



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KONTRASTSIZ MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE
YAPAY ZEKA MODELLERİ KULLANILARAK MULTİPL
SKLEROZ HASTALARINDA BEYİNDEKİ AKTİF PLAKLARIN
TANIMLANMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Emrah ÜLKER

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. M. Fatih ERBAY**

MALATYA

2024



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KONTRASTSIZ MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE
YAPAY ZEKA MODELLERİ KULLANILARAK MULTİPL
SKLEROZ HASTALARINDA BEYİNDEKİ AKTİF PLAKLARIN
TANIMLANMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Emrah ÜLKER
ORCID ID: 0009-0009-6993-1341**

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. M. Fatih ERBAY**

**MALATYA
2024**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1. Multipl Skleroz	5
2.1.1. Multipl Skleroz Epidemiyoloji	5
2.1.2. Multipl Skleroz Etyolojisi	6
2.1.3. Multipl Skleroz Patofizyolojisi.....	7
2.2. Multipl Skleroz Tanı Yöntemleri	8
2.2.1. Laboratuvar Testleri.....	8
2.2.2. Görüntüleme Yöntemleri	9
2.4. Yapay Zekâ.....	16
2.4.1. Yapay Zekâ, Makine Öğrenimi ve Derin Öğrenme	16
2.4.2. Derin Öğrenme	17
2.4.3. Derin Öğrenme Mimarileri.....	17
2.4.4. Transfer Öğrenimi	18
2.4.5. Transfer Öğrenim Mimarileri	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Çalışmanın Şekli ve Etik İlkeleri	23
3.2. Hasta Seçimi.....	23
3.3. MRG Çekim Parametreleri ve Tekniği.....	24
3.4. Eğitim Veri Setleri Hakkında Bilgilendirme	24
3.5. Eğitim Aşamaları ve Model Metrikleri	25
3.6. Performans Ölçütleri	27
3.7. Kullanılan Teknoloji ve Platformlar.....	28
3.8 İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR.....	31
4.1. Demografik Bulgular	31

4.2. Yapay Zekâ Modellerinin Performansı	31
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
KAYNAKLAR	43
EKLER.....	53
EK-1. Etik kurul onayı	53



TEŞEKKÜR

Çalışma ve bilimsel düşünme yeteneğini örnek aldığım, her an desteklerini hissettiğim kıymetli danışman hocam Doç. Dr. Mehmet Fatih ERBAY

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda geçirdiğim uzmanlık eğitimi sürecimde deneyimlerini benimle paylaşarak, eğitimime emek sağlayan sayın Anabilim Dalı Başkanım Prof. Dr. Veysel BURULDAY'a, anabilim dalında bulunan öğretim üyeleri Prof. Dr. Ahmet SIĞIRCI, Prof. Dr. Ramazan KUTLU, Prof. Dr. Leyla KARACA, Prof. Dr. Zeynep ÖZDEMİR, Prof. Dr. Ayşegül KAHRAMAN, Prof. Dr. İsmail Okan YILDIRIM, Doç. Dr. Sevgi Demiröz TAŞOLAR, Doç. Dr. Nurullah DAĞ ve Dr. Öğr. Üyesi Hilal ER ULUBABA' ya

İnönü Radyoloji Anabilim Dalında beraber çalışmaktan gurur duyduğum asistan hekim arkadaşlarıma,

Tezimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen canım eşim Sedanur ÜLKER'e,

Hayatım boyunca bana desteğini ve yardımlarını esirgemeyen canım abim Nurullah ÜLKER'e,

Bugünlere gelirken hayatın her anında attığım tüm adımlarda yanımda olan, bana emek vermenin ve çalışkanlığın değerini öğreten canım annem Felek ÜLKER ve babam Hayrullah ÜLKER'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Emrah ÜLKER

ÖZET

Kontrastsız Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Yapay Zeka Modelleri Kullanılarak Multipl Skleroz Hastalarında Beyindeki Aktif Plakların Tanımlanması

Amaç: Yapay zeka makine öğreniminin, beyindeki aktif MS plaklarını, MRG'deki FLAIR görüntülerde kontrast madde verilmeden tanımlayabilme başarısını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2017 ile Aralık 2023 tarihleri arasında MS tanısı ile kontrast öncesi ve sonrası beyin MRG çekimi yapılan yaşları 18 ile 65 arasında değişen 422 hastanın görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar, MRG incelemelerinde aktif plak (789 sayıda) ve inaktif plak (693 sayıda) bulunanlar olarak iki gruba ayrıldı. Görüntüler, yeniden boyutlandırılarak dizilere dönüştürüldü. Oluşturulan veri setinin rastgele olarak %80'i eğitim, %20'si ise test için kullanıldı. ResNet50, InceptionV3, Xception, MobileNet, MobileNetV2, VGG16, VGG19, DenseNet121, DenseNet169, DenseNet201 ve NASNetMobile transfer öğrenme modelleri; optimizasyon algoritmaları olan SGD, Adam, RMSprop ve Nadam; aktivasyon fonksiyonu olan relu ve swish hiperparametreleri 88 farklı model oluşturularak iteratif bir şekilde kullanıldı.

Bulgular: MobileNet ile Adam optimizasyon algoritması ve relu aktivasyon fonksiyonu kullanılarak oluşturulmuş yapay zekâ modeli aktif ve inaktif plak sınıflamasında %74,4 doğruluk oranı ile en başarılı sonucu verdi.

Sonuç: Yapay zekâ makine öğrenimi, bir konvansiyonel MRG sekansı olan kontrastsız FLAIR sekansı ile kontrastlandığı bilinen aktif plakları orta-yüksek doğruluk oranında tahmin edebilmiştir. Bu sonuç; klinik uygulamalarda kullanım açısından yeterli olmamakla birlikte kontrast madde kullanımından kaçınan bir tanı protokolü için ümit vericidir.

Anahtar Kelimeler: Yapay zekâ, makine öğrenmesi, multipl skleroz.

ABSTRACT

Identification of Active Lesions in the Brains of Multiple Sclerosis Patients on Non-contrast Magnetic Resonance Imaging Using Artificial Intelligence Models

Purpose: To evaluate the success of artificial intelligence machine learning in identifying active MS plaques in brain on pre-contrast FLAIR MRI sequence.

Material and Methods: Images of 422 patients diagnosed with MS who underwent pre- and post-contrast brain MRI between January 2017 and December 2023 were retrospectively evaluated. Patients were divided into two groups based on the presence of active plaques (789 in number) and inactive plaques (693 in number) on MRI examinations. The images were resized and converted into arrays. Randomly, 80% of the created dataset was used for training and 20% for testing. Transfer learning models including ResNet50, InceptionV3, Xception, MobileNet, MobileNetV2, VGG16, VGG19, DenseNet121, DenseNet169, DenseNet201, and NASNetMobile were used iteratively with optimization algorithms such as SGD, Adam, RMSprop, and Nadam, along with activation functions relu and swish, resulting in 88 different models.

Results: The artificial intelligence model created using MobileNet with the Adam optimization algorithm and relu activation function yielded the most successful result with a 74.4% accuracy rate in classifying active and inactive plaques.

Conclusion: Artificial intelligence machine learning was able to predict active plaques with moderate to high accuracy using a conventional MRI sequence, the contrast-free FLAIR sequence. Although this result may not be sufficient for clinical applications, it is promising for a diagnosis protocol avoiding the use of contrast agents.

Keywords: Artificial intelligence, machine learning, multiple sclerosis.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AF	: Aktivasyon Fonksiyonu
Ark.	: Arkadaşları
AUC	: Eğri Altında Kalan Alan (<i>Area Under the Curve</i>)
BM	: Boltzman Makinesi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Ca	: Kalsiyum
CMV	: Sitomegalovirüs
ÇÜA	: Çekişmeli Üretici Ağlar (<i>Generative Adversarial Network</i>)
DIR	: <i>Double Inversion Recovery</i>
DİA	: Derin İnanç Ağları (<i>Deep Belief Network</i>)
EBV	: Ebstein Barr Virüs
ESA	: Evrişimli Sinir Ağları (<i>Convolutional Neural Network</i>)
FDA	: Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (<i>U.S. Food and Drug Association</i>)
FLAIR	: <i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
GBKA	: Gadolinyum Bazlı Kontrast Ajanları
Gd	: Gadolinyum
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
KİS	: Klinik İzole Sendrom
LSTM	: Uzun Kısa Dönemli Bellek (<i>Long Short-Term Memory</i>)
MÖ	: Makine Öğrenmesi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi

OKB	: Oligoklonal Band
OP	: Optimizasyon Algoritması
PACS	: <i>Picture Archiving and Communication Systems</i> -Görüntü Saklama ve İletişim Sistemleri
STIR	: <i>Short Tau Inversion Recovery</i>
T	: Tesla
TSA	: Tekrarlayan Sinir Ağları (<i>Recurrent Neural Network</i>)
VEP	: Görsel Uyandırılmış Potansiyeller (<i>Visual Evoked Potentials</i>)
VGG	: <i>Visual Geometry Group</i>
YZ	: Yapay Zeka

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Multipl sklerozun global prevalansı	6
Şekil 2.2. MS tanılı 55 yaşında kadın hastada Dawson parmakları ve kara delik lezyonlarına ait MRG görüntüleri	12
Şekil 2.3. MS tanılı 33 yaşında kadın hastada mekanda ve zamanda yayılımına ait MRG görüntüleri	13
Şekil 2.4. MobileNet yapay zeka transfer öğrenim mimarisi çalışma prensibinin şematik gösterimi	22
Şekil 3.1. MS tanılı 37 yaş kadın hastada yapay zeka modelinde kullanılan yeniden boyutlandırılmış aktif plak kesiti.....	25
Şekil 3.2. MS tanılı 30 yaşında kadın hastada yapay zeka modelinde kullanılan yeniden boyutlandırılmış inaktif plak kesiti.....	26
Şekil 4.1. En başarılı yapay zeka modelimiz olan MobileNet'in çalışma (aktif plak) ve kontrol (inaktif plak) grubu ROC analiz eğrisi.....	32
Şekil 4.2a. Karmaşıklık matrisi (<i>confusion matrix</i>) grafiğinde verilen gerçek ve tahmini sayısal değerlerin anlamları gösterilmiştir.	33
Şekil 4.2b. MobileNet transfer öğrenim mimarisinin, Adam OA ve relu AF kullanılarak oluşturulmuş yapay zeka modelinin karmaşıklık matrisi (<i>confusion matrix</i>) grafiği gösterilmiştir.....	34

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. MS tanısında kullanılan 2017 Revize McDonald Kriterleri	9
Tablo 2.2. MRG teknik özellikleri ve MS hastalarında tanı/takibe yönelik uygun çekim protokolleri/teknikleri	10
Tablo 2.3. MS hastalığının başlangıç aşamasında izlenen en sık klinik bulgular	16
Tablo 4.1. Çalışma (aktif plak) ve kontrol gruplarının (inaktif plak) demografik yapısı	31
Tablo 4.2. MobileNet transfer öğrenim mimarisinin performans ölçütleri	33
Tablo 4.3. Çalışmamızda 88 model arasında; en başarılı sonuçları veren ilk 15 modelin performans ölçütleri	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS), sıklıkla genç erişkin yaş grubunda görülen, çoğunlukla ataklar ve düzelmeler şeklinde seyreden, genetik olarak duyarlı kişilerde çevresel faktörlerin tetiklediği otoimmün yolaklarla gelişen, merkezi sinir sisteminin (MSS) demiyelinizan kronik nörodejeneratif bir hastalığıdır(1). MS uzun dönem seyri nedeniyle ciddi nörolojik hasarlara sebep olarak hem bilişsel açıdan hem de fiziksel özürllülük bakımından hastaların hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. MS'in oluşturabileceği özürllülüğün en aza düşürülmesi hatta engellenebilmesi için erken tanı konulmalı ve zaman kaybetmeden etkin tedaviye başlanmalıdır.

Multipl Skleroz tanısının asıl prensibi, MSS'deki lezyonların ve beraberinde getirdiği klinik tablonun zaman ve mekânda yayılmasının belirlenmesi ve benzer klinik tabloya sahip diğer hastalıkların gerekli klinik değerlendirme ve/veya tetkiklerle ayırıcı tanısının doğru yapılarak dışlanmasıdır. Bazı vakalarda tanı, klinik ve laboratuvar bulgularıyla rahatlıkla konulabilirken bazı durumlarda ayırıcı tanı yapmak daha zor olabilir. Özellikle hastalığın erken dönemlerinde klinik ve radyolojik bulguların tam olarak oturmadığı vakalarda hem tanı hem de ayırıcı tanı için takip gerekebilir. Kesin MS tanısını koymayı sağlayacak belirgin bir klinik veya laboratuvar bulgusu olmadığından çok uzun yıllardan beri uygun tanı kriterlerini oluşturmak ve geliştirmek amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır(2, 3).

MS için kesin tanı koyabilmemizi sağlayan belirgin klinik veya laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte; 2017 yılı revize McDonald kriterleri (**tablo 2.1**) ile MSS lezyonlarının ve klinik tablonun, zamanda yayılım (MRG'de herhangi bir zaman diliminde kontrastlanmış ve kontrastlanmamış lezyonların aynı anda var olması veya takipte zamanlama bakılmaksızın yeni T2 hiperintens ve/veya kontrastlanmış lezyonların bulunması) ve uzayda yayılımının (MS için tipik tutulum alanları olarak bilinen periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord alanlarında en az birer lezyon olacak şekilde en az iki farklı bölgede tutulum olması) gösterilmesi, benzer hastalıkların dışlanması ile büyük oranda tanı konulabilmektedir(4, 5).

McDonald kriterlerinin 2017 revizyonunda, tanı aşamasındaki bütün hastalara beyin MRG çekilmesinin önerildiğini belirtmektedir(2). Spinal MRG ise mutlak gerekli olmasa da uzayda yayılımın gösterilebilmesi için önemlidir. Spinal kord tutulumunu

şüphelendirecek klinik bulgularla başvuranlarda ve beyin MRG ile tanı kriterlerinin yeterli olmadığı durumlarda spinal MRG önerilmektedir. MRG çekimleri, tanı ile birlikte hastalık aktivasyonu takibi amacıyla mekanda ve zamanda yayılımı gösterebilmesi açısından kontrastsız ve kontrastlı sekanslarla birlikte yapılmalıdır(6).

Gadolinium güçlü paramanyetik özelliklere sahip bir elementtir. Bu özelliği sayesinde MRG çekimlerinde kontrast ajan olarak gadolinium bazlı kontrast ajanları (GBKA) intravenöz enjeksiyon uygulanmaları ile kullanılmaktadır. Gadolinium serbest formu olan iyonik formda (Gd^{+3}) toksik etkilere sahiptir. Bu sebeple gadolinium şelat formları geliştirilmiş ve gadolinium iyonlarının bileşik formunda iken böbrekler aracılığıyla atılımı ve toksik etkilerinin azaltımı amaçlanmıştır(7, 8).

Gadoliniumun toksik etkileri nedeniyle klinik kullanımında birçok endişe bulunmaktadır ve bu konuda yapılan bazı araştırmalar bu endişeyi maalesef desteklemektedir. Gadoliniumun kalsiyuma benzeyen moleküler yapısı, serbest Gd^{+3} iyonunun nanomolar ve mikromolar konsantrasyonlarda voltaj-bağımlı kalsiyum (Ca^{+2}) kanal blokajı yapar. Ca^{+2} iyonunun hücre içine girişinin engellenmesine bağlı birçok fizyolojik süreç (kas kontraksiyonu, nöronal uyarı iletimi, koagülasyon vb.) ve bazı enzim aktiviteleri (kinazlar, dehidrojenazlar vb.) baskılanır(9). Böbrek yetmezliği veya ek hastalıkları nedeniyle yüksek riskli popülasyonda akut böbrek hasarı ve nefrojenik sistemik fibroze neden olabilmektedir(10). Gd^{3+} iyonları aynı zamanda retiküloendotelial sistemde inhibitör etkilere sahiptir. Gd klorit bileşiği, kupffer hücrelerindeki lizozomlarda birikerek fagositoz kapasitesini azaltır ve apoptoza sebep olur(11). Serbest Gd^{+3} iyonunun en belirgin akut toksik etkisi karaciğerde hepatosellüler nekrozdur(12).

