiksel olarak gösteren TÜİK (2017, 2018) verilerine göre, 1980 yılının 65 ve yaş üzeri nüfusun toplam nüfusa oranı %4.7 iken bu oran 2000 yılında %5.7'ye, 2018 yılında ise %8.7'ye çıkmıştır. Bu verilerle dahi 65 yaş ve üzeri nüfusun yıllar içerisindeki hızla artışı net bir şekilde görülmektedir ki bu eğilimin devam etmesi dâhilinde 2080 yılında bu oranın %25.6 olması beklenilmektedir.

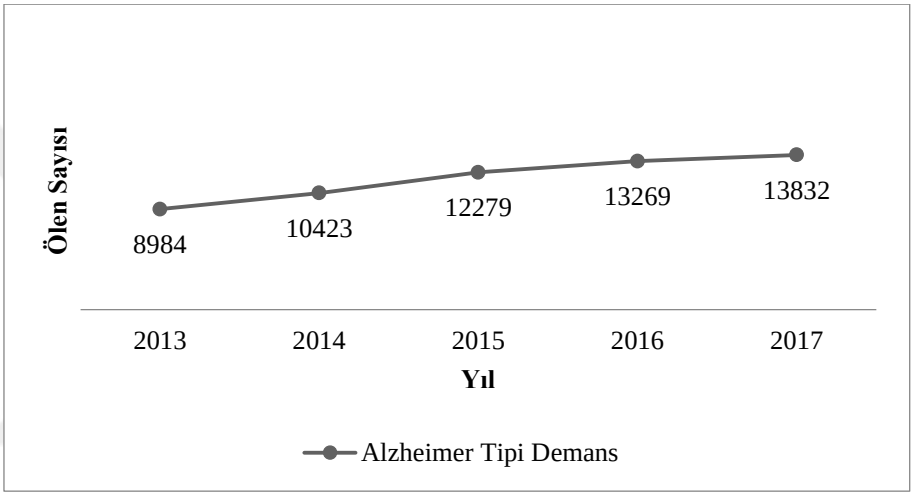


Şekil 1.1: Yıllara göre 65 ve yaş üzeri nüfusun toplam nüfusa oranı.

Yaşlı nüfusunun hızla artmasıyla beraber yaşlılık sürecinde daha sık rastlanan hastalıkların doğurduğu sorunlar da artış göstermektedir. Bu hastalıkların başında gelen, hafızanın zaman

[1]WHO'nun 2017 yılında yayımladığı yaş dilimleri listesinde 18-65 yaş aralığını genç, 66-79 yaş aralığını orta yaşlı, 80-99 yaş aralığını ise yaşlı kabul edilerek kronolojik olarak yaşlılık dönemi sınırlarını değiştirse de mevcut literatürde 65 yaş ve üzeri yaşlılık dönemi olarak kabul edilir.

içerisinde yitimine sebebiyet veren demansın görülme yüzdesi de giderek artmaktadır. ADI (2018)'ın yayımladığı "Dünya Alzheimer Raporu"na göre bugün dünya çapında yaklaşık 50 milyon demans hastası bulunduğu belirtilmekte ve sayılarının her 20 yılda bir yaklaşık 2 kat artacağı, 2050'de yaklaşık 152 milyona yükseleceği beklenilmektedir. Ayrıca ADI (2009) raporunda demans riskinin 65 yaş ve üzerinde ortalama her 5 yılda bir 2 kat artacağı öngörülmektedir. Şekil 2.1'de verilen grafikte, TÜİK (2018) verilerine göre alzheimer tipi demans hastalığından kaynaklanan ölüm istatistikleri gösterilmektedir ki diğer demans türlerinden ölen hastalar dâhil edilmese bile her yıl ölen hasta sayısı artmıştır.

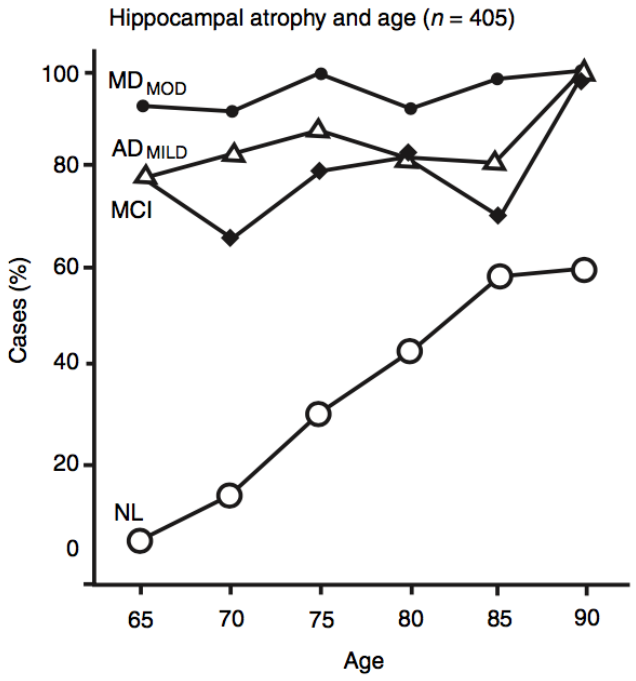


Şekil 1.2: Yıllara göre alzheimer tipi demans ölüm istatistikleri.

Demansın ekonomik sonuçlarına bakıldığında ise 2018'de dünya çapında demansın tahminî toplam maliyetinin 1 trilyon dolar olduğu ifade edilmektedir ki bu değer Apple (926,9 milyar dolar), Amazon.com (777,8 milyar dolar) gibi şirketlerin piyasa değerinden bile yüksektir (ADI, 2018; Statista, 2018).

Demans, toplumsal ve ekonomik etkisiyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. Hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ya da durdurmak için kullanılan mevcut tanı ve tedaviler ciddi ölçüde kısıtlamalar içermesine rağmen hastalığın tanısal belirteçlerinin erken dönemde tanımlanmasının erken müdahaleye imkânı tanıması beklenilmektedir. Buna paralel olarak hastalığın preklinik evresinde beyinde kalıcı hasar oluşmadan baskılanarak kontrol altına alınabilmesi hedeflenir. Bu hedefe yönelik beynin bilişsel fonksiyonlarının ayrıntılı analizinin yapılabildiği nörogörüntüleme yöntemleri esas alınarak geliştirilen etkin analiz biçimleri, klinisyenlerin uzun süreli bilişsel testlere gerek kalmadan daha kısa bir sürede hastayı takibe almasını sağlayarak erken tedaviye katkı sunacaktır.

Çalışmanın temel amacı alzheimer özelinde demans hastalığını kliniksel olarak en erken düzeyde saptayabilmek için alzheimer, hafif bilişsel bozulma olan hastalar ve bilişsel olarak normal yaşlıların manyetik rezonans beyin görüntülerini kullanarak, anatomik ve bilişsel ilişkilerini tanımlamak ve bu grupları makine öğrenmesi algoritmaları kullanarak sınıflandırabilmektir. Yapılan bir çok çalışma (Wolf ve diğ., 2003; Leon ve diğ., 2004; Sontheimer, 2015) nöronal hasarın biyobelirteci olarak kabul edilen tau artışı ve amiloid plak birikiminin hipokampal atrofi ile yüksek derecede ilişkili olduğu bildirmektedir. Spesifik alzheimer tanısı için bu ölçütlerin birincil kanıt olarak değerlendirilmemesi gerekse de mevcut araştırmalar atrofi oranların alzheimer tahmininde kullanılabileceğini göstermiştir. Özellikle erken dönem demans araştırmaları (Zandifar ve diğ. 2017; Parker ve diğ., 2018) sonucu elde edilen şekil 1.3'teki grafik, manyetik rezonans görüntüleme ile saptanan hipokampal atrofi prevalansının yaşla birlikte arttığını ve çok yaygın olarak hafif bilişsel bozulma evresinden alzheimera dönüştüğünü göstermektedir .



Şekil 1.3: Hipokampal atrofinin yaş ve tanıya bağlı görülme sıklığı (Leon ve diğ., 2004).

(Kısaltmalar şöyledir: NL = Normal yaşlı; MCI = Hafif bilişsel bozulma (GDS = 3); AD_{mild} = Alzheimer hastalığı, hafif; ve MD_{mod} = Alzheimer hastalığı, orta.)

Bu amaç doğrultusunda ADNI protokolü ile alınan alzheimer ve hafif bilişsel bozulma tanısı konulmuş hastalar ile bilişsel olarak normal yaşlıların beyin manyetik rezonans görüntüleri incelenmiş ve yarı otomatik segmentasyon aracı ITK-SNAP programı aracılığıyla 3 boyutlu

modelleme yaparak hesaplamış olduğumuz hipokampus hacimleri, hastalar üzerinde toplanan klinik verilerin yüksek boyutsal ilişkilerinin ortaya çıkarılması amacıyla sınıflandırma algoritmaları üzerinden değerlendirilmiştir. Mevcut çalışmalarda kullanılan ileri analitik yöntemlerin, verilerin yararlılığını ölçmede önemli gelişmelere neden olması beklenilse de, hasta verilerine daha karmaşık algoritmalar uygulamanın, eksikliklerini giderebileceğini ya da klinik açıdan önemli bilgiler sağlayabileceğini öne sürecek somut bir kanıt olmadığı ifade edilir (Joyner ve diğ., 2016; Miller ve diğ., 2019). Bunun bir nedeni olarak en sağlam istatistik metodolojilerinin bile, veri ayrıntı düzeyi ve kalitesini koruyarak sistematik sorunların üstesinden gelemeyeceği söylenilir (Ahmad ve diğ., 2016). Makine öğrenmesi metodolojisinin geleneksel istatistiksel yaklaşımlardan daha iyi performans gösterdiğini bildiren araştırmalar mevcuttur. Bu bağlamda çalışma kapsamında radyolojide en sık kullanılan makine öğrenme yöntemleri olan logistik regresyon, destek vektör makinesi, k-en yakın komşu, gauss naive bayes, karar ağacı ve rastgele ağaçlar sınıflandırma algoritmaları kullanılarak görüntü verilerinin dâhil olduğu sınıfın tahmini ve dolayısıyla alzheimer, hafif bilişsel bozulmaya sahip hasta ve normal sağlıklı bireyin ayrımı yapılmıştır. Hipokampal atrofi üzerinden yapılan bu tahminler ile erken yaşlardaki sağlıklı ve hafif bilişsel bozulmaya sahip hastaların ayrımının yüksek başarı yüzdesi ile yapılabilmesi, demansın erken tanısında klinisyenlere tanı kolaylığı sağlayacaktır.

2. GENEL KISIMLAR

İnsan beyni çağlar boyunca bilim adamları için evrenin çözülememiş en büyük sırlarından biri olarak kalmıştır. Bugüne kadar beynin işleyişini tam anlamıyla çözmek adına pek çok çalışma yürütülse bile aşırı karmaşık yapısı ve trilyonlarca nöral bağlantıya sahip olması nedeniyle henüz tam anlamıyla keşfedilememiştir. Konektom projesi adı verilen insan beynindeki veya beynin her parçasındaki tüm bağlantıların haritalanması (Sporns ve diğ., 2005; Briggman ve Denk, 2006) ve buna bağlı olarak zihinsel bozukluklarla ilişkili nöral bağlantı patolojilerinin belirlenmesi (Catani ve Ffytche, 2005; Seung, 2009), nöronların bütün ayrıntılarıyla birlikte yer aldığı bir beyin simulasyonun hedeflendiği insan beyni projesi (Aicardi ve diğ., 2018) gibi çalışmalar beyindeki nöral etkinliğin ve dolayısıyla sinir sisteminin keşfinin aşama aşama gerçekleşeceğine dair ümit vadeden gelişmelerdir.

Sinir sistemimizin temel yapısal birimleri olan nöron hücreleri, ilk olarak 19. yüzyılın sonunda Alman bilim adamı Heinrich Wilhelm Gottfried von Waldeyer-Hartz[2] tarafından tanımlanarak nörobilim terminolojisinde yerini almıştır (Scheuerlein ve diğ, 2017; Moulin ve diğ., 2011). Bu gelişmeyle beynin nasıl temsil edildiğini anlamak adına önemli bir adım atılmıştır. Yaklaşık olarak 1,5 kilogram ağırlığa sahip insan beyni, ortalama 86-100 milyar nöron ve 10 katı kadar da glia[3] hücresinden oluşur (Williams ve Herrup, 1988; Azevedo ve diğ., 2009; Wolfe, 2001,syf.14). Her nöron bir diğeriyle -her birey için son derece özgül bir biçimde- muazzam bağlantılar kurmaktadır. Birbirleriyle sürekli iletişim halinde kalan ve beynimizdeki bilgiyi depolamanın da ötesinde algılarımızı, kararlarımızı ve hayal gücümüzü oluşturan nöronlarda gerçekleşen elektrokimyasal iletim sayesinde işlenen her bilgi bütüncül bir şekilde insan bilincini inşa etmektedir.

Kuramsal olarak incelendiğinde ise bilginin taşınmasını sağlayan elektrokimyasal iletim, nörotransmitterler yardımıyla gerçekleşir. Nörotransmitterler bilgi iletimi esnasında iki nöron arasındaki sinaps adı verilen boşluğa salınan haberci kimyasallardır (Smith, 1995). Bu

[2] Modern nörobilimin babası olarak kabul edilen İspanyol bilim adamı Santiago Ramon y Cajal 1880'lerde, Camillo Golgi'nin sinir dokusunu boyama yöntemini geliştirerek sinir hücresini yakından gözlemleyerek yaptığı çalışmalarla beynin sinir hücrelerinden oluştuğunu doğrulamıştır. "Nöron" terimi, Cajal'ın Almanya'daki çalışmalarını tanıtan bir meslektaşı ve arkadaşı olan Alman bilim adamı Heinrich Wilhelm Gottfried von Waldeyer-Hartz'den gelmiş olup 1906'da Cajal ve Golgi bu çığır açan çalışmaları için Nobel Fizyoloji/Tıp Ödülü'nü paylaşmıştır (Timblin, 2018).

[3] Beynin büyük bir kısmını oluşturan glia hücreleri nöronların bir arada kalmasını sağlayarak dışarıdan gelebilecek zararlı etkilere karşı nöronları koruyan destek hücreleridir. Bu hücreler aynı zamanda nöronların enerji ihtiyaçlarını sağlar (Wolfe, 2001,syf.17).

kimyasallar sinapstan geçerken komşu reseptörlere bağlanarak buradaki iletimi tetikler ya da baskılar. Beyindeki en yaygın iki nörotransmitter, glutamat ve GABA'dır. Diğer başlıca nörotransmiterler ise asetilkolin, dopamin, adrenalin, histamin, serotonin ve melatonin olarak sıralanabilir (Wolfe,2001,syf.57). Glutamat beyinde en fazla bulunan ve serebral kortekste sinirsel uyarımı tetikleyen bir nörotransmitter olup öğrenme ve hafıza ile yakından ilişkilidir (Krnjević, 1963; Wong, 2002; Grow, 2018). Glutamatın aksine inhibitör rolü oynayan GABA'nın özellikle amigdalanın hafıza ile bağlantısı üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (Gasbarri ve Pompili, 2014). Hafızanın işleyişinde önemli rol oynayan diğer bir nörotransmitter ise asetilkolindir. Neokorteks ve hipokampus arasındaki iletişimin düzenlenmesinde anahtar rol oynar[4] (Born ve diğ., 2006). Nörotransmitterlerin, beyindeki atrofiye bağlı, konsantrasyonlarının değişimi bilişsel becerinin düşmesine sebep olur (Wong, 2002). Özellikle alzheimer gibi bilişsel hastalıkların etkilerini hafifletmeye yönelik olarak çalışılan tedavi yöntemlerinde asetilkolin esteraz inhibitörleri kullanılmaktadır[5] (Pokorski, 2002).

Hafızanın işleyişini etkileyen bir diğer etken ise gen ifadeleridir. Genler ancak aktif olduğunda protein üretim sürecinde yer alırlar ve insan genomunu oluşturan 20 bin farklı genin en az %30'u öncelikli olarak beyinde aktiftir (ifade edilir). Bu genler nöronların yapısal ve fonksiyonel plastisitesinde önemli bir rol oynayarak beynin gelişimini ve işleyiş mekanizmasını doğrudan etkiler[6] (Solomon ve diğ., 2015).

İnsan beyninin en büyük parçası olan serebrum motor aktiviteyi kontrol eder, duyguları yorumlar, hafıza merkezi, dil merkezi, zekâ merkezi, konuşma, bilinç gibi tüm fonksiyonları

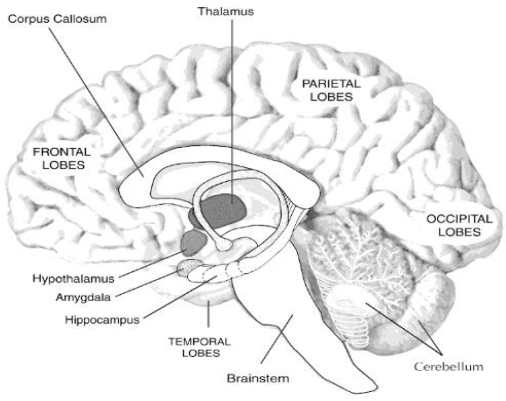
[4] Asetilkolininin konsantrasyonunun artışı kolinerjik reaksiyonların artmasına sebep olur. Uyanıklık sırasındaki yüksek kolinerjik aktivite nedeniyle bilgi akışının birincil yönü, yeni anıların kodlanmasını sağlayan neokorteksten hipokampusa doğru olur.NREM uykusunun 3. ve 4. aşaması yani derin uyku(SWS-yavaş dalga uykusu) esnasındaki minimal kolinerjik aktivite ile hipokampustan neokortikal ağlara bilgi geribildirimi sağlanır. Böylece bilgi pekiştirilerek öğrenme sürecini desteklenir. Demans hastalarında asetilkolinin azalmasının neokorteks ve hipokampüs arasındaki iletişimin aksamasına ve buna bağlı hafıza problemlerine (ve de uyku problemlerine) neden olduğu belirtilmektedir (Born ve diğ, 2006).

[5] Temporal lob içinde yer alan hipokampüs, öğrenme ve hafızada önemli bir rol oynayan bir yapıdır. Hipokampüs, bellek için gerekli olan bir nörotransmitter olan asetilkolinin üretiminden sorumlu bir çekirdek (meynert nukleus basalis) içerir. Bu hücrelerin atrofisi düşük asetilkolin konsantrasyonlarına ve hafıza kayıplarına yol açar. Erken dönem alzheimer hastalarına asetilkolin esteraz inhibitörlerinin (AChEI) uygulanması için gerekçe, asetilkolinin enzimatik bozulmasını yavaşlatmak ve böylece kognitif bozukluğun derecesini azaltmaktır. Tacrin, alzheimer tedavisi için geliştirilen ilk AchEI dir, ancak kullanımı yan etkilerle sınırlıdır. Daha sonraki tedavilerde donepezil, daha sonra rivastigmine ve galantamine kullanılsa da etkilerin genel ilerlemeyi değiştirmediği belirtilmiştir (Pokorski, 2002).

[6] Örneğin ASPM geni beyin gelişirken yeni sinir hücrelerinin üretiminde gerekli olan bir proteinin yapımından sorumludur. Bu gendeki değişiklikler beynin normal boyutuna göre büyümediği mikrosefaliye neden olur. Yapılan son çalışmalarda MIT'deki nörobilimciler (Sun ve Lin, 2016) beyinde yeni anı oluşumunu etkileten Npas4 genini keşfetmişlerdir. Fareler üzerinde yaptıkları deneylerde strese ve korkuya bağlı olarak DNA'nın manipüle edilmesi Npas4 ü pasifleştirmiş ve böylece yeni anı oluşturamayan fareler gözlemlenmiştir. Gen etiketiyle "belirli anıları" depolayan nöronların beyindeki tam yerinin keşfedilmesi amaçlanmıştır (Solomon ve diğ., 2015).

koordine eder ve yönlendirir. Serebrumun iç tabakası beyaz madde[7], dış tabakası gri maddeden oluşmakta olup "cortex celebri" yani beyin kabuğu (serebral korteks) olarak adlandırılır (Süzen, 2012). Herculano-Houzel(2010; 2017) yaptığı çalışmalar neticesinde, insanın vücut ağırlığının ortalama %2'si ağırlığındaki beyninde gün içinde harcadığı enerjinin neredeyse %25'ini kullanmasını ve beynin büyük yüzdesinin serebral korteksten oluşmasını, insanı diğer türlerden ayıran bilişsel yeteneğinin (insan bilincinin) en önemli sebepleri olarak açıklamaktadır. Bu konuyu ünlü astrobiyolog Carl E. Sagan milyonlar satan kitabı Kozmos'ta "Uygarlıklar serebral korteksin meyvesidir." şeklinde ifade eder.

Serabral korteks; frontal lob, temporal lob, pariatel lob, oksipital lob, beyincik ve beyin sapından oluşur (Grow, 2018). Fransız nörolog Paul Broca (1878), beynin dış yüzeyinden farklı olarak iç yüzeyinde korpus kallosumun etrafını saran singulat girus ve esas olarak hipotalamus, hipokampüs ve amigdaladan oluşan limbik lobu keşfetmiştir (Üngüren, 2015; Pessoa ve Hof, 2015). Broca yaptığı deneyler sonrası bu lobu korku ve histerik uyumla ilişkilendirse de James Papez (1937) yaptığı çalışmalarla duygusal davranışlar ve bunlara bağlı hafızanın şekillenmesi sağlayan merkezi bir sistem olarak açıklamıştır.



Şekil 2.1: Serebral korteks ve limbik sistem (Wolfe, 2001).

Limbik sistemde hafızayla ilişkilendirilen ana merkezlerinden biri hipokampüs diğeri amigdaladır. Hipokampüs temporal lob ile birlikte hareketlerin davranış biçimine dönüşmesinde önemli bir role sahiptir (Green, 1960; Songur ve diğ., 2001). Bilginin en uygun

[7] Miyelin kılıfa sahip nöronları sayesinde serebrumun içerindeki yapılar arasında hızlı ve verimli bilgi iletimini sağlar (Filley, 2012). Yapılan bazı çalışmalar beynin bilişsel gücünde gerilemenin ve beyin atrofisindeki (hacimsel küçülme, hücre sayısında azalma) total artışın, beyin korteks atrofisinden ziyade beyaz madde atrofisi ile ilgili olduğunu savunmaktadır. Bunun nedeni miyelinli liflerin sayısındaki azalma veya su kaybı olarak olarak görülür (Meier ve diğ., 1992; Guttmann, 1998; Malloy ve diğ., 2005).

yol ile depolanabilmesi üzerine özelleşmiş olan neokortekle nöral bağlantılara sahip olup hafızayı düzenleme görevi görür (Treves ve Rolls, 1994; Born ve diğ., 2006). Bilişsel fizyolojist Edward C. Tolman (1948) yapmış olduğu çalışmalarda insan ve hayvan beyinlerinde konum bigisine dair bir sürekli bilgi aktarımının yapıldığı bir haritalama sisteminin olduğunu ileri sürmüştür. Daha sonra John O'Keefe ve John Dostrovsky (1971) hipokampusta, incelenen canlı yalnızca belirli konumlara geldiğinde aktifleşen, konum hücreleri olduğunu keşfetmişlerdir. Bu gelişmeye bağlı olarak Hafting ve diğ. (2005) beynin konumu ve navigasyonu nasıl hesapladığı konusunda entorhinal korteks[8] içerisinde grid hücrelerini keşfetmiştir ve ilerleyen yıllarda grid hücrelerinin mekânsal farkındalığı, hafızayı ve karar verme sürecini kontrol edebilmesi için diğer nöronlarla kurduklarını ilişkileri öğrenebilmek adına çalışmalar[9] (Rowland ve Moser, 2013; Moser, 2014) yürütmüşlerdir (İzci ve Erbaş, 2015).

Amigdalanın görevine ilişkin iki yaygın görüş vardır: ilki hipokampüs gibi beynin limbik siteme bağlı bölgelerinde hafıza ile ilişkili süreçleri düzenlemesi, diğeri ise duygusal hafızanın pek çok açıdan merkezi olmasıdır. Bütüncül bir bakış açısıyla yaklaşılarak hipotalamus ve talamus gibi merkezlerle birlikte kortikal ve subkortikal bölgelerle de 1000'e yakın farklı bağlantı yollarına sahip amigdalada duygusal koşulların yarattığı anıların, oluşan hafıza izlerini değiştirdiği düşünülmektedir (Üngüren,2015 ; Aggleton ve Brown, 1999 ; Petrovich ve diğ., 2001; Richter, 2004). Amigdalanın duygusal uyarılma sırasında aktifleşmesinin kodlanma ve geri çağırılma gibi çeşitli aşamalarda belleği geliştirdiğine dair çalışmalar mevcuttur (Hamann ve diğ., 1999; McGaugh ve diğ., 1996; Sundstrøm, 2011). Aynı zamanda amigdala beynin psikolojik koruyucusu olarak görülür ve bilinçli hatırlatmalar olmaksızın (bilinçaltındaki) duygusal uyaranlara karşı verilen tepkilerin kontrolünden sorumdur (Wolfe, 2001, syf.27-28; Satler, 2007). Alzheimerin erken döneminde amigdalanın etkilenmesi nöropsikiyatrik semptomlara neden olmaktadır. Bu nedenle alzheimer hastalarının yaklaşık % 80'i, hastalıkları sırasında halüsinasyonlar, sanrılar, paranoya, anksiyete gibi belirtiler gösterirler (Lyketsos ve diğ., 2002; Knafo, 2012).