Gadolinium transmetallasyon ile metabolize edilmektedir. Transmetallasyon, GBKA'deki şelat bileşiğine bağlı Gd^{+3} iyonunun vücuttaki katyonlarla (çinko, bakır, demir ve kalsiyum) yer değiştirmesiyle Gd^{+3} iyonunun serbest kalmasıdır. Kandaki konsantrasyonu diğer katyonlardan daha yüksek olduğu için, sadece çinko katyonu anlamlı miktarda transmetallasyon oluşturabilir. Çinko ve Gd^{+3} iyonu arasındaki transmetallasyon ile oluşan çinko şelatı böbrek yoluyla vücuttan atılırken, serbestleşen Gd^{3+} iyonu ise fosfat, karbonat, sitrat veya hidroksit gibi endojen anyonlarla bileşikler oluşturup dokularda çözünmeyen bileşikler şeklinde depolanır. Bu çözünmeyen çökeltiler hücrelere girer ve dokularda birikir(13). Gadoliniumun kemik(14, 15) ve beyin(16, 17) gibi birçok organda uzun süreli birikimi endişe uyandırıcıdır(18-20). Gadoliniumun cilt

reaksiyonları, gastrointestinal ve nörolojik reaksiyonlar, hatta anafilaktik şok gibi alerjik yan etkileri olabilmektedir(21).

Gadoliniumun toksik etkileri nedeniyle, düzenli klinik takip için GBKA uygulamasıyla sık sık görüntülemeye tabi tutulan ve dokularda daha yüksek kümülatif gadolinium birikimine yol açabilen MS hastalarında bir endişe kaynağıdır. Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), dokularda biriken gadoliniumun uzun dönem fizyolojik etkileri hakkında belgelenmiş kanıtların bulunmadığını kabul ederken, "klinisyenlerin GBKA kullanımını kontrast madde tarafından sağlanan ek bilgilerin gerekli olduğu durumlarla sınırlaması ve tekrarlanan MRG çekimlerinin uygunluğunun değerlendirmesi gerektiğini" belirtmektedir(22).

Tüm MS hastalarına, tanı ve takiplerde hasta yönetiminin bir parçası olarak MRG çekimleri sırasında rutin olarak GBKA'lar uygulanır. GBKA kullanımının nedeni, demiyelinizan aktif plakların akut inflamasyon nedeniyle kontrast tutulumu göstermesinden yararlanarak tanı koyabilmektir. Rutin radyoloji pratiğinde aktif ve inaktif plak ayırımı yapmak, hastalık aktivitesini henüz klinik bulgu vermeden dahi gösterebilen aktif plak varlığını tespit etmek amacıyla GBKA'lar kullanılmaktadır.

Kontrast madde verilmesinden önceki kontrastsız görüntülerden demiyelinizan plakların aktif ve inaktif ayırımı yapmak insan gözüyle mümkün değildir. Ancak gadoliniumun toksik etkileri ve MS hastalarında tekrarlayan MRG çekimleri gerekliliği, kontrast madde kullanılmadan kontrastlanan aktif plakları tahmin edebilen yöntemlerin geliştirilmesi arzu edilmektedir.

Bilgisayarlar, görsel algımızdan çok daha fazla veriyi oluşturmaktadır. Radyolojik görüntüler birçok niteliksel özellik ve görsel algının çok ötesinde birçok sayısal veri sunmaktadır.

Veri bilimi teknolojik gelişmeler ve icatların çok daha ilerisinde hızlı gelişen bir alandır. Yapay zekâ (YZ) ve bilgisayar sistemlerinin verilerden öğrenme yoluyla bilgi çıkarmasını ve sonuçlar geliştirmesini sağlayan makine öğrenmesi, verileri işleme özelliğiyle birçok alanda kullanılmaya başlanmış olup tıp dünyasında özellikle radyoloji alanında geleceğe dair ümit verici sonuçlar sunmaktadır.

Çalışmamızın temel amacı, GBKA uygulamadan elde olunan kontrastsız MRG görüntülerinden, kontrastlanan aktif plakları öngörmeye yapay zekâ modellerinin derin öğrenme potansiyelini araştırmaktır. Bu bir segmentasyon değil, bir sınıflandırma

mesalesidir; çünkü bizim araştırmamızın hedefi lezyonların hacmini değerlendirmek değil, esasen kontrastlanan lezyonları belirlemektir. Yapay zekâ modellerinin başarı oranının yüksek çıkması durumunda, GBKA kullanımına gerek kalmadan aktif MS plaklarının tespitini sağlamak ve bu sayede hastaların gadolinyumun olası uzun dönem toksik etkilerinden korunması ve yüksek çekim maliyetlerinin azaltılmasını amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz

Multipl skleroz, genellikle genç erişkin yaş grubunda görülen, nörolojik bozuklukların yanı sıra ciddi fiziksel veya bilişsel engellere yol açabilen, beyin ve spinal kord lezyonları ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır(23).

MS'nin etiyolojisi ve patogenezi hala belirsiz olsa da, güncel veriler MS'nin nedeninin çok faktörlü olduğunu ve genetik yatkınlık ile birlikte enfeksiyöz ajanlara maruz kalma, vitamin eksiklikleri ve sigara içme gibi çevresel faktörleri içerdiğini göstermektedir(24).

Bu ajanlar, bağışıklık sisteminde bir dizi olayı tetikleyebilir ve sinir hücresi ölümüne, sinir miyelini kaybına ve sinirsel işlev bozukluğuna yol açabilir(25).

MS için geleneksel tedaviler, anti-inflamatuvar ve immünomodülatuar ilaçların kullanımına dayanmaktadır, ancak bu tedaviler sinir dokusunun yok edilmesini durduramamaktadır(26, 27).

2.1.1. Multipl Skleroz Epidemiyoloji

MS genellikle genç erişkinlerde ortaya çıkar ve en sık 20-40 yaşları arasında görülür; nadiren 12 yaşından önce veya 60 yaşından sonra da karşılaşılabılır(28). MS ortalama tanı yaşı ise 32 bulunmuştur(29). Kadınlarda erkeklere göre daha sık rastlanan bu hastalık, son yıllarda kadın/erkek oranındaki artışla dikkat çekmektedir(30). Küresel düzeyde, kadın-erkek oranı 2:1 civarındadır ve bu oranın bazı ülkelerde 4:1'e kadar yükseldiği belirlenmiştir(29).

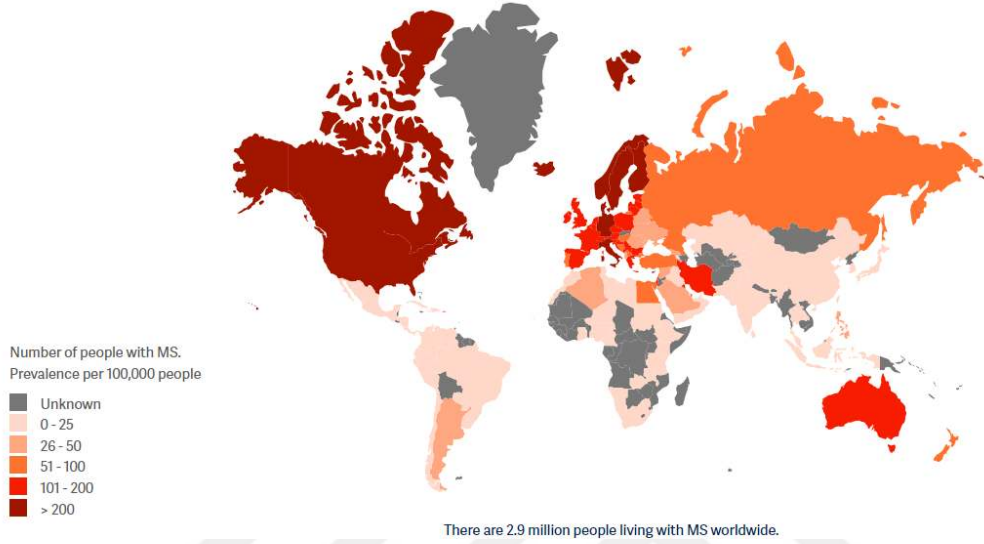
MS global olarak yaklaşık 2.9 milyon insanı etkilemekte olup global prevalansı 100.000 kişide 35.9'dur (**Şekil 2.1**).

Genelde, MS hastalığının görülme sıklığı genellikle ekvatorдан uzaklaştıkça ve enlem derecesi ile paralel olarak artmaktadır(1).

Avrupa, en yüksek prevalansa sahipken Amerika ikinci sırada yer almaktadır; en düşük prevalans ise Afrika ve Asya'da gözlenmektedir(29).

Aynı coğrafyadaki beyaz ırk MS hastalığı ve mortalitesi açısından yüksek risk taşıırken, siyah ırk ve Asyalılar daha düşük risk altındadır(31).

Güncel araştırmalar, MS'de genetik yatkınlığın önemli olduğunu göstermektedir. Birinci derece akrabalarında MS teşhisi konulan kişiler, genel popülasyona göre 30-50 kat daha yüksek risk altındadır(32).



Şekil 2.1. Multipl sklerozun global prevalansı (29).

2.1.2. Multipl Skleroz Etiyolojisi

MS'nin kesin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte; genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin multifaktöriyel bir etiyoloji oluşturduğu tahmin edilmektedir. Bağışıklık sistemi genetik olarak yatkın olan kişilerde çevresel faktörlerin ve viral enfeksiyonların hastalık gelişimini tetikleyebileceği düşünülmektedir. MS ve diğer otoimmün hastalıklar arasında ortak genomik bölgelerin bulunabileceği gözlemlenmiş olup bununla ilişkili olarak MS dışındaki farklı bir otoimmün hastalığın, MS ile aynı genomik bölgeyi ilgilendirdiği durumlarda; bunun MS'nin başlaması için tetikleyici etyolojik bir faktör olabileceği düşünülmektedir. Genetik olarak yatkın kişilerde, otoimmünite doğrudan etkili olabileceği gibi, immün hücrelerin aktivasyonunda çevresel faktörlerin de rol oynayabileceği gözlemlenmektedir. Çevresel faktörler ve viral etkenler direkt olarak immün sistemi stimüle ederek veya indirekt olarak merkezi sinir sistemine karşı doğrudan otoimmün bir tepki olmadan, periferik inflamasyonun mikrogliyal nörodenerasyonu tetiklemesiyle oluşur(33, 34).

Güncel literatürde, MS riskini artıran birçok çevresel faktör bildirilmiştir. Bu faktörler arasında D vitamini eksikliği, Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu, sirkadiyan ritmin bozulması, sigara tüketimi ve Epstein Barr Virüs (EBV) enfeksiyonu bulunmaktadır. Ancak, MS riskini artırdığı en iyi gösterilen şüpheli çevresel faktörler sigara tüketimi ve EBV enfeksiyonudur(35).

2.1.3. Multipl Skleroz Patofizyolojisi

Oligodendrositler, merkezi sinir sisteminde myelin üretimiyle görevli hücrelerdir. Myelin kılıf, aksonu halka çevreleyen, hidrofobik lipoproteinlerden oluşan bir yalıtıcıdır.

Myelin kılıf, aksonlar boyunca kesintisiz değildir. Ranvier boğumları adı verilen alanlarda aksonlar arasında ilişki kurar. Ranvier boğumları arasında aksiyon potansiyeli atlayarak ilerler; çünkü myelin çok etkili bir yalıtıcıdır, bu da iletimin çok daha hızlı olmasını sağlar(3).

MS’de, inflamasyonun ana hedefi oligodendrositlerdir, bunlar myelin üretiminden sorumludur. Bu nedenle, demiyelinizasyon sürecinde, aksonlardaki atlamalı ileti bozulur ve kısmi demiyelinize bölgelerde ileti yavaşlar. Ayrıca, remiyelinizasyon sürecinde oluşan yeni miyelin kılıfları, öncekine göre daha ince ve etkisizdir. MS, yıkım ve sonrasında devam eden proliferatif tamir süreciyle kronik bir hastalıktır. Yıkım süreci genellikle inflamasyon, demiyelinizasyon ve kalıcı yıkımın asıl sebebi olan aksonal hasar ile karakterizedir(6, 36).

İnflamasyon sürecinde; normalde T lenfositlerin sinir sistemine geçmesini engelleyen kan beyin bariyeri (KBB) bozulur ve hücreler arası bağlantılar gevşeyerek T lenfositlerin MSS’ne geçişine izin verir. Aktive olan T hücreleri, mikroglialarla etkileşime girerek proinflamatuvar sitokinler salgırlar. Mikroglialar doku hasarına neden olurken aynı zamanda T hücre aktivasyonunu arttırlar. B hücreleri de aktive T hücrelerinin salgıladığı sitokinlerle lenf nodlarında aktive olur ve inflamasyona katılır(37, 38).

İnflamasyonun neden olduğu demiyelinizasyonda farklı immünolojik mekanizmalar yer almaktadır ve bu immünolojik süreç, nöroimmünolojik araştırmalarla aktif MS lezyonlarında gösterilebilir(39). Demiyelinizasyon sırasında, kalan kısıtlı sayıdaki oligodendrositler, inflamasyon seviyesiyle ters orantılı şekilde sınırlı remiyelinizasyon sürecini başlatır(40).

Demyelinizasyon süreciyle birlikte aksonal iletide bozulma meydana gelerek aksonal hasar oluşur. Aksonal hasar görmüş kronik lezyonlar MS'deki nörolojik sekelin asıl sebebidir(41).

2.2. Multipl Skleroz Tanı Yöntemleri

2.2.1. Laboratuvar Testleri

MS tanısı kriterleri, ilk kez 1868'de Jean Martin Charcot tarafından "*La sclerose en plaques*" adlı eserinde tanımlanmasından bu yana sürekli olarak evrim geçirmiştir. Charcot'un klinik ve patolojik gözlemleri, farklı patolojik özelliklere sahip tek bir hastalığın çeşitli nörolojik belirtilerini tanımlamış ve MS'de ilk tanı kriterleri olan "Charcot triadı"nı (ataksi, dizatri ve nistagmus) oluşturmuştur. Bu ilk gözlemsel tanımlamadan itibaren sonraki yıllarda bilim insanları, kesin MS tanısını koymak için hem tanı kriterlerini hem de paraklinik yöntemleri geliştirmeye çaba harcamıştır(42).

1965'te ilk olarak, hastalığın zaman ve mekanda yayılımını temel alan Schumacher Kriterleri oluşturuldu ve görsel uyandırılmış potansiyeller (VEP) tanı kriteri olarak eklendi(43).

1983'te Poser Kriterlerinin geliştirilmesiyle laboratuvar testleri de artık tanı kriterleri arasına dahil edilmiştir. Oligoklonal bantların (OKB), beyin omurilik sıvısında (BOS) bulunması temel laboratuvar belirtisidir(44).

2001'de McDonald Kriterlerinin yayımlandığı uluslararası panelde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tanı kriterlerine eklendi. 2005, 2010 ve 2017 senelerinde revize edilen McDonald Kriterleri ile MRG yorumlarına standart getirildi. 2017 yılındaki güncel revize McDonald tanı kriterleri (**Tablo 2.1**) ile sadece bir atakla başvuran hastalarda kesin MS tanısının konulmasına olanak tanınmış oldu. Zaman içinde tanı kriterlerinin revizyonu daha erken ve doğru bir şekilde tanı konulabilmesini sağlamıştır. MS için kesin tanı koyabilmemizi sağlayan belirgin klinik veya laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte; 2017 yılı revize McDonald kriterleri ile MSS lezyonlarının ve klinik tablonun, zamanda ve mekânda yayılımının gösterilmesi, benzer hastalıkların dışlanması ile büyük oranda tanı konulabilmektedir(4, 5).

Tablo 2.1. MS tanısında kullanılan 2017 Revize McDonald Kriterleri(5).

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥2 atak	≥2	Yok ^a
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak ^b	Yok ^a
≥2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon • Spinal kordda ≥2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı

^a: Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MR bulguları olanlarda, tipik KİS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve BOS tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılamadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.

^b: Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güveniliridir. Öyküdeki atağa ait dökümanite edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.

^c: MRG'de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥2'sinde ≥1 lezyon olması.

^d: MRG'de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG'sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması.

^e: BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer.

MS: Multipl skleroz, SSS: Santral sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal band

2.2.2. Görüntüleme Yöntemleri

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve BT Myelografi, 1970'lerin ortalarında MS ile karışabilecek dejeneratif, neoplastik veya vasküler hastalıkları ekarte etmek ve lezyonların tipik mekânda ve zamanda yayılımını göstermek için kullanılarak MS'in erken tanısına imkân tanımıştır (şekil 2.3). MRG, 1980'lerin başında kullanılmaya başlandığından beri MS hastalarının tanı ve takiplerinde önemli bir rol oynamış ve daha önce kullanılan görüntüleme yöntemlerine göre tanı koymada ve diğer hastalıkları ekarte etmede daha yüksek spesifiklik göstermiştir(45).

MRG, MS'nin demiyelinizan plaklarını neredeyse kesin bir doğrulukla görüntüleyebilen tek tetkik yöntemidir. Ayrıca, MSS'nin herhangi bir lokalizasyonunda nörolojik kayba neden olmuş lezyonlara ilaveten, klinik bulguya neden olmayan sessiz lezyonları da yüksek duyarlılıkla tespit edebilir. MRG, beyin ve spinal kord bölgelerinde MS hastalığı nedeniyle oluşmuş patolojileri saptama ve aktif plakların tanısı açısından büyük önem taşır(46, 47).

MS hastalarının tanı ve takibini olumsuz yönde etkileyen en önemli sorun, farklı ve tutarsız çekim protokolleri ile düşük görüntü kalitesidir. Tercihen Tesla alan gücü yüksek MRG cihazı kullanılarak, uygun sekanslarla, doğru düzlemde ince kesit görüntüler alınmalı ve kontrastlı görüntüler uygun dozda kontrast madde verildikten yeterli süre sonra elde olmalıdır. MRG teknik özellikleri ve MS hastalarında tanı/takibe yönelik uygun çekimi protokolleri/teknikleri **tablo 2.2**'de belirtilmiştir(48).

Tablo 2.2. MRG teknik özellikleri ve MS hastalarında tanı/takibe yönelik uygun çekim protokolleri/teknikleri(48).

Alan gücü	Mutlaka 1,5 veya üzerinde T alan gücü, mümkünse 3T
Kesitler	Subkallozal çizgi referans alınarak düzenlenmeli, aksiyal kesitlerin başlangıç düzlemi aynı olmalı
Kesit kalınlığı ve boşluk	3 mm, kesitler arasında boşluk kalmamalı.
Sekanslar	Kraniyal: 2D/3D sagittal ve aksiyal FLAIR, 2D/3D sagittal, koronal ve aksiyal T2, aksiyel difüzyon ağırlıklı görüntüleme, sagittal, aksiyal T1 (kontrastsız ve postkontrast) Spinal: Aksiyal ve sagittal T1 ve T2, postkontrast T1, STIR veya faz-sensitif inversiyon-recovery (öncelikle servikal, sonra gerekirse torakal) Orbita: Yağ baskılı optik sinire yönelik MRG. Yağ baskılı T2, yapılabiliirse koronal STIR, ayrıca yağ baskılı post-kontrast T1 (kesit kalınlıkları <2 mm) ve optik kiazmayı içerecek şekilde. Seçilmiş hastalarda MRS (iki ayrı aktif patolojik süreci, yani aktif demiyelinizasyon ve aksonal kayıp) kantitatif olarak değerlendirme imkanı verir. PML sürveyans protokolü sadece FLAIR ve difüzyon ağırlıklı görüntülemeleri içerir.
Kontrast madde (Gd)	Kontrastlı inceleme 0,1 mmol/kg gadolinyum 30 saniye içinde verildikten sonra ve en az 5-10 dakika beklendikten sonra postkontrast yapılır.

Notlar:

- MRG'nin fetüs üzerine zararlı etkisi gösterilmemiş olmakla birlikte, hamilelerin ilk üç ayda (organogenez döneminde), tıbbi açıdan yüksek düzeyde endikasyon yoksa, MRG incelemesine alınmamaları tercih edilir. Yapılması tıbbi olarak zorunlu değil ise kontrast madde kullanılmamalıdır.
- KİS hastalarında yapılan ilk incelemelerde kontrastsız T1 görüntülemeye hipointens lezyon saptanması hastalık sürecinin daha eski bir öyküsü olabileceğine ve MS sürecinin daha ileri olabileceğine işaret etmekle beraber tek başına bir kriter olarak kabul edilmediği için bu hastalarda da MRG'nin erken bir dönemde tekrarlanması önerilir.
- İmkan varsa günümüzde klinik kullanımda daha sık kullanılmaya başlanan 3 Tesla MRG tercih edilmesi önerilir. Bu alan gücü yüksek rezolüsyon sağlamaktadır. Özellikle son zamanlarda MS için daha belirleyici olduğu ifade edilen "santral ven" işareti için 3 Tesla alan gücü ön plana çıkmaktadır.

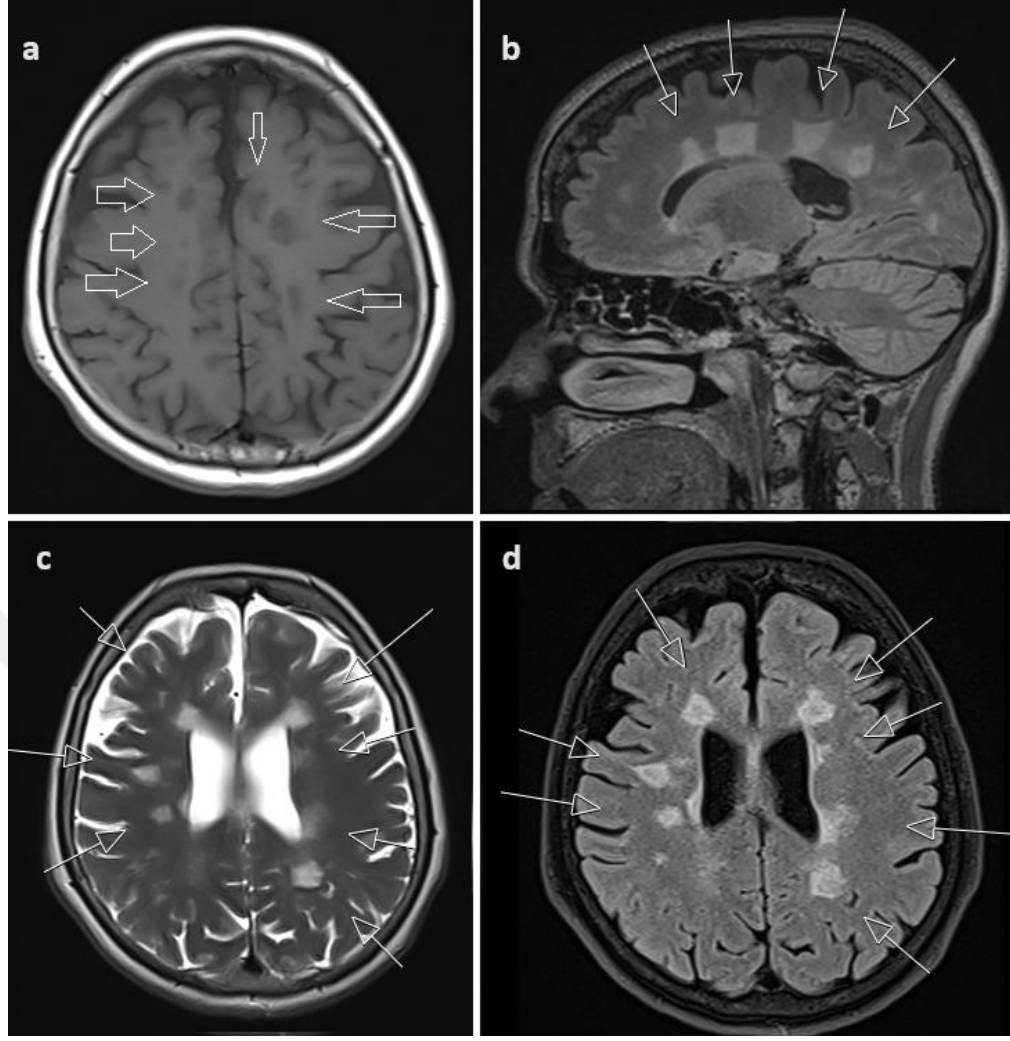
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, KİS: Klinik izole sendrom

MS demiyelinizan plakları en sık olarak periventriküler beyaz cevherde, korpus kallozumda, internal kapsülde, serebellumda, ponsta ve brakium pontiste görülür. Ancak beyaz cevherin herhangi bir yerinde, hatta gri cevherde dahi oluşabileceği ve sıklıkla spinal kord ile optik sinirlerin etkilenebileceği bilinmektedir(49, 50).

Konvansiyonel MRG'de MS tanısında kullanılan temel sekanslar; T2 ağırlıklı spin-eko (SE) sekansı, FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) ve gadolinyumlu T1 ağırlıklı sekanslardır. FLAIR sekansı, BOS kaynaklı kısmi volüm etkisini azaltması ve periventriküler ile jukstakortikal plakları daha hassas gösterebilmesi nedeniyle tercih edilir; ancak spinal kord ve beyin sapındaki plakları göstermede yetersiz kalmaktadır(50).

Spinal kordda, çoğunlukla servikal bölge etkilenir ve plaklar genellikle kordun posterior ve lateral kısımlarında bulunur. Ayrıca, spinal kordun transvers kesitlerinde genellikle yarısından azını tutarlar ve uzun eksen boyutları genellikle iki vertebra boyunu geçmez. MS hastalarında, servikal spinal kord tutulumunun yaygın olarak %50-90 oranında görüldüğü belirtilmektedir(50).

MS plakları beyinde herhangi bir bölgede ortaya çıkabilir; ancak tipik olarak periventriküler beyaz cevherde lokalize olma eğilimindedir. Plaklar genellikle ovoid şekillidir ve ventriküle dik eksenli uzanımlıdır. Lezyonlar başlangıçta Dawson parmakları olarak adlandırılan ince ve genellikle lineer bir yapı gösterir (**şekil 2.2**). Lezyonun lineer formda olma eğilimi, muhtemelen medüller venin uzun ekseni boyunca gelişen inflamasyondan kaynaklanır, bu da perivenüler genişlemiş boşlukların oluşmasına neden olur. Histopatolojik olarak, perivasküler inflamasyonun kan beyin bariyerinin (KBB) yıkımında ve miyelin kaybında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir(51).



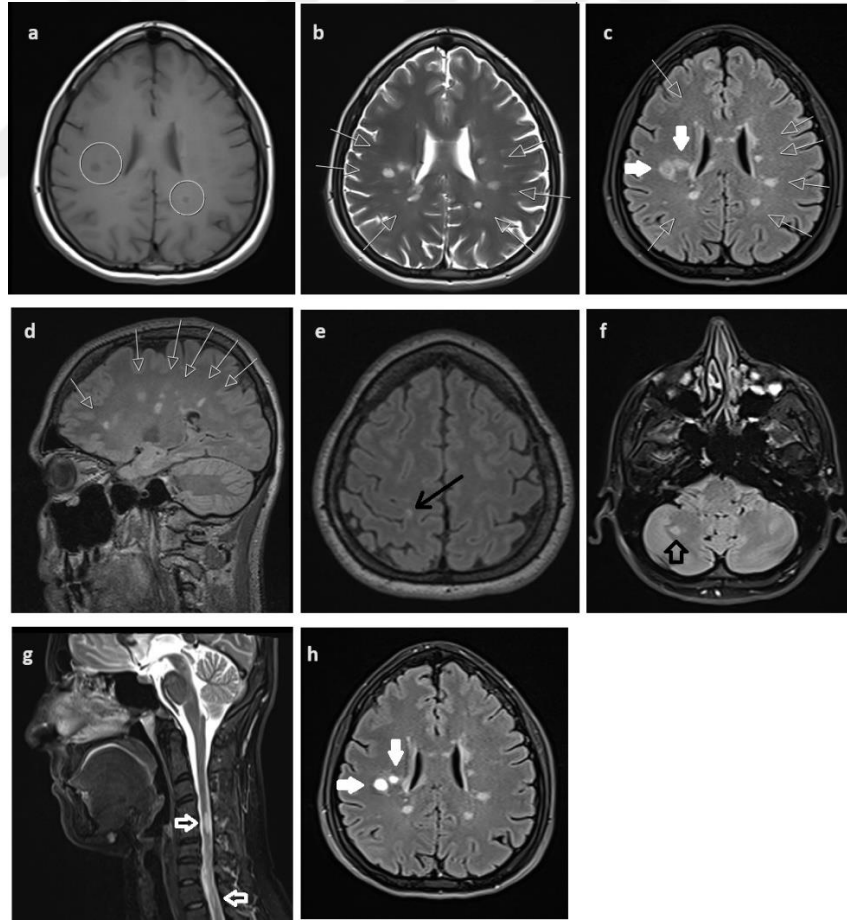
Şekil 2.2. MS tanılı 55 yaşında kadın hastada Dawson parmakları ve kara delik lezyonlarına ait MRG görüntüleri

MS tanılı 55 yaşında kadın hastaya ait aksiyel T1(a), T2 sagittal 3D (Üç boyutlu) SPACE FLAIR(b), aksiyel T2(c) ve FLAIR (d) kontrastsız beyin MRG sekansları. Bilateral periventriküler beyaz cevherde vertikal konfigürasyonlu (b,c ve d; ince oklar) parmakı uzantılar şeklinde hiperintens demiyelinizan plaklar (Dawson parmakları). Centrum semiovale düzeyinde hipointens kara delik lezyonları (a; kalın oklar) (İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Radyoloji Anabilim dalı arşivinden).

MS plakları T2 ağırlıklı sekansta hiperintensdir; ancak T2 hiperintensite; plağın yaşını, inflamasyonun derecesini, myelin ve akson hasarını yansıtmaz. Yeni gelişen T2 hiperintens lezyonlar, oluşan inflamasyonu gösterir ve akut dönemde en büyük boyuta 4 haftada ulaşır. İnflamasyonun gerilemesi ve remiyelinizasyon süreci ile birlikte, plak boyutları sonraki 6-8 haftada küçülür. Sonuç olarak, çoğu lezyon küçük de olsa T2

hiperintens odaklar olarak kalır. MS'te periventriküler beyaz cevher dışında subkortikal bölge, subkortikal U lifleri, korpus kallozum, beyin sapı, optik sinir ve görme yolları da plakların tipik bulunduğu alanlardır(52).

Korpus kallozuma yerleşen lezyonlar en belirgin olarak FLAIR sekansında seçilebilir. MS genellikle beyaz cevher hastalığı olarak düşünülse de hastalık gri cevheri de etkileyebilir. Gri cevher lezyonları FLAIR sekansında; T1 ve T2 sekanslarına göre daha iyi fark edilebilmekle birlikte; gri cevher lezyonlarının tespitinde en iyi görüntüleme yöntemi BOS ile birlikte beyaz cevherden gelen sinyalleri de baskılayan *Double inversion recovery* (DIR) sekansıdır. DIR sekansı; daha başarılı kortikal lezyon tespitinin yanı sıra jukstakortikal ve beyaz cevher-gri cevher lezyonları arasında daha iyi ayrım yapılmasını da sağlama avantajları nedeniyle MS tanı protokollerinde kullanılabilmektedir. Gri cevheri tutan plaklar genellikle küçük boyutludur ve orta derece sinyal yüksekliği gösterir. Ayrıca, beyaz cevher lezyonlarına kıyasla inflamasyon daha az olduğundan, gri cevher lezyonları daha belirsiz ve tanısı daha zordur(52-54).



Şekil 2.3. MS tanılı 33 yaşında kadın hastada mekanda ve zamanda yayılıma ait MRG görüntüleri

MS tanılı 33 yaşında kadın hastaya ait MRG incelemede; kontrast öncesi aksiyel T1A kesitte (a) bilateral beyaz cevherde hipointens kara delik lezyonları (daire içerisindeki alanlar). Aksiyel T2 (b) ve FLAIR (c), T2 sagittal 3D SPACE FLAIR (d) görüntülerde her iki frontoparyetal periventriküler beyaz cevherde çoğunluğu vertikal konfigürasyona sahip hiperintens demiyelinizan lezyonlar (ince beyaz oklar). Sağ pariyetalde (e) 1 adet kortikal/jukstakortikal yerleşimli demiyelinizan plak (ince siyah ok). Sağ serebellar hemisferde (f) 1 adet demiyelinizan plak (kalın siyah ok). Servikotorakal bölgeye ait sagittal T2 (g) kesitte C4-5 ve T1-2 seviyelerinde iki vertebra boyunu aşmayan 2 adet hiperintens demiyelinizan plak (beyaz içi boş kalın oklar). Sağ posterior frontalde prekontrast görüntüye göre parlama artışı gösteren hiperintens aktif plaklar (beyaz kalın oklar; sırasıyla c ve h). (İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Radyoloji Anabilim dalı arşivinden).