[8] Entorhinal korteks, temporal lob üzerinde bulunan ve hipokampüs ile doğrudan bağlantılı, hafıza oluşumunda önemli bir yere sahip beyin bölümüdür (Moser ve diğ.,2008).

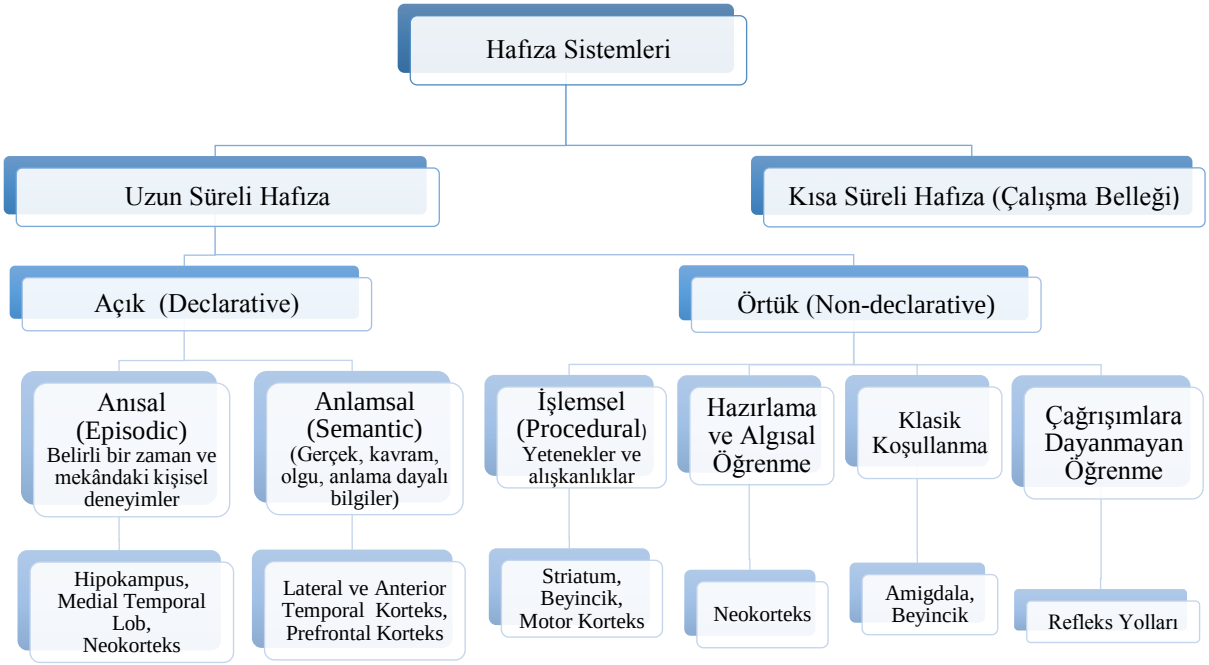
[9] John O'Keefe , Mayıs-Britt Moser ve Edvard I. Moser entorhinal korteksin mekansal çevrenin bir sinir haritasını içerdiğini keşfettikleri bu çalışmalarıyla 2014 yılında Nobel Fizyoloji/Tıp Ödülü'nü almışlardır.

Zekânın en önemli bileşenlerinden biri olan hafıza: deneyimlerimize dayalı olarak öğrendiğimiz her bilginin genel anlamda düzenlenmesi ve saklanmasıdır. Bilginin muhakeme edilerek seçilmesi yorumlanması ve buna bağlı olarak da yaşamımıza biçim vermesi hafıza ve hatırlama ile gerçekleşir. Hatırladığımız şeylerin toplamı bizlere öğrenme ve uyum sağlama yeteneği sağlar. Üstelik sadece geçmişi değil hafıza sayesinde şimdinin ve geleceğin bilgisine ulaşılması yani öğrenmenin gerçekleşmesi mümkündür. Bu süreç bir nöronun diğer bir nöronla yaptığı on binlerce sinaptik bağlantılı ile mümkündür.

Hafızanın yapısal modellenmesi Atkinson ve Shiffrin (1968) tarafından üç ana bölüme ayrılarak yapılmıştır. Bilginin işlenme ve depolanma süresine bağlı olarak duyusal kayıt, kısa süreli hafıza ve uzun süreli hafıza şeklinde modellenmiştir. Bu modele göre bilgi duyu organları tarafından algılanır (200-500 ms) ve işlenmek üzere için kısa süreli hafızaya gönderilir. Burada geçmişteki deneyimlerimize yani hafızada var olan modellere göre anlamlandırılan bilgi kısa süreli olarak tutulur (15-30 sn) ve önem sırasına bağlı olarak bilginin tekrarı gerçekleşirse uzun süreli hafızada depolanır. Bilginin nöral bağlantıları diğer bir deyişle bilgi kodları korunması halinde buradaki bilgi ölene dek saklanır. Bu durum bizlere yalnızca gerekli bilgiye odaklanma avantajı sağlar çünkü yaş ilerledikçe kullanılmayan bilginin bağlantıları ortadan kalkmakta yani bilgi unutulmaktadır (Eagleman, 2018, syf.11). Böylece bilginin hafızadaki kodlanma depolanma ve yer değiştirme veya unutulma süreçleri tanımlanmış olur. Zamansal ölçekte yapılan bu sınıflandırmada beyindeki nöral aktiviteye bağlı olarak yüksek nöral aktivitenin görüldüğü kısa süreli hafıza "çalışma belleği" şeklinde adlandırılmıştır. Bazal seviyede nöral aktivitenin görüldüğü uzun süreli hafıza ise bilginin edilme sürecinin farkında olunduğu açık bellek (explicit memory) ve bilginin nasıl öğrenildiğinin farkında olunmadığı (hatta çoğu zaman bilginin varlığından bile bilinmediği) örtük bellek (implicit memory) şeklinde kendi içinde iki ana bölüme ayrılmıştır (Shiffrin, 2003; Özen ve Rezaki, 2007).

Açık bellek, kişisel deneyimlerin ve zaman-mekân algısının yer aldığı epizodik bellek; anlamların, kavramların ve genel-olgusal bilgilerin yer aldığı sematik bellek şeklinde ayrılır. Epizodik bellek beynin hipokampüs, medial temporal lob ve neokorteks ile ilişkili iken sematik bellek ise lateral- anterior temporal korteks ve prefrontal korteks ile ilişkilidir (Bartsch ve Butler, 2013). Bununla birlikte şekil 2.2'de özetlendiği üzere hafıza beynin sadece belirli bir bölgesiyle sınırlı olmayıp neredeyse tamamıyla ilişkilidir. Anılar beynin çeşitli

bölümlerinde aktif olarak depolanır ve nöral bağlantılarımız değiştikçe yeniden yapılanırlar bu nedenle farklı bellek sistemleri ifade edilirken birbirlerinden doğrudan izole edilememektedir.



Şekil 2.2: Hafıza Sistemleri (Bartsch ve Butler, 2013).

2.1. DEMANS

Demans, kişinin başta hafıza olmak üzere zihinsel ve sosyal yetilerin günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek derecede gerilemesi olarak tanımlanır. TDK (2018)'nin "yaşlanmaya veya bazı nörodejeneratif hastalıklara bağlı olarak ilerleyici bir biçimde belleğini yitirme" şeklinde tanımladığı "bunama"nın tıp literatüründeki karşılığı olarak "demans" kullanılmaktadır. Latince "mentia", "mens" yani zihin kelimesinden türemiş olup "de-mens" zihin yitimi anlamına gelmektedir. Burada tanımlanan "zihin yitimi" mevcut olan edinilmiş erişkin zihin kapasitesinin sonradan yitirilmesi anlamı taşımaktadır (Dejaegere ve Strooper, 2008: Gürvit, 2004; Gidan, 2017).

Demans, doğuştan yetersiz zihin ile doğan hastalarla -sonradan aynı tepki davranışsal özellikleri gösterse de- karıştırılmamalıdır. Yaşlılığın da normal seyri süresince sinir

sisteminde belirli bazı değişimler meydana gelmektedir fakat bunlar bireyin sosyal ve mesleki yaşantısını bozmayacak düzeydedir. Bir olgunun demans olarak nitelendirilebilmesi için günlük yaşam aktivitelerinde önemli ölçüde aksamaya yol açacak düzeyde bir bilişsel bozulmanın varlığı gerekmektedir (Gürvit, 2004). Demansta yaşlılığın getirisi görülen huy değişimleri veya psikolojik yapılarında ortaya çıkan değişimler aslında patolojik bir durumun sonucudur (Kesken, 1995). Padurariu (2012) tarafından yapılan çalışmada, yaş ile hipokampal hücre sayısında doğrudan ilişki olduğu özellikle alzheimer hastalığında piramidal hücrelerde azalma olduğu keşfedilmiştir. Demansta limbik sistemde hipokampal hasar sonucu meydana gelen şiddetli hafıza kaybı ve duygu bozuklukları ile birlikte motor becerilerde ve mekân algısında da ciddi gerileme meydana gelir. Bireylerin kelime bilgisi, genel kültür ve bilgi birikimi ve uzak hafıza ise hipokampal hasardan öncelikli olarak etkilenmez (İzci ve Erbaş, 2015; Isaacson, 2002). Ancak hafızanın günbegün zayıflıyor oluşuyla bu durum ilerleyici ve derin bir unutkanlık halini almaktadır.

Demans ilerleyici veya durağan, sürekli veya geri dönüşümlü olabilir. Demansın geri dönüşümlü olması etkin tedavi uygulanmasına bağlıdır. Zamanında tedaviye başlanırsa demans vakalarının yaklaşık %15'i geri dönüşümlüdür (Green, 2005; Eker, 1998).

Demans başlıca durağan ve ilerleyici olarak sınıflandırılmaktadır. Durağan demanslarda genellikle tanısı belirlenmiş bir nörodejeneratif bir hastalığın –anoksiler sonucu oluşan ensofalopatiler gibi- varlığı söz konusudur (Eker, 1998). İlerleyici demanslar ise primer ve sekonder olmak üzere kendi içinde ikiye ayrılır.

2.1.1. Primer Demans

Primer grupta demansa neden olan ilerleyici bilişsel bozukluklarla kendini gösteren ve nörodejeneratif hastalıklarla seyreden demans türleri sayılmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklar neticesinde hastanın bilişsel işlevlerinin alt yapısını oluşturan limbik ve asosiyasyon alanlarında, patolojik izlerle nöron ve sinaps kaybı meydana gelir ve bu ilerleyiş demans olarak nitelendirilir (Yavla ve Güngör, 2016; Gürvit, 2004). Bu tip demanslar beyin tümörü gibi hastalıklardan ya da kafa travması gibi durumlardan kaynaklanmadığı için nedeni kesin bilinmemektedir (Sarıkaya, 2017, syf.52). Bu gruptaki en yaygın demans tipi alzheimerdır.

2.1.1.1. Alzheimer

Alzheimer hafızada belirgin bir bozulma olmaksızın öncelikle motor becerilerde bozulma ile başlayan daha sonra birçok bilişsel alanın eş zamanlı bozularak, bireyin günlük hayatındaki toplumsal ve mesleki yeterlilik düzeyinde anlamlı bir gerilemenin görüldüğü, seyri açısından sinsi başlangıçlı ve yavaş ilerleyici bir demans tipidir (Öğüten,2012). Amerikan Psikoloji Derneği'nin yayınladığı kılavuza göre alzheimer hastalığı geri dönüşümsüz bir demans tipi olup tüm demanslar arasında %60 sıklıkla görülmektedir, ilerleyici bir hastalıktır ve tanı konulduktan sonra beklenen yaşam uzunluğu yaklaşık 8-10 yıldır (APA, 1994; Özpak ve diğ., 2017). İlk olarak 1910 yılında Emil Kraepelin tarafından "Textbook of Psychiatry" adlı kitabında senil demanstan farklı "presenile dementia" olgusu olarak alzheimerı tanımlanmıştır. Hastalığa ismini veren Emil Kraepelin'in çalışma arkadaşı Alois Alzheimer, 51 yaşında kısa süreli hafıza kaybı da dahil olmak üzere "garip" olarak tanımladığı davranışsal semptomlara sahip hastası Auguste Deter'ı gözlemlemiş ve hasta kaydı tutmuştur. Hastanın vefatı üzerine yaptığı beyin otopsisinde, o yaştaki normal bireylerde gözlemlemediği, kortikal gri maddede geniş çaplı atrofi ve anormal nöral fibriler demetler ile plak benzeri hücre dışı birikimleri gözlemlediğini kaydetmiştir. Böylece alzheimer hastalığının tanımlayıcı özellikleri haline gelmiş olan histopatolojik özellikleri (amiloid plaklarını ve nörofibriler yumakları) tanımlayarak ilk kez hastalığın patolojisi ve klinik semptomlarını ortaya çıkarılmıştır. (Sontheimer, 2015; Hippius ve Neundörfer, 2003; Selekler, 2010).

Alzheimerın patolojik göstergeleri hücre dışı senil plaklar (40-42 aminoasitten oluşan amiloid-beta peptit(Aβ) kümeleri) ve hücre içi nörofibriler yumaklar[10] (hiperfosforile tau molekülleri içeren çift sarmal lifler)dır. Patogenetik başlangıcından klinik tanı konulana kadar geçen sürenin yaklaşık 15-20 yıl olduğu belirtilir (Gürvit, 2004; Bateman ve diğ., 2012; Leon ve diğ.,2004). Hastalığın farklı klinik evrelerindeki hastalara yapılan otopsi çalışmaları beyindeki yayılma şeklini ortaya koymuştur. Burada alzheimerın en hafif evrelerinde, nörofibriler yumaklar sadece medial temporal lobun, entorhinal korteksin bir kısmında bulunduğu daha sonra daha sonra hipokampusa geçtiği, hastalığın şiddeti arttıkça da neokortekse ve temporal lobun diğer alanlarına ilerlediği, primer motor korteks ve görsel korteksin ise hastalığın son evrelerine kadar etkilenmediği ifade edilmektedir (Braak, 1997;

[10] Tau proteinlerinin oluşumu olan nörofibriler yumaklar, alzheimerın yanı sıra çeşitli nerodejeneratif hastalıklarda da gözlemlenmektedir (Selko, 1996).

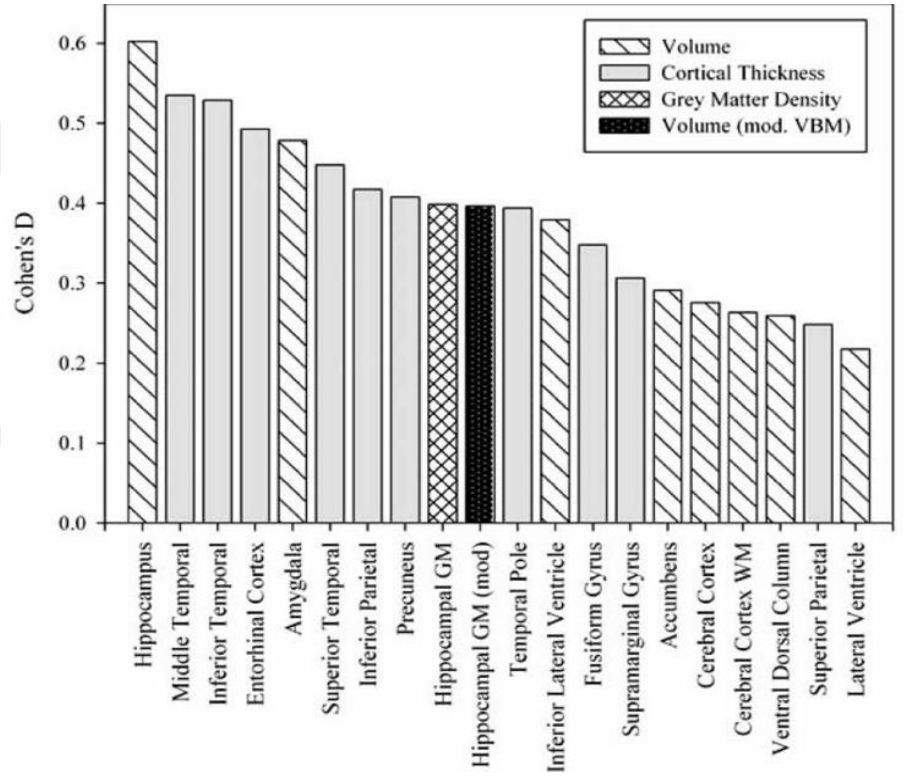
Karaali, 2016). Özellikle korteksin hipokampus ve bağlantılı bölgelerde Aβ ve tau proteini birikimi nöronal dejenerasyonun ve hücre ölümünün başlıca nedenleri olarak görülür (O'Callaghan ve diğ., 2017; Hardy ve Higgins, 1992; Brandt ve diğ., 2005; Watanabe, 2017).

Yapılan son çalışmalar (Landau ve diğ., 2018; Farrel ve diğ., 2018) erken yaşlarda beyinlerinde amiloid birikimi olmayan sağlıklı bireylerde, ilerleyen yıllarda bilişsel gerileme ve amiloid birikimi gözlemlemiştir. Hastalığın erken tanısının araştırıldığı çalışmalarda özellikle genetik formunu taşıyan alzheimer hastaları analiz edilmektedir. Bu nedenle alzheimerın patofizyolojinin anlaşılmasında genetik faktörlerden kaynaklanan tipi önemli bir yere sahiptir. Hastalığın yaklaşık %5'ini oluşturan bu alzheimer tipinin, otozomal dominant genetik geçiş özelliğine sahip erken başlangıçlı (65 yaş altı) ve geç başlangıçlı olmak üzere iki ayrı formu bulunur. Erken başlangıçlı genetik alzheimerda, üç gen mutasyonu (amiloid öncü protein[11], presenilin 1 ve presenilin 2) ve geç başlangıçlı genetik alzheimer hastalığında, bir yatkınlık faktörü (19. kromozomda ApoE geni) hastalığın nedeni olarak görülmektedir (Bekris ve diğ., 2010; Selekler, 2010; Alagiakrishnan, 2012). Amiloid öncü proteininin 21.kromozomda presenilin 1 oluşumuna, 14. kromozomda presenilin 2 oluşumuna, 1.kromozomda ise Aβ (toksik) oluşumuna sebep olmasıyla gerçekleşir. Geç başlangıçlı genetik alzheimer hastalığında kolesterol taşınım görevi olan bir proteinin (ApoE) ε4 allelinin sağlıklı insanlarda %16 pozitif olduğu görülürken alzheimer hastalarında yaklaşık olarak %35-50 pozitif olduğunun saptanması bir yatkınlık faktörü olarak görülür. ApoE ε2 allelinin ε4 alleline baskın olmasıysa risk faktörünü azalttığı belirtilir (Sezer ve Memiş, 2001; Keller, 2010; Li ve Grupe, 2007; Sontheimer, 2015). Bateman ve diğ. (2012) yapmış oldukları çalışmada genetik alzheimer hastalarının semptomatik başlangıçtan 25 sene öncesine kadar Aβ proteininin beyin omurilik sıvısında saptanabilir olduğunu ve 15 yıl önce amiloid plak oluşumlarını ve tau proteini gözlemlediklerini ifade eder.

Alzheimer hastalarının beyinlerinde nöronal kayıp ve büyük kortikal nöronlarda atrofi görülmektedir. Korteks ve hipokampüstaki hücrelerin ve sinapsların %50'ye yakını kaybedilir (Öğüten, 2012; Eagleman, 2018). Beyin dokusunu nöropatolojik incelemelerinde serebral

[11] Amiloid öncü proteini , alzheimer hastalığının patogenezinde kritiktir, sinaps oluşumu ve iletimini doğrudan etkiler. APP fazlalığının özellikle hipokampal nöronlarda fonksiyonel sinapsların sayısını azalttığı gözlemlenir (Priller ve diğ., 2006).Alzheimer hastalarının beyin hücrelerinin hücre zarında biyofiziksel farklaşmalar meydana gelir. Bu değişiklikler ile proteinase aktifleşir ve öncü proteini kesilmesine neden olur. Bu şekilde hücre zarının dışına çıkan β-Amyloid, önce ß-Amyloid-peptid'i sonra da ß-Amyloid plaklarını oluşturur (Askarova ve diğ., 2011; O'Brien, 2011; Zhang ve diğ., 2011). Hücre dışında birken amiloid plaklar, membran lipid peroksidasyonuna yol açar, bu da Na^+ / Ca^+ kanallarının bozulmasına ve hücre tarafından glukoz alımına neden olur. Bu değişiklikler hücre ölümüne (apoptoz) sebep olur (Mathew ve diğ., 2011).

korteksin normale göre incelmiş olduğunu ifade edilmektedir (Arslan,2012). Hacimsel atrofi hesaplamaları yapılan demans hastalarında hipokampüsün en çok etkilenen anatomik bölge olduğunu belirtilir (Mazziotta ve Gilman, 1992; Leon ve diğ., 1997; Wiener ve diğ., 2012). Risacher ve diğ. (2009) tarafından yapılan çalışmalarda[12] demansın varlığında seçilen görüntüleme biyobelirteçleri için değerlendirilen MCI-kararlı ve MCI-dönüşen grupları arasındaki karşılaştırmada anatomik bölgelerinin etki derecesi ölçülerek hafif bilişsel bozulmadan alzheimere geçişte en etki eden yapının hipokampal hacim verisi olduğunu belirtilmiştir (şekil 2.3).



Şekil 2.3: Anatomik bölgelerin etki boyutları (Risacher ve diğ.,2009)

Alzheimer hastalığı öncelikle bir hafıza bozukluğu olarak görülse de, sinirlilik, ajitasyon, saldırganlık, depresyon, halüsinasyonlar, sanrılar ve apati dahil olmak üzere hastalığın seyrinde çok yaygın görülen ve erken dönemde açıkça gözlenebilen önemli nöropsikiyatrik belirtileri vardır (Lyketsos ve diğ,. 2002; Wright ve diğ., 2007).

[12] Voksel tabanlı morfometri (VBM) ve otomatik parselleme kullanılarak gri madde(GM) yoğunluğu, hacim ve kortikal kalınlık hesaplanmış ve bir yıl sonra MCI - AD dönüşüm durumuna göre alt gruplar arasında karşılaştırılmıştır. MCI-kararlı ve MCI-dönüşen grupları arasındaki karşılaştırmaların etki büyüklükleri (Cohen'in d), hipokampal ve amigdalar volüm ve entorinal korteks ve inferior, orta ve superior temporal gyriden kortikal kalınlık değerleri dahil olmak üzere görüntüleme biyobelirteçlerinin şekil 2.3'teki grafikteki sonuçları gösterdiği belirtilmiştir (Risacher ve diğ.,2009).

2.1.1.2. Frontotemporal Demans

Frontal lob sosyal davranışlarımızın kontrol edildiği düşüncelerimizin süzgeçten geçirilerek ahlaki yargıların oluştuğu bir düşünme merkezidir. Problem çözme karar verme planlama süreçlerinden yargıya varma kestirim yapma süreçlerine kadar birçok bilişsel fonksiyonun yürütülmesinden sorumludur (Üngüren, 2015; Aggleton ve Brown, 1999). Frontal lobun ön kısmı prefrontal korteks düşüncenin oluşumun gerçekleştiği, bilginin içsel olarak değerlendirildiği, planlama, karar verme, stratejik düşünme gibi bilişsel fonksiyonların kontrol edildiği bir merkez olup belleğin sağlıklı şekilde işleyişini denetler (Özen ve Rezaki, 2007; Stuss ve Benson,1987; Grow, 2018).

Demans hastalarının %15'inde ve üçüncü en sık görülen formudur. Fakat alzheimerla benzer semptomlara sahip olduğundan birçok hastaya FTD'den ziyade alzheimer tanısı konulduğu belirtilmektedir. Alzheimer 65 yaş altı kişilerde nadir görülse de bu kuşakta demansın en büyük nedeninin FTD olduğu ifade edilir (Sontheimer, 2015). FTD'de bellek bozukluğundan ziyade kişinin mizacında değişiklikler ve utanma duygusunun kaybolduğu davranış bozuklukları (sosyal ortamda uygunsuz davranışlar, saldırganlık, cinsel davranış ve dürtü kontrolsüzlüğü vb.) meydana gelir (Zararsız ve Sarsılmaz, 2005; Mckee ve Daneshvar, 2015; Özdilek ve diğ., 2014). FTD hastalarının beyin MR görüntülerinde frontotemporal atrofi, PET incelemesinde ise aynı alanlarda hipermetabolizma meydana gelir (Rinne, 2010).

2.1.2. Sekonder Demans

Sekonder grupta ise demansa neden olan nörodejeneratif bir hastalıkla değil psikolojik ya da nörolojik bir hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan demans türleri sayılmaktadır (Gürvit, 2004). Bu demanslar sıklıkla -sebep olan hastalığın seyrine bağlı- tedavi edilebilir niteliktedirler. Tablo 2.1'de gösterilen erken tanı konulduğunda geri dönüşümlü demans nedenleri bu sınıfta yer alır (Eker,1998).