Optik nörit, MS'in erken döneminde ortaya çıkabilen ilk belirti olabilir. Yağ baskılı ve kontrast sonrası görüntüler veya STIR (*Short tau inversion recovery*) sekansı kullanılarak tespit edilebilir. T2 hiperintens olan akut MS plakları; T1 ağırlıklı sekansta genellikle izointens görülür; ancak şiddetli inflamatuvar ödem ve kronik doku hasarı durumlarında plaklar kara delik lezyonları olarak adlandırılan hipointens sinyal karakteristiği göstermektedir (**şekil 2.1**). T2 hiperintens plakların yaklaşık %5-20'si T1 sekansında hipointens sinyal özelliği gösterir(55).

T1 sekansı görüntülerdeki hipointens plak yükü, hastalığın ilerlemesi ve özürlülükle güçlü ilişki gösterirken, T2 hiperintens plak yükü ile özürlülük arasında zayıf bir ilişki bulunmaktadır(56).

Akut inflamatuvar dönemde, kan beyin bariyerinin yıkılması vasküler endoteldeki sıkı bağlantıları bozar ve kontrast madde geçişiyle aktif plak lehine kontrast tutulumu izlenir. Bu aktif plakların, konvansiyonel MRG'de izlenebilen ilk belirtilerden biridir ve kontrast tutulumu günlerden haftalara kadar devam edebilir. Ancak kontrast tutulumunun üç aydan daha fazla devam etmesi, MS dışında diğer patolojileri düşündürmelidir(57).

Aktif plakları başlangıçta homojen kontrast tutulumu gösterirken, ilerleyen aşamalarda halkasal kontrastlanma izlenir. Kontrast sonrası T1 sekansında, inflamatuvar aktiviteyi değerlendirmek için rutin olarak kullanılır ve relapsın tespitinde klinik değerlendirmeye nazaran daha başarılıdır. Bu nedenle klinik değerlendirmede relaps düşündürücü bulgusu olmayan hastalarda, aktif plaklar kontrastlı MRG görüntüleri ile

tespit edilebilir; bu durum, aktif plakların çoğunlukla klinik belirtiye neden olmadığını gösterir(57).

Kronik evrede, plaklar T1 sekansında izo veya hipointens, T2 sekansında ise hiperintens olabilir ve T2 hiperintensite senelerce sebat edebilir. Akut ödemle ilişkili T1 hipointensite ve kara delik bulgusunun ayırt edilmesi gereklidir. Akut ödem geçicidir, kara delik bulgusu ise inflamasyonun kalıcı hasar bırakarak iyileştiğini gösterir. Akut ödemde kontrastlanma izlenirken, kara delik lezyonlarında kontrast tutulumu görülmez. Ayrıca, kara delik lezyonlarının T1 hipointensitesi BOS ile benzer sinyaldedir(58).

2.3. Multipl Skleroz Klinik Bulguları

MS atakları çoğunlukla subakut olarak saatler veya günler içerisinde gelişir, sonrasında bir plato dönemi olur ve birkaç hafta sonra kısmi veya tama yakın iyileşme olur. Ataklar en az 24 saat sürmektedir. MS'in erken evrelerinde tam iyileşme olabilir ancak her atak sonrasında hasar oluşmaktadır. Hastalığın ilerleyen evrelerinde ise nöronal rezervdeki kayıp ilerler ve kalıcı engellilik gelişebilir(59).

Klinik bulgular MSS'de tutulum yerine göre farklı gösterir. MS hastalarında sıklıkla görülebilen klinik bulgular; somatosensöriyel şikayetler (hissizlik, karıncalanma, yorgunluk, uyuşukluk, yanma, kaşıntı, ağrı, elektriklenme hissi), görme problemleri (diplopi, görme alanı kusurları, bulanık görme), motor kusur (monopleji-parazi, hemipleji-parazi, parapleji-parazi), beyin sapı ve kranial sinir bulguları (ataksi, dizartri, vertigo, nistagmus, internükleer oftalmopleji, trigeminal sensöriyel nöropati, 3-4-6. kranial sinir paralizi, fasiyal paralizi), psikiyatrik rahatsızlıklar (depresyon, umutsuzluk, anksiyete, patolojik gülme-ağlama atakları, öfori, kızgınlık), otonomik semptomlar (cinsel disfonksiyon, mesane ve bağırsak fonksiyon bozuklukları), kognitif defisitler (dikkat, bilgi analiz hızı, hafıza, görsel-uzaysal yürütücü işlev kayıpları), Lhermitte bulgusu (boynun ani öne fleksiyonunda omurilikte, kol ve bacaklarda ani elektriklenme ve çarpılma hissi), Uhthoff fenomeni (vücut sıcaklığının artmasıyla ortaya çıkan geçici görme kaybı), tonik spazm ve spastisitedir(48, 60, 61). MS hastalığının başlangıç aşamasında izlenen en sık klinik bulgular **Tablo 2.3**'de belirtilmiştir(48).

Tablo 2.3. MS hastalığının başlangıç aşamasında izlenen en sık klinik bulgular(48).

Bir ya da daha fazla ekstremitede güçsüzlük	%35
Optik nörit	%20
Parestezi	%20
Diplopi	%10
Vertigo	%5
Mesane problemi	%5
Diğer	<%5

Ekstremitte güçsüzlüğü, yaygın bir bulgudur ve ileri evrede vakaların çoğunda mevcuttur. Alt ekstremiteler daha sık etkilenir ve sıklıkla erken dönemde alt ekstremitte güçsüzlüğü gelişir, üst ekstremitte şikayetleri ise hastalığın ilerlemesiyle daha ileri dönemde beklenir. Monoparezi, hemiparezi, tetraparezi olarak görülebilmekle birlikte asimetrik monoparezi en sık görülen tablodur. Anormal refleksler, hiperrefleksi ve spastisite diğer motor semptomlardır(48, 62).

MS hastaların %20-30'unda ilk semptom görme ile ilgilidir. Ani optik nörit gelişimi, sıklıkla MS'in ilk belirtisi olarak kabul edilir. Bir araştırmaya göre, optik nörit geçirmiş hastaların 15 yıllık takibinde MS hastalığına yakalanma riski %40 olarak bulunmuştur(62, 63).

2.4. Yapay Zekâ

2.4.1. Yapay Zekâ, Makine Öğrenimi ve Derin Öğrenme

Yapay zekâ (YZ) bilgisayar sistemlerine insan benzeri zekâ ve öğrenme yetenekleri kazandırmayı amaçlayan bir disiplindir. Makine öğrenmesi (MÖ), bilgisayar sistemlerinin verilerden öğrenme yoluyla bilgi çıkarmasını ve sonuçları geliştirmesini sağlayan bir YZ dalıdır(64, 65).

Radyolojide YZ; tıbbi kayıtların ve görüntülerin dijitalize edilmesi, saklanması, segmentasyon, sınıflama, görüntülerin işlenmesi ve optimize edilmesi, radyolojik görüntülerde bulguların tespiti ve tanı/tarama gibi klinik uygulamalar gibi aşamalarda rol alabilmektedir. Yeni bir YZ tekniği olarak derin sinir ağlarının geliştirilmesi, özellikle radyolojik görüntülemelerde çok sayıda tıbbi uygulamanın ortaya çıkmasına olanak sağlamıştır. 2000'li yıllardan itibaren YZ araştırmalarında diğer sektörlerle

karşılaştırıldığında en büyük yatırım sağlık sektörü uygulamaları alanında yapılmıştır. Son yıllarda YZ'de özellikle radyolojik görüntüleme alanında yapılan çalışma ve uygulamaların sayısı hızla artmakta olup FDA onaylı yapay zeka tabanlı birçok tıbbi ürün listelenmektedir(66, 67).

YZ ve MÖ teknolojileri, antikanser araştırmalarında önemli bir rol oynamaktadır. Bu teknolojiler, kanser teşhisi, tedavisi ve önlenmesi gibi birçok farklı amaçla kullanılmaktadır. YZ, büyük miktardaki biyolojik ve kimyasal verileri analiz ederek, potansiyel kanser ilaçları ve tedavi yöntemleri konusunda ipuçları bulabilir. Bu durum ilaç geliştirme sürecini hızlandırabilir ve daha özellikli tedavilerin bulunmasına yardımcı olabilir(68, 69).

2.4.2. Derin Öğrenme

Derin öğrenme, çok katmanlı sinir ağlarının (derin sinir ağı) kullanılmasıyla karakterize edilir ve her katmanda düğümler (nöronlar), girişleri işleyerek daha soyut veya yüksek seviye temsiller oluşturulur. Özellikle derin yapılı sinir ağları, pek çok katmana sahip olup bu sayede daha karmaşık ilişkileri modelleyebilme kabiliyetine sahiptir. Bu öğrenme türünün avantajlarından biri, verilerden otomatik olarak anlamlı özellikler çıkarmak için eğitim sürecindeki parametrelerin iteratif olarak ayarlanabilmesidir(70-72).

2.4.3. Derin Öğrenme Mimarileri

Evrişimli Sinir Ağları (ESA) (*Convolutional Neural Network*): ESA, derin öğrenme alanında özellikle görüntü tanıma görevlerinde kullanılan bir tür yapay sinir ağıdır. ESA'lar, ayrıca ses tanıma, doğal dil işleme ve diğer birçok tahmin uygulamalarında kullanılmaktadır. ESA'lar, veri içindeki desenleri öğrenmek ve çıkarmak için özel olarak tasarlanmış bir dizi katmandan oluşur(73).

Tekrarlayan Sinir Ağları (TSA) (*Recurrent neural network*): TSA, zaman serileri, doğal dil işleme ve diğer sıralı veri türlerini işlemek için tasarlanmış yapay sinir ağı türlerindendir. TSA'lar, girdi verileri ile önceki zaman adımlarındaki bilgileri içeren döngülü bir yapıya sahiptir(74, 75) .

Uzun Kısa Dönemli Bellek (LSTM)(*Long Short-Term Memory*): LSTM, TSA ailesine ait bir derin öğrenme mimarisidir ve özellikle uzun vadeli bağımlılıkları daha iyi yakalayabilme yeteneği ile bilinir. LSTM, önceki zaman adımlarından gelen bilgileri

tutma, unutma ve yeni bilgilerle güncelleme yeteneğine sahip özel bir hücre yapısını içerir(76).

Boltzman Makinesi (BM): BM, makine öğrenmesi ve yapay zekâ alanında kullanılan bir tür olasılıksal modeldir. Modelin ismi, istatistik mekanikte kullanılan Boltzmann dağılımından gelir ve bu model, enerji seviyeleri arasındaki dengenin hesaplanmasına dayanır. BM, özellikle sınıflandırma, kümeleme ve boyut indirgeme gibi görevlerde kullanılmaktadır(77).

Derin İnanç Ağları (DİA)(Deep Belief Network): DİA, katmanlar arasında sınırlı bağlantıları olan bir tür yapay sinir ağıdır ve birçok gizli katman içerir. DİA mimarileri özellik çıkarma ve veri temsili görevlerinde sıklıkla kullanılmaktadır(78).

Çekişmeli Üretici Ağlar (ÇÜA)(Generative Adversarial Network): ÇÜA'lar, özellikle yaratıcı içeriklerin oluşturulması, görüntü sentezi ve veri artırma gibi uygulamalarda kullanılan bir derin öğrenme mimarisidir. ÇÜA'lar, çekişmeli eğitim prensibi üzerine kuruludur. Üretici ve ayırt edici ağlar birbirine karşı rekabet ederler. Üretici, ayırt ediciyi yanıltarak daha gerçekçi veriler üretmeye çalışırken, ayırt edici de sahte verileri tespit etme yeteneğini geliştirmeye çalışır(79).

2.4.4. Transfer Öğrenimi

Transfer öğrenimi, bir görevden edinilen bilgi ve becerilerin başka bir göreve aktarımını hedefler. Daha önceden öğrenilmiş olan bilgiler ve modeller yeni problemlerin çözümünde kullanılır. Transfer öğreniminde bir kaynak görevinde (*source task*) elde edilen bilgi ve model hedef görevde (*target task*) yararlı olacak şekilde kullanılabilir. Kaynak görev genellikle büyük miktarda veriyle eğitilmiş ve iyi performans sergileyen bir modeli ifade ederken, hedef görev ise daha sınırlı veriye sahip veya farklı bir bağlama sahip olan problemidir. Transfer öğrenme yöntemleri arasında ağırlık transferi (*weight transfer*), eşleştirilmiş alanlar (*matched domains*), çoklu kaynaklı transfer (*multi-source transfer*) gibi teknikler bulunur. Bu yöntemler, kaynak ve hedef alan arasındaki ilişkiyi belirlemek için kullanılır ve modellerin uygun şekilde ayarlanmasını sağlar(80, 81).

Transfer öğrenme avantajlarından bazıları şunlardır:

- Hedef alanda sınırlı sayıda etiketli veri bulunabilirken, transfer ile kaynak alandaki bol miktardaki etiketli veriden yararlanarak modele performans kazandırılabilir.

- Transfer öğrenme mevcut bilginin paylaşımına dayalı olduğu için hızlı ve etkili sonuçlar elde edilebilir. Başlangıçta sıfırdan başlamak yerine ön eğitilmiş modeller üzerinden çalışmak zaman tasarrufu sağlar.
- Bir görevden edinilen bilgiler, benzerlikler veya yapısal özellikler sayesinde başka bir göreve aktarılabilir ve genelleştirilebilir.

Transfer öğrenmenin sunduğu avantajlar, özellikle regresyon görevleri için yapay zekâ yaklaşımlarında da kendini göstermektedir. Önceden eğitilmiş modellerin genel bilgi ve temsil gücü, sınırlı etiketli veriyle bile etkili sonuçlar elde etmeyi mümkün kılar. Bu sayede, modelin son katmanlarını ayarlayarak yeni regresyon problemlerine hızlı ve etkili bir şekilde uyum sağlaması sağlanır. Yapay zekâ yaklaşımlarının regresyon görevleri için transfer öğrenme yaklaşımları, önceden eğitilmiş modellerin genel bilgi ve temsil gücünü kullanarak regresyon problemlerinde daha iyi performans sağlayabilmektedir. Bu yaklaşımlardan biri olan önceden eğitilmiş bir modelin son katmanlarının ayarlanmasında genel bir önceden eğitilmiş modelin tüm katmanları alınır ve sadece çıkış katmanı değiştirilerek yeni bir regresyon problemine uyarlanır. Önceden eğitilmiş model, bir görüntü sınıflandırma modeli gibi başka bir görevde eğitilmiş olabilir. Bu yaklaşım, önceden eğitilmiş modelin özellik çıkarım yeteneklerinden yararlanarak yeni bir regresyon problemini çözerken zaman kazandırır(82).

Bir diğer yaklaşım olan önceden eğitilmiş bir modelin özellik çıkarıcı olarak uygulanmasında ise, önceden eğitilmiş bir modelin sadece özellik çıkarıcı kısmı alınır ve bu kısım, yeni regresyon problemine kullanılmak üzere başka bir regresyon modeline beslenir. Önceden eğitilmiş modelin özellik çıkarıcı kısmı, genellikle yüksek düzeyli özellikleri temsil etme yeteneği nedeniyle değerlidir. Bu yaklaşım, daha küçük bir veri setiyle regresyon modeli eğitimi yaparken aşırı öğrenmeyi azaltabilir. Son olarak, önceden eğitilmiş bir modelin transfer öğrenimi yaklaşımında ise, önceden eğitilmiş bir modelin tüm katmanları veya bir kısmı alınır ve bu model, yeni regresyon problemine kullanılmak üzere başka bir modelin eğitiminde başlangıç noktası olarak kullanılır. Transfer öğrenimi, önceden eğitilmiş modelin öğrenilmiş temsillerini yeni regresyon problemine uyarlamak için kullanılır. Bu işlem, daha az veriyle daha iyi bir performans elde etmek için regresyon modelinin başlangıç noktasını iyileştirir(83).

2.4.5. Transfer Öğrenim Mimarileri

Extreme Inception (Xception): Xception, özellikle derin sinir ağlarının derinliği arttıkça ortaya çıkan hesaplama yükünü ve parametre sayısını azaltmayı hedefleyen bir mimaridir. Bunun için Inception mimarisindeki “*convolutional layer*” (evrişim katmanı) yerine “*depthwise separable convolution*” (derinlik tabanlı ayrıştırılmış evrişim) işlemi kullanılır. Xception mimarisi, bu derinlik tabanlı ayrıştırılmış evrişim yaklaşımını kullanarak ağın öğrenme kapasitesini artırırken, parametre sayısını ve hesaplama maliyetini azaltmaya çalışır. Bu sayede daha etkili ve hızlı veri işleme imkânı sunar(84, 85).