Tablo 2.1: Erken tanı konulduğunda geriye dönebilen demans nedenleri (Eker, 1998).

1. Tedavi amacıyla verilen çeşitli ilaçlarla oluşmuş entoksiyonlar (Analjezikler, Antikolinerjikler vb.)
2. Metabolik bozukluklar (azotemi, hiponatremi, hipoglisemi)
3. Endokrin hastalıklar (Hipotiroidizm vb.)
4. Kronik enfeksiyonlar
5. Konjestif kalp yetmezliği
6. Kronik kardiak aritmiler

Tablo 2.1 (devam):

7. Serebrovasküler olaylar
8. Subdural hematom
9. Kronik beyin enfeksiyonu
10. Beyin tümörü
11. Normal basınçlı hidrosefalus
12. Kronik anemi
13. Malign olaylar
14. Hipoksi ile birlikte olan kronik akciğer hastlaığı
15. B12 vitamini ve folat eksikliği
16. Kimyasal entoksikasyonlar
17. Alkolizm

Tüm demansların %30'unu oluşturan ve alzheimerdan sonra en sık rastlanan demans türü olan vasküler demans da sekonder gruptadır. Yaşlılarda en sık karşılaşılan sağlık problemlerinden olan kardiovasküler hastalıklara bağlı seyreder. Bu hastalıkların beyin damarlarındaki kanlanmanın azalmasına bağlı doku ölümlerine sebep olması bilişsel bozuklukların alt yapısını oluşturur. Kardiyak aritmiler özellikle de atrial fibrilasyon beyin kan dolaşımını etkiler ve iskemik serebrovasküler hastalıklar için bir risk faktörü haline gelir. Serebral miyelin kaybı ve aksonal anormallikler içeren arterioskleroz, laküner infarktlar, kortikal-subkortikal mikroinfarktlar ve yaygın olarak beyaz madde değişiklikleri ile belirlenir. Bu nedenle, hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyabet gibi kronik hastalıkların kontrol altına alınmadıkları takdirde beyindeki kan akışı olumsuz etkileneceğinden uzun vadede risk oluşturacağı belirtilir (Cintosun ve diğ., 2017; Sposato ve Chen, 2018; Munoz ve Weishaupt, 2017; Kalaria, 2018).

Tablo 2.2: Demans Hastalıklarının Sınıflandırılması (Gürvit, 2004).

Primer (Dejeneratif)	Sekonder
Alzheimer hastalığı	Vasküler demans
Lewy cisimcikli demans	Multi-infarkt demans
Fronto-temporal demans(FTD)	Binswanger hastalığı
FTD-davranışsal varyant	Stratejik infarkt demansı
İlerleyici tutuk afazi	CADASIL

Tablo 2.2 (devam):

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 menenjitlerHIV-demans kompleksi
Gerstmann-Sträussler-Scheinker hastalığı	Whipple hastalığı
Fatal familyal insomni	Kafa içi yer kaplayıcı hastalıklar
Çeşitli pediyatrik demanslar	Neoplastik durumlar
Kufs hastalığı	Subdural hematom
Metakromatik lökodistrofi	Otoimmun-inflamatuar hastalıklar
Gaucher hastalığı	Multipl skleroz
Niemann-Pick hastalığı	Behçet hastalığı
Diğer ender demanslar	Paraneoplastik limbik ensefalit
Limbik demans	VGKC (Voltaj kapılı potasyum kanalı) ve NMDAR(N-metil D-aspartat reseptörü) kanalopatileri
Poliglukozan cisimcik hastalığı	Granülomatöz anjitis
Arjirofilik tahıl hastalığı	Primer sinir sistemi vasküliti
	NAIM (Non-vaskülitik otoimmun meningoensefalit) sendromu

Demansın diğer bir sınıflandırması; gri madde ve beyaz maddede oluşan lezyona bağlı olarak kortikal ve subkortikal demans şeklinde yapılmaktadır (Akyar, 2011).

2.2. NÖROGÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ

In vivo yapısal (BT, MRG) ve fonksiyonel (SPECT, PET) beyin görüntüleme teknikleri demansın nöroanatomisini ve nörofizyolojisini incelemek ve hastalığın kesin biyolojik belirleyicilerini belirlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Demans tanısı konulan hastaların takibinde manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografinin kullanılması özellikle ikincil sebeplerin değerlendirilmesi açısından gerekliliğini doğurmuştur. Demans gibi nörodejeneratif hastalıkların kesin tanısının erken evresinde konulabilmesi, beyinde kalıcı bir harabiyet oluşmadan kontrol altına alınabilmesi ve deneysel tedavi aşamalarının daha etkili sürdürülebilmesi açısından oldukça önemlidir (Aydın ve Budak, 2016; Eisenmenger ve diğ., 2016; Selekler, 2010).

2.2.1.Yapısal Görüntüleme Teknikleri

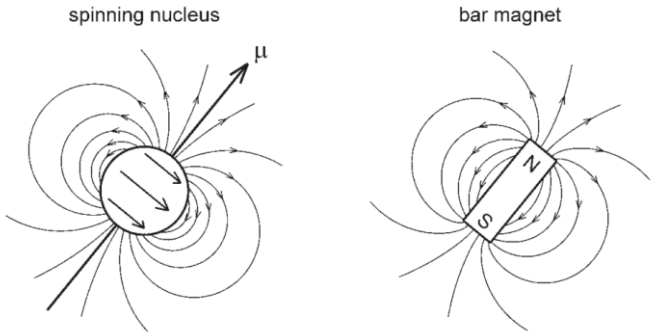
2.2.1.1. Bilgisayarlı Tomografi

X-ışını kaynaklı görüntüleme tekniklerinden biri olan bilgisayarlı tomografi insan vücudunun incelenen bölgesinde çoklu kesitler alarak görüntüyü oluşturur. Tedavi edilebilir bir demansa yol açan strüktürel lezyonların çoğu (ör: subdural hematom, hidrosefali, tümör) oldukça büyük olduklarından bilgisayarlı tomografi ile rahatça saptanabilmektedir. Yüksek frekanslı uyaranlar ile submilimetrik çözünürlük çok hassas simetrilerin takibini, üç boyutlu dijital ortamlarda ölçümünü, takibini mümkün kılmıştır.

Yoğun tarama gerektiren bilgisayarlı tomografi gibi prosedürlerde maruz kalınan radyasyon daha fazla olduğundan bu gibi durumlarda manyetik rezonans görüntüleme tercih edilmektedir.

2.2.1.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

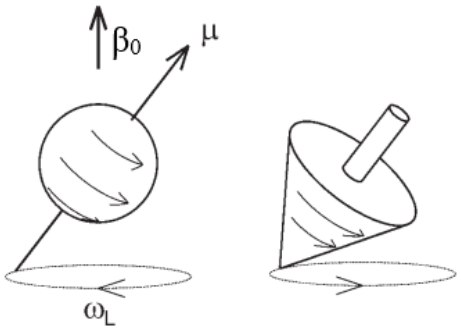
Özellikle yumuşak doku olmak üzere çok çeşitli doku tipleri arasındaki kontrastları incelemek veya dokuların fiziksel yapıları ölçmek için sıkça kullanılan hastanın iyonize radyasyona maruz kalmadığı yani parçacık kaynaklı bir görüntüleme tekniğidir. Bir manyetik rezonans görüntüleme sisteminin ana çalışma prensibi kuantum mekaniği ile açıklanan, çekirdek spin vektörlerin fiziksel rotasyonuna bağlı sinyal elde edilmesine dayanır. Cihazdaki tarama alanı içerisindeki nesnelerin (insan vücudundaki hidrojen çekirdekleri –protonlar- gibi) çok güçlü bir statik manyetik alana maruz bırakılarak çekirdeklerin polarize olması sağlanır. Bu polarizasyon, protonların kendi eksenleri etrafında dönüşü olarak tanımlanan “spin” hareketi sebebiyle manyetik alan altında mıknatıs çubuğu gibi davranmasından kaynaklanır.



Şekil 2.4: Spin çekirdeği ve çevresinde oluşturduğu manyetik alan (Storey, 2006**).**

(Spin çekirdeğin üzerinde bulunan oklar dönme yönünü gösterir. μ: Manyetik Moment)

Protonlar üzerindeki manyetik alan onların dağınık formdan manyetik alan vektörüne paralel ve anti-paralel forma geçmesine sebep olur ve spin hareketine ek olarak manyetik alan vektörü ekseni etrafında "presesyon" hareketi yaparlar. Protonlardaki bu salınım hareketi "net manyetizasyon" oluşumuna neden olur (Eriş, 2008).



Şekil 2.5: Spin çekirdeğinin presesyon hareketi (Storey, 2006).

Yüksek manyetik alan altındaki protonların salınım frekansı "Larmor"(Joseph Larmor, 1857 – 1942) denklemi (2.1) ile ifade edilir:

$$\omega_L = \gamma . \beta_0 \qquad (2.1)$$

Denklemde ω_L larmor frekansını (MHz), β_0 manyetik alan şiddetini(T), γ gyromanyetik oranı (MHz\T) temsil eder. Larmor frekansı dış manyetik alan şiddetine ve incelenen dokunun çekirdek özelliklerine (γ 'yı etkiler[13]) bağlı olarak değişir. Manyetik alanın şiddeti (β_0) -klinik

[13] 1 T manyetik alan altındaki hidrojen izotopunun gyromanyetik oranı 42.58 MHz/T dır (Storey, 2006).

kullanım için mevcut tarayıcılarda 1.5 veya 3 T olsa da[14]- ne kadar yüksek olursa sinyal-gürültü oranı da o kadar yüksek olur, bu da vücudun daha yüksek çözünürlükte veya aynı çözünürlükte ancak daha hızlı görüntülenebileceği anlamına gelir (Young, 2015; Nowogrodzki,2018). MR sinyalinin oluşması için presesyon halindeki spin çekirdeklerinin larmor frekansına rezonans bir RF (radyo frekans) sinyali ile uyarılması gerekir. Rezonans frekansla uyarılan çekirdekten okunan MR sinyali ise manyetik rezonans görüntülerinin temelini oluşturur.

Manyetik rezonans görüntüleme özellikle alzheimer ya da demansa yol açan nörojeneratif hastalıkların takibinde ve erken tanı araştırmalarında en çok başvurulan tekniklerin başında gelir (Lovestone,1998). Bu hastalıkların seyrinde beyaz ve gri maddeden talamus, hipokampüs, amigdala ve talamusa kadar beynin pek çok anatomik bölgesinde meydana gelen belirgin farklıların mevcut görüntüleme yöntemlerine nazaran MRG ile daha net gözlemlenebiliyor olması buna etkendir (Bağcı ve Bai, 2010).



Şekil 2.6: 3-T (solda) ve 9.4-T (sağda) beyin MR görüntüsü (Nowogrodzki, 2018).

Yapısal MRG, beyin atrofisi miktarının önemli ölçüde ölçülmesine katkı sağlıyor olması nedeniyle alzheimerın erken tespiti için anahtar bir görüntüleme belirteci olarak görülür. Spesifik olarak, hipokampal atrofi başta olmak üzere medial temporal lob bölgelerinde azalan

[14] 2017 yılında, Minnesota Üniversitesi Manyetik Araştırma Merkezi Başkanı Prof. Dr. Kamil Uğurbil ve ekibi, insan görüntülenmesinde ve bilimsel araştırmalarda kullanılmak üzere 10,5 T gücünde yeni bir manyetik rezonans görüntüleme sistemi üretmiştir. Daha yüksek çözünürlüklerde hatta neredeyse nöronal düzeyde görüntüleme sağlayacak bu cihazın araştırma laboratuvarlarında kullanılan yüksek çözünürlüklü diğer MRG cihazlarından (örneğin Schepkin ve ekibinin sıçan beyinlerini görüntülemede kullandığı 21.1-T MRG gibi) farkı insan üzerinde denenen en yüksek manyetik alan şiddetine sahip MRG cihazı olmasıdır. Cihazla hedeflenen beyindeki nöronlar arasındaki iletişimin görüntülenebilmesidir. Bu ağların görüntülenip incelenmesinin Alzheimer da dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıklara ışık tutması beklenilmektedir (Nowogrodzki,2018; Schepkin ve diğ., 2012).

gri madde hacminin, alzheimerın klinik başlangıcından 10 yıl önce görüldüğü belirtilmiştir (Tondelli ve diğ., 2012 ; Kalin ve diğ., 2017).

2.2.2. Nükleer Görüntüleme Teknikleri

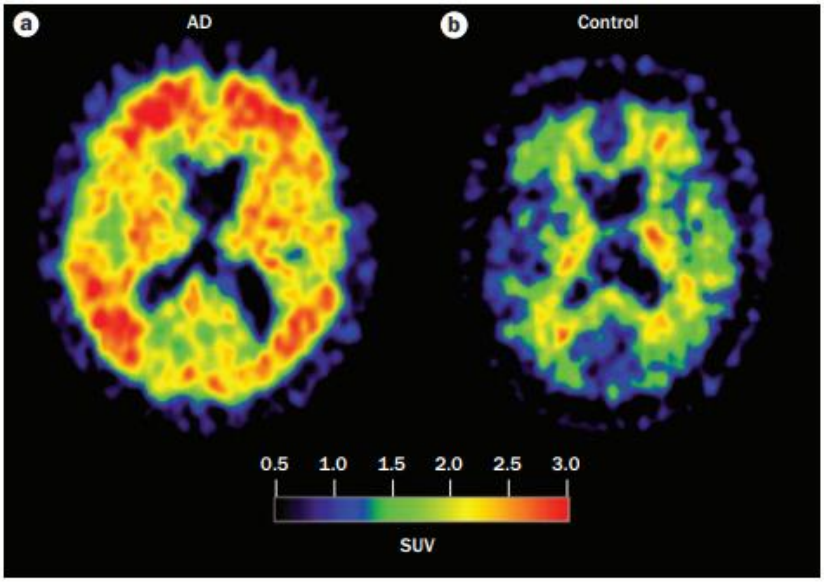
Yapısal görüntüleme tekniklerine ek olarak insan vücudu üzerinde incelenen bölgenin işleyişi ve fizyolojisine dair bilgi veren görüntüleme teknikleridir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemeyle saptanamayan ve daha spesifik bulgular gerektiren nörodejeneratif hastalıkların tanısında beyindeki fizyolojik tutulum hakkında bilgi vermesi sebebiyle, PET veya SPECT gibi nükleer görüntüleme teknikleri tercih edilmektedir.

2.2.2.1. Pozitron Emisyon Tomografi

PET vücutta belirli bir fizyolojik süreci görüntüleme yöntemidir. Hastaya, biyokimyasal reaksiyonlara katılan, enzim ya da taşıyıcılarla etkileşen veya hücresel reseptörler için ligandlar olan bir radyoaktif izleyici bileşik (Flor-18 gibi hızlı yarılanan radyoaktif bir izotopun, glikoz ile birleştirilmesiyle oluşan florodeoksiglikoz (F18 FDG)) enjekte edilir ve daha sonra hasta tarayıcının içinde iken izleyicinin konsantrasyonu, radyoaktivitesinin etkilerine bağlı dağılımı tespit edilerek haritalanma yapılır ve görüntüleme sağlanır (Young, 2015). İzleyicinin vücuttaki aktivitesine bağlı dağılımı lezyon varlığıyla yorumlanırken PET sistemindeki tomografi ile de yapısal bilgi elde edilmektedir.

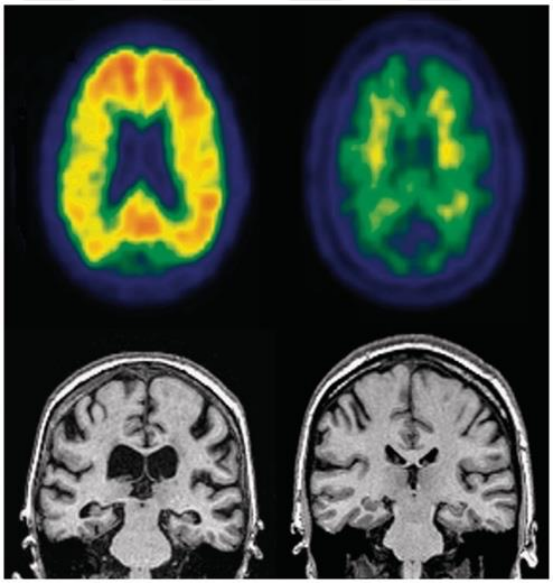
Kullanılan bu ajanların geliştirilmesi ve hatta çeşitlendirilmesi yöntemin başarısı ile doğru orantılı olup alzheimer tipi demansın biyobelirteçleri olan amiloid plak ve tau birikimleri ya da nörodejeneratif hastalığa bağlı nörotransmitter konsantrasyon değişimlerinin saptanabilmesi sağlanır (Budak ve Aydın, 2016).

Yapılan son çalışmalarda Pittsburg Üniversitesinde geliştirilen Pittsburg Compound-B' (PIB) adlı bir amiloid işaretleyici yardımıyla hipokampus, amigdala, enthorinal korteks ve neokortekste amiloid plaklarının ve nörofibril yumaklarının in vivo PET görüntülemesi yapılmış ve amiloid birikintileri hakkında niceliksel bilgi edinilmiştir (Klung ve diğ., 2004; Wang ve diğ., 2004; Nordberg, 2004; Selekler, 2010; Farrel, 2018).



Şekil 2.7: Alzheimerda amiloid görüntüleme (Nordberg ve diğ., 2010).

(a -AD'li hastalarda yüksek 11C - PIB retansiyonu (tutulumu) kaydedilirken, b –Aynı yaştakiağlıklı bireylerde bu radyolojik durumun düşük tutulduğu görülür. SUV'lar renk skalasında ifade edilir ve kırmızı yüksek tutulduğunu gösterir)



Şekil 2.8: MCI ve AD tanısında MRG ile PET görüntülerin kıyaslanması (Jack ve diğ., 2010).

(Sol : İlerleyici hafif bilişsel bozulma, *Üst* : pozitif PIB PET, *Alt* : Hipokampal atrofi ve ventriküler genişlemeyi gösteren MRG. *Sağ* : İlerleyici olmayan hafif bilişsel bozulma, *Üst* : negatif PIB PET spesifik olmayan beyaz maddede tutulum var fakat kortikal tutulum yok , *Alt* : Normal hipokampüsü gösteren ve ventriküler genişleme olmayan MRG)

Yapılan çalışmalara göre bilişsel olarak normal olan yaşlıların % 20-40'ında anlamlı amiloid plak birikimi olduğu ve bu tür bireylerde hastalığın geliştirip geliştirmeyeceği henüz

bilinmediği ifade edilmektedir. Ayrıca hastalığın geç dönemlerinde bilişsel gerilemeye paralel atrofi artarken amilod plak birikiminde her zaman artış görülmediği belirtilmiştir (Nordberg, 2004; Jack ve diğ., 2009; Petrella, 2013). Bu sonuçlar PET amiloid görüntülemenin hastalığın ilerlemiş dönemlerinden ziyade başlangıç evresinde kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmekle birlikte tekniğin hastaya maliyeti ve sistemin yaygınlaşmaması sebebiyle kısıtlı veri bulunmaktadır.

2.2.2.2. Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi

PET teknolojisiyle benzer olarak ilgili dokuya uygun yarı bozunur radyoaktif elementler içeren radyofarmasötiklerin hazırlanması ve bu radyofarmasötiklerin damar yolundan enjekte edilerek ilgili dokuda toplanması ve böylece yayılan gama ışınlarının toplanması esasına dayanır. Gama ışınları gama kameralarından algılanır ve görüntü oluşur. Böylece kritik dokunun fizyolojik patolojik biyokimyasal yapısı görüntülenebilir hale gelir.

PET veya SPECT ile Aβ ve tau belirteçlerinin vivo olarak görüntülenmesi, demans hastalarında ilaç gelişimi, erken tanı ve klinik gözlemi açısından önemlidir. Serebral kan akımının glikoz metabolizması ile bağlantısı nedeniyle SPECT görüntülemede Tc-99m gibi biyoajanlar kullanılmaktadır (Yeo ve dig,2013).

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. VERİ KAPSAMI

Bu çalışmanın hazırlanmasında kullanılan veriler Alzheimer Hastalığı Nörogörüntüleme Girişimi (ADNI) veri tabanından (adni.loni.usc.edu) elde edilmiştir. 2003 yılında, baş araştırmacısı Michael W. Weiner liderliğindeki bir kamu-özel ortaklığı olarak kurulan ADNI, alzheimer hastalığının ilerlemesi sürecini tanımlamak amacıyla çalışma verilerinin, MRG ve PET görüntüleri, genetik, bilişsel testler, BOS ve kan biyobelirteçleri gibi hastalığın belirteçlerinin toplandığı ve değerlendirildiği çok merkezli bir nörogörüntüleme veri arşivi niteliği taşır. Çalışma kapsamında ADNI protokolü altında MR taraması yapılan ve alzheimer (AD), hafif bilişsel bozulma (MCI) ve bilişsel olarak normal (CN) tanıları konulmuş bireylerin yüksek çözünürlüklü T1-ağırlıklı MR görüntüleri kullanılmıştır. Araştırma kapsamına alınan 485 verinin 159'u alzheimer, 217'si hafif bilişsel bozukluğu olan, 109'u bilişsel olarak normal sağlıklı yaşlının görüntü verilerinden oluşmaktadır.

3.2. ANATOMİK LOKALİZASYON SEÇİMİ

Alzheimer özelinde demansın anatomik lokalizasyonunun belirlenmesi amacıyla taranan literatür çalışmaları sonucu öncelikli olarak etkilenen ve diğer nörodejeneratif hastalıklardan izole değerlendirilebilinen özellikle bilişsel kayıpta aktif bölgenin hipokampüs olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca genel kısımlarda yer alan alzheimer başlığı altında da ifade edildiği üzere ADNI'ın referans aldığı çalışmalarda (Wiener ve diğ., 2012; Risacher ve diğ.,2009) belirtilen etki alanı kıyaslamalarında da hafif bilişsel bozulmanın alzheimera dönüşümü durumuna en çok etki eden parametrenin hipokampüs atrofi değeri olduğu görülmüştür. Bu bilgiler ışığında 485 manyetik rezonans görüntü verisi değerlendirilerek her birey için sağ ve sol hipokampüsün 3 boyutlu modellemesine dayanan hipokampal hacim analizi yapılmıştır.

3.3. GÖRÜNTÜ İŞLEME

ITK-SNAP , Pennsylvania Üniversitesi Görüntü Hesaplama ve Bilim Laboratuvarı ile Utah Üniversitesi Bilimsel Hesaplama ve Görüntüleme Enstitüsü'nün ortak protokolüyle

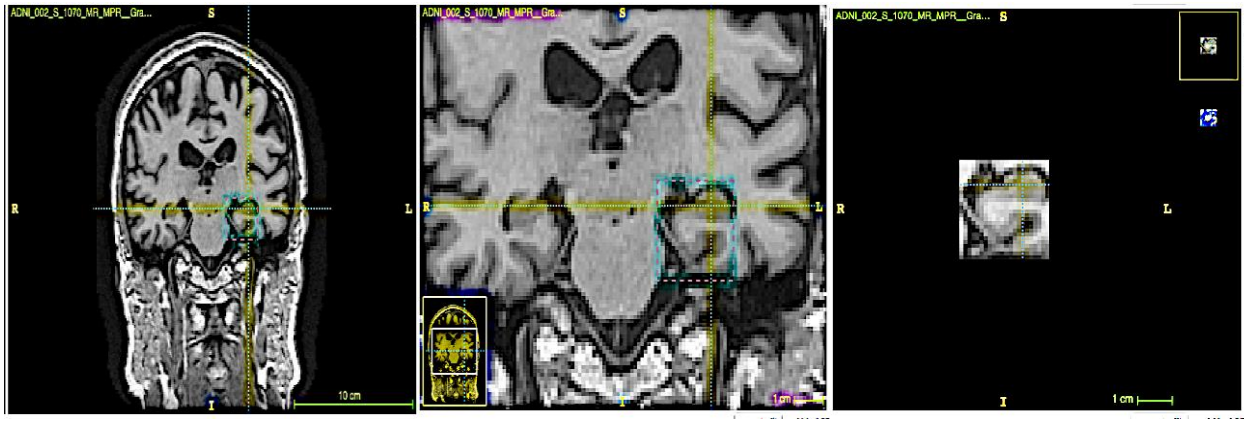
oluşturulmuş tıbbi görüntülerin analizi ve 3 boyutlu modellerinin çıkarılması amacıyla yarı otomatik segmentasyon sağlayan bir yazılım uygulamasıdır. Çalışma kapsamında tamamı NIFTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) formatındaki görüntü verilerinin ITK-SNAP yarı otomatik segmentasyon aracıyla 3 boyutlu modelleri oluşturulmuştur.

3.3.1. Görüntülerin Lokalizasyonu ve Segmentasyonu

Hacimsel bir görüntüler, üç boyutlu bir yoğunluk dizisidir. İki boyutlu görüntüdeki her pikselin derinlik bilgisi kazanmasıyla oluşan vokseller üç ayrı koordinatla ifade edilir. Kullanılan yarı-otomatik segmentasyon aracı ITK-SNAP'te pikselin ait olduğu dilimin numarası z ile belirtilirken, dilimdeki satır y, sütün bilgisiyse x ile belirtilir. x, y ve z koordinatları; z, pikselin ait olduğu dilim sayısını; y, dilimdeki sırayı; x, sütunu belirtilir. Hastanın anatomik koordinatları segmentasyon aracının koordinatları ile eşleşerek anatomik lokalizasyon tanımlanmış olur. Böylece insan vücudundaki sağ-sol, anterior-posterior ve inferior-superior yönler arasındaki eşleşme sağlanır. 3 boyutlu modelleme bu sayede gerçekleşmektedir.

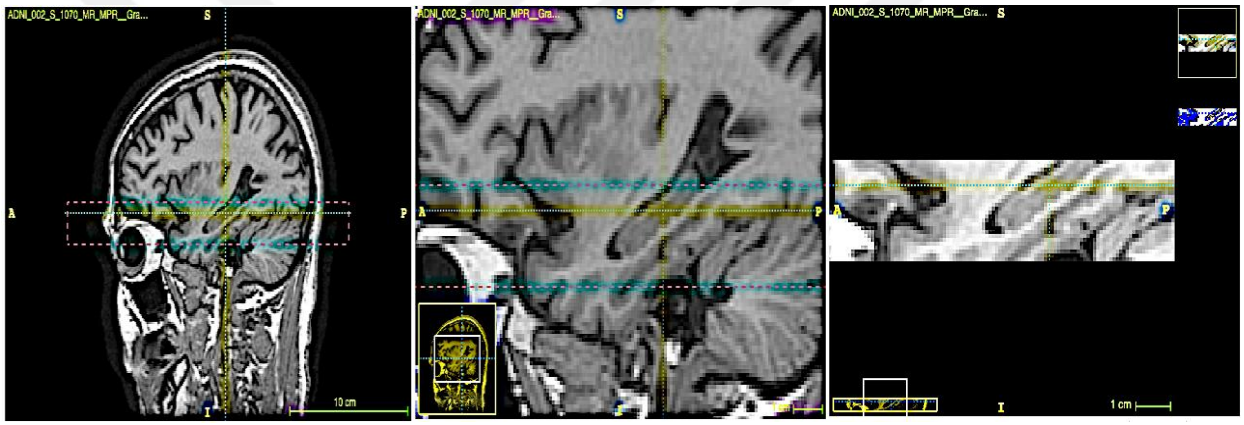
Görüntüleme protokolleri, yaş, cinsiyet ve tanı kriterleri esas alınarak ADNI üzerinden seçilmiş NIFTI formatındaki MR görüntü verisi[15] ITK-SNAP yazılımına aktarılır. Görüntü ön işleme aşamasında öncelikli olarak koronal (şekil 3.1), sagittal (şekil 3.2) ve aksiyal (3.3) planda alınan MR görüntülerine ait dilimler üzerinde literatür bilgisine dayanan segmentasyon etiketlemesi yapılmıştır.

[15] ADNI1/GO veri sınıfında MCI tanısı konulmuş 74 yaşında erkek bireyin MR görüntüsü üzerinden yapılan analiz anlatılmıştır. Görüntü verisinin MR tarama protokolü şöyledir: Acquisition Plane=SAGITTAL; Acquisition Type=3D; Coil=8HRBRAIN; Field Strength=1.5 tesla; Flip Angle=8.0 degree; Manufacturer=GE MEDICAL SYSTEMS; Matrix X=256.0 pixels; Matrix Y=256.0 pixels; Matrix Z=124.0 ; Mfg Model=SIGNA EXCITE; Pixel Spacing X=0.9375 mm; Pixel Spacing Y=0.9375 mm; Pulse Sequence=RM; Slice Thickness=1.2000000476837158 mm; TE=3.931999921798706 ms; TI=1000.0 ms; TR=8.928000450134277 ms; Weighting=T1.



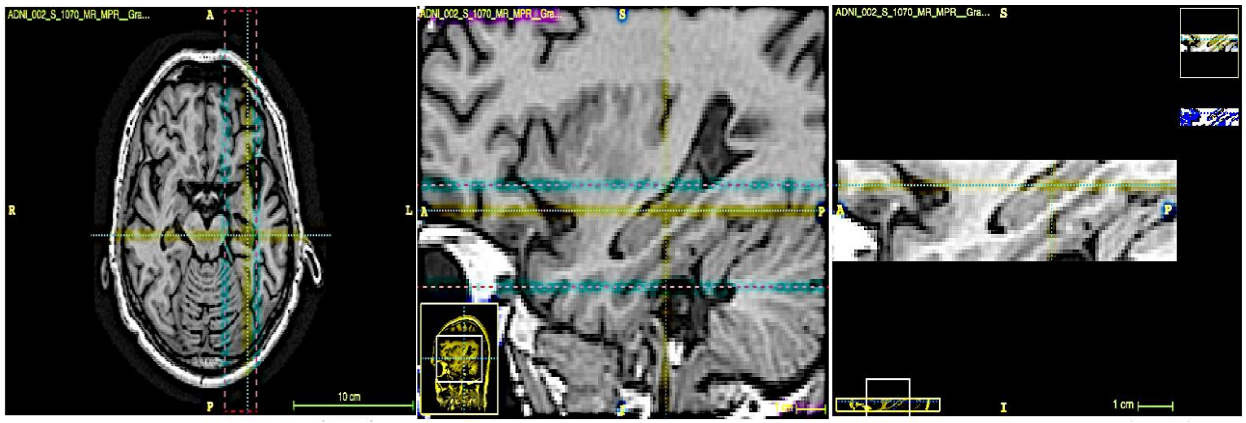
Şekil 3.1: Koronal planda etiketleme

Sağ ve sol hipokampüs ayrı ayrı etiketlenerek çerçevesi belirlenir.



Şekil 3.2: Sagittal planda etiketleme.

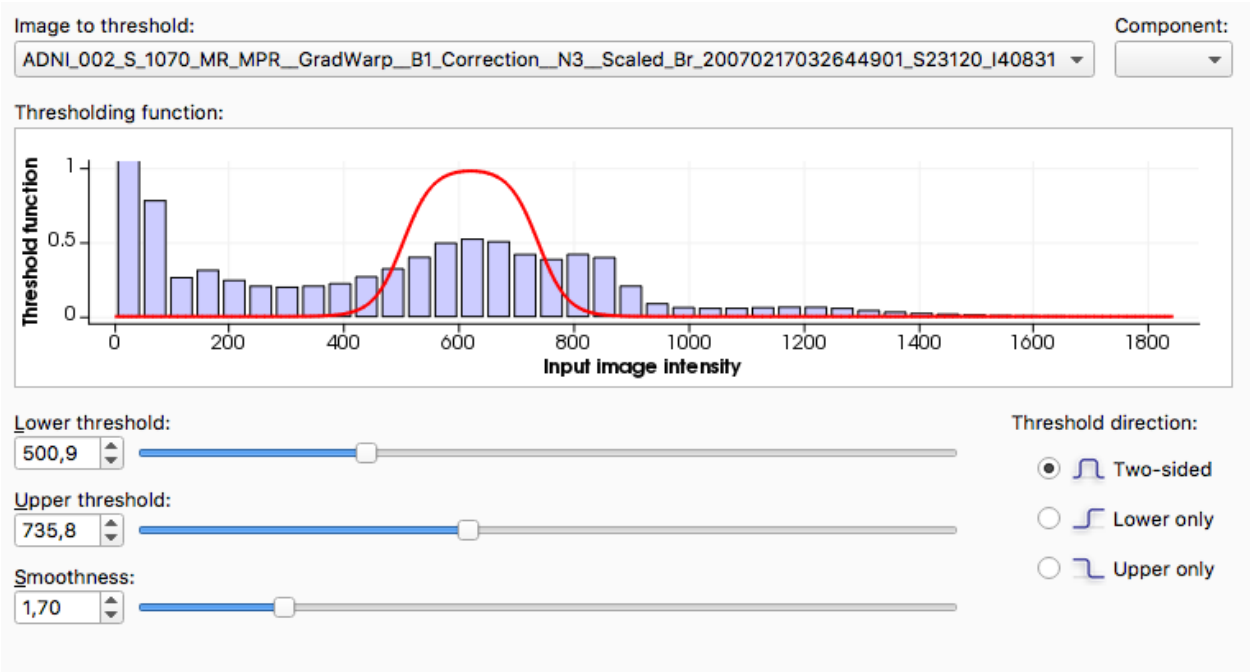
Görüntü dilimler sınırlandırılmasıyla segmantasyonun yapılacağı bölge daraltılmış olur.



Şekil 3.3: Aksiyal planda etiketleme.

3 boyutlu modelleme için aynı anda üç ortogonal düzlemde manuel segmentasyon yapılması gerekmektedir.

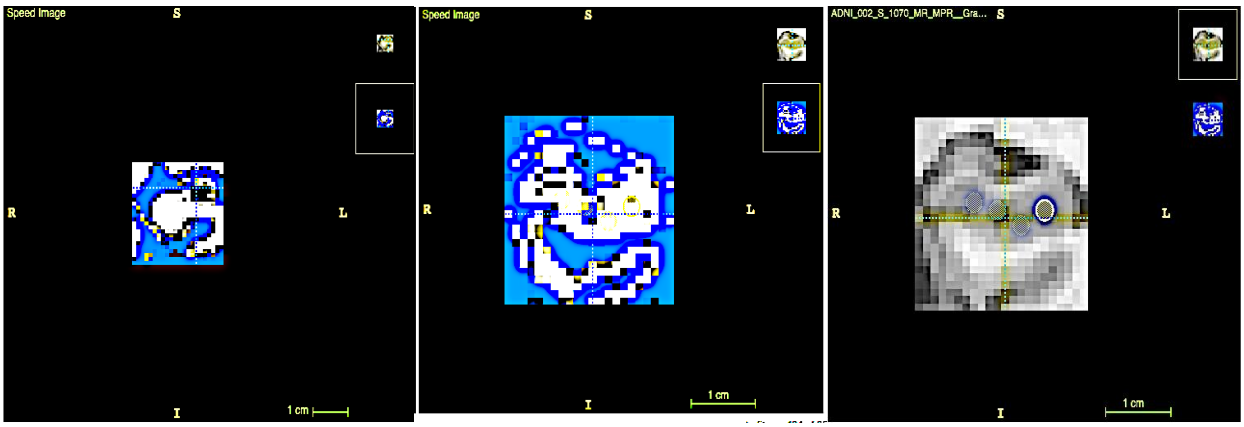
Seçilen hipokampüs vokselinin yoğunluk bölgesinde görüntü piksellerinin yoğunluğuna ve gri değerlerine dayalı olarak eşikleme yapılır.



Şekil 3.4: Eşikleme parametrelerinin belirlenmesi.

Bu aşamada hipokampüsün bulunduğu voksellere pozitif, bulunmadığı voksellere ise negatif değerin atanması amacıyla ham görüntüdeki renk değerleri esas alınarak şekil 3.4 teki "image to threshold" alanında eşik yöntemi, alt ve üst eşik değerleri ve yumuşatma değeri ayarlanır. Böylece hipokampüsün arka plandan ayrılarak işaretlenmesi kolaylaşır.

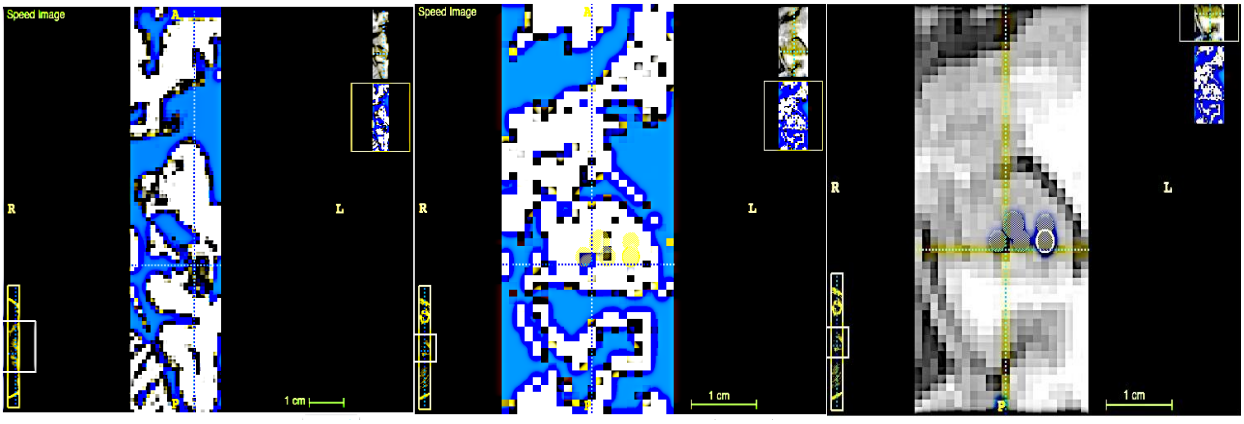
Eşikleme parametrelerinin değiştirilmesiyle elde edilen şekil 3.5, 3.6 ve 3.7'deki yeni görüntü üzerinde hipokampüsün sınırları küresel kabarcıklar yardımıyla tekrar belirlenir.



Şekil 3.5: Koronal planda eşikleme.

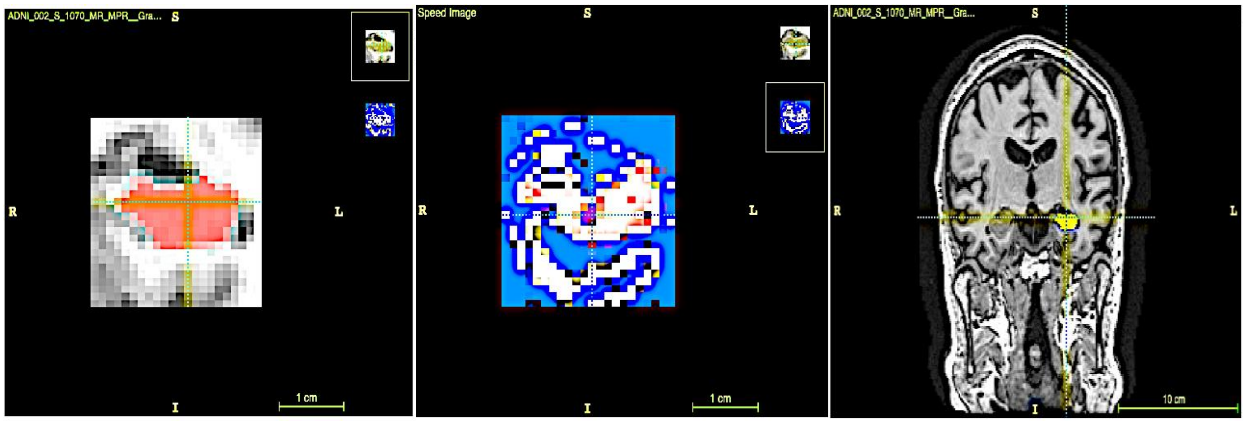


Şekil 3.6: Sagittal planda eşikleme

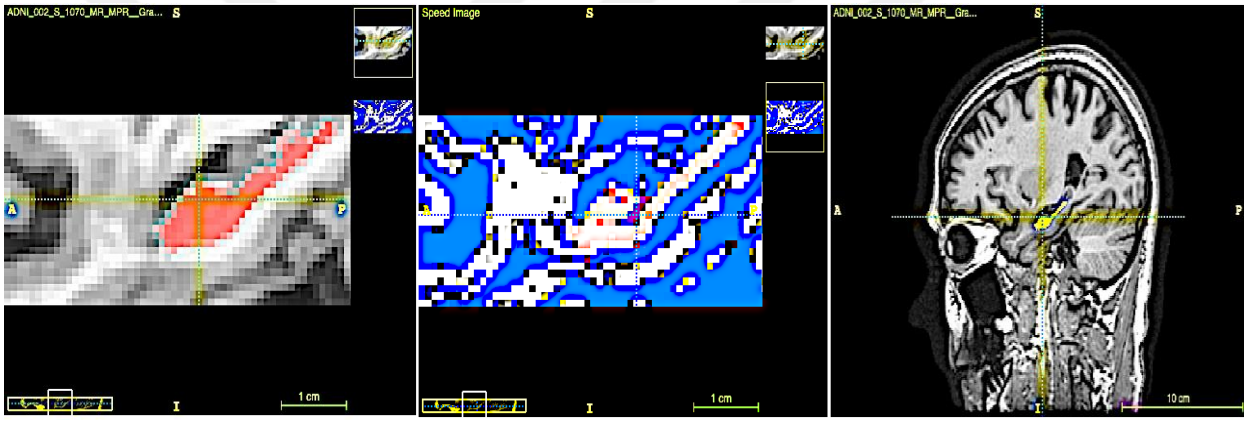


Şekil 3.7: Aksiyal planda eşikleme.

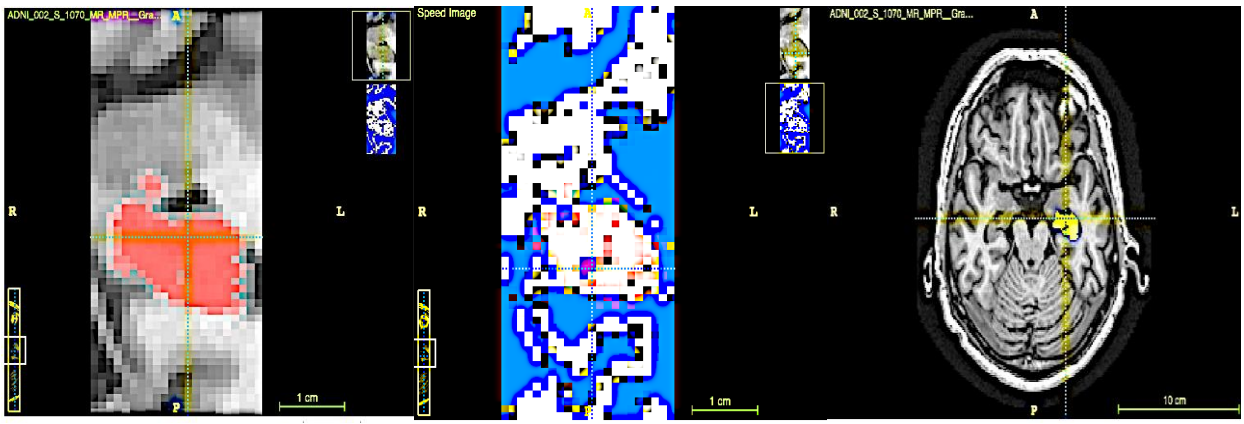
ITK-SNAP üzerinden görüntü yayılımı parametrelerinin (yayılma hızı, eğrilik hızı, adveksiyon hızı) hız türlerinin nispi ağırlıkları ayarlanarak koronal, sagittal, aksiyal planda ayrı ayrı hipokampüs alanları oluşturulur.



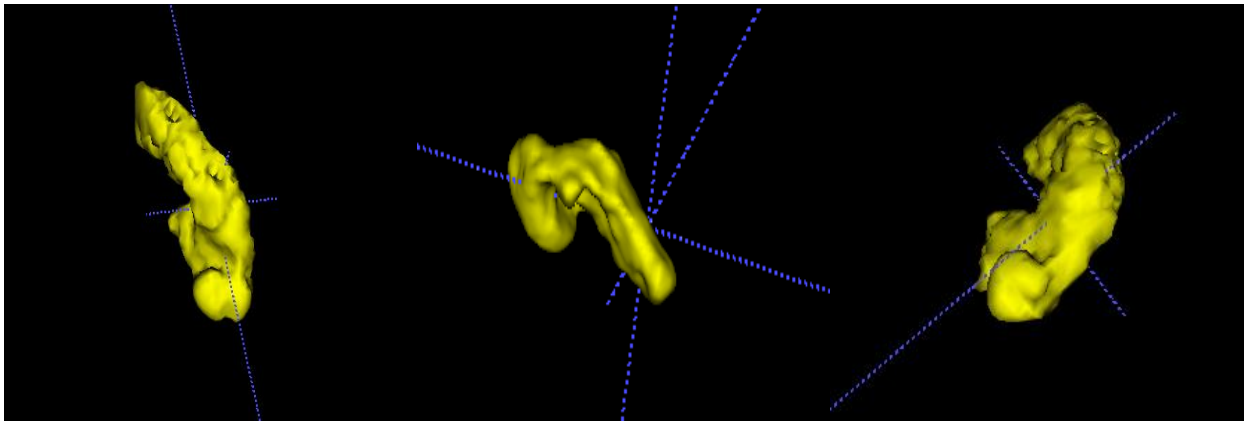
Şekil 3.8: Koronal planda hipokampüs alanının oluşumu.



Şekil 3.9: Sagittal planda hipokampüs alanının oluşumu.

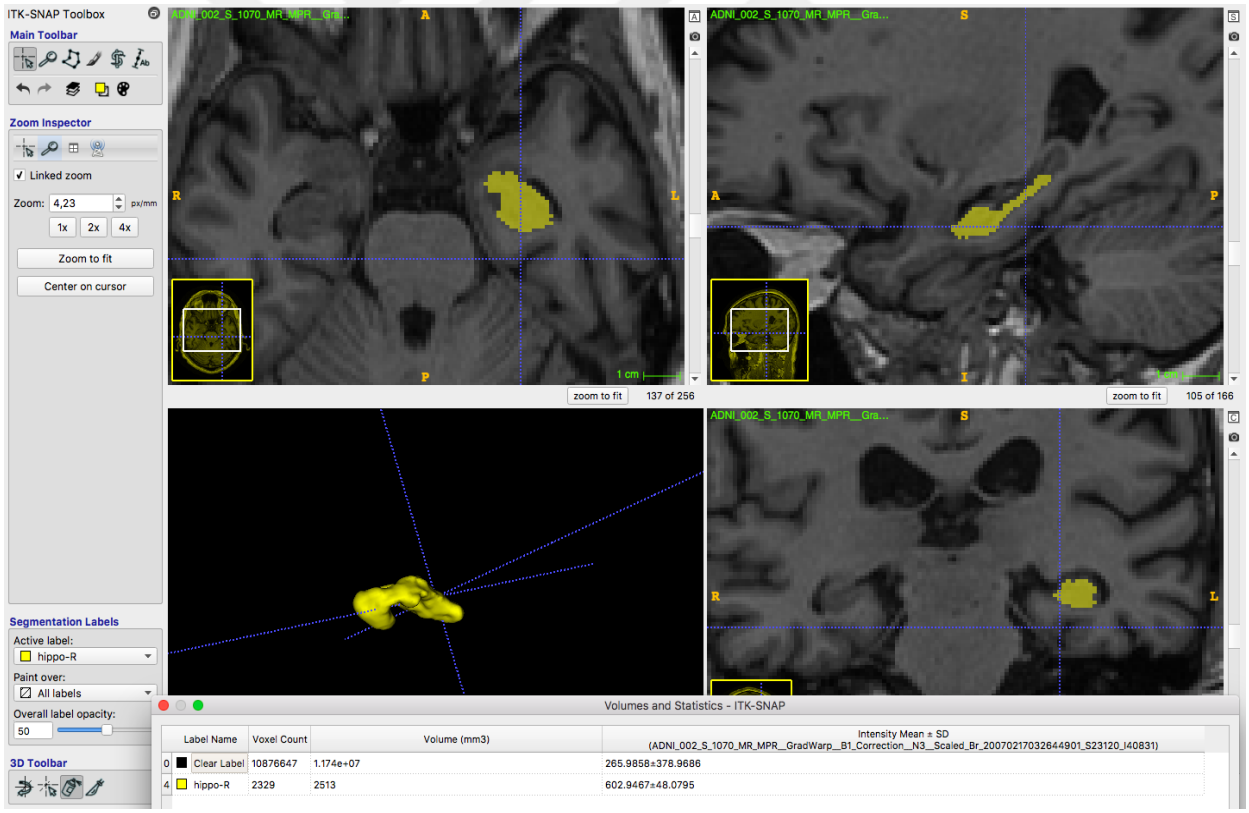


Şekil 3.10: Aksiyal planda hipokampüs alanının oluşumu.



Şekil 3.11: Sol hipokampüsün 3 boyutlu modeli.

ITK-SNAP aracılığıyla üç düzlemdeki her alana ait kapalı eğrilerin toplanması ile 3 boyutlu hipokampüs modeli oluşturularak yazılım aracılığıyla hesaplatılan hipokampal hacim bilgisi okunur. İncelenen örnek için sol hipokampüs hacmi 2513,30 mm^3 olarak hesaplanmıştır.

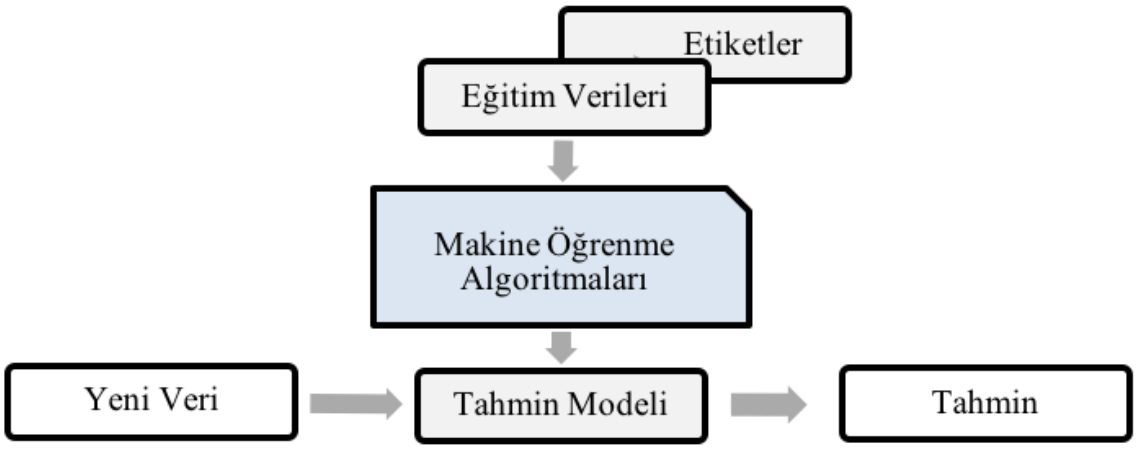


Şekil 3.12: Hipokampüs hacim bilgisinin okunması.