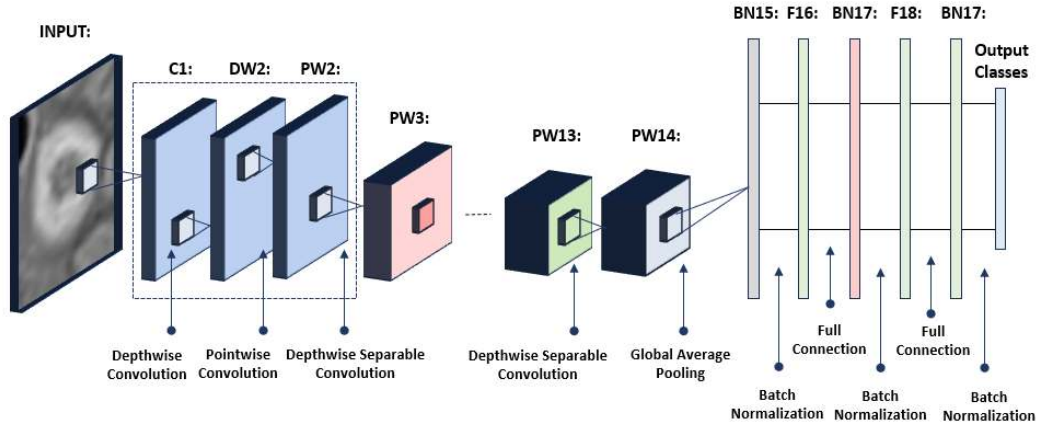
VGG16/VGG19 (Visual Geometry Group, VGG): VGG16 ve VGG19, derin öğrenme alanında popüler ve etkili olan evrişimli sinir ağı (ESA) mimarileridir. İkisi de Oxford Üniversitesi'ndeki Görsel Geometri Grubu tarafından geliştirilmiştir. VGG16, 2014 yılında geliştirilmiş bir ESA modelidir. 16 adet evrişim (*convolutional*) ve tam bağlantılı (*fully connected*) katmandan oluşur. VGG16'nın temel özelliği, ağırlıklı olarak 3x3 boyutlu küçük filtrelerin (*convolutional kernel*) kullanılmasıdır. Bu sayede daha derin ve karmaşık özellikler yakalanabilir. Ayrıca, 3x3 filtrelerin üst üste eklenmesiyle daha büyük boyutlu filtrelerin elde edilmesi, daha kapsamlı sonuçların elde edilmesine olanak tanır. VGG19, VGG16'nın bir genişletilmiş biçimidir ve 2014 yılında VGG ekibi tarafından sunulmuştur. VGG19, VGG16 ile benzer bir yapıya sahip olmakla birlikte, daha fazla evrişim katmanına sahiptir(86, 87).

Artık Ağ (Residual Network, ResNet): ResNet, Microsoft Research tarafından 2015 yılında geliştirilmiş ve ImageNet veri kümesi üzerindeki görüntü sınıflandırma görevinde olağanüstü performans göstermiş bir mimaridir. ResNet'in ana fikri, ağın daha derin hale getirildiğinde ortaya çıkan eğitim zorluklarını aşmak ve daha derin ağların daha iyi sonuçlar elde etmesini sağlamaktır. ResNet, “*residual learning*” (artıklı öğrenme) kavramını temel alır. Bu kavram, ağın katmanlarını geçmek yerine, katmanlar arasında “artıkların” (*residuals*) öğrenilmesi fikrine dayanır. Bu, daha önceki katmanın çıktısı ile sonraki katmanın girişi arasındaki farkın öğrenilmesini içerir. Böylece, eğer bu fark sıfıra yakınsa, ağ girişini çıkışa direkt olarak aktarabilir. Eğer fark büyükse, artığı öğrenerek giriş ile çıkış arasındaki dönüşümü gerçekleştirir. ResNet mimarisinde kullanılan “*skip connection*” veya “*identity shortcut connection*” denilen bu yöntem, ağın daha derin hale getirilmesine ve eğitimin daha kolay hale gelmesine yardımcı olur(88-90).

InceptionV3/InceptionResNetV2: InceptionV3 ve InceptionResNetV2, ESA mimarilerinin birer türevidir ve Google tarafından geliştirilmiş derin öğrenme mimarileridir. Inception mimarisi, özellikle çok çeşitli filtre boyutlarını ve paralel yolları kullanarak özellik çıkartma aşamasını zenginleştirmeyi amaçlar. Küçük boyutlu filtrelerin kullanımıyla derinliği arttırarak hesaplama maliyetini azaltır. InceptionResNetV2, Inception mimarisi ve ResNet mimarisinin birleşimidir. Bu mimari, daha derin ve daha karmaşık özellikleri çıkartma yeteneğini arttırmayı amaçlar. Inception blokları, çoklu filtre boyutlarıyla özellik çıkartmayı artırırken, ResNet'in artıklı öğrenme yaklaşımı ağı daha derin hale getirir(91).

MobileNet: MobileNet, Google tarafından geliştirilen basit ve hızlı bir ESA mimarisidir. Mobil cihazlar gibi kaynak sınırlı ortamlarda kullanılmak üzere tasarlanmıştır. MobileNet, düşük hesaplama maliyeti ve düşük bellek gereksinimleri ile gerçek zamanlı görüntü sınıflandırma ve nesne tespiti gibi görevlerde etkili bir şekilde çalışabilme yeteneğine odaklanır (92).

Yoğun Bağlantılı Evrişimli Ağ (Densely Connected Convolutional Network, DenseNet): DenseNet, geleneksel ESA yapılarına kıyasla daha yoğun bağlantıları kullanarak özellik çıkartma ve öğrenmeyi kolaylaştırmayı amaçlayan bir mimariye sahiptir. DenseNet mimarisinde, her katmanın çıktısı önceki tüm katmanların çıktılarıyla birleştirilir. Bu, daha önceki katmanlardan gelen düşük seviyeli özelliklerin daha sonraki katmanlarda da kullanılmasını sağlar. Sonuç olarak öğrenme hızlanırken ağın daha az parametre ile daha derin özellikleri yakalayabilmesi sağlanır(93).



Şekil 2.4. MobileNet yapay zeka transfer öğrenim mimarisi çalışma prensibinin şematik gösterimi

Çizim, MobileNet yapay zeka transfer öğrenim mimarisinin, demiyelininizan plakların kontrastlanmasını tahmin etmek için basamaklı ağ yapısının şematik görselidir. Çizim, 70x70 piksel iki boyutlu görüntüden her bölümdeki MobileNet ağ geliştirme tahminini göstermektedir. Dilimlerden alınan değerler, hacim tahmini üretmek için tamamen bağlantılı bir ağ kullanılarak birleştirildi (C = Convolution, DW = Depthwise convolution, PW = Pointwise convolution, BN = Batch Normalization, F = Full connection).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli ve Etik İlkeleri

Bu çalışma retrospektif bir çalışma olup İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'nun 2024/5344 karar sayılı izni ile gerçekleştirilmiştir (Ek 1).

3.2. Hasta Seçimi

Araştırmanın çalışma grubu, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde, Nöroloji Anabilim Dalı'nda MS konusunda uzmanlaşmış bir hekim tarafından multipl skleroz tanısı almış ve Ocak 2017 ile aralık 2023 tarihleri arasında Radyoloji Anabilim Dalı'nda kontrast öncesi ve sonrası beyin MRG çekimi yapılan hastaların görüntülerinin hastanemiz Sectra (Sectra AB, Linkoping, Sweden) PACS (*Picture Archiving and Communication Systems*-Görüntü Saklama ve İletişim Sistemleri) sistemi kullanılarak tek merkezli ve retrospektif olarak değerlendirilmesiyle oluşturulmuştur. Çalışma grubuna dahil edilen bireyler ve görüntüleri, 8 yıl deneyime sahip bir nöroradyoloji uzmanı tarafından özenle seçilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilme ve dışlanma kriterleri şunlardır:

- Dahil etme kriterleri:
 - a) 18 yaşından büyük hastalar
 - b) Konvansiyonel MRG sekansları uygun ve eksiksiz olan hastalar
- Dışlama kriterleri:
 - a) 18 yaşından küçük hastalar
 - b) Belirgin artefaktlı veya çekim kalitesi yetersiz görüntüler

Çalışmamıza dahil edilme kriterlerine uygun yaşları 18 ile 65 arasında değişen toplam 422 hasta bulundu. Hastalar, beyin MRG incelemelerinde supratentorial yerleşimli aktif plak ve inaktif plak bulunanlar olarak 2 gruba ayrıldı. İnfratentorial lezyonlar ise değerlendirmeye alınmadı. Aktif plak grubunda 159 kadın ve 56 erkek olmak üzere toplam 215 hasta, inaktif plak grubunda ise 147 kadın ve 60 erkek olmak üzere toplam 207 hasta bulunmaktaydı.

3.3. MRG Çekim Parametreleri ve Tekniği

Çalışmada kullanılan tüm görüntüler MRG ünitemizde bulunan 3 Tesla manyetik alan gücüne sahip SIEMENS MAGNETOM Skyra (MAGNETOM Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) MRG cihazı ile 20 kanallı kafa koili kullanılarak elde edildi.

Görüntüleme protokolü kontrast öncesi aksiyel T2AG, aksiyel FLAIR, aksiyel T1AG, sagittal 3B (Üç boyutlu) SPACE FLAIR (*Sampling Perfection with Application optimized Contrast using different flip angle Evolution*), DAG (Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme) ile kontrast sonrası aksiyel T1AG ve kontrast sonrası aksiyel FLAIR sekanslarından oluşmaktaydı.

Kontrast öncesi aksiyel FLAIR sekansı çekim parametreleri şu şekildedir:

TR(Time to repetition)/TE(Time to echo): 9000/78 ms

FOV (*Field Of View*): 240 mm

Matriks: 101x192

Kesit kalınlığı: 2,0 mm

Kesit aralığı: 2.5 mm

3.4. Eğitim Veri Setleri Hakkında Bilgilendirme

Araştırma sürecinde, multiple skleroz tanısı için denetimli öğrenme yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde, Sectra-PACS sistemi üzerinden elde edilen kontrast öncesi ve sonrası T2-FLAIR görüntüleri, nöroradyoloji alanında 8 yıl tecrübeye sahip uzman bir hekim ve radyoloji alanında 5 yıllık tecrübeye sahip bir hekim tarafından titizlikle incelenmiş, aktif ve inaktif lezyonlar olarak sınıflandırılmıştır. İki hekim arasında lezyonların sınıflandırılmasında herhangi bir anlaşmazlık oluşmamıştır. Araştırmaya sadece supratentoriyal yerleşimli lezyonlar dahil edilmiştir. Post kontrast T2-FLAIR sekansında kontrast tutulumu gösteren plaklar aktif plak; kontrast tutulumu göstermeyen plaklar ise inaktif plak olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca aktif plakların kontrast tutulumu göstermesi, kontrast sonrası T1A sekansı ile değerlendirilerek teyit edilmiştir.

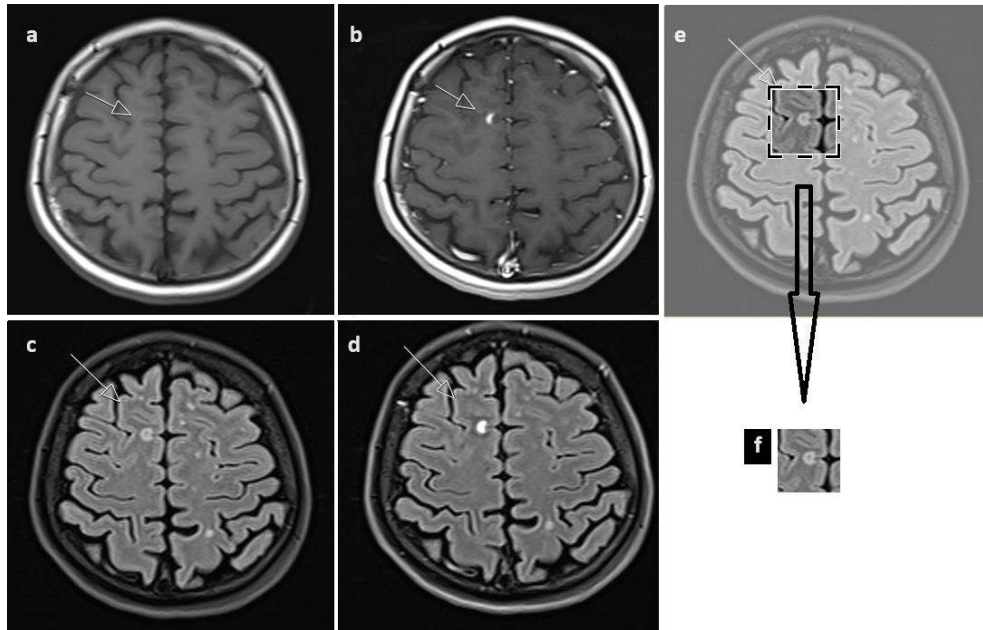
Bu sınıflandırma sürecinde beyinde supratentoriyal yerleşimli lezyonların sadece kontrast tutulumu kriter olarak belirlenmiş olup; lezyonlar büyüklük, şekil, supratentoriyal konum ve diğer özellikleri ayırt edilmeksizin çalışmaya dahil edilmiştir.

Elde edilen sınıflandırma sonuçlarına göre, aktif ve inaktif lezyonlara ait görüntüler ayrı ayrı klasörlere yerleştirilmiştir. Bu şekilde, araştırma için kullanılacak veri seti oluşturulmuştur. Aktif lezyonların olduğu klasörde yaklaşık 789 etiketli görüntü bulunurken, inaktif lezyonların olduğu klasörde de yaklaşık 693 etiketli görüntü bulunmaktadır. Böylece toplamda 1482 etiketli resim içeren veri seti elde edilmiştir.

Bu veri seti, derin öğrenme modelinin eğitiminde kullanılmak üzere hazırlanmıştır. Aktif ve inaktif lezyonların farklı özelliklerini içeren bu görüntüler, modelin lezyonları doğru bir şekilde sınıflandırabilmesi için çeşitlilik sağlamaktadır. Bu da modelin daha genelleyici ve etkili bir şekilde çalışmasına olanak tanır.

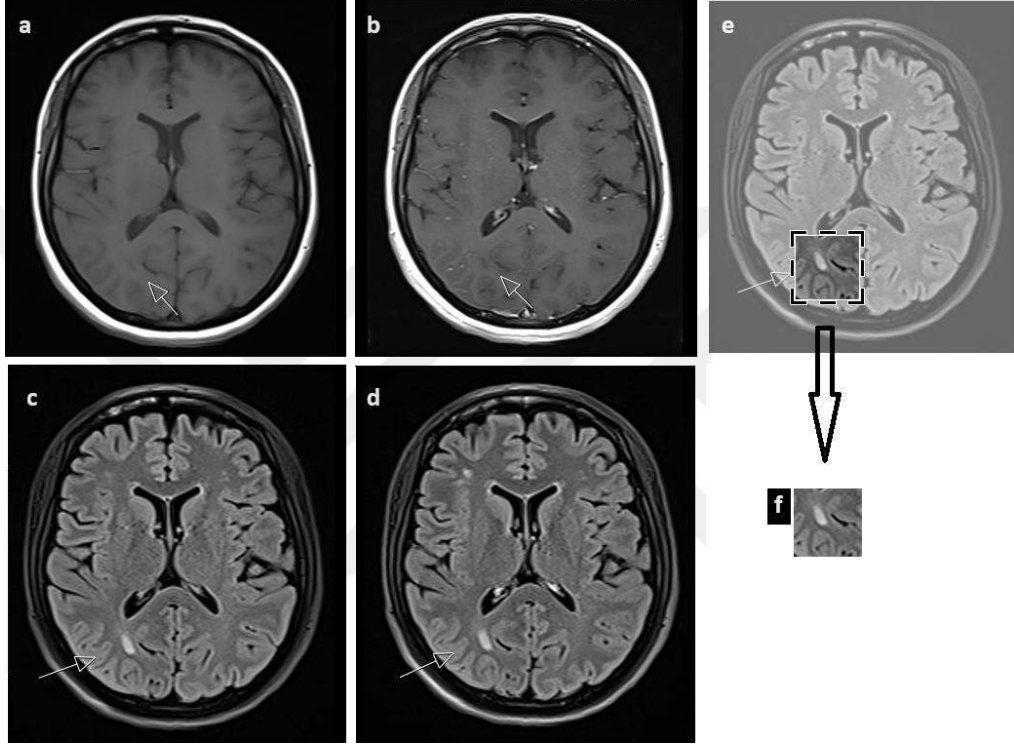
3.5. Eğitim Aşamaları ve Model Metrikleri

Araştırma veri setindeki aktif ve inaktif sınıflara ait görüntüler, yeniden boyutlandırılarak genişlik ve yükseklik 70x70 piksel olacak şekilde düzenlenmiştir (**şekil 3.1 ve 3.2**). Boyutlandırma işlemi sonrasında, elde edilen görüntüler "png" formatında kaydedilmiş ve görüntüler ile etiketler, NumPy kütüphanesi yardımıyla dizilere dönüştürülmüştür. Her iterasyonda veri seti, model geliştirmek için iki ana gruba bölündü. *Hould out* yöntemi kullanılarak oluşturulan veri setinin rastgele şekilde %80'i eğitim, %20'si ise test için kullanılmıştır. Eğitim için 1185 ve test verisi için 297 adet görüntü 0-1 aralığına ölçeklendirilmiş ve etiketleri kategorik biçime dönüştürmüştür.