3.4. MAKİNE ÖĞRENME ALGORİTMALARI

Günümüzde hızla gelişmekte olan makine öğreniminin nöroloji uzmanlarını bilgilendirmek amacıyla kullanılma potansiyeli giderek daha fazla kabul görmekte olup, yakın zamanda Woo ve diğ.(2017) tarafından yapılan bir araştırmada 2014-2017 yılları arasında nörolojik (Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi) ve psikolojik (psikoz, depresyon veya anksiyete bozuklukları gibi) vakaları kapsayan yaklaşık 500 yayında makine öğrenmesini kullanıldığı belirtilmiştir. Walter ve diğ., 2018). Ayrıca çalışmaların büyük çoğunluğu sınıflandırmaya odaklanmış, sadece%11'i prognostik ve%2,5'i tedavi edici belirteçleri ele almıştır (Woo ve diğ., 2017).

Makine öğrenme algoritmaları, öğrenme yöntemlerine göre üç kategoriye ayrılır: Denetimli, denetimsiz ve yarı-denetimli algoritmalar. Denetimli öğrenmedeki temel amaç, bilinmeyen veya gelecekteki veriler hakkında tahminler yapmamızı sağlayan etiketli eğitim verilerinden bir öğrenme modeli çıkarmaktır. Burada, denetlenen veriler, tahmin için etiketlenmiş yani zaten bilinen bir grup numuneye karşılık gelir. Kullanılan veri sınıfına göre sınıflandırma veya regresyon modelleri oluşur. Çıkış verisi sürekli bir değer olan sayısal veriler ise regresyon modelleri, kategorik veri grubuna dahilse sınıflandırma modelleri kullanılır (Raschka, 2016, syf. 3)



Şekil 3.13: Temel makine öğrenme algoritma modeli (Raschka, 2016).

Çalışma kapsamında makine öğrenme algoritmaları kurulurken analiz edilen veriler, literatürde genel kabul olan , %66,6 eğitim %33,3 test verisi şeklinde ayrılarak sınıflandırma modelleri oluşturulmuştur.

3.4.1. Sınıflandırma Algoritma Modelleri

Sınıflandırma nitel bir yanıtı tahmin etme süreci olup, sınıflandırma algoritmaları kategorik verilerin tahmini için kullanılan makine öğrenmesi modelleridir. Algoritma seçimi, eğitim setinin boyutuna ve ayrıca doğruluk, eğitim süresi, doğrusallık, parametre sayısı ve özelliklerin sayısına göre değişir. Eğitim setinin boyutu küçükse, yüksek varyans düşük yanlılık(bias) sınıflandırıcıları, eğitim seti boyutu küçükse düşük varyans yüksek yanlılık sınıflandırıcıları kullanılır (Khan ve diğ., 2017).

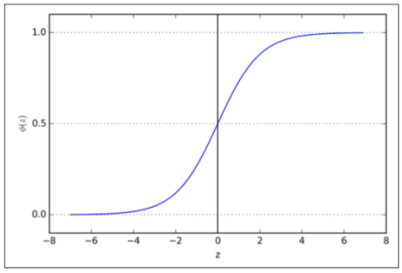
Çalışma kapsamında denetimli makine öğrenme algoritmalarına dahil en yaygın 6 sınıflandırma modeli kullanılarak ve performansları değerlendirilmiştir.

3.4.1.1. Lojistik Regresyon

En temel regresyon modeli olan lineer regresyon: y değişkeni ve x öznitelikleri arasındaki ilişkiyi doğrusal bir tahmin fonksiyonuna dayanarak sınıflandırma yapan bir sınıflandırma algoritmasıdır. Lineer regresyon sınıfına dahil lojistik regresyon yöntemiyle sınıflandırma yaparken bir gözlemin belirli bir sınıfın parçası olma olup olmama olasılığına bakılarak bu olasılık 0 ile 1 arası bir değerle ifade edilir. 1'e yakın bir olasılık, gözlemin bu kategorinin bir parçası olma ihtimalinin yüksek olduğu anlamına gelir. 0 ile 1 arasında değer üretmek için lojistik fonksiyon modellerinden sigmoid fonksiyon denklemi (3.1) kullanılarak oluşturulmuş olasılık ifadesi şöyledir:

$$p(X) = \frac{e^{(\beta_0+\beta_1 X)}}{1 + e^{(\beta_0+\beta_1 X)}} \tag{3.1}$$

Denklem görselleştirildiğinde her zaman 0 ile 1 arasında değer veren sigmoid bir eğri ile sonuçlandığını görülür (Raschka, 2015, syf. 58).



Şekil 3.14: Sigmoid lojistik regresyon eğrisi

Denklem (3.1) düzenlendiğinde:

$$\frac{p(X)}{1-p(X)} = e^{(\beta_0+\beta_1 X)} \tag{3.2}$$

İki tarafın logaritması alınırsa:

$$\log\left(\frac{p(X)}{1-p(X)}\right) = \beta_0 + \beta_1 X \tag{3.3}$$

(3.3) denklemi logit denklemidir. Görüldüğü gibi X'te doğrusaldır. Burada, katsayılar pozitifse, X'deki bir artış daha yüksek bir olasılıkla sonuçlanacaktır. Katsayıların tahmini için olabilirlik fonksiyonunu (3.4) maksimize edilir:

$$l(\beta_0, \beta_1) = \prod_{i:y_i=1} p(X_i) \prod_{i':y_i'=0} \left(1 - p(X_i')\right) \tag{3.4}$$

Buradaki öngörülen olasılığın (denklem (3.4)'te kesme işareti ile gösterilir) gözlemlenen duruma mümkün olduğu kadar yakın olmasını sağlayacak katsayıları beklenir.

Lojistik regresyon, birden fazla tahminde bulunmak için kolayca genişletilerek çoklu lojistik regresyon denklemi (3.5) oluşturulur:

$$\log\left(\frac{p(X)}{1-p(X)}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \cdots + \beta_p X_p \tag{3.5}$$

Birden fazla lojistik regresyon kullanmanın daha iyi sonuçlar verebileceğini ifade edilmektedir.

3.4.1.2. K-En Yakın Komşu

K-En Yakın Komşu Algoritması (K-nearest neighbors (KNN)) belirli bir miktardaki eğitim verileri arasında bulunan benzerlik derecelerini kontrol ederek test verilerinin kategorisini belirlemek için kullanılan en basit makine öğrenme algoritmalarından biridir (Altman, 1992). Kategorisi bilinmeyen örneğin sınıflandırmasını eğitim örneği ile bilinmeyen örnek arasındaki mesafeyi ölçerek yapmaktadır. Örnekler, komşunun çoğunluk oyuna göre sınıflandırıldığından, en yakın komşu mesafe fonksiyonu ile ölçülür ve örnek en yakın komşusunun sınıfı içine atanır. N boyutlu bir uzayda x ve y noktaları arasındaki mesafe ölçümü kullanılan mesafe fonksiyonları:

Öklid mesafe fonksiyonu:

$$\sqrt{\sum_{i=1}^{k}(x_i - y_i)^2} \tag{3.6}$$

Manhattan mesafe fonksiyonu:

$$\sum_{i=1}^{k}|x_i - y_i| \tag{3.7}$$

Minkowski mesafe fonksiyonu:

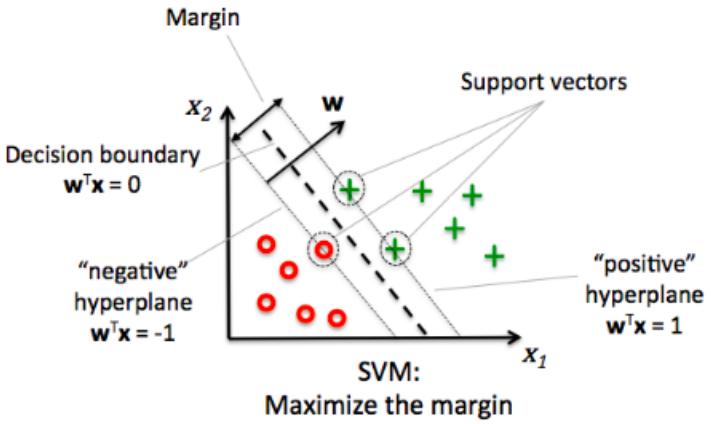
$$\left(\sum_{i=1}^{k}(|x_i - y_i|)^q\right)^{\frac{1}{q}} \tag{3.8}$$

Çalışma kapsamında verilerimizin dağılımı değerlendirilerek mesafe fonksiyonu “minkowski” seçilmiş ve sınıflandırma algoritması buna göre oluşturulmuştur.

3.4.1.3. Destek Vektör Makineleri

Destek vektör makineleri (support vektör machine (SVM)), veri sınıflandırma ve regresyon için kullanılan diğer bir denetimli makine öğrenme algoritması grubudur. Yüksek boyutlu verilerin ikili sınıflandırılmasında en etkili modellerden biri olarak kabul edilir (Khan ve diğ., 2017). Şekil 3.3.te görselleştirildiği gibi giriş veri noktaları arasındaki en ayrıcı hiper düzlemi yani karar sınırını bulmayı ve modellemeyi amaçlar. SVM hiper düzlemin mesafesini yani

marjini maksimize edip n boyutlu bir hiper düzlem oluşturarak verileri en iyi şekilde iki kategoriye ayıran sınıflandırma gerçekleştirir. Veri noktaları arası mesafeyi ölçmek için kullanılan doğrusal / doğrusal olmayan çekirdeğe sahip olabilir.



Şekil 3.15: Destek vektör makineleri sınıflandırma modeli (Raschka,2015).

Ayırıcı hiper düzlemlerin tamamı şu şekilde ifade edilir:

$$D(x) = (\omega * x) + \omega_0 \tag{3.9}$$

Ayırıcı hiper düzlemin tümü (3.9) ile oluşturularak hem y=1 hem de y=-1 için (3.10) eşitsizliğini sağlar:

$$y_i[(\omega * x_i) + \omega_0] \geq 1, \quad i = 1, \dots, n \tag{3.10}$$

Eşitlik halinde (3.10) eşitsizliğini sağlayan veri noktalarına destek vektörleri denir. SVM'lerde sınıflandırma görevi bu destek vektörleri kullanılarak gerçekleştirilir (Polat ve Güneş, 2007).

Hiper düzlemin sınırları (3.11) eşitsizliğine uymalıdır:

$$\frac{y_k \times D(x_k)}{\|\omega\|} \geq \Gamma, \quad k = 1, \dots, n \tag{3.11}$$

Bu marjı (Γ) maksimize etmek için, ω normu minimize edilmiştir. ω Normunun veri sayısını azaltmak için (3.12) denklemi belirlenir:

$$\Gamma \times \|\omega\| = 1 \tag{3.12}$$

(3.10) eşitsizliğine bağlı minimize edilirse (3.13) elde edilir.

$$1/2\|\omega\|^2 \tag{3.13}$$

Ayrılmamış veri üzerinde çalışırken gölge değişkenler ξ_i (3.10) ve (3.13) denklemlerine eklenir ve denklem olarak (3.14) ve (3.15) kullanılır.

$$y_i[(\omega x_i) + \omega_0] \geq 1 - \xi_i, \quad i = 1, \ldots, n \tag{3.14}$$

$$C \sum_{i=1}^{n} \xi_i + 1/2\|\omega\|^2 \tag{3.15}$$

Başlangıçta SVM'ler verileri doğrusal durumda sınıflandırma yapıyorken, doğrusal olmayan durumda SVM'ler sınıflandırmaları kısıtlanmıştır. SVM'lerde bu sınırlamanın üstesinden gelmek için çekirdek yaklaşımları geliştirilmiştir (Polat ve Güneş, 2007). Doğrusal olmayan girdi veri seti, çekirdekler aracılığıyla yüksek boyutlu doğrusal özellik alanına dönüştürülür. SVM, RBF (radial basis function) çekirdekleri kullanılır. RBF çekirdekleri (3.16)'teki gibidir:

$$K(x, x') = \exp(-\|x - x'\|^2 / \sigma^2) \tag{3.16}$$

Burada σ pozitif reel bir sayıdır. Çalışma kapsamında kernel "poly" seçilerek sigma değeri 3 olarak atanmıştır (default değer).

3.4.1.4. Karar Ağacı

Karar ağacı (decision tree) sınıflandırma ve regresyon için kullanılan parametrik olmayan denetimli bir yöntemdir. Karar ağaçları genellikle akış şemalarına benzer diyagramlar olarak görselleştirilir. Diyagramın üst kutusu kök düğümüdür; tüm eğitim örneklerimizi içerir ve test edilecek açıklayıcı değişkeni belirtir. Bir karar ağacında, sınıflandırıcı, iç düğümleri değişkenin durumunu temsil eden bir ağaç olarak temsil edilir ve son düğümler veya yapraklar algoritmanın nihai kararıdır (Khan ve diğ., 2017). Sınıflandırma sürecinde, iyi biçimlendirilmiş bir karar ağacı, veriyi belirli bir düğüme ulaşana kadar değil, kökten bir sorgulama yaparak verimli bir şekilde sınıflandırır.

Yapılan sınıflandırmada belirsizliğin en üst düzeyde azaltılması için kullanılan test yöntemleri mevcuttur. Bu yöntemlerinden biri olan ve bit olarak ölçülen entropi, bir değişkendeki belirsizlik miktarını belirler.

$$\mathrm{H(X)} = -\sum_{i=1}^{n} P(x_i) \log_b P(x_i) \tag{3.17}$$

Entropi, (3.17) denklem ifade edilir; burada n, sonuçların sayısıdır ve $P(x_i)$, i çıktısının olasılığıdır. b için yaygın değerler 2, e ve 10'dur. 1 in altındaki değerlerde log negatif olacağından, toplamın pozitif bir değer döndürmesi kabul edilmez. Eğer bir düğümün tüm numuneleri aynı sınıfa aitse entropi 0'dır ve üniform bir sınıf dağılımımız varsa entropi maksimumdur. Başka bir deyişle, bir düğümün entropisi (tek sınıftan oluşur) sıfırdır, çünkü olasılık 1 ve log (1) = 0'dır. Düğümdeki tüm sınıflar eşit olasılık değerine eriştiğinde entropi maksimum değere ulaşır (Hackeling, 2014, syf. 97-108).

Yanlış sınıflandırma olasılığını en aza indirmek için kullanılan diğer test metodu gini impurity dir. Bir gruptaki sınıfların oranlarını ölçer. Gini (3.18) denklemiyle ifade edilir.

$$\mathrm{Gini(t)} = 1 - \sum_{i=1}^{j} P(i|t)^2 \tag{3.18}$$

Burada j, sınıfların sayısıdır; t, düğüm için örneklerin alt kümesidir ve $P(i|t)$, düğümün alt kümesinden i sınıfı bir eleman seçme olasılığıdır. Gini impurity kümenin tüm öğelerinin aynı sınıfa sahip olması durumunda 0'dır, çünkü o sınıfın bir öğesinin seçilme olasılığı 1'e eşittir. Entropi gibi, gini de her sınıfın eşit seçilme olasılığına sahip olduğunda en yüksektir. Gini'nin maksimum değeri, olası sınıfların sayısına bağlıdır ve (3.19) denkleminde verilmiştir:

$$\mathrm{Gini}_{maks} = 1 - \frac{1}{n} \tag{3.19}$$

3.4.1.5. Rastgele Ağaçlar

Rastgele ağaçlar (Random forest) çoklu karar ağaçlarının topluluklarıdır. Bir araya gelen rastgele ağaçlar, sonuçlara kararsızlık için düzeltmeler yapabilir, çünkü sonuçlara katkıda bulunan çok sayıda ağaç vardır ve böylece tahminler veriye daha dayanıklı hale gelir (Miller

ve diğ., 2019). RF genellikle, model varyansını azaltmaya yardımcı olan rastgelelik nedeniyle bireysel karar ağacından daha iyi bir genelleme performansına sahiptir. Veri kümesindeki aykırı değerlere karşı daha az hassas olmaları ve fazla parametre ayarlaması gerektirmemeleri nedeniyle karar ağaçlarından daha avantajlıdır. Genellikle ayarlanılması gereken tek parametre topluluktaki ağaç sayısıdır (Raschka, 2016, syf. 306).

3.4.1.6. Gaussian Naive Bayes

Naive Bayes sınıflandırıcıları, koşullara dayalı bir olaya ilişkin önceden bilinen bir olayın olasılığını tanımlayan Bayes teoremine (Thomas Bayes (1701-1761)) dayanarak çalışmaktadır. Bayes teoreminin matematiksel modeli (3.20) ile ifade edilir:

$$\mathrm{P}(A|B) = \frac{P(B|A)(P(A))}{P(B)} \tag{3.20}$$

Bu modele göre A ve B olaylardır. Olasılık ifadeleri: P (A) ve P (B) (0 değil) olayın birbirinden bağımsız olasılıklarıdır. Koşullu olasılık ifadeleri: P (A | B), B koşulu altında A'nın olasılığıdır; P (B | A) ile eşdeğer, A olayının doğru olması koşuluyla B olayını gözlemleme olasılığıdır.

Bayes teoremine dayan bu sınıflandırma algoritmasında, her sınıfın etiket değerlerine dayanarak gerçekleşebilme olasılığını hesaplamak için eğitim verilerini kullanır. Sınıflandırıcı daha sonra etiketlenmemiş verilerde kullanıldığında, yeni özellikler ya da etiketler için en olası sınıfı tahmin etmek için gözlenen olasılıkları kullanır. Tipik olarak, Bayes sınıflayıcıları, bir sonucun olasılığını tahmin etmek için sayısız özellikten gelen bilgilerin aynı anda göz önünde değerlendirilmesi gereken durumlarda etkilidir. Pek çok algoritma, zayıf etkileri olan özellikleri görmezden gelse de Bayes yöntemleri tahminleri incelikle değiştirmek için mevcut tüm kanıtları kullanır. Zira çok sayıda özelliğin göreceli olarak küçük etkileri varsa bile bir araya getirildiğinde etki derecesi oldukça büyük olabilir. Özellikle de Naive Bayes algoritması veri kümesindeki tüm özelliklerin eşit derecede önemli ve bağımsız olduğunu varsayar. Bu varsayımlar, gerçek dünyadaki uygulamaların çoğunda nadiren doğrudur. Algoritmanın birçok koşulda çok yönlülüğü ve doğruluğu nedeniyle Naive Bayes güçlü bir sınıflandırıcı olarak nitelendirilir (Lantz, 2013).

Naive Bayes algoritmaları temel olarak 3 modele sahiptir. Multinomial Naive Bayes, çoğunlukla kategorik nominal bir verinin sıklığına bakarak sınıflandırma yapar. Bernoulli

Naive Bayes, multinominal sınıflandırmaya benzer fakat bu algoritmada tahminler boole değişkenleridir (evet hayır değerleri gibi). Gaussian Naive Bayes ise sayısal ya da kategorik verinin gauss dağılımıyla sınıflandırılmasını sağlar ki çalışma kapsamında tercih sebebidir.

3.4.2. Sınıflandırma Algoritmalarının Performans Değerlendirmesi

Sistemdeki gerçek değerlerle tahmin edilen değerlerin kıyaslaması için kullanılan modellerdir. Değerlendirmenin amacı, sınıflanma algoritmasının doğruluğunu artırabilmek için performansını araştırmak ve ölçmektir. Makine öğrenmesinde kullanılan sınıflandırma modellerinin performansını değerlendirmek için sıklıkla karışıklık veya hata matrisi kullanılmaktadır (Uzer ve diğ., 2013). Karışıklık matrisi dört sınıflandırma performans parametresi içerir: gerçek pozitif (TP), yanlış pozitif (FP), yanlış negatif (FN), gerçek negatif (TN).

Tablo 3.1: Karışıklık Matrisi (Confusion Matrix)

Gerçek Sınıfı	Tahmin Sınıfı	
	Pozitif	Negatif
Pozitif	Gerçek Pozitif (TP)	Yanlış Negatif (FN)
Negatif	Yanlış Pozitif (FP)	Gerçek Negatif (TN)

Karışıklık matrisinden elde edilen parametrelerle performans ölçüm modelleri oluşur:

Doğruluk, ölçülen değerin ya da tahmin edilen değerin gerçek değere ne kadar yakın olduğunun ölçüsüdür. (3.21) ile ifade edilir.

$$\text{Doğruluk (Accuracy Rate)} = \frac{TP + TN}{Toplam} \times 100 \tag{3.21}$$

Özgüllük, gerçek durumu negatif olan verilerin ne kadarının doğru tahmin edilebildiğinin ölçüsüdür. Bu oran (3.22) ile ifade edilir:

$$\text{Özgüllük (Specificity)} = \frac{TN}{TN + FP} \times 100 \tag{3.22}$$

Duyarlılık, gerçek durumu pozitif olan verilerin ne kadarının pozitif olarak tahmin edilebildiğinin ölçüsüdür. Bu oran (3.23) ile ifade edilir:

$$\text{Duyarlılık (Sensitivity)} = \frac{TP}{TP + FN} \times 100 \tag{3.23}$$

4. BULGULAR

4.1. VERİ DAĞILIMI

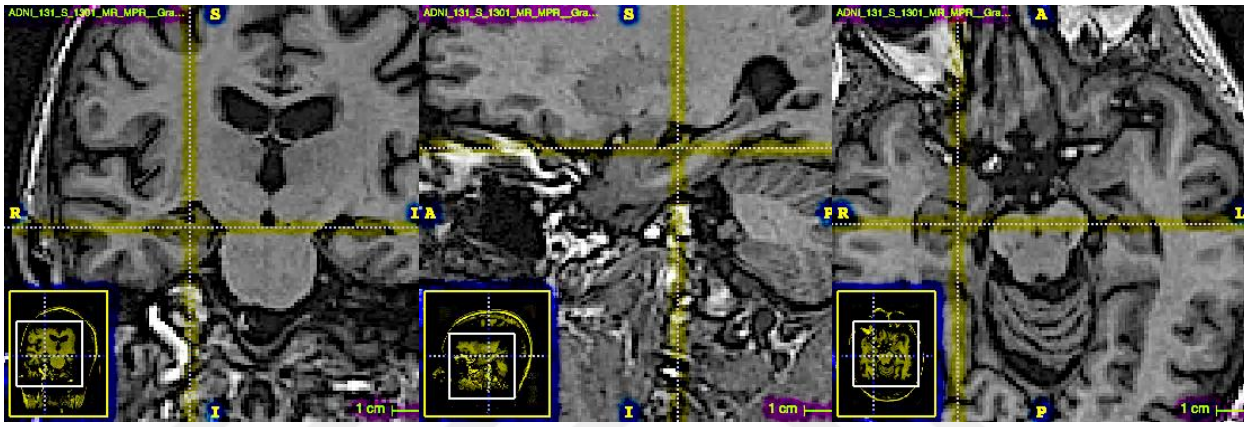
Çalışma kapsamında analiz edilen görüntü verileri AD (n=159; %31,8), MCI (n=217; %44.7), CN (n=109; %22.5) tanısı konulan 485 hastaların NIFTI formatında T1-ağırlıklı MR görüntülerinden oluşmaktadır. Bu verilerin tüm grupta 189'u (%38.97) kadın, 296'sı (%61,03) erkek; AD alt grubunda 94'ü kadın (%19,38), 65'i erkek (%13,40); MCI alt grubunda 62'si kadın (%12,78), 155'i erkek (%31,96); CN alt grubunda 33'ü kadın (%6,80), 76'sı erkek (%15,67) hastaya aittir. Hastaların cinsiyet, yaş ve tanıya bağlı dağılımı tablo 4.1 de verilmiştir. Mevcut verilerin hepsi araştırma kapsamına alınmış olsa da tüm gruplarda 90 yaş ve üzeri, CN tanı grubunda ise 55-69 yaş aralığında yeterli miktarda veri bulunamamıştır.

Tablo 4.1: Araştırma kapsamında analiz edilen verilerin yaş, cinsiyet ve tanıya bağlı dağılımı.

n=485	AD Sayısı		MCI Sayısı		CN Sayısı		
Yaş	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Toplam
55-59	6	-	6	2	-	-	14
60-64	2	5	5	16	-	3	31
65-69	3	3	7	12	-	-	25
70-74	24	11	12	51	14	37	149
75-79	18	17	14	31	16	21	117
80-84	23	21	17	27	1	7	96
85-89	17	8	1	16	-	8	50
90-94	1	-	-	-	2	-	3
Toplam	94	65	62	155	33	76	485

4.2. HİPOKAMPAL HACİM DEĞERLERİ

Araştırma kapsamına alınan her hastanın sağ ve sol hipokampüs hacimleri yarı otomatik segmentasyon yazılımı ITK-SNAP aracılığıyla 3. bölümde anlatıldığı gibi hesaplanarak gruplar arasında anlamlı atrofi farklılıkları gözlemlenmiştir. Örnek veri üzerinde incelenecek olursa şekil 4.1'de üç planda sağ ve sol hipokampüs alanları görülen 73 yaşındaki kadın bilişsel olarak sağlıklı yaşlının[16] sol hipokampüs hacmi 2858.74 mm^3, sağ hipokampüs hacmi ise 3077,68 mm^3 olarak hesaplanmıştır.



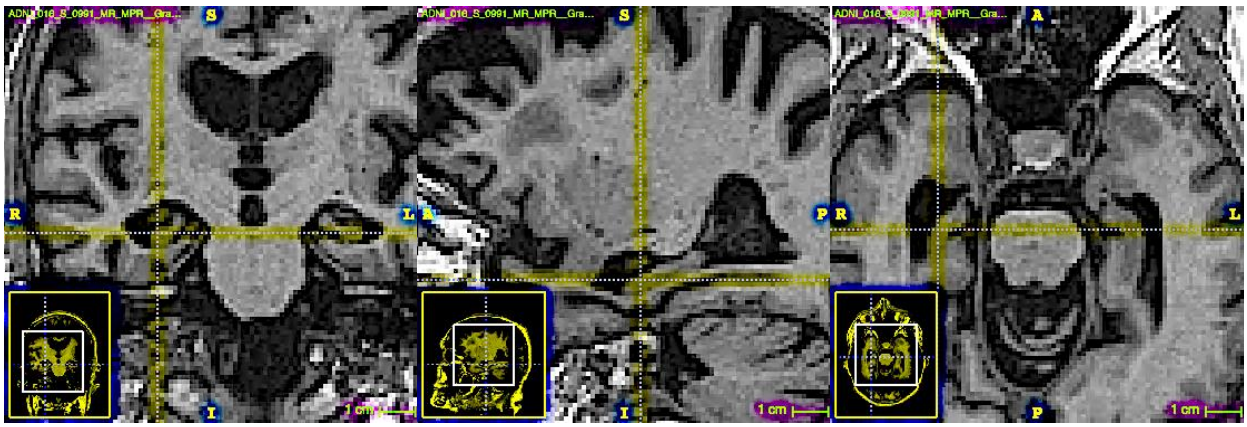
a:Koronal plan kesiti b: Sagittal plan kesiti c:Aksiyal plan kesiti

Şekil 4.1: Bilişsel olarak sağlıklı bireyin 3 planda hipokampüsü.

Buna paralel olarak hipokampal atrofinin net bir şekilde gözlemlenebildiği şekil 4.2'de, 3 planda sağ ve sol hipokampüs alanları görülen 87 yaşındaki kadın alzheimer hastasının[17] sol hipokampüs hacmi 846.12 mm^3, sağ hipokampüs hacmi ise 592.83 mm^3 olarak hesaplanmıştır.

[16] MR tarama protokolü Acquisition Plane=SAGITTAL; Acquisition Type=3D; Coil=HEAD; Field Strength=3.0 tesla; Flip Angle=8.0 degree; Manufacturer=GE MEDICAL SYSTEMS; Matrix X=256.0 pixels; Matrix Y=256.0 pixels; Matrix Z=166.0 ; Mfg Model=GENESIS_SIGNA; Pixel Spacing X=1.0156199932098389 mm; Pixel Spacing Y=1.0156199932098389 mm; Pulse Sequence=RM; Slice Thickness=1.2000000476837158 mm; TE=3.052000045776367 ms; TI=900.0 ms; TR=7.5 ms; Weighting=T1.

[17] MR tarama protokolü Acquisition Plane=SAGITTAL; Acquisition Type=3D; Coil=PA; Field Strength=1.49399995803833 tesla; Flip Angle=8.0 degree; Manufacturer=SIEMENS; Matrix X=192.0 pixels; Matrix Y=192.0 pixels; Matrix Z=160.0 ; Mfg Model=Symphony; Pixel Spacing X=1.25 mm; Pixel Spacing Y=1.25 mm; Pulse Sequence=IR/GR; Slice Thickness=1.2000000476837158 mm; TE=3.7899999618530273 ms; TI=1000.0 ms; TR=3000.0 ms; Weighting=T1.



a:Koronal plan kesiti b: Sagittal plan kesiti c:Aksiyal plan kesiti

Şekil 4.2: Alzheimer tanısı konmuş bireyin 3 planda hipokampüsü.

İncelenen iki örnek özelinde alzheimer hastasının sağ ve sol hipokampüsünün sağlıklı yaşlıya göre yaklaşık 2000 mm^3 küçüldüğü görülmektedir.

Tanı gruplarının tamamı analiz edildiğinde sağ ve sol hipokampüs ortalama hacim ortalamalarının yaş aralığı ve cinsiyete bağlı dağılımı tablo 4.2, tablo 4.3, tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.2: Bilişsel olarak sağlıklı yaşlı grubunun sağ ve sol hipokampüslerin ortalama hacim değerlerinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

n:109	Sağ Hipokampüs Ortalama Hacmi(mm^3)		Sol Hipokampüs Ortalama Hacmi(mm^3)	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
55-65	-	2582,91	-	2648,66
66-79	2518,00	2570,75	2447,81	2521,80
80-95	2423,80	2481.96	2392,47	2414.13

Tablo 4.2'deki bilişsel olarak sağlıklı yaşlıların verilerine bakıldığında erkek hastalar için 55-95 yaş aralığındaki 40 yıllık süreçte hipokampal atrofinin yaklaşık değeri 150 mm^3 iken 66-95 yaş aralığındaki kadınlarda bu değer yaklaşık 75 mm^3'tür. Kısıtlı veriler üzerinden doğrudan matematiksel bir çıkarım yapılamasa da bilişsel olarak sağlıklı yaşlıların yaşlanma sürecindeki hipokampal atrofi miktarının diğer gruplara nazaran çok daha düşük olduğu görülmektedir.

Tablo 4.3: Hafif bilişsel bozukluğu olan hasta grubunun sağ ve sol hipokampüslerin ortalama hacim değerlerinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı**.**

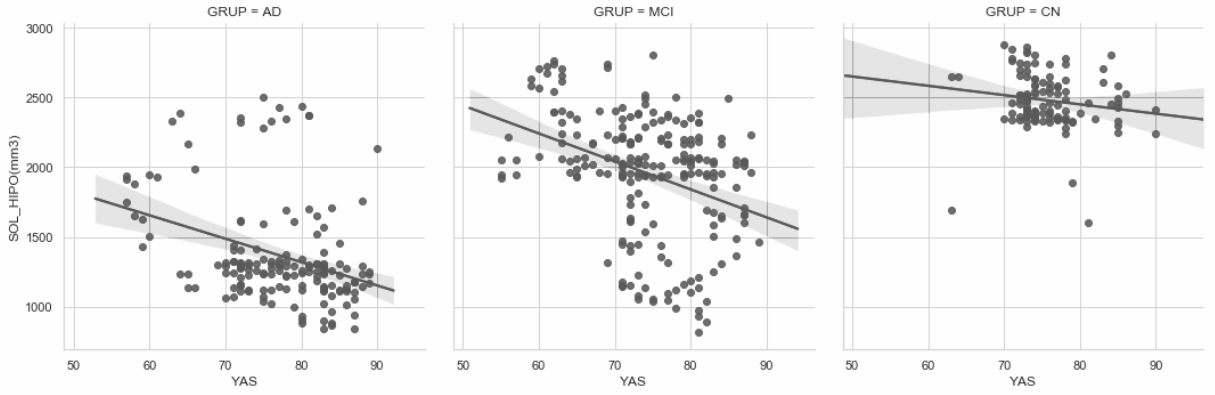
n:217	Sağ Hipokampüs Ortalama Hacmi(mm^3)		Sol Hipokampüs Ortalama Hacmi(mm^3)	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
55-65	2211,92	2414,78	2197,13	2392,48
66-79	1927,75	2005,49	1887,26	1946,36
80-95	1863.26	1726,41	1833,51	1731.57

Tablo 4.3'te verilen hafif bilişsel bozukluğu olan hastaların hacim verilerine bakıldığında erkek hastalar için 55-95 yaş aralığındaki hipokampal atrofinin yaklaşık değeri 700 mm^3 iken aynı yaş aralığındaki kadınlarda bu değer yaklaşık 350 mm^3'tür. Erkeklerde özellikle de genç yaşlarla hipokampüs hacminde dik bir düşüş görülürken kadınlarda yaş bağlı bu kadar keskin bir düşüş görülmemiştir. Ayrıca veriler analiz edildiğinde erkeklerdeki hipokampal atrofinin kadınlardaki yaklaşık değerin iki katı olduğu da görülmektedir. Mevcut çalışmalar doğrultusunda yaşın hipokampal atrofi üzerindeki ana etkisi iyi bilinse de ve hatta bulgularımıza paralel şekilde erkeklerin atrofi oranının kadınlardan fazla olduğuna dair literatür çalışmaları (Taki ve diğ., 2011) bulunsa da erkeklerdeki hipokampal atrofi miktarının kadınlara oranla iki kat daha fazla bulunmasının veri dağılımıyla da ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca MCI tanısı konulan hastalar, ilerleyen dönemlerde hipokampal atrofinin artışına bağlı olarak "MCI-kararlı ve MCI-dönüşen" olmak üzere iki sınıftan birine dahil edilmektedir. MCI kararlı grubundaki hastaların atrofi değerleri daha düşük ve stabil iken, MCI-dönüşen tanı grubunda hızlı bir atrofi artışı ve bunu neticesinde AD'ye dönüşüm söz konusudur. Dolayısıyla dönüşen tanı grubunun ilerleyen yaş dönemlerindeki hipokampal hacim değerleri AD tanı grubuyla paralellik gösterir ki bu da MCI-kararlı genç hasta ile MCI-dönüşen yaşlı hasta arasında ciddi atrofi farkı meydana getirir. Araştırma kapsamına alınan veriler ADNI tarafından 3 tanı grubuna dahil edildiği için mevcut şartlar altında incelenen MCI verilerinin ilerleyen dönemlerde AD'ye dönüşüp dönüşmediği bilinmemektedir. Bunun için uzun dönem MR taramalarının yapıldığı şahıs bazında değerlendirilme gerekmektedir ki elde ettiğimiz bulgular 55-95 yaş aralığındaki her dönemde sağlıklı hastaya göre daha belirgin hipokampal atrofinin olduğu bir tanı grubuna aittir.

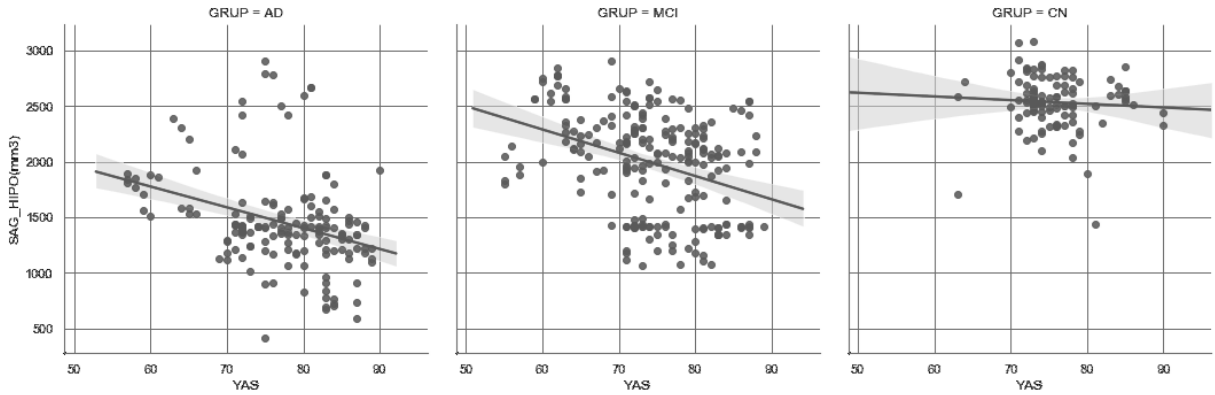
Tablo 4.4: Alzheimer grubunun sağ ve sol hipokampüslerin ortalama hacim değerlerinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

n=159	Sağ Hipokampüs Ortalama Hacmi(mm^3)		Sol Hipokampüs Ortalama Hacmi(mm^3)	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
55-65	1871,75	1774,66	1763,64	1741,10
66-79	1474.19	1506,26	1390.07	1378,68
80-95	1291,49	1361,68	1212,56	1339,09

Tablo 4.4'te verilen alzheimer hastaların hacim verilerine bakıldığında ise erkek hastalar için 55-95 yaş aralığındaki hipokampal atrofinin yaklaşık değeri 400 mm^3 iken aynı yaş aralığındaki kadınlarda bu değer yaklaşık 550 mm^3'tür. Daha fazla bilişsel bozulmaya rağmen hipokampal atrofinin yaklaşık değerinin MCI grubuna göre daha düşük hesaplanması tanı grubu kendi içinde değerlendirilmesinden kaynaklanmaktadır. Zira 55-65 yaşındaki AD ve MCI tanı grubunun hipokampüs hacim değerleri kıyaslandığında bile arada yaklaşık 500 mm^3 'lük bir hacim farklılığı görülür. Alzheimer hastalığının sinsi ve erken başlangıçlı bir hastalık olması sebebiyle genç yaşta tanı konulan hastaların dahi hipokampal hacim değerleri CN ve MCI'ya nazaran çok düşüktür. Bulguların daha net açıklanması amacıyla hipokampüs hacminin her tanı grubunda yaşa bağlı olarak farklı düzeylerde ve hızda değişimi sol hipokampüs için şekil 4.3'te ve sağ hipokampüs için şekil 4.4'te verilmiştir. Yaşın, hipokampüs başta olmak üzere bölgesel gri madde hacmi üzerindeki ana etkisi bilinmekle beraber tanıların -değerlendirmeye alındıkları sürece de bağlı olarak- başlangıç seviyesinde hacim farklılıkları belirgin bir şekilde görülmektedir. Mevcut bulgular doğrultusunda sağ ve sol hipokampüs karşılaştırılması yapıldığında ayırt edici bir atrofi farklılığı görülemediği için net bir etki düzeyinden söz edilemez, her tanı grubunde sağ ve sol hipokampüs neredeyse paralel ölçüde etkilenmiştir. Geneli kapsayan bir değerlendirme ancak yeterli sayıda ve her yaş grubunda temsilinin olduğu verilerle mümkündür.



Şekil 4.3: Her tanı grubu için sol hipokampüs hacminin yaşa bağlı değişimi.



Şekil 4.4: Her tanı grubu için sağ hipokampüs hacminin yaşa bağlı değişimi.

4.3. SINIFLANDIRMA ALGORİTMALARININ PERFORMANSLARI

Araştırma kapsamındaki her tanı grubuna ait görüntü verileri üzerinden hesaplanılan sağ hipokampüs hacmi ve sol hipokampüs hacmi, bireylerin yaş ve cinsiyet kriterleri göz önüne alınarak sınıflandırma algoritmaları üzerinden tanı tahmininin yapılması sağlanmıştır. Her sınıflandırma modelinde ikili ve üçlü tanı gruplarının teki ve çoklu parametreler dahilinde analizleri yapılmıştır. Sınıflandırma modellerinin tahmin performansları karışıklık matrisi üzerinden okunan doğruluk, duyarlılık ve özgüllük değerlerine bakılarak ölçülmüştür.

Tablo 4.5'te sadece AD ve CN tanı gruplarının verileri değerlendirilerek sağ hipokampüs hacmi, sol hipokampüs hacmi, yaş ve cinsiyetin farklı kombinasyonlarının sınıflandırma algoritmalarına etki değerleri ölçülmüştür. Her model için 268 veri, 89 (%33,3) test verisi, 179 (%66,7) eğitim verisi şeklinde ayrılmıştır. Alzheimer ve sağlıklı yaşlının ortak değerlendirildiği veri kümesinde sınıflandırılmanın diğer tanı gruplarına göre daha belirgin

olması beklenir. Mevcut bulgular literatür çalışmalarıyla paralellik göstermiş ve sınıflandırma modellerinin tamamında en başarılı tahmin sonuçları bu veri kümesinde gerçekleşmiştir. LR sınıflandırma modelinde etki parametrelerinin artırılması tahmin değerini neredeyse hiç değiştirmeyerek algoritmanın özgüllüğünün artışına sebep olmuştur. Bu durum LR'nin kısıtlı veriyle bile aynı regresyon modelini çıkarabildiğinin göstergesi olarak değerlendirilir. KNN sınıflandırma modeli mevcut veri kümesi için en doğru tahminlerin yapıldığı algoritma olmuştur, cinsiyet bilgisinin dahil edilmesiyle doğruluk, duyarlılık ve özgüllük yüzdesi artarak başarı performansında genel bir yükseliş görülmüştür. SVM sınıflandırma modelinde sol hipokampüs değeri sağ hipokampüse göre daha etkin bir algoritma modeli oluşturulmasını sağlamıştır. Bu durum veri kümesindeki sağ hipokampüs değerlerinin birbirine daha yakın hesaplanmış olmasıyla açıklanabilir. GNB sınıflandırma modelinde incelenen parametrelerin artışının algoritma modelinin başarı performansını değiştirmemesi bu modelin her varsayımı incelikle değerlendirmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. DT sınıflandırma modelinde yaş bilgisinin dahil edilmesiyle algoritmanın başarı performansının düşmüş olduğu görülmektedir. Tanı gruplarının oluşmasında cinsiyet bilgisinin belirgin bir etkiye sahip olmaması sebebiyle karar ağacı akış şemasındaki doğrusallık bozulmuştur. Aynı durumun RF için başarıyı artırması, karar ağaçlarına nazaran rastgele ağaçların aykırı ya da etki derecesi düşük değerlere karşı daha az hassas olmalarından kaynaklanmaktadır.

Tablo 4.5: AD-CN tanı grubu için sınıflandırma algoritmalarının performansları

Sınıflandırma Algoritmalarının Performansları	Etki Değerleri İncelenen Parametreler				
	SGHH	SHH	SGHH+SHH	SGHH+SHH+Y	SGHH+SHH+Y+C
LR					
%Acc.	0.92	0.93	0.94	0.93	0.93
%Sen.	0.92	0.90	0.92	0.90	0.90
%Spe.	0.92	0.97	0.97	0.97	0.97
KNN[18]					
%Acc.	0.90	0.90	0.92	0.94	0.98
%Sen.	0.96	0.90	0.96	0.96	0.98
%Spe.	0.82	0.90	0.86	0.92	0.97

[18] Metric olarak minkowski kullanılmıştır

Tablo 4.5 (devam):

SVM					
%Acc.	0.83	0.94	0.92	0.92	0.93
%Sen.	0.92	0.92	0.92	0.90	0.90
%Spe.	0.71	0.97	0.92	0.95	0.97
GNB					
%Acc.	0.92	0.93	0.94	0.94	0.94
%Sen.	0.92	0.90	0.92	0.92	0.92
%Spe.	0.92	0.97	0.97	0.97	0.97
DT[19]					
%Acc.	0.90	0.90	0.94	0.87	0.91
%Sen.	0.96	0.90	0.96	0.96	0.98
%Spe.	0.82	0.90	0.92	0.73	0.82
RF					
%Acc.	0.90	0.91	0.93	0.96	0.93
%Sen.	0.92	0.92	0.94	0.96	0.94
%Spe.	0.87	0.90	0.92	0.95	0.92

(Kısaltmalar şöyledir: Acc, Accuracy (Doğruluk) Değeri; Sen, Sensitivity (Duyarlılık Değeri); Spe, Specificity (Özgüllük Değeri); SGHH, Sağ Hipokampüs Hacmi (mm^3); SHH, Sol Hipokampüs Hacmi (mm^3); Y, Yaş; C, Cinsiyet.)

Tablo 4.6'da AD-MCI tanı grupları arasında kurulan tahmin algoritmalarının performansı değerlendirilmiştir. Her model için 373 veri , 124(%33,2) test verisi 249(%66,7) eğitim verisi şeklinde ayrılmıştır. LR'de sol hipokampüs hacim değeri sağ hipokampüs hacim değerine göre algoritma başarısını yüksek oranda artırırken yaş ve cinsiyet parametreleri daha düşük oranda performans artışına sebep olmuştur. KNN bu veri grubu için en başarılı tahmin modeli olup parametrelerin etki düzeyi LR ile neredeyse paralellik gösterir ki burada yaş ve cinsiyetin etki boyutu daha fazladır. SVM sınıflandırma modelinde sol hipokampüs hacim değeri ve cinsiyet algoritma başarısını önemli ölçüde artırır. Diğer sınıflandırma modellerin aksine yaş parametresi performansı düşürür ve bunun sebebi olarak sol hipokampüsün etkisinin yaştan çok daha fazla olması görülür. GNB'de de sol hipokampüs hacim değeri tahmin başarsını artırırken diğer algoritmalardan farklı olarak cinsiyet düşük oranda negatif etkide bulunmuştur. DT'de de sol hipokampüs artırırken cinsiyetin algoritmaya etkisi olmamış yalnızca düşük oranda özgüllüğe etki etmiştir. RF'de sol hipokampüs değeri sağ hipokampüs

[19] Entropi kullanılmıştır.

değerine göre çok daha etkili bir parametre olmakla beraber hipokampüs bilgilerin birlikte değerlendirilmesi algoritma modelini güçlendiren etki yaratmıştır.

Tablo 4.6: AD-MCI tanı grubu için sınıflandırma algoritmalarının performansları

Sınıflandırma Algoritmalarının Performansları	Etki Değerleri İncelenen Parametreler				
	SGHH	SHH	SGHH+SHH	SGHH+SHH+Y	SGHH+SHH+Y+C
LR					
%Acc.	0.73	0.83	0.81	0.82	0.83
%Sen.	0.76	0.91	0.91	0.91	0.91
%Spe.	0.71	0.78	0.74	0.77	0.78
KNN					
%Acc.	0.65	0.75	0.74	0.83	0.87
%Sen.	0.67	0.74	0.78	0.85	0.87
%Spe.	0.63	0.76	0.72	0.82	0.87
SVM					
%Acc.	0.69	0.82	0.82	0.70	0.81
%Sen.	0.33	0.80	0.76	0.63	0.89
%Spe.	0.91	0.83	0.85	0.75	0.76
GNB					
%Acc.	0.74	0.82	0.79	0.78	0.77
%Sen.	0.80	0.91	0.91	0.91	0.89
%Spe.	0.71	0.77	0.71	0.70	0.70
DT					
%Acc.	0.65	0.75	0.79	0.81	0.81
%Sen.	0.67	0.74	0.83	0.87	0.87
%Spe.	0.63	0.76	0.77	0.77	0.78
RF					
%Acc.	0.66	0.75	0.80	0.81	0.82
%Sen.	0.65	0.74	0.87	0.87	0.91
%Spe.	0.64	0.76	0.77	0.78	0.75

(Kısaltmalar şöyledir: Acc, Accuracy (Doğruluk) Değeri; Sen, Sensitivity (Duyarlılık Değeri); Spe, Specificity (Özgüllük Değeri); SGHH, Sağ Hipokampüs Hacmi (mm^3); SHH, Sol Hipokampüs Hacmi (mm^3); Y, Yaş; C, Cinsiyet.)

Tablo 4.7'de MCI-CN tanı gruplarının sınıflandırma performansları ölçülmüştür. Her model için 324 veri 107(%33) test verisi, 217(%67) eğitim verisi olarak ayrılmıştır. En başarılı tahmin modelleri GNB ve RF'dir. İki sınıflandırma modelinde de etki düzeyi en düşük

parametre bile güçlü etki göstererek veri detayları çok kapsamlı analiz edilir. Özellikle bir birine çok yakın veri noktalarının bulunduğu MCI-CN grubunda verilerin iç içe geçtiği noktalarda GNB ve RF'nin başarılı sonuç verdiği görülmüştür.

Tablo 4.7: MCI-CN tanı grubu için sınıflandırma algoritmalarının performansları

Sınıflandırma Algoritmalarının Performansları	Etki Değerleri İncelenen Parametreler				
	SGHH	SHH	SGHH+SHH	SGHH+SHH+Y	SGHH+SHH+Y+C
LR					
%Acc.	0.84	0.84	0.84	0.89	0.90
%Sen.	0.65	0.60	0.63	0.74	0.74
%Spe.	0.93	0.96	0.94	0.96	0.97
KNN					
%Acc.	0.77	0.80	0.83	0.87	0.89
%Sen.	0.60	0.60	0.69	0.69	0.72
%Spe.	0.86	0.90	0.90	0.96	0.97
SVM					
%Acc.	0.75	0.75	0.75	0.81	0.86
%Sen.	0.31	0.28	0.31	0.43	0.60
%Spe.	0.96	0.97	0.95	100	0.99
GNB					
%Acc.	0.83	0.90	0.90	0.95	0.95
%Sen.	0.74	0.92	0.94	0.97	0.97
%Spe.	0.88	0.89	0.89	0.94	0.94
DT					
%Acc.	0.78	0.80	0.79	0.88	0.90
%Sen.	0.60	0.60	0.57	0.69	0.74
%Spe.	0.86	0.90	0.89	0.97	0.97
RF					
%Acc.	0.78	0.79	0.85	0.92	0.94
%Sen.	0.57	0.57	0.71	0.77	0.82
%Spe.	0.88	0.90	0.93	0.99	100

(Kısaltmalar şöyledir: Acc, Accuracy (Doğruluk) Değeri; Sen, Sensitivity (Duyarlılık Değeri); Spe, Specificity (Özgüllük Değeri); SGHH, Sağ Hipokampüs Hacmi (mm^3); SHH, Sol Hipokampüs Hacmi (mm^3); Y, Yaş; C, Cinsiyet.)