Şekil 3.1. MS tanılı 37 yaş kadın hastada yapay zeka modelinde kullanılan yeniden boyutlandırılmış aktif plak kesiti

MS tanılı 37 yaş kadın hastaya ait MRG incelemede; sağ frontal parasagittal korteks yerleşimli aktif plağa ait kontrast öncesi aksiyel T1A (a) ve FLAIR (c) kesitleri ile aynı sekansların kontrast sonrası (sırasıyla b ve d) görüntüleri gösterilmiştir. Kontrastsız FLAIR sekansından, çalışmamızda kullanmak üzere oluşturduğumuz lezyon ve çevresini içerisine alarak 70x70 piksel boyutta olacak şekilde yeniden boyutlandırma işlemi görseli (e; kesik çizgili kare alan) ve yapay zekâ modelinde kullanılan 70x70 piksel olarak yeniden boyutlandırılmış aktif plak kesiti (f) gösterilmiştir.



Şekil 3.2. MS tanılı 30 yaşında kadın hastada yapay zeka modelinde kullanılan yeniden boyutlandırılmış inaktif plak kesiti

MS tanılı 30 yaşında kadın hastaya ait MRG incelemede; sağ pariyetal lobda subkortikal beyaz cevher yerleşimli inaktif plağa ait kontrast öncesi aksiyel T1A (a) ve FLAIR (c) görüntüleri ile aynı sekanslara ait kontrastlı kesitler (sırasıyla b ve d) Kontrastlı kesitlerde lezyonda parlaklaşma artışı izlenmemektedir. Kontrastsız FLAIR sekansından, çalışmamızda kullanmak üzere oluşturduğumuz lezyon ve çevresini içerisine alarak 70x70 piksel boyutta olacak şekilde yeniden boyutlandırma işlemi görseli (e; kesikli kare alan) ve yapay zekâ modelinde kullanılan 70x70 piksel olarak yeniden boyutlandırılmış inaktif plak kesiti (f) gösterilmiştir.

Eğitim sırasında her iki sınıfın (aktif ve inaktif lezyonlar) eşit temsili için, aktif lezyonlara sahip (789 sayıda) ve inaktif lezyonlara sahip (693 sayıda) sınıflardan rastgele seçilen mini gruplar 1:1 oranında örneklendi. Azınlık sınıfının etkili bir şekilde aşırı örneklenmesini sağlayan bu seçim, sınıflandırıcı performansına zarar verebilecek sınıf dengesizliğiyle ilgili sorunları en aza indirir(94).

Transfer öğrenme modelleri olarak genellikle nesne tanıma görevlerinde başarılı olarak bilinen ResNet50, InceptionV3, Xception, MobileNet, MobileNetV2, VGG16, VGG19, DenseNet121, DenseNet169, DenseNet201 ve NASNetMobile modelleri, optimizasyon algoritmaları (OA) olan Adam, SGD, Nadam, RMSprop, ve aktivasyon fonksiyonu (AF) olan relu, swish hiperparametreleri 88 farklı model oluşturacak şekilde iteratif bir biçimde kullanılmıştır. Her modele ait Eğitim ve test kayıp değerleri, karmaşıklık matrisi grafiği ve performans ölçütleri kaydedilmiştir. Modellerin ortak eğitim parametreleri aşağıda paylaşılmıştır:

- Dropout kullanıldı (aşırı öğrenmeyi engellemek amacıyla)
- Dropout oranı: 0,5
- Epoch sayısı: 50
- Learning rate: 0,001
- Batch büyüklüğü: 32
- Başlangıç hacim büyüklüğü: 64

3.6. Performans Ölçütleri

Doğru Pozitif = True Positive (TP): Gerçekte pozitif bir durumu ifade eden ve sınıflandırıcı tarafından pozitif olarak tahmin edilen örnekleri ifade eder.

Yanlış Pozitif = False Positive (FP): Gerçekte negatif bir durumu ifade eden ve sınıflandırıcı tarafından pozitif olarak tahmin edilen örnekleri ifade eder.

Doğru Negatif = True Negative (TN): Gerçekte negatif bir durumu ifade eden ve sınıflandırıcı tarafından negatif olarak tahmin edilen örnekleri ifade eder.

Yanlış Negatif = False negative (FN): Gerçekte pozitif bir durumu ifade eden ve sınıflandırıcı tarafından negatif olarak tahmin edilen örnekleri ifade eder.

Doğruluk (Accuracy): Modelin doğru tahmin ettiği toplam örneklerin oranını ölçer.

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

Kesinlik (*Precision*), (Pozitif Kestirim Değeri) : Doğru tahmin edilen pozitif örneklerin toplam tahmin edilen pozitif örneklere oranıdır.

$$Kesinlik = \frac{TP}{TP + FP}$$

Duyarlılık (*Recall*), (Sensitivite): Doğru tahmin edilen pozitif örneklerin gerçek sınıftaki tüm örneklere oranıdır.

$$Duyarlılık = \frac{TP}{TP + FN}$$

F1-Skor: Kesinlik ve Duyarlılık parametrelerinin ağırlıklı ortalamasıdır. Bu sayede, F1-Skor hem yanlış pozitifleri hem de yanlış negatifleri dikkate almış olur.

$$F1 - Skor = 2 * \frac{duyarlılık * kesinlik}{duyarlılık + kesinlik}$$

Destek (*Support*): Destek değeri, her bir sınıfın gerçek veri setinde ne sıklıkta görüldüğünü temsil eder. Bu, her bir sınıfın modelin performansına ne kadar katkıda bulunduğunu gösterir.

Makro Ortalama (*Macro avg*): Bu skor, hedef değişkende (target variable) mevcut her bir sınıfın kesinlik (*precision*) veya duyarlılık (*recall*) değerlerinin ortalamasını alarak hesaplanmaktadır. Özellikle hedef değişkenin çoklu sınıf (*multi class*) olduğu durumlarda bir sınıfın diğer sınıflara kıyasla daha fazla önemli olup olmadığını belirlemek için kullanılır.

Kesinlik değerleri için formül (2 sınıf için):

$$Macro\ average\ precision = \frac{PrecisionA + PrecisionB}{2}$$

Ağırlıklı Ortalama (*Weighted average precision*), (*Weighted avg*): Bu skor, hedef değişkende (target variable) mevcut her bir sınıfın kesinlik (*precision*) değerlerinin ağırlıklı ortalamasını alır. Ağırlıklar, sınıf boyutlarına göre belirlenir.

Kesinlik değerleri için formül (2 sınıf için):

$$Weighted\ avg\ precision = \frac{(n1 * PrecisionA + n2 * PrecisionB)}{(n1 + n2)}$$

Burada; n1 ve n2 sırasıyla sınıflar için gözlem sayısını temsil eder.

3.7. Kullanılan Teknoloji ve Platformlar

Araştırma sürecinde, derin öğrenme alanında yaygın olarak kabul gören Python programlama diline başvurulmuştur. Araştırma boyunca, model eğitimi ve uygulama

işlemleri için Python dilinde geliştirilen kod blokları kullanılmıştır. Python'un esnek ve geniş kütüphane desteği, araştırmanın gereksinimlerini karşılamak için ideal bir platform sağlamıştır.

Bu çalışmada, Python dilinin derin öğrenme ekosistemi ile uyumlu olan Tensorflow ve Keras gibi kütüphanelerinden yararlanılmıştır. Tensorflow ve Keras, model mimarisinin tanımlanması, eğitimi ve değerlendirilmesi için güçlü bir altyapı sunmaktadır. Bu kütüphaneler, araştırmacıların karmaşık derin öğrenme modellerini etkili bir şekilde oluşturmasını ve yönetmesini sağlar.

Araştırmanın eğitim ve test süreçleri, yüksek performanslı bir bilgisayar ortamında gerçekleştirilmiştir. Intel® Xeon® E5-1630 v3 işlemci, 32 GB bellek ve NVIDIA GeForce GTX1080 Ti 11GB ekran kartı gibi donanımsal özelliklere sahip bir sistem, modelin büyük veri setleriyle verimli ve hızlı bir şekilde eğitilmesine olanak sağlamıştır.

3.8 İstatistiksel Analiz

Araştırma sonunda toplanan veriler bilgisayar ortamına aktarılarak bir istatistik programı olan SPSS v26 ile analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler için yüzde ve sıklık, sürekli değişkenler için ise en küçük değer, en büyük değer, aritmetik ortalama ve standart sapma hesaplanarak tanımlayıcı istatistikler yapılmıştır. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında sayısal bir değişken açısından fark olup olmadığını incelemeye parametrik test varsayımları sağlanmadığından Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Yapılan istatistik analizlerde güven aralığı %95, anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Çalışma grubu (aktif plak) ve kontrol grubunda (inaktif plak) cinsiyete göre yaş dağılımında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$). Çalışmada yer alan, yaşları 18 ile 65 arasında değişen 422 hastanın yaş ortalaması $36,41 \pm 10,26$ idi. Çalışma dahilinde 306'sı kadın (%72,5) ve 116'sı erkek (%27,5) cinsiyetinde hastalardan oluşmaktadır (**tablo 4.1**).

Hazırlanan görüntüler ile etiketler, NumPy kütüphanesi yardımıyla dizilere dönüştürülmüştür. Her iterasyonda veri seti, model geliştirmek için iki ana gruba bölündü. *Hould out* yöntemi kullanılarak oluşturulan veri setinin rastgele olarak %80'i eğitim, %20'si ise test için kullanılmıştır. Eğitim için 1185 ve test verisi için 297 adet görüntü 0-1 aralığına ölçeklendirilmiş ve etiketleri kategorik biçime dönüştürmüştür.

YZ ağ performansını değerlendirmek için eğri altında kalan alan (AUC, Area Under the Curve), doğruluk, duyarlılık, kesinlik ve F1 skoru değerleri ROC analizi ile belirlendi.

Azınlık sınıfının etkili bir şekilde aşırı örneklenmesini sağlamak ve sınıflandırıcı performansına zarar verebilecek sınıf dengesizliğiyle ilgili sorunları en aza indirmek amacıyla; YZ modeli eğitim sırasında her iki sınıfın (aktif ve inaktif lezyonlar) eşit temsili için, aktif lezyonlara sahip (789 sayıda) ve inaktif lezyonlara sahip (693 sayıda) sınıflardan rastgele seçilen mini gruplar 1:1 oranında örneklendi.

Çalışma, Python dilinin derin öğrenme ekosistemi ile uyumlu olan Tensorflow ve Keras kütüphanelerini kullanarak gerçekleştirildi.

Araştırmanın eğitim ve test süreçleri, yüksek performanslı bir bilgisayar ortamında gerçekleştirilmiştir. Intel® Xeon® E5-1630 v3 işlemci, 32 GB bellek ve NVIDIA GeForce GTX1080 Ti 11GB ekran kartı gibi donanımsal özelliklere sahip bir sistem, modelin büyük veri setleriyle verimli ve hızlı bir şekilde eğitilmesine olanak sağlamıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamızda, MS tanılı yaşları 18 ile 65 arasında değişen 306'sı kadın, 116'sı erkek toplam 422 hastanın MRG incelemeleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastalar, MRG incelemelerinde çalışma grubu (aktif plak) ve kontrol grubu (inaktif plak) bulunanlar olarak iki gruba ayrıldı. Aktif plak grubunda 159 kadın ve 56 erkek olmak üzere toplam 215 hasta, inaktif plak grubunda ise 147 kadın ve 60 erkek olmak üzere toplam 207 hasta bulunmaktaydı (**tablo 4.1**). Çalışmaya dahil edilen 422 hastanın yaş ortalaması $36,41 \pm 10,26$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.1. Çalışma (aktif plak) ve kontrol gruplarının (inaktif plak) demografik yapısı

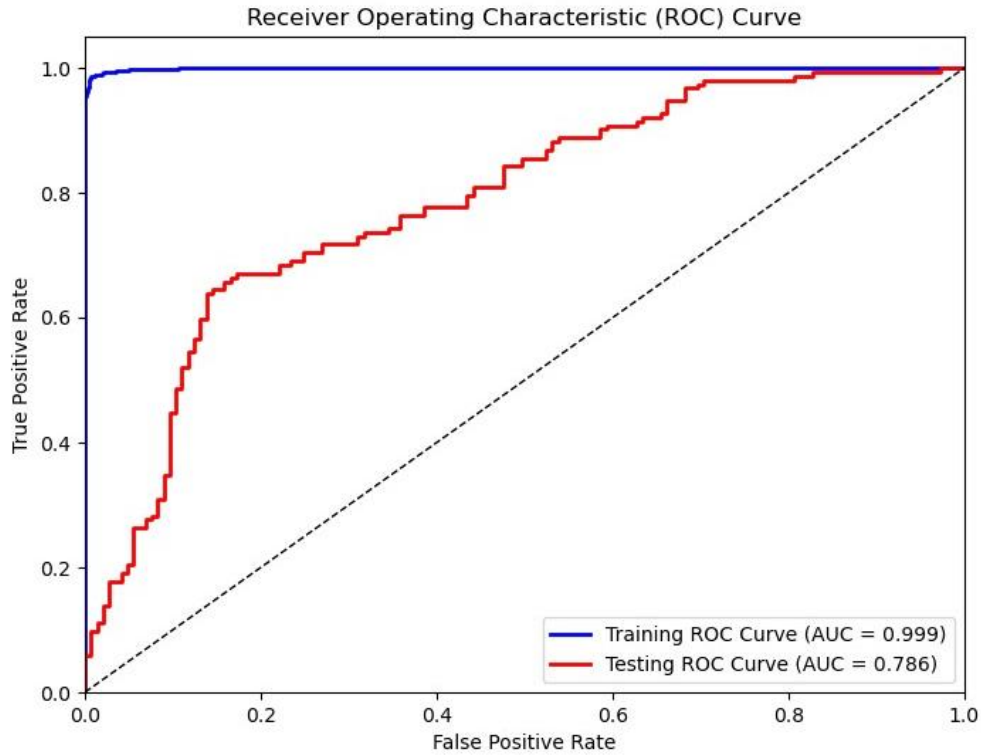
Sınıf	Cinsiyet	Sayı ve Yüzde (%)	Cinsiyete Göre Yaş Ortalaması	Cinsiyete Göre Yaş İçin P	Sınıf Yaş Ortalaması
Çalışma	Kadın	159 (%74)	$33,37 \pm 9,44$	0,352	$33,72 \pm 9,45$
	Erkek	56 (%26)	$34,71 \pm 9,51$		
	Toplam	215 (%100)			
Kontrol	Kadın	147 (%71)	$38,62 \pm 10,56$	0,198	$39,22 \pm 10,34$
	Erkek	60 (%29)	$40,68 \pm 9,72$		
	Toplam	207 (%100)			

4.2. Yapay Zekâ Modellerinin Performansı

YZ modellerinin başarısını değerlendirmek için eğri altında kalan alan (AUC), doğruluk, duyarlılık, kesinlik ve F1 skoru gibi sınıflandırma performans ölçütleri kullanılmıştır.