Tablo 4.8'de tüm tanı grupları ortak veri kümesine alınarak sınıflandırma performansları ölçülmüştür. Her model için 482 veri 160(%33,2) test verisi, 322(%66,8) eğitim verisi olarak ayrılmıştır. Tüm tanı grupları arasında sınıflandırma yapılarak tahmin performansları değerlendirilmiştir. Her modelde sol hipokampüs hacim değeri sağ hipokampüsten daha başarılı tahmin sonuçları vermesi sebebiyle sağ hipokampüs değerinin dahil edilmediği yaş ve cinsiyet parametrelerinin eklenmesiyle yeni bir etki alanı incelenerek en başarılı tahmin sonuçları elde edilmiştir. başarı oranı artmıştır. Bu durumda en başarılı tahmin algoritması tüm parametreler değerlendirildiğinde %80 doğruluk yüzdesi ile KNN iken, sağ hipokampüs hacim değerinin dahil edilmemesiyle %82 doğruluk yüzdesiyle GNB olmuştur. Yaş ve cinsiyetin her algoritma için pozitif etkisi olduğu görülmektedir. Elde edilen bulguların tamamı değerlendirildiğinde hipokampüs hacim bilgisiyle önemli ölçüde tanı tahmininin yapılabildiği, yaş ve cinsiyetler arasındaki hipokampal hacim farklılıklarının tanı kararında etkili olduğu görülür.

Tablo 4.8: AD, MCI ve CN tanı grubu için sınıflandırma algoritmalarının performansları

Sınıflandırma Algoritmalarının Performansları	Etki Değerleri İncelenen Parametreler					
	SGHH	SHH	SGHH+SHH	SGHH+SHH+Y	SGHH+SHH+Y+C	SHH+Y+C
LR						
%Acc.	0.67	0.71	0.71	0.72	0.74	0.78
%Sen.	0.85	0.87	0.87	0.87	0.86	0.87
%Spe.	0.67	0.51	0.62	0.67	0.71	0.74
KNN						
%Acc.	0.56	0.70	0.69	0.77	0.80	0.78
%Sen.	0.63	0.72	0.80	0.80	0.83	0.80
%Spe.	0.51	0.77	0.59	0.77	0.77	0.77
SVM						
%Acc.	0.58	0.69	0.69	0.70	0.76	0.79
%Sen.	0.35	0.76	0.65	0.59	0.72	0.80
%Spe.	0.54	0.44	0.62	0.67	0.74	0.79
GNB						
%Acc.	0.65	0.77	0.74	0.74	0.74	0.82
%Sen.	0.77	0.87	0.89	0.89	0.87	0.87
%Spe.	0.74	0.90	0.85	0.87	0.87	0.95

Tablo 4.8 (devam):

DT						
%Acc.	0.56	0.69	0.68	0.76	0.74	0.80
%Sen.	0.63	0.72	0.76	0.78	0.74	0.87
%Spe.	0.51	0.77	0.56	0.67	0.79	0.77
RF						
%Acc.	0.57	0.71	0.71	0.78	0.78	0.78
%Sen.	0.61	0.74	0.80	0.87	0.80	0.85
%Spe.	0.56	0.77	0.69	0.74	0.77	0.69

(Kısaltmalar şöyledir: Acc, Accuracy (Doğruluk) Değeri; Sen, Sensitivity (Duyarlılık Değeri); Spe, Specificity (Özgüllük Değeri); SGHH, Sağ Hipokampüs Hacmi (mm^3); SHH, Sol Hipokampüs Hacmi (mm^3); Y, Yaş; C, Cinsiyet.)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışma kapsamında ana odak noktamız demansın erken tanısı için nörogörüntüleme tekniklerinin kullanılması ve akabinde makine öğrenmesi teknikleriyle tanı tahminin yapılabilmesidir. Öncelikli olarak nörogörüntüleme teknikleri analiz edilmiş ve bu tekniklerin demans tanısındaki etki düzeyi tez çerçevesinde araştırılarak kullanılacak tekniğe karar verilmiştir. Nörogörüntüleme kapsamında hastalıkların teşhisini kolaylaştırmak amacıyla tanı ve tedavi sürecinde etkin rol oynayan teşhis radyolojisi, beyin yapı veya fonksiyonunu görüntüleyerek nörodejeneratif hastalıkların taranmasına, vücudun tedavilere verdiği yanıtı takip edilmesine ve aynı zamanda klinisyenler tarafından semptomların nedeninin belirlenmesine yardımcı olur. Değerlendirmeye aldığımız nörogörüntüleme tekniklerinden MR ve BT görüntüleri dokulardaki anatomik değişiklikleri yakalarken, PET görüntüleri anatomik değişikliklerden ziyade biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikleri tespit eder. Dezavantajlarına bakıldığında BT ve PET gibi, x-ışını ve gama ışını kaynaklı görüntüleme yöntemlerinin temel dezavantajı hastalar için ciddi oranda radyasyona maruz kalma riskidir. MRG'deki temel dezavantaj ise manyetizasyon etki alanları nedeniyle ise ferromanyetik ortopedik implantları, materyalleri ve cihazları olan hastaların MRG prosedürlerine tabi olamamasıdır. Ayrıca, acil bakıma muhtaç hastalara sınırlamalar getiren nispeten uzun tarama süreleri de dezavantaj olarak görülür. Son dönemlerde çalışılan DNA hasarlarına sebep olabileceği ise henüz tartışılmaktadır. PET ve SPECT'te tarama sürelerinin uzun, maliyetlerinin yüksek olması erken tanıdan ziyade hastalığın takip aşamasında kullanılan bir yöntem haline gelmesine sebep olmuştur. Mevcut literatür doğrultusunda nörodejeneratif hastalıkların görüntülendiği tüm bu yöntemler arasında hastalığın erken tanısında yapısal görüntülemede MRG , fonksiyonel görüntülemede ise PET anahtar rol oynayan ilk yöntemler olarak karşımıza çıkmıştır. Özellikle amiloid beta ve tau birikiminin tespit edildiği PET sürecinde erken dönem verilerinin az olması nedeniyle MRG üzerinde yoğunlaşılmıştır. Hastalığın yarattığı atrofinin önemli bir biyobelirteç olması sebebiyle yapısal görüntüleme imkânı sunarak sürekli hacimsel analizin yapılmasını sağlayan MRG, birçok görüntüleme girişimi içerisinde ana teknik olarak kullanılır. Alzheimer Hastalığı Nörogörüntüleme Girişimi (ADNI) dâhilinde de en çok kullanılan teknik MRG olmuştur. ADNI protokolüyle elde ettiğimiz veriler T1 ağırlıklı MR verilerinden oluşmaktadır.

Çalışma kapsamındaki ikinci odak noktamız ise hastalığın etki ettiği esas anatomik lokalizasyonun seçimidir. Bugün nörodejeneratif hastalıklarının genelinde beyin üzerinde bütüncül bir yaklaşımı etkin kılmaktadır. Özellikle hafıza değerlendirildiği zaman beynin tamamında etkili alanı yarattığı görülmüştür. Bu etki düzeyleri literatür kısmında anlatıldığı üzere demans türü yaş ve yaşayış gibi pek çok parametreye bağlı olarak değişir. Üstelik yaşa bağlı olarak plastisitesinin artışı yeni nöronal yolların yapılmasını sağlayarak bireyin yaş artışına bağlı fonksiyon kaybının önlenmesini sağlar. Mevcut literatüre göre bu durum şunu doğurur: Demans biyobelirteçleri vardır fakat bilişsel kayıp yoktur. Bu durumun etki düzeyi demans araştırmalarında şahıs bazında değerlendirip doğrudan açıklanamasa da bireyin yaşam şartlarının stres düzeyinin hatta beslenme biçiminin bile bunun yaratılmasında etkisi olacağı düşünülür. Plastisitenin artışının herkeste aynı düzeyde olmaması ya da olumlu yönde yarattığı etkinin sebepleri araştırıladursun, literatür kapsamında bilişsel kaybın ana odağı limbik sistem olarak değerlendirilir. Limbik sistemin önemli bölümlerinden biri olan hipokampüs ise birçok demans türünde öncelikli etkilenen ve hastalık sürecinde en çok değişime uğrayan yapılardan biri olarak görülür. Çalışmamız kapsamından hipokampal atrofinin alzheimer özelinde demans için etki düzeyi analiz edilerek erken tanı imkanı tanıya olanak sağlayabileceği vurgulanmıştır. Çalışma bulguları ise bu tespiti doğrulayarak yaşa bağlı atrofi artışı net bir şekilde ortaya koyarak tanı grupları arasında etkin farkı göstermiştir. ADNI protokolüyle elde ettiğimiz MR görüntüleri üzerinde sağ ve sol hipokampüsün üçboyutlu modellemesi yapılarak hacim bilgilerine ulaşılmıştır. Bu aşamada yarı otomatik segmentasyon aracının kullanılması yani hipokampüs etiketleme ve eşikleme kısımlarının manuel yapıldığı ya da hipokampal çerçevenin manuel belirlendiği bir aracın kullanılması istenilen alanın hacim kontrolü için çalışma kapsamına hâkim olunmasını sağlasa da yanılma payı oluşturabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu sebeple analizler pek çok kez tekrarlanmış ve çok yakın sonuçlar elde edilmiştir. Araçtan kaynaklanabilecek bir hatanı tüm veriler üzerinde etki yaratacağının düşünülmesi ve hipokampal atrofi kıyasların literatür çalışmalarına paralelliği de çalışmanın devamlılığını sağlamıştır. Bulgular sonucunda atrofinin yorumlanmasının pratik hayatta klinisyene de özellikle tanı çabukluğu için katkı sağlaması gerektiği göz önünde bulundurularak makine öğrenmesi teknikleriyle tanı tahminin yapılmasına odaklanılmıştır.

Makine öğreniminin radyolojik görüntülere uygulanması, önümüzdeki yıllarda ciddi bir büyüme beklenen ve giderek daha aktif kullanılan bir araştırma alanıdır. Makine

öğrenimindeki son çalışmalar bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografi görüntüleme gibi farklı radyolojik görüntüleme yöntemlerinden karmaşık kalıpları tanıma ve sınıflandırma potansiyeline sahiptir. Literatürdeki pek çok çalışmada makine öğrenmesine dayalı sistemler, insan karar verme süreciyle karşılaştırılarak performans değerlendirmesi yapılmıştır. Makine öğrenimi uygulamaları gelecekteki klinik karar verme ve izleme sistemlerinin temel bileşenleri olarak görülür. Bu şekilde klinisyenlerin daha hızlı tanı koyması hedeflenmektedir. Çalışma kapsamında elde edilen veriler üzerinde sağ ve sol hipokampal hacim, yaş ve cinsiyet parametreleri dâhilinde tanı tahmini için sınıflandırma modelleri kullanılmıştır. Karışıklık matrisiyle yapılan perfonmans değerkendirmelerine göre ciddi oranlarda başarı yakalanmıştır. Elde edilen sonucalar varlığında değerlendirilen parametrelerin yani biyobelirteçlerin kombinasyonlarının biyobelirteçlerin bireysel olarak değerlendirilmesinden daha başarılı tahmin sağladığı görülmüştür. Hipokampal hacim hesabında etkisini göz ardı ettiğimiz cinsiyet kriterinin bile başarıyı artırmada etkin rol oynadığı görülmüştür. Bu durumda özellikle alzheimer tespitinde sadece atrofi değerlerinin değil cinsiyetin bile tanı kararını etkileyebileceğini göstermiştir. Bu bağlamda alan kapsamında yapılacak yeni araştırmalarda cinsiyet değişkenine bağlı karşılaştırmaların yapılması erken tanıya katkı sağlayacaktır. Ayrıca birçok sınıflandırma algoritmasında sol hipokampüs hacminin daha doğru tahminlerde bulunulmasına sebep olduğu görülmüştür. Analitik düşünme becerisiyle doğrudan bağlantılı olan sol beyinin alzheimer varlığında belirleyici bir kriter olup olmadığı mevcut literatürde bulmayıp yeni bir araştırma konusu olarak ortaya çıkmaktadır. Bilişsel kaybın beynin sol tarafında daha etkili olup olmadığına dair aralarındaki ilişkinin tanımlandığı yeni araştırmalar yapılmalıdır.

Bilgisayar destekli tanının sağlanması amacıyla altı makine öğrenmesi tekniği analiz edilerek klinisyenlere büyük ölçüde doğru sonuçlar verebileceği gösterilmiş olsa da bu tekniklerin doğruluğu hala geliştirilmesine ve insan performansından daha etkin sonuçlar vermesine bağlıdır. Bu üstün performansı elde etmek için olası bir yaklaşım, daha iyi makine öğrenme modelleri tasarlamak veya algoritmaları geliştirmek için sürekli olarak kullanılabilecek temsil yeteneği yüksek ve yeterli sayıya sahip veriler elde etmektir. Ayrıca görüntü segmentasyonun daha pratik ve gerçeğe en yakın sonuçlar verdiğine emin olunacak yöntemlerle yapılıyor olması ya da doğrudan radyolojik görüntüler üzerinden öğrenme kabiliyeti olan algoritmaların kurulması gerekir. Aksi takdirde bilgisayar destekli tanının geliştirilmesi amacıyla

kullanılacak makine öğrenmesinin nörogörüntüleme esasında yaygın olarak kullanılmasını sınırlayacaktır.

Tez kapsamında değerlendirilmesi gereken diğer bir tartışma konusuysa alzheimerın tedavi boyutudur. Mevcut çalışmalar ışığında net bir tedavi yönteminin henüz bulunmamış oluşu var olan alzheimer ilaçlarınınsa küçük ölçekte hastalığı baskılamak amaçlı deneniyor oluşunun çalışmanın ilerleme yönünü etkileyeceğine dikkat çekmektedir. Ana odak noktamız erken tanının sağlanması hastalığın kontrol mekanizmalarını kolaylaştırabilir hatta gelecekte keşfedilecek tedavi yöntemleri için ana parametre haline gelebilir. Sonuç olarak, klinik açıdan yararlı olabilecek her aşama gelecekteki araştırmaların yönü için önemli bir basamak haline gelerek mevcut yöntemlerin yararlılığının tartışılması pratikte pozitif yönlü bir etki yaratarak teknolojide ilerlemenin şekillenmesini sağlayacaktır. Bu nedenle hastalığın erken dönemde tanımlanarak tedavisi pencere açılabilmesi için, daha fazla değişkenin yer aldığı daha kapsamlı verilerle yapılan, diğer nörodejenetif hastalıklardan izole demansın aktif alanların daraltıldığı, güçlendirilmiş makine algoritmalarıyla tanı tahminin daha yüksek başarı ile yapıldığı çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

Aggleton, J.P., Brown, M.W., 1999, Episodic Memory, Amnesia, And The Hippocampal-Anterior Thalamic Axis, *Behavioral and Brain Sciences*, 22 (3), 425-489.

Ahmad, T., Testani, J.M., Desai, N.R., 2016, Can Big Data Simplify the Complexity of Modern Medicine?: Prediction of Right Ventricular Failure After Left Ventricular Assist Device Support as a Test Case, *JACC Heart Fail*, 4, 722-5.

Aicardi, C., Fothergill, B.T., Rainey, S., Stahl, S., Carsten, B., Harris, E., 2018, Accompanying technology development in the Human Brain, *Futures*, 1-11.

Akyar, İ., 2011, Demanslı Hasta Bakımı ve Bakım Modelleri, *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi*, 79-88.

Alagiakrishnan, K., Gill, S.S., Fagarasanu, A., 2012, Genetics and epigenetics of Alzheimer's disease, *Postgraduate Medical Journal*, 88(1043), 522–529.

Altman, N.S., 1992, An İntroduction To Kernel And Nearest-Neighbor Nonparametric Regression, *The American Statistician,* 46(3), 175–185.

Alzheimer's Disease International (ADI), 2009-2018, *World Alzheimer Report*.

Amerikan Psikiyatri Derneği (APA), 1994*, Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV)*, 4.bs., (Çev. Ed.: E. Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara.

Arslan, E., 2012, *Demans Hastalığı'nın Ayırıcı Tanısında Pet/Bt'nin Yeri: 3-Boyutlu Stereotaktik Yüzeysel Projeksiyon (3d-Ssp) Yazılım Analizinin Katkısı*, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi.

Askarova, S., Yang, X., Lee, J., 2011, Impacts of Membrane Biophysics in Alzheimer's Disease: From Amyloid Precursor Protein Processing to Aβ Peptide-Induced Membrane Changes, *International Journal of Alzheimer's Disease*, 1-12.

Atkinson, R.C., Shiffrin, R.M., 1968, Human Memory: A Proposed System And Its Control Processes, *The Psychology of Learning and Motivation*, 2, 89-195.

Aydın, F., Budak, E., 2016, Demansta Nükleer Tıp Yöntemleri, *Nükleer Tıp Seminerleri 2016*, 3, 144-152.

Azevedo, F.A.C., Carvalho, L.R.B., Grinberg, L.T., Farfel, J.M., Ferretti, R.E.L., Leite, R.E.P., Jacob Filho, W., Lent, R., Herculano-Houzel, S., 2009, Equal Numbers Of Neuronal And Nonneuronal Cells Make The Human Brain An İsometrically Scaled-Up Primate Brain, *The Journal of Comparative Neurology*, 513, 532–541.

Bağcı, U., Bai, l., 2010, *Manyetik Rezonans Beyin˙Imgelerinden Alzheimer Hastalığı tanısında Gabor Dalgacıkları Kullanımı*, School of Computer Science and IT The University of Nottingham, Jubilee Campus, NG8 1BB, UK

Bartsch, T., Butler, C., 2013, Transient amnesic syndromes, *Nature Revıews Neurology*, 8, 1-12.

Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T.L. S., Fagan, A.M., Goate, A., Fox, N.C., Morris, J. C., 2012, Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease, *New England Journal of Medicine*, 367 (9), 795–804.

Bekris, L.M., Yu, C.E., Bird, T.D., Tsuang, D.W., 2010, Review Article: Genetics of Alzheimer Disease, *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 23 (4), 213–227.

Born, J., Rasch, B., Gais, S., 2006, Sleep to Remember, *The Neuroscientist*, 12(5), 410–424.

Braak, H., Braak, E., 1997, Frequency of Stages of Alzheimer-Related Lesions in Different Age Categories, *Neurobiology of Aging*, 18 (4), 351-357.

Brandt, R., Hundelt, M., Shahani, N., 2005, Tau Alteration And Neuronal Degeneration İn Tauopathies: Mechanisms And Models, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1739 (2-3), 331–354.

Briggman, K.L., Denk, W., 2006, Towards neural circuit reconstruction with volume electron microscopy techniques, *Current Opinion in Neurobiology*, 16, 562-570.

Broca, P., 1878, Anatomie Comparee Des Circonvolutions Cerebrales: Le Grande Lobe Limbique Et La Scissure Limbique Dans La Serie Des Mammife`Res, *Revue d'Anthropologie*, 1, 385–498.

Catani, M., Ffytche, D.H., 2005, The Rises And Falls Of Disconnection Syndromes, *Brain*, 128, 2224–2239.

Cintosun, Ü., Başgöz, B.B., Taşçı, İ., 2017, Kalp ve Demans, *Türkiye Klinikleri J. Cardiol-Special Topics*, 10 (3), 128-132.

Cook, C., Zhang, Y.J., Xu, Y., Dickson, D. W., Petrucelli, L., 2008, TDP-43 in neurodegenerative disorders, *Expert Opinion on Biological Therapy*, 8 (7), 969–978.

Dejaegere, T., Strooper, B., 2008, Alzheimer's Disease: Fundamental Research Paves The Way For Therapeutics, Lectures for the XXIst Century, In: Raymaekers, B. (ed.), Leuven University Press, Belgium, 237-238.

Eagleman, D., 2018, *Beyin Senin Hikâyen*, 12.bs., Domingo, İstanbul.

Eker, E., 1998, Yaşlıda Demans, Geriatrik Hasta ve Sorunları Sempozyumu, 12-13 Kasım 1998, İstanbul, 43-58.

Eriş, S., 2008, *Manyetik Rezonans Görüntüleme Teknikleri*,Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

Farrell, M.E., Chen, X., Rundle, M.M., Chan, M.Y., Wig, G.S., Park, D.C., 2018, Regional amyloid accumulation and cognitive decline in initially amyloid-negative adults, *Neurology*, 1-13.

Filley, C.M., 2012, White matter dementia, *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 5 (5), 267-277.

Gasbarri, A., Pompili, A., 2014, The Role of GABA in Memory Processes, *Identification of Neural Markers Accompanying Memory*, 47–62.

Ge, Y., Grossman, R.I., Babb, J.S., Rabin, M.L., Mannon, L.J., Kolson, D.L., 2002, Age-Related Total Gray Matter and White Matter Changes in Normal Adult Brain Part I: Volumetric MR Imaging Analysis, *American Journal of Neuroradiology*, 23 (8), 1327–1333.

Gidan, F., 2017, Diving Into Dementia, *Annals of Long-Term Care*, 17-18.

Green, J.D.,1960, *The Hippocampus*, Handbook of Physiology 1st ed, In: Field J. (ed.), 2, American Physiolgical Society, Washington, 1373-1389.

Green, R.C., 2005, *Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, Professional Communications, New York.

Grow, W.A., 2018, *The Cerebral Cortex*, Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications (Fifth Edition), In: Haines, D. (ed.), Chapter 32, Elsevier, Philadelphia, 468-479.

Guttmann, C.R.G., Jolesz, F.A., Kikinis, R., Killiany, R.J., Moss, M.B., Sandor, T., Albert, M.S., 1998, White Matter Changes With Normal Aging, *Neurology*, 50 (4), 972–978.

Gürvit, H.I., 2004, *Demans sendromu Alzheimer hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar*, Nöroloji, 1. bs., In: Bahar, S.Z. (ed), Nobel Tıp, İstanbul, 367- 415.

Hackeling, G., 2014, *From Linear Regression to Logistic Regression*, Mastering Machine Learning With Scikit-Learn , In:Rajani, M. (ed.), Chapter 4, Packt Publishing Ltd., Birmingham, UK, 97-105.

Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M., Moser, E.I., 2005, Microstructure Of Spatial Map İn Entorhinal Cortex, *Nature*, 436 (7052), 801-806.

Hardy, J., Higgins, G., 1992, Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis, *Science*, 256 (5054), 184–185.

Hamann, S., Ely, T.D., Grafton, S.T., Kilts, C.D, 1999, Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli, *Nature Neuroscience*, 2, 289–293.

Herculano-Houzel, S., 2010, Coordinated scaling of cortical and cerebellar numbers of neurons, *Frontiers in Neuroanatomy*, 4 (12).

Herculano-Houzel, S., 2017, Remarkable, But Not Special: What Human Brains Are Made of, *Evolution of Nervous Systems*, 4, 141-151.

Hippius, H., Neundörfer, G., 2003, The discovery of Alzheimer's disease, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 5 (1), 101-108.

Hirai, S., 2001, Distinction between Dementia and Memory Decline, *JMAJ Japan Medical Association Journal*, 44 (6), 274–278.

Isaacson, R.L., 2002, Unsolved Mysteries: The Hippocampus, *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 1 (2), 87–107.

İzci, Y., Erbaş, Y.C., 2015, Hipokampüs: Yapısı ve Fonksiyonları, *Türk Nöroşirurji Dergisi*, 25 (3), 287-295.

Jack, C.R., Petersen, R.C., Xu, Y.C., 2009, Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairementi Neurology, 52,1397–403.

Jack, C.R., Wiste, H.J., Vemuri, P., Weigand, S.D., Senjem, M.L., Zeng, G., 2010, Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease, *Brain*, 133, 3336–48.

Joyner, M.J., Paneth, N., Ioannidis, J.P., 2016, What Happens When Underperforming Big Ideas in Research Become Entrenched?, *JAMA*, 316, 1355-1356.

Kalaria, R.N., 2018, The pathology and pathophysiology of vascular dementia, *Neuropharmacology*, 134, 226–239.

Kälin, A. M., Park, M. T. M., Chakravarty, M. M., Lerch, J. P., Michels, L., Schroeder, C., Leh, S. E., 2017, Subcortical Shape Changes, Hippocampal Atrophy and Cortical Thinning in Future Alzheimer's Disease Patients, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 1-17.

Keller, L., 2010, Genetics in dementia, PhD Thesis, Sweden, Karolinska Institutet.

Kesken, S., 1995, Alzheimer Hastalığı, SSK Tepecik Hastanesi Dergisi, 5 (1), 11-20.

Khan, N., Abdullah, J., Khan, A.S., 2017, Defending Malicious Script Attacks Using Machine Learning Classifiers, *Wireless Communications and Mobile Computing*, 1–9.

Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., 2004, Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B, *Annals of Neurology*, 55 (3), 306–319.

Knafo, S., 2012, Amygdala in Alzheimer's Disease. The Amygdala- A Discrete Multitasking Manager, *Intech*, 15, 375-384.

Krnjević, K., Phillis, J.W., 1963, Acetylcholine Sensitive Cells İn The Cerebral Cortex, *The Journal of Physiology*, 166 (2), 296-327.

Landau, S.M., Horng, A., Jagust, W.J., 2018, Memory Decline Accompanies Subthreshold Amyloid Accumulation, *Neurology*, 90 (17), 1452–1460.

Lantz,B., 2013, *Probabilistic Learning Classification Using Naive Bayes*, Machine Learning with R, Jones, J.(ed.), Chapter 4, Packt Publishing Ltd., Birmingham, UK., 99-110.

Leon, M.J., DeSanti, S., Zinkowski, R., Mehta, P.D., Pratico, D., Segal, S., Clark, C., Kerkman, D., Debernardis, J., Li, J., Lair, L., Reisberg, B., Tsui, W., Rusinek, H., 2004, MRI and CSF studies in the early diagnosis of Alzheimer's disease, *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 205–223.

Leon, M.J., George, A.E., Golomb, J., Tarshish, C., Convit, A., Kluger, A., DeSanti, S., McRae, T., Ferris, S.H., Reisberg, B., Ince, C., Rusinek, H., Bobinski, M., Quinn, B., Miller, D.C., Wisniewski, H.M., 1997, Frequency Of Hippocampal Formation Atrophy İn Normal Aging And Alzheimer's Disease, *Neurobiol Aging*, 18, 1–11.

Li, Y., Grupe, A., 2007, Genetics Of Late-Onset Alzheimer's Disease: Progress And Prospect, *Pharmacogenomics*, 8(12), 1747–1755.

Lovestone S. ,1998, et al. Genetics consortiums can offer views facilitating best practice in Alzheimer's disease. BMJ. 1998 Aug 15; 317 (7156): 471.

Lyketsos, C.G., Lopez, O., Jones, B., Fitzpatrick, A.L., Breitner, J., DeKosky, S., 2002, Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia and Mild Cognitive Impairment, *JAMA*, 288 (12), 1475-1483.

Maioli, F., Coveri, M., Pagni, P., Chiandetti, C., Marchetti, C., Ciarrocchi, R., 2007, Conversion of mild cognitive impairment to dementia in elderly subjects: A preliminary study in a memory and cognitive disorder unit, *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 44, 233–241.

Malloy, P., Correıa, S., Stebbıns, G., Laıdlaw, H., 2005, Neuroimaging Of White Matter In Aging And Dementia, *The Clinical Neuropsychologist*, 1-33.

Mazziotta, J.C., Gilman, S., 1992, *Clinical Brain Imaging: Principles and Applications*, F.A. Davis Company, Michigan.

McGaugh, J.L., Cahill, L., Roozendaal, B., 1996, Involvement of the amygdala in memory storage: Interaction with other brain systems, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93 (24), 13508–13514.

McKee, A.C., Daneshvar, D.H., 2015, *The neuropathology of traumatic brain injury*, Handbook of Clinical Neurology 147(3), In: Grafman, I.J., Salazar A.M. (ed), Chapter 4, Elsevier B.V., Boston, 45-66.

Meier-Ruge, W., Ulrich, J., Brühlmann, M., Meier, E., 1992, Age-Related White Matter Atrophy in the Human Brain, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 673 (1), 260-269.

Miller, P.E., Pawar, S., Vaccaro, B., McCullough, M., Rao, P., Ghosh, R., WarieR, P., Desai, N.R., Ahmad, T., 2019, Predictive Abilities of Machine Learning Techniques May Be Limited by Dataset Characteristics: Insights from the UNOS Database. *Journal of Cardiac Failure*, Accepted Manuscri

Moser, E.I., Kropff, E., Moser, M.B., 2008, Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system, *Annual Review of* Neuroscience, 31, 69-89.

Moser, E.I., Moser, M.B., 2014, Mapping your every move, *Cerebrum*, 4, 1-10.

Moulin, T., Clarac, F., Petit, H., Broussolle, E., 2011, Neurology outside Paris following Charcot, *Front Neurol Neurosci*, 29, 170-86.

Munoz, D.G., Weishaupt, N., 2017, *Vascular Dementia*, The Cerebral Cortex in Neurodegenerative and Neuropsychiatric Disorders, In: Cechetto, F., Weishaupt, N. (ed), Chapter 5, Elsevier Academic Press, Canada,119–139.

Nobel Media AB, 2018, *The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2014*, https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2014/summary/, [Ziyaret Tarihi: 11 Eylül 2018]

Nordberg, A., 2004, PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease, *The Lancet Neurology*, 3 (9), 519–527.

Nordberg, A., Rinne, J. O., Kadir, A., Långström, B., 2010, The use of PET in Alzheimer disease, *Nature Reviews Neurology*, 6(2), 78–87.

Nowogrodzki, A., 2018, The world's strongest MRI machines are pushing human imaging to new limits, *Nature*, 563(7729), 24–26.

O'Brien, R.J., Wong, P.C., 2011, Amyloid Precursor Protein Processing and Alzheimer's Disease, *Annual Review of Neuroscience*, 34 (1), 185–204.

O'Callaghan, J., Holmes, H., Powell, N., Wells, J.A., Ismail, O., Harrison, I.F., Siow, Johnson, R., Ahmed, Z., Fisher, A., Meftah, S., O'Neill, M.J., Murray, T.K., Collins, E.C., Shmueli, K., Lythgoe, M.F., 2017, Tissue magnetic susceptibility mapping as a marker of tau pathology in Alzheimer's disease, *NeuroImage*, 159, 334–345.

O'Keefe, J., Dostrovsky, J.,1971, The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat, *Brain Research*, 34 (1), 171-175.

Öğüten, E.G., 2012, Alzheimer Hastalarında Psikotik Belirtilerin Zihin Kuramı Becerileri ve İşlevsellik ile İlişkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi.

Özdilek, B., Ülker, M., Kobak, E., Kenangil, G., 2014, Frontotemporal Demans, *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 12 (2), 91-96.

Özen, N., Rezaki, M., 2007, Prefrontal Korteks: Bellek İşlevi ve Bunama ile İlişkisi, *Türk Psikiyatri Dergisi*, 18 (3), 262-269.

Özpak, L., Pazarbaşı, A., Keser, N., 2017, Alzheimer Hastalığının Genetiği ve Epigenetiği, Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 26 (1), 34-49.

Padurariu, M., Ciobica, A., Mavroudis, I., Fotiou, D., Baloyannis, S., 2012, Hippocampal neuronal loss in the CA1 and CA3 areas of Alzheimer's disease patients, *Psychiatr Danub*, 24 (2), 152-158.

Papez, J.W., 1937, A proposed mechanism of emotion, *Archives of Neurology and Psychiatry*, 38 (4), 725–743.

Parker, T.D., Slattery, C.F., Yong, K.X.X., Nicholas, J.M., Paterson, R.W., Foulkes, A.J.M., Malone, I.B., Thomas, D.L., Casha. D.M., Crutch, S.J., Fox, N.C., Schott, J.M., 2018, Differences in hippocampal subfield volume are seen in phenotypic variants of early onset Alzheimer's disease, *NeuroImage: Clinical*, 2213-1582.

Petrella, J. R., 2013, Neuroimaging and the Search for a Cure for Alzheimer Disease, *Radiology*, 269 (3), 671–691.

Pessoa, L., Hof, P.R., 2015, From Paul Broca's great limbic lobe to the limbic system, *Journal of Comparative Neurology*, 523 (17), 2495–2500.

Petrovich, G.D., Newton, S., Canteras, N.S., Swanson, L.W., 2001, Combinatorial amygdalar inputs to hippocampal domains and hypothalamic behavior systems, *Brain Research Reviews*, 38(1-2), 247–289.

Pokorski, R.J., 2002, Differentiating Age-Related Memory Loss From Early Dementia, *Journal of Insurance Medicine*, 34, 100-113.

Polat, K., Güneş, S., 2007, Breast cancer diagnosis using least square support vector machine, *Digital Signal Processing*, 17(4), 694–701.

Priller, C., Bauer. T., Mitteregger, G., Krebs, B., Kretzschmar, H.A., Herms, J., 2006, Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein, *The Journal of Neuroscience*, 26 (27), 7212-21.

Raschka, S., 2016, *Giving Computers the Ability to Learn from Data*, Python Machine Learning, In: Olson, R.S. (ed.), Chapter 1, Packt Publishing Ltd., Birmingham, UK, 3-10.

Raschka, S., 2016, *A Tour of Machine Learning Classifers Using Scikit-learn*, Python Machine Learning, In: Olson, R.S. (ed.), Chapter 3, Packt Publishing Ltd., Birmingham, UK, 55-60.

Raschka, S., 2016, *Predicting Continuous Target Variables with Regression Analysis*, Python Machine Learning, In: Olson, R.S. (ed.), Chapter 10, Packt Publishing Ltd., Birmingham, UK, 306-310.

Richter-Levin, G., 2004, The Amygdala, the Hippocampus, and Emotional Modulation of Memory, *The Neuroscientist*, 10 (1), 31–39.

Rinne, J. O., Brooks, D. J., Rossor, M. N., Fox, N. C., Bullock, R., Klunk, W. E., Grundman, M., 2010, 11C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-β load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study, *The Lancet Neurology*, 9 (4), 363–372.

Risacher, S.L., Saykin, A.J., West, J.D., Shen, L., Firpi, H.A., McDonald, B.C., ADNI, 2009, Baseline MRI Predictors of Conversion from MCI to Probable AD in the ADNI Cohort, *Current Alzheimer Research*, 6, 347-361.

Ritchie, C., Smailagic, N., Noel-Storr, A.H., Takwoingi, Y., Flicker, L., Mason, S.E., McShane, R., 2014, Plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI), Cochrane Database of Systematic Reviews, 6.

Rowland, D.C., Moser, M.B., 2013, Time finds its place in the hippocampus, *Neuron*, 78 (6), 953-954.

Sarıkaya, S., 2017, Beynini Genç Tut, 1.bs., Hayy Kitap, İstanbul.

Satler, C., Garrido, L.M., Sarmiento, E.P., Leme, S., Conde, C., Tomaz, C., 2007, Emotional arousal enhances declarative memory in patients with Alzheimer's disease, *Acta Neurologica Scandinavica*, 116 (6), 355–360.

Scheuerlein, H., Henschke, F., Köckerling, F., 2017, Wilhelm von Waldeyer-Hartz—A Great Forefather: His Contributions to Anatomy with Particular Attention to "His" Fascia, *Frontiers in Surgery*, 4 (74).

Schepkin, V.D., Bejarano, F.C., Morgan, T., Gower, W., Ozambela, M., Levenson, C.W., 2012, In vivo magnetic resonance imaging of sodium and diffusion in rat glioma at 21.1 T, *Magnetic Resonance in Medicine*, 67, 1159–1166.

Selekler, K., 2010, Alois Alzheimer ve Alzheimer Hastalığı, *Türk Geriatri Dergisi*, 3, 9-14.

Selkoe, D.J., 1996, Amyloid β-Protein and the Genetics of Alzheimer's Disease, *The Journal Of Biological Chemistry*, 271 (31), 18295-18298.

Seung, H.S., 2009, Reading the Book of Memory: Sparse Sampling versus Dense Mapping of Connectomes, *Neuron Perspective*, 62, 17-29.

Sezer, C., Memiş, L., 2011, Alzheimer Hastalığı Histopatolojisi, *Demans Dergisi*, 1, 42-49.

Shiffrin, R.M., 2003, Modeling memory and perception, *Cognitive Science*, 27, 341-378.

Smith, P.A., 1995, Methods for studying neurotransmitter transduction mechanisms, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 33 (2), 63–73.

Solomon, A.S., Henri, C., Sushmitha, C., Paartha, M., Timothy, N., 2015, Neuron the Memory Unit of the Brain, *IOSR Journal of Computer Engineering*, 17 (4), 48-61.

Songur, A., Özen, O.A., Sarsılmaz, M., 2001, Hipokampus, Türkiye Klinikleri J Med Sci, 21 (5), 427-431.

Sontheimer, H., 2015, Aging, Dementia, and Alzheimer Disease, Diseases of the Nervous System, 4, 99–131.

Sposato, L.A., Chen, L.Y., 2018, Reduced risk of dementia among patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulants, Neurology, 1-3.

Sporns, O., Tononi, G., Kotter, R., 2005, The human connectome: a structural description of the human brain, *PLoS Computational* Biology, 1 (4), 245-251.

Storey, P., 2006, *Introduction to Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy*, Magnetic Resonance Imaging Methods and Biologic Applications, In: Prasad, V.P. (ed.), 5-7, Humana Press, New Jersey.

Striedter, G.F., 2006, Precis of principles of brain evolution, *Behavioral And Brain Sciences*, 29, 1-12.

Statista, 2018, *The 100 largest companies in the world by market value in 2018 (in billion U.S. dollars)*, https://www.statista.com/statistics/263264/top-companies-in-the-world-by-market-value/, [Ziyaret Tarihi: 1 Şubat 2019].

Stuss, D.T., Benson, D.F., 1987, *The frontal lobes and control of cognition and memory*, *The frontal lobes revisited*, In: Perecman, E.(ed.), 141-158, The IRBN Press, New York.

Sun, X., Lin, Y., 2016, Npas4: Linking Neuronal Activity to Memory, *Trends in Neurosciences*, 39(4), 264–275.

Sundstrøm, M., 2011, Modeling recall memory for emotional objects in Alzheimer's disease, *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 18 (4), 396–413.

Süzen, B., 2012, *İnsan Anatomisi ve Fizyolojisine Giriş*, Bedray Basın Yayın, İstanbul, ISBN:978-605-5889-09-5, 398-406.

Taki, Y., Thyreau, B., Kinomura, S., Sato, K., Goto, R., Kawashima, R., Fukuda, H., 2011, Correlations among Brain Gray Matter Volumes, Age, Gender, and Hemisphere in Healthy Individuals, *PLoS ONE*, 6(7), e22734.

Timblin, D., 2018, *Neuroscience as Neuroart*, https://www.americanscientist.org/blog/science-culture/neuroscience-as-neuroart, [Ziyaret Tarihi: 6 Eylül 2018].

Tolman, E.C., 1948, Cognitive maps in rats and men, *The Psychological Review*, 55 (4), 189-208.

Tondelli M., Wilcock G. K., Nichelli P., De Jager C. A., Jenkinson M., Zamboni G., 2012, Structural MRI changes detectable up to ten years before clinical Alzheimer's disease, *Neurobiol. Aging*, 33, 825-836.

Treves, A., Rolls, E.T., 1994, Computational analysis of the role of the hippocampus in memory, *Hippocampus*, 4 (3), 374–391.

TÜİK, Yıllara, yaş grubu ve cinsiyete göre nüfus, 1935-2017; Genel Nüfus Sayımı sonuçları, 1935-2000 ve Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi sonuçları, 2007-2017; Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2018.

Uzer, M.S., Yılmaz, N., İnan, O., 2013, Feature Selection Method Based on Artificial Bee Colony Algorithm and Support Vector Machines for Medical Datasets Classification, *The Scientific World Journal*, 1–10.

Üngüren, E., 2015, Beynin Nöroanatomik ve Nörokimsayal Yapısının Kişilik ve Davranış Üzerindeki Etkisi, *Uluslararası Alanya İşletme Fakültesi Dergisi*, 7 (1), 193-219.

Yavlal, F., Güngör, H.A.,2016, Demansta Klinik Bulgular, *Nükleer Tıp Seminerleri*, 3, 134-138.

Young, J.M., 2015, Probabilistic prediction of Alzheimer's disease from multimodal image data with Gaussian processes, Doctoral thesis, UCL (University College London).

Wahlin, T.B., Byrne, G. J., 2010, Personality changes in Alzheimer's disease: a systematic review, *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26 (10), 1019–1029.

Walter, M., Alizadeh, S., Jamalabadi, H., Lueken, U., Dannlowski, U., Walter, H., Olbich, S., Colic, L., Kambeitz, J., Koutsouleris, N., Hahn, T., Dwyer, D.B., 2018, Translational machine learning for psychiatric neuroimaging, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, accepted manuscript.

Wang, Y., Klunk, W.E., Debnath, M.L., Huang, G., Holt, D.P., Shao, L., Mathis, C.A., 2004, Development of a PET/SPECT Agent for Amyloid Imaging in Alzheimer's Disease, *Journal of Molecular Neuroscience*, 24 (1), 055–062.

Watanabe, H., 2017, Development of SPECT Probes for In Vivo Imaging of β-Amyloid and Tau Aggregates in the Alzheimer's Disease Brain, *Yakugaku Zasshi*, 137(11), 1361–1365.

Weiner, M. W., Veitch, D. P., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Cairns, N. J., Green, R. C., Harvey, D., Jack, C.R., Jagust, W., Liu, E., Morris, J.C., Petersen, R.C, Saykin, A.J., Schmidt, M.E., Shaw, L., Siuciak, J.A., Soares, H., Toga, A.W., Trojanowski,J.Q., 2012, The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: A review of papers published since its inception, *Alzheimer's & Dementia*, 8(1), 1–68.

Williams, R.W., Herrup, K., 1988, The control of neuron number, *Annual Review of Neuroscience*, 11,423-453.

Wolfe, P., 2001, *Brain Matters: Translating Research Into Classroom Practice*, 2nd ed., Association for Supervision and Curriculum Development, Virginia.

Wong, T.P., 2002, Aging of the Cerebral Cortex, *McGill Journal of Medicine*, 6 (2), 104-113.

Woo, C.W., Chang, L.J., Lindquist, M.A., Wager, T.D., 2017, Building better biomarkers: brain models in translational neuroimaging, *Nat Neurosci*, 20,365-377.

Wright, C.I., Dickerson, B.C., Feczko, E., Negeira, A., Williams, D., 2007, A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Amygdala Responses to Human Faces in Aging and Mild Alzheimer's Disease, *Biological Psychiatry*, 62 (12), 1388–1395.

Zandifar, A., Fonov, V., Coupé, P., Pruessner, J., Collins, D.L., 2017, A comparison of accurate automatic hippocampal segmentation methods, *NeuroImage*, 155, 383–393.

Zararsız, İ., Sarsılmaz, M., 2005, Prefrontal Korteks, *Türkiye Klinikleri Tıp Dergisi*, 25 (2), 232-237.

Zhang, Y., Thompson, R., Zhang, H., Xu, H., 2011, APP processing in Alzheimer's disease, *Molecular Brain*, 4 (3), 1-13.

EKLER

EK-1.ADNI VERİ KULLANIM SÖZLEŞMESİ



gokceuysal375@hotmail.com
My Account Sign Out

HOME SEARCH PROJECTS SUPPORT

ADNI Data Use Agreement

I request access to data collected by the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) for the purpose of scientific investigation, teaching or the planning of clinical research studies and agree to the following terms.

1. I will receive access to de-identified data and will not attempt to establish the identity of, or attempt to contact any of the ADNI subjects.
2. I will not attempt to make direct contact with ADNI PIs or staff at sites concerning the specific results of individual subjects.
3. I will not further disclose these data beyond the uses outlined in this agreement and my data use application and understand that redistribution of data in any manner is prohibited.
4. I will require anyone on my team who utilizes these data, or anyone with whom I share these data to comply with this data use agreement.
5. I will accurately provide the requested information for persons who will use these data and the analyses that are planned using these data.
6. I will respond promptly and accurately to annual requests to update this information.
7. I will comply with any rules and regulations imposed by my institution and its institutional review board in requesting these data.

If I publish abstracts using data from ADNI, I agree to the following:

8. I will cite ADNI as the source of data and the ADNI funding sources in the abstract as space allows.
9. Acknowledgement of ADNI will not be cited in the authorship line of the abstract.

If I publish manuscripts using data from ADNI, I agree to the following:

10. On the by-line of the manuscript, after the named authors, I will include the phrase "for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*" with the asterisk referring to the following statement and list of names:

    *Data used in preparation of this article were obtained from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database (adni.loni.usc.edu). As such, the investigators within the ADNI contributed to the design and implementation of ADNI and/or provided data but did not participate in analysis or writing of this report. A complete listing of ADNI investigators can be found at: http://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/how_to_apply/ADNI_Acknowledgement_List.pdf

    [For manuscripts that use metabolomics data generated by the Alzheimer's Disease Metabolomics Consortium (ADMC) in the by-line of the manuscript, after the named authors, I will include the phrase "for the Alzheimer's Disease Metabolomics Consortium**" with the double asterisk referring to the following statement and list of names:

    **Data used in preparation of this article were generated by the Alzheimer's Disease Metabolomics Consortium (ADMC). As such, the investigators within the ADMC provided data but did not participate in analysis or writing of this report. A complete listing of ADMC investigators can be found at: https://sites.duke.edu/adnimetab/about-us/the-team/]

11. I will include language similar to the following in the methods section of my manuscripts in order to accurately acknowledge data gathering by the ADNI personnel. Depending upon the length and focus of the article, it may be appropriate to include more or less than the example below, however inclusion of some variation of the language shown below is mandatory.

    Data used in the preparation of this article were obtained from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database (adni.loni.usc.edu). The ADNI was launched in 2003 as a public-private partnership, led by Principal Investigator Michael W. Weiner,MD. The primary goal of ADNI has been to test whether serial magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET), other biological markers, and clinical and neuropsychological assessment can be combined to measure the progression of mild cognitive impairment (MCI) and early Alzheimer's disease (AD). For up-to-date information, see www.adni-info.org.

12. I will acknowledge funding by the ADNI in the support acknowledgement section of the manuscript using language similar to the following:

Image & Data Archive
Powered by LONI
I D A

gokceuysal375@hotmail.com
My Account Sign Out

HOME SEARCH PROJECTS SUPPORT

ADNI Data Use Agreement

I request access to data collected by the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) for the purpose of scientific investigation, teaching or the planning of clinical research studies and agree to the following terms.

1. I will receive access to de-identified data and will not attempt to establish the identity of, or attempt to contact any of the ADNI subjects.
2. I will not attempt to make direct contact with ADNI PIs or staff at sites concerning the specific results of individual subjects.
3. I will not further disclose these data beyond the uses outlined in this agreement and my data use application and understand that redistribution of data in any manner is prohibited.
4. I will require anyone on my team who utilizes these data, or anyone with whom I share these data to comply with this data use agreement.
5. I will accurately provide the requested information for persons who will use these data and the analyses that are planned using these data.
6. I will respond promptly and accurately to annual requests to update this information.
7. I will comply with any rules and regulations imposed by my institution and its institutional review board in requesting these data.

If I publish abstracts using data from ADNI, I agree to the following:

8. I will cite ADNI as the source of data and the ADNI funding sources in the abstract as space allows.
9. Acknowledgement of ADNI will not be cited in the authorship line of the abstract.

If I publish manuscripts using data from ADNI, I agree to the following:

10. On the by-line of the manuscript, after the named authors, I will include the phrase "for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*" with the asterisk referring to the following statement and list of names:

    *Data used in preparation of this article were obtained from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database (adni.loni.usc.edu). As such, the investigators within the ADNI contributed to the design and implementation of ADNI and/or provided data but did not participate in analysis or writing of this report. A complete listing of ADNI investigators can be found at: http://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/how_to_apply/ADNI_Acknowledgement_List.pdf

    [For manuscripts that use metabolomics data generated by the Alzheimer's Disease Metabolomics Consortium (ADMC) in the by-line of the manuscript, after the named authors, I will include the phrase "for the Alzheimer's Disease Metabolomics Consortium**" with the double asterisk referring to the following statement and list of names:

    **Data used in preparation of this article were generated by the Alzheimer's Disease Metabolomics Consortium (ADMC). As such, the investigators within the ADMC provided data but did not participate in analysis or writing of this report. A complete listing of ADMC investigators can be found at: https://sites.duke.edu/adnimetab/about-us/the-team/]

11. I will include language similar to the following in the methods section of my manuscripts in order to accurately acknowledge data gathering by the ADNI personnel. Depending upon the length and focus of the article, it may be appropriate to include more or less than the example below, however inclusion of some variation of the language shown below is mandatory.

    Data used in the preparation of this article were obtained from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database (adni.loni.usc.edu). The ADNI was launched in 2003 as a public-private partnership, led by Principal Investigator Michael W. Weiner,MD. The primary goal of ADNI has been to test whether serial magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET), other biological markers, and clinical and neuropsychological assessment can be combined to measure the progression of mild cognitive impairment (MCI) and early Alzheimer's disease (AD). For up-to-date information, see www.adni-info.org.

12. I will acknowledge funding by the ADNI in the support acknowledgement section of the manuscript using language similar to the following:

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Gökçe UYSAL
Doğum Yeri	Manisa
Doğum Tarihi	07.08.1989
Uyruğu	☑ T.C. ❒ Diğer:
Telefon	05055266968
E-Posta Adresi	gokceuysal375@gmail.com
Web Adresi	



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Başkent Üniversitesi
Fakülte	MühendislikFakültesi
Bölümü	Biyomedikal Mühendisliği
Mezuniyet Yılı	2015

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

Makale ve Bildiriler