Çalışmamızda 88 model arasında doğruluk (*accuracy*) parametresi referans kabul edildiğinde en başarılı sonucu veren; MobileNet transfer öğrenim mimarisinin, Adam OA ve relu AF kullanılarak oluşturulmuş YZ modeli olmuştur. Bu modelde demiyelinizan plakların aktif ve inaktif ayrımında doğruluk oranı %74,4 bulunmuştur. Kesinlik (Pozitif Kestirim Değeri) değeri aktif plaklar için %69,7; inaktif plaklar için %81,1 bulunmuş olup iki sınıf arasında makro ortalama ve ağırlıklı ortalamalar sırasıyla %75,4 ve %75,5

çıkıştır. Duyarlılık değeri aktif plaklar için %84,1; inaktif plaklar için %65,1 bulunmuş olup iki sınıf arasında makro ortalama ve ağırlıklı ortalamalar sırasıyla %74,6 ve %74,4 çıkıştır. F1-skoru aktif plaklar için %76,2; inaktif plaklar için %72,2 bulunmuş olup iki sınıf arasında makro ortalama ve ağırlıklı ortalama %74,2 çıkıştır (**Tablo 4.2**). Destek değeri aktif plaklar için 145, inaktif plaklar için 152, makro ortalama ve ağırlıklı ortalama için 297 olmuştur. Bu modelin özgüllük (spesifite) değeri %65,1; negatif kestirim değeri %81,1 hesaplanmıştır. Bu modele ait ROC analiz eğrisi **şekil 4.1**'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. En başarılı yapay zeka modelimiz olan MobileNet'in çalışma (aktif plak) ve kontrol (inaktif plak) grubu ROC analiz eğrisi.

Çalışmamızda 88 model arasında doğruluk (accuracy) parametresi referans kabul edildiğinde en başarılı sonucu veren; MobileNet transfer öğrenim mimarisinin, Adam OA ve relu AF kullanılarak oluşturulmuş YZ modelinin performans ölçütleri tabloda verilmiştir. Oluşturulan bu modelde ve diğer modellerde; dropout oranı= 0,5; epoch sayısı= 50, learning rate= 0,001, batch büyüklüğü= 32 ve başlangıç hacim büyüklüğü= 64 metrikleri değiştirilmemiş olup aynı değerler kullanılmıştır.

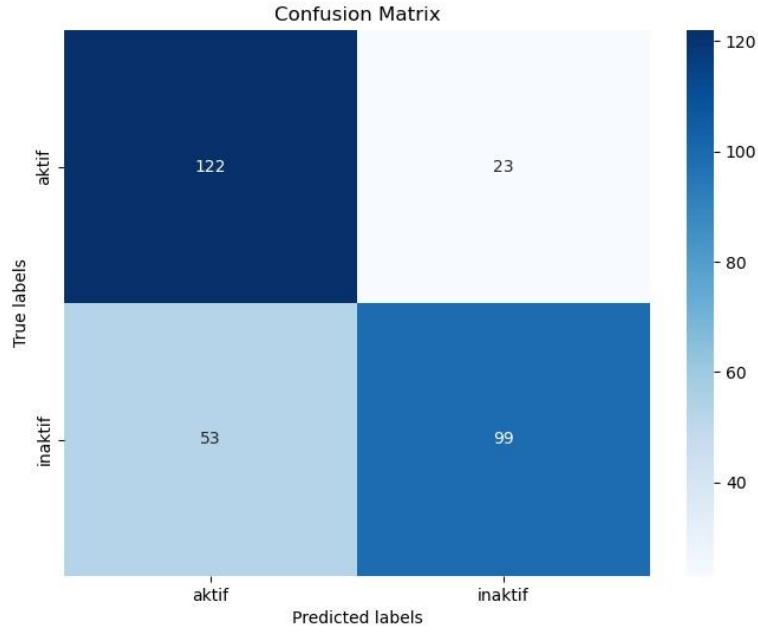
Tablo 4.2. MobileNet transfer öğrenim mimarisinin performans ölçütleri

MobileNet	Aktif plak	İnaktif plak	Macro avg	Weighted avg	Doğruluk (Accuracy)
Kesinlik (Precision)	0,697	0,811	0,754	0,755	0,744
Duyarlılık (Recall)	0,841	0,651	0,746	0,744	
F1-skoru	0,762	0,722	0,742	0,742	
Destek (Support)	145	152	297	297	

Karmaşıklık matrisi (*confusion matrix*), bir sınıflandırma algoritmasının performansını tanımlamak için kullanılan bir tablodur (**Şekil 4.2a**). Karmaşıklık matrisi, test verilerini kullanan bir sınıflandırma algoritmasının performansını görselleştirir ve özetler. En başarılı sonucu elde ettiğimiz MobileNet_Adam_relu YZ modelinin; test edilen veri setindeki doğru pozitif, yanlış pozitif, doğru negatif ve yanlış negatif tahmin sayılarını içeren karmaşıklık matrisi **Şekil 4.2b**'de gösterilmiştir.

GERÇEK DEĞERLER		Aktif	İnaktif
	Aktif	Doğru Pozitif	Yanlış Negatif
	İnaktif	Yanlış Pozitif	Doğru Negatif
	TAHMİN DEĞERLERİ		

Şekil 4.2a. Karmaşıklık matrisi (*confusion matrix*) grafiğinde verilen gerçek ve tahmini sayısal değerlerin anlamları gösterilmiştir.



Şekil 4.2b. MobileNet transfer öğrenim mimarisinin, Adam OA ve relu AF kullanılarak oluşturulmuş yapay zeka modelinin karmaşıklık matrisi (*confusion matrix*) grafiği gösterilmiştir.

MobileNet, DenseNet201, DenseNet169, DenseNet121, VGG16, VGG19 ve Xception transfer öğrenim mimarilerinin; Adam, Nadam, SGD ve RMSprop optimizasyon algoritmaları; relu ve swish aktivasyon fonksiyonlarının iterasyonları ile oluşturulmuş YZ modelleri doğruluk oranı en başarılı modeller olarak bulunmuştur. Çalışmamızda kullanılan tüm modellerde; dropout oranı= 0,5; epoch sayısı= 50, learning rate= 0,001, batch büyüklüğü= 32 ve başlangıç hacim büyüklüğü= 64 metrikleri değiştirilmemiş olup aynı değerler kullanılmıştır (**Tablo 4.3**).

Çalışmamızda 88 model arasında; başarı değerlendirilmesinde doğruluk (*accuracy*) parametresi referans kabul edildiğinde en başarılı sonuçları veren ilk 15 model en başarılıdan en başarısız doğru tabloda sıralanmıştır (OA= Optimizasyon Algoritması, AF= Aktivasyon Fonksiyonu parametreleri).

Tablo 4.3. Çalışmamızda 88 model arasında; en başarılı sonuçları veren ilk 15 modelin performans ölçütleri

Yapay Zeka Modeli	OA	AF	Plak	Kesinlik (Precision)	Duyarlılık (Recall)	F1 skoru	Doğruluk (Accuracy)
MobileNet	Adam	relu	aktif	0,697	0,841	0,762	0,744
			inaktif	0,811	0,651	0,722	
DenseNet201	RMSprop	relu	aktif	0,684	0,793	0,734	0,720
			inaktif	0,767	0,651	0,704	
MobileNet	Nadam	relu	aktif	0,685	0,765	0,723	0,713
			inaktif	0,748	0,664	0,703	
DenseNet201	SGD	swish	aktif	0,666	0,800	0,727	0,707
			inaktif	0,764	0,618	0,683	
MobileNet	Adam	swish	aktif	0,699	0,689	0,694	0,703
			inaktif	0,707	0,717	0,712	
VGG16	SGD	relu	aktif	0,654	0,834	0,733	0,703
			inaktif	0,785	0,578	0,666	
Xception	Adam	swish	aktif	0,664	0,779	0,717	0,700
			inaktif	0,748	0,625	0,681	
VGG19	SGD	swish	aktif	0,731	0,600	0,659	0,696
			inaktif	0,674	0,789	0,727	
DenseNet169	SGD	swish	aktif	0,668	0,724	0,695	0,690
			inaktif	0,714	0,657	0,684	
DenseNet121	SGD	relu	aktif	0,670	0,717	0,693	0,690
			inaktif	0,711	0,664	0,687	
DenseNet201	SGD	relu	aktif	0,639	0,820	0,719	0,686
			inaktif	0,765	0,559	0,646	
DenseNet121	SGD	swish	aktif	0,640	0,800	0,711	0,683
			inaktif	0,750	0,572	0,649	
MobileNet	SGD	relu	aktif	0,699	0,593	0,641	0,676
			inaktif	0,660	0,756	0,705	
Xception	RMSprop	swish	aktif	0,610	0,931	0,737	0,676
			inaktif	0,868	0,434	0,578	
MobileNet	Nadam	swish	aktif	0,636	0,7862	0,703	0,676
			inaktif	0,737	0,572	0,644	

5. TARTIŞMA

Multipl skleroz, genellikle genç erişkin yaş gurubunda görülen, nörolojik bozuklukların yanında ciddi derecede fiziksel veya bilişsel engellere yol açabilen, beyin ve spinal kord yerleşimli demiyelinizan lezyonlar ile kendini gösteren kronik inflamatuvar bir hastalıktır(23). MS uzun dönem seyri nedeniyle ciddi nörolojik hasarlara yol açarak hem bilişsel açıdan hem de fiziksel özörlölük bakımından hastaların hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. MS'nin oluşturabileceği özörlölüğün en aza düşürölmesi hatta engellenebilmesi için erken tanı konulmalı ve zaman kaybı yaşanmadan uygun tedaviye başlanmalıdır.

MS tanısında kesin bir klinik veya laboratuvar bulgusu bulunmamakla birlikte; MS tanısında kabul gören bir sınıflama olan McDonald kriterlerinin 2017 revizyonunda, tanı aşamasındaki bütün hastalara beyin MRG çekilmesinin önerildiğini belirtilmektedir(2). Spinal MRG ise her zaman gerekli olmasa da uzayda yayılımı gösterebilmesi, spinal kord tutulumunu göstermesi ve beyin MRG ile tanı kriterlerinin yeterli olmadığı durumlarda önerilmektedir. MRG çekimleri, tanıyla birlikte hastalık aktivasyonu takibi için mekanda ve zamanda dağılımı gösterebilmesi açısından kontrastsız sekanslara ilaveten kontrastlı sekanslarla birlikte yapılmalıdır(6).

Gadolinyumun güçlü paramanyetik özellikleri nedeniyle; MRG çekimlerinde kontrast ajan olarak gadolinyum bazlı kontrast ajanları (GBKA) intravenöz enjeksiyon uygulanmaları ile kullanılmaktadır. Gadolinyumun serbest formu toksik etkilere sahiptir ve bunu azaltmak için şelat formları geliştirilmiş olsa da klinik kullanımında yapılan bazı araştırmaların da desteklediği birçok endişe bulunmaktadır(7, 8).

Gadolinyumun böbrekte (akut böbrek hasarı, nefrojenik sistemik fibrozise) toksik etkilere; karaciğerde akut toksisiteye (hepatosellüler nekroz); kemik, beyin ve farklı dokularda birikim ile uzun dönemde toksisiteye, retiküloendotelial sistemde inhibitör etkilere sahiptir(14-17). Gadolinyumun cilt reaksiyonları, gastrointestinal ve nörolojik reaksiyonlar, hatta anafilaktik şok gibi alerjik yan etkileri olabilmektedir(21). Tüm MS hastalarına, tanı ve takiplerde hasta yönetiminin bir parçası olarak MRG çekimleri sırasında rutin olarak GBKA'lar uygulanır. Gadolinyumun toksik etkileri nedeniyle, düzenli klinik takip için GBKA uygulamasıyla sık sık görüntülemeye tabi tutulan ve dokularda daha yüksek kümülatif gadolinyum birikimine yol açabilen MS hastalarında

bir endişe kaynağıdır. Ayrıca kontrastlı MRG çekimlerinde kontrast madde verildikten sonra beklenmesi gerek süre ve kontrastlı ek sekansların çekim süresi; hastanın çekim süresini uzatmaktadır. Çekim süresinin uzaması, cihaz içerisinde hareketsiz bir şekilde kalması gereken hastalarda uyum sorununa ve hareket artefaktlarına neden olabilmektedir. Ayrıca her hastanın uzayan çekim süresi, çekimi uygulayan ve denetleyen radyoloji hekimi ve görüntüleme teknikeri için iş gücü kaybı ile birlikte hasta çekim randevularının da uzaması manasına gelmektedir. MS hastalarının tanı ve sonrası takiplerinde periyodik görüntüleme sıklığı göz önüne alınırsa kontrast maddelerin maliyeti sağlık giderlerine ciddi bir yük getirmektedir.

GBKA, MS hastalığında aktif inflamasyon döneminde kontrast tutan lezyonların varlığını göstermesi açısından tanı ve takiplerde kullanılmaktadır. MRG incelemelerinde hekim tarafından demiyelinizan plaklar tespit edilebilmekle birlikte, aktif plakların ayrımı kontrast madde verilmeden çıplak gözle yapılabilmesi mümkün değildir. Ancak gadolinyumun bahsedilen dezavantajları; aktif demiyelinizan plak varlığının, hastaya kontrast madde verilmeden MRG sekanslarından tespit edilip edilemeyeceği sorusunu akla getirmektedir.

Bilgisayarların görsel algımızın ötesinde, verilen veriyi birçok niteliksel ve sayısal özellikleriyle birlikte değerlendirebilmektedir. YZ ve bilgisayar sistemlerinin verilerden öğrenme yoluyla bilgi çıkarmasını ve sonuçları geliştirmesini sağlayan makine öğrenmesi, verileri işleme özelliğiyle birçok alanda kullanılmaya başlanmış olup tıp dünyasında özellikle radyoloji alanında geleceğe dair ümit verici sonuçlar sunmaktadır.

Çalışmamızda, GBKA uygulamadan elde olunan kontrastsız MRG görüntülerinden, kontrastlanan aktif plakları öngörmede YZ modellerinin derin öğrenme potansiyelini araştırmayı amaçladık. YZ modellerinin başarı oranının yüksek çıkması durumunda MS hastalarında, GBKA kullanımına gerek kalmadan aktif plak tespitini sağlamak ve bu sayede gadolinyumun hastalarda oluşturabileceği muhtemel toksik etkileri ile kontrast madde kullanımının zikredilen diğer olumsuzluklarından kaçınmayı amaçladık.

Çalışmamızda, 11 farklı transfer öğrenim mimarisinin, 4 farklı optimizasyon algoritması ve 2 farklı aktivasyon fonksiyonunu kullanarak 88 farklı makine öğrenme yöntemine sahip yapay zekâ modeli oluşturduk. Oluşturulan YZ modelleri arasında en yüksek başarı sonuçlarını; MobileNet transfer öğrenim mimarisinin, Adam OA ve relu

AF kullanılarak oluşturulan YZ modeli vermiştir. Bu modelde kontrastsız FLAIR sekansı MRG kesitinde; aktif ve inaktif plak ayrımı tahmininde doğruluk oranı %74,4 oranında bulunmuştur. Bu sonuçlar, kontrast madde uygulamasından kaçınan bir protokol için umut vericidir.

Klinik araştırmalar tıpta kanıtın altın standardıdır. PubMed veritabanında yapılan araştırmamıza göre, 2024 yılı öncesinde birçok makalenin radyolojide YZ kullanımını bildirmesine rağmen (İngilizce anahtar kelimeler: "radiology" + "AI" kullanıldığında 7385 sonuç bulunmuştur), yalnızca yaklaşık %8'inin yapay zekanın klinik uygulamasını tartıştığını (İngilizce anahtar kelimeler: "radiology" + "AI" + "clinical practice" ve "clinical trials" ayrı ayrı kullanıldığında toplam 621 sonuç bulunmuştur) göstermektedir. Ayrıca, bu makalelerin daha yakından incelenmesi, çoğunun görüş olduğunu ve fiili uygulamaya ilişkin raporlar olmadığını ortaya koymaktadır. Yıllara göre yapılan çalışmalara bakıldığında ise şekilde 2016 yılından sonra radyolojide YZ kullanımına ilişkin hem makale hem de klinik araştırmaların sayısının ivmeli şekilde artarak yükseldiği ve 2023 senesinde önceki seneler göre sayısal olarak en yüksek orana ulaştığı dikkati çekmektedir. YZ konulu araştırmaların son yıllarda ivmelenerek artması, bu alandaki gelişmelerin hızlanması ve klinik pratik hayatımıza girebilmesi açısından umut vericidir. Kliniğimizde kendi hastalarımızın radyolojik görüntüleri ile yaptığımız bu klinik araştırmanın; YZ alanındaki araştırmalarda eksik kalan klinik araştırma yönünde katkı sunmasını amaçladık.

Literatürde multipl skleroz hastalarında YZ uygulamalarıyla ilgili birçok farklı klinik çalışma mevcuttur. MRG görüntülerindeki lezyonlardan veya lezyon oluşmadan önce beyin dokusu değişikliklerinde MS tanısı koyabilmek; demografik özellikler, klinik bulgular ve MRG görüntüleri ile MS prognoz tayini, MRG görüntüleri ile MS klinik fenotipi ve MRG fenotipi sınıflaması, sınırlı olmakla birlikte MRG görüntüleri ile tedaviye yanıt gözlemi, MRG çekim protokolünde iyileştirmeler, MS tanı ve takibinde kullanılmak üzere demiyelinizan lezyonları tanımlama ve segmentasyonu, özellikle gri cevherde olmak üzere beyin atrofisini değerlendirmek gibi birçok alanda yapay zeka klinik çalışmaları yayınlanmıştır(95). Ayrıca MS hastalarında MRG kullanımında; post kontrast görüntülerde kontrastlanan plakların tespiti(96), yapay zeka uygulamaları ile görüntü kalitesini artırarak kontrast dozunu azaltma imkanı sağlama(97) ve kontrast ajanların görüntü üzerinde etkisini artırarak özellikle küçük kontrastlanan lezyonları doğru tanımlayabilme(98) imkanı sunma konularında başarılı sonuçlar veren literatür

alışmaları mevcuttur. Ancak bizim çalışmamızda araştırdığımız gibi kontrastsız MRG ile kontrastlanan aktif demiyelinizan plakların tespitinde yapay zeka uygulamaları konusunda, literatür taramamızda Narayana ve ark. (arkadaşları) (99) tarafından yayınlanmış yalnızca bir çalışma bulunmaktadır.

Bu alışmalar MS klinik uygulamaları alanında YZ potansiyel uygulamalarının genel bakışını sunmaktadır. Tüm sektörlerde bilgiyi hem daha hızlı hem de yüksek doğrulukla işlemek için bilgisayarlara olan güven daha fazla artıyor ve bu açıdan tıp alanı da bir istisna olmamalıdır. Dolayısıyla, sadece nöroradyologlar değil, aynı zamanda MS klinisyenleri de MS alanında klinik uygulamalara yakın gelecekte girmesi muhtemel olan temel YZ uygulamalarını tanımalıdır. Her zaman uzman bir okuyucunun nihai çıktıyı (ve gerekiyorsa ara adımları) gözden geçirmesi gerektiği unutulmamalıdır, ancak YZ teknikleri; tanı, ayırıcı tanı, prognoz tayini, klinik durum ve tedavi takibi de dahil olmak üzere MS alanındaki birçok klinik uygulama için oldukça umut vericidir. Gelecekte YZ algoritmaları tarafından seçilen bilgilerin daha iyi anlaşılması, mevcut yazılımın uygun şekilde çok merkezli ve çoklu veri setleri ile doğrulanması, donanım ve yazılım entegrasyonunun artırılması hususları geliştirildikçe yapay zekanın başarısı ve dolayısıyla klinik uygulamalarda kullanılması artacaktır.

Narayana ve ark.(99); MS tanılı, çoklu merkezde 3T(%15) ve 1.5T (%85) alan gücüne sahip MRG cihazlarında 2005-2009 yılları arasında MRG çekilmiş 1008 hastanın, toplamda 1970 multi parametrik MRG görüntüleri üzerinden yaptığı çalışmada, post kontrast T1 sekansını altın standart kabul ederek aktif ve inaktif plakları sınıflandırmıştır. Daha sonra, kontrast öncesi multipl MRG sekansı (T1, T2 ve FLAIR) kullanarak kontrastlanan aktif plakların, kontrastsız sekanslardan VGG16 yapay zekâ modeli ile tahmininin başarı oranı üzerine çalışmıştır. En az 1 adet kontrastlanan aktif plağa sahip 519 inceleme, kontrastlanan plak izlenmeyen 1451 inceleme olmak üzere toplam 1970 MRG tetkiki ile çalışılmıştır. Çalışmada tek transfer öğrenim mimarisi olarak VGG16 kullanılmıştır. Beşli apraz doğrulama (*fivefold cross-validation*) yöntemi kullanılarak oluşturulan veri seti her iterasyonda eğitim (%65), doğrulama (%15) ve test için (%20) kullanılarak beş farklı iterasyon elde edilmiştir. Adam optimizasyon algoritması ve sigmoid aktivasyon fonksiyonu hiperparametreleri kullanılmıştır. Epoch sayısı 100, learning rate 0,001 parametrelili ile çalışılmıştır ve dropout kullanılmıştır. Aktif ve inaktif plak ayrımı tahmininde en yüksek doğruluk oranı %75 oranında saptanmıştır. Kendi araştırmamızda, bu araştırmadan farklı olarak tek değil; VGG16 da dahil olmak üzere 11

farklı transfer öğrenim mimarisi kullanılmıştır. En başarılı YZ modelimizde doğruluk oranı %74,4 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda VGG16 ile SGD OA ve relu AF hiperparametreleri kullanılarak doğruluk oranı %70,3 bulunmuştur. İki çalışma arasında hasta sayısı, merkez sayısı, cihaz alan gücü farklılığı, kullanılan MRG sekans sayısı, veri seti ayrımında farklılıklar ve farklı hiperparametreler kullanmamıza rağmen (OA, AF, epoch sayısı); Narayana ve ark.(99) ile bizim araştırmamız arasında yakın oranlarda doğruluk değerleri dikkati çekmektedir.

Çalışmamızda birtakım sınırlamalar mevcuttur: 1) Çalışmanın tek merkezli retrospektif olması ve küçük örneklem grubu dış doğrulama yapılamaması. Gelecekte daha büyük bir doğrulama kohortunun eklenmesiyle daha doğru sonuçlar elde edilebilir. 2) Veri setinin lezyon izlenen kesit ekran görüntüsü üzerinden manuel olarak elde edilmesi. MRG incelemesine ait ham görüntü üzerinden veri toplama yöntemi bulunarak, YZ modelinin ayırt edici daha çok niteliksel ve niceliksel veriyi işlemesi ve daha yüksek oranda başarılı sonuçlara ulaşması sağlanabilir. 3) Çalışmanın tek bir FLAIR sekansı ve iki boyutlu görüntü üzerinden yapılması. Kontrastsız daha fazla sekansa ait görüntülerin birlikte multiparametrik olarak kullanılması ve lezyona ait volümetrik bilgi sağlaması açısından lezyonun üç eksenindeki verilerinin kullanılması yapay zekaya ait derin öğrenme mekanizmasının daha iyi eğitilmesini ve daha başarılı tahminler yürütmesini sağlayabilir. 4) Tüm modellerde model metriklerini (*dropout* oranı, *epoch* sayısı, *learning rate* ve *batch* büyüklüğü) sabit olarak kullanmamız. Çalışmada çok sayıda model denenmesi nedeniyle; makine öğrenmesinde yaşanabilecek zorluklar ve her değişkenin tüm veri setine ayrı ayrı uygulanmasının çok uzun zaman alacak olması literatürde en çok başarı gösteren sabit değerler kullanmamıza neden olmuştur. Farklı çalışmalar ile model metriklerindeki değişkenlerin ayrı ayrı değerlendirilmesi daha üstün başarı gösterebilecek farklı parametre değerlerinin önerilmesini sağlayabilir. 5) Veri seti dağılımında model eğitimi ve test için ayrılan veri yüzdesindeki farklılıkların sonuca etkisinin değerlendirilmemesi. Bu konuda standart bir değer olmaması nedeniyle farklı oranların sonuca etkisinin tartışılması ve klinik araştırmalar ile uygulanması ideal oranın bulunması açısından kanıt teşkil edebilir. 6) Çalışmamıza ait tüm görüntülerin sadece 3T alan gücüne sahip MRG cihazından elde edilmesi. Farklı manyetik alan gücüne sahip cihazlardan elde olunan veri kalitesi üzerine manyetik alan gücünün etkisi konusunda oluşabilecek farklılıkları tespit edebilmek amacıyla çok merkezli ve oluşturulan büyük veri setleriyle çalışılması bu konuda bilgi verici olabilir.

Çalışmamızda bahsedilen sınırlamalar ile birtakım üstünlükler de bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi 11 farklı transfer öğrenim mimarisi, 4 farklı optimizasyon algoritması ve 2 farklı aktivasyon fonksiyonunu kullanarak 88 farklı YZ modeli oluşturmamızdır. Tüm modelleri veri setine uygulayarak tek çalışma ile bulduğumuz başarı oranları yeni çalışmalar için kullanılacak model ve parametre seçiminde yol gösterici olabilir. İkinci bir üstünlük; yalnızca tek merkezde bir araştırma olmasına rağmen merkezimizin yüksek kapasiteli bir üniversite hastanesi olması ve bulunduğu coğrafyada bölgenin en büyük sağlık merkezi olması nedeniyle çevre illere de hizmet vermesidir. Bu sayede tek merkezli bir çalışma için çok sayıda hasta verisi sağlanabilmiştir. Üçüncü bir üstünlük; veri setini oluşturduğumuz görüntülerde lezyonla birlikte çevre yapıları da görüntü alanına dahil etmemizdir. Böylece YZ modellerinin lezyon sınıflaması konusundaki başarısı ile eş zamanlı olarak lezyonu çevre yapılardan ayırt edebilirliğini de test etmiş olduk.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

MS hastalığı nörolojik bozuklukların yanında ciddi derecede fiziksel veya bilişsel engellere neden olabilen kronik inflamatuvar bir hastalık olup tanı ve takibinde sık sık ihtiyaç duyulan MRG çekimlerinde kontrast madde olarak kullanılan gadolinyum birçok dezavantajı nedeniyle endişe oluşturmaktadır.

Bu çalışmada, gadolinyum bazlı kontrast ajan uygulanmadan elde edilen MR görüntülerinde kontrastlanan aktif plakları tahmin etmek için YZ modellerinin makine öğrenmesi özelliğini kullanmanın başarı oranlarını araştırdık. MS hastalarında tek merkezli ve retrospektif olarak oluşturduğumuz FLAIR sekansı MRG incelemelerine ait veri setimiz ile YZ modellerini aktif ve inaktif plak ayrımı yapabilmesi yönünde eğittik. Oluşturduğumuz YZ modellerinde en başarılı sonucu veren modelimiz bu ayrımı %74,4 doğruluk ile sınıflandırdı. Sonuç olarak; YZ makine öğrenimi özelliği konvansiyonel MRG sekansı olan kontrastsız FLAIR sekansı ile kontrastlanan aktif plakları orta-yüksek doğruluk oranında tahmin edebilmiştir. Bu sonuç; klinik uygulamalarda kullanım açısından yeterli olmamakla birlikte kontrast madde kullanımından kaçınan bir görüntüleme protokolü için umut vericidir. Araştırmamız bu alanda yapılacak yeni araştırmalar için yol gösterici olacaktır.

Aktif MS plaklarının tespitinde kontrast maddenin kullanılmadığı protokollerin geliştirilmesinden önce, multiparametrik konvansiyonel MRG sekanslarının birlikte kullanıldığı makine öğrenme algoritmalarının uygulanması sonrasında, YZ modelinin dış doğrulamasının, gelecekte yapılacak çok merkezli ve heterojen geniş hasta örneklemleri başka çalışmalarla desteklenmesi gerekli olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Tunalı G. Türkiye Klinikleri Nöroloji Multipl Skleroz Özel Sayısı. 2004.
2. Yamout B, Sahraian M, Bohlega S, Al-Jumah M, Goueider R, Dahdaleh M, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2019 revisions to the MENACTRIMS guidelines. Multiple sclerosis and related disorders. 2020;37:101459.
3. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. The Lancet. 2017;389(10076):1336-46.
4. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 2005;58(6):840-6.
5. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology. 2018;17(2):162-73.
6. Aliaga ES, Barkhof F. MRI mimics of multiple sclerosis. Handbook of clinical neurology. 2014;122:291-316.
7. Hao D, Ai T, Goerner F, Hu X, Runge VM, Tweedle M. MRI contrast agents: basic chemistry and safety. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2012;36(5):1060-71.
8. Evans CH. Biochemistry of the Lanthanides: Springer Science & Business Media; 2013.
9. Idée JM, Port M, Raynal I, Schaefer M, Le Greneur S, Corot C. Clinical and biological consequences of transmetallation induced by contrast agents for magnetic resonance imaging: a review. Fundamental & clinical pharmacology. 2006;20(6):563-76.
10. Grobner T. Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? Nephrology Dialysis Transplantation. 2006;21(4):1104-8.

11. Korolenko T, Dergunova M, Alekseenko T, Zhanaeva SY, Filyushina E, Filatova T. Intralysosomal accumulation of gadolinium and lysosomal damage during selective depression of liver macrophages in vivo. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;142:391-4.
12. Spencer AJ, Wilson SA, Batchelor J, Reid A, Pees J, Harpur E. Gadolinium chloride toxicity in the rat. *Toxicologic pathology*. 1997;25(3):245-55.
13. Gibby WA, Gibby KA, Gibby WA. Comparison of Gd DTPA-BMA (Omniscan) versus Gd HP-DO3A (ProHance) retention in human bone tissue by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy. *Investigative radiology*. 2004;39(3):138-42.
14. Layne KA, Dargan PI, Archer JR, Wood DM. Gadolinium deposition and the potential for toxicological sequelae—A literature review of issues surrounding gadolinium-based contrast agents. *British journal of clinical pharmacology*. 2018;84(11):2522-34.
15. Wedeking P, Kumar K, Tweedle M. Dissociation of gadolinium chelates in mice: relationship to chemical characteristics. *Magnetic resonance imaging*. 1992;10(4):641-8.
16. Swaminathan S. Gadolinium toxicity: iron and ferroportin as central targets. *Magnetic resonance imaging*. 2016;34(10):1373-6.
17. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, et al. Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2015;275(3):772-82.
18. Fraum TJ, Ludwig DR, Bashir MR, Fowler KJ. Gadolinium-based contrast agents: a comprehensive risk assessment. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2017;46(2):338-53.
19. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology*. 2014;270(3):834-41.

20. McDonald RJ, McDonald JS, Dai D, Schroeder D, Jentoft ME, Murray DL, et al. Comparison of gadolinium concentrations within multiple rat organs after intravenous administration of linear versus macrocyclic gadolinium chelates. *Radiology*. 2017;285(2):536-45.
21. Ryu J, Lee H, Suh J, Yang M, Kang W, Kim E. Differences between drug-induced and contrast media-induced adverse reactions based on spontaneously reported adverse drug reactions. *PloS one*. 2015;10(11):e0142418.
22. (FDA) AGvID. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that gadolinium-based contrast agents (GBCAs) are retained in the body; requires new class warnings 2018 [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-gadolinium-based-contrast-agents-gbcas-are-retained-body>].
23. Coles A. Alastair Compston, Alasdair Coles. *Lancet*. 2008;372:1502-17.
24. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *Journal of autoimmunity*. 2014;48:134-42.
25. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell Journal (Yakhteh)*. 2017;19(1):1.
26. de Andrés C, Aristimuño C, de Las Heras V, Martínez-Ginés ML, Bartolomé M, Arroyo R, et al. Interferon beta-1a therapy enhances CD4+ regulatory T-cell function: An ex vivo and in vitro longitudinal study in relapsing– remitting multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*. 2007;182(1-2):204-11.
27. Haas J, Korporal M, Balint B, Fritzsche B, Schwarz A, Wildemann B. Glatiramer acetate improves regulatory T-cell function by expansion of naive CD4+ CD25+ FOXP3+ CD31+ T-cells in patients with multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*. 2009;216(1-2):113-7.
28. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013;19(10):1261-7.

29. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(14):1816-21.
30. Orton S-M, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, Ebers GC. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *The Lancet Neurology*. 2006;5(11):932-6.
31. Amezcua L, McCauley JL. Race and ethnicity on MS presentation and disease course. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(5):561-7.
32. Van der Knaap MS, Valk J. *Magnetic resonance of myelination and myelin disorders*: Springer Science & Business Media; 2005.
33. Münz C, Lünemann JD, Getts MT, Miller SD. Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? *Nature Reviews Immunology*. 2009;9(4):246-58.
34. Dantzer R, O'connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews neuroscience*. 2008;9(1):46-56.
35. Hedström AK, Åkerstedt T, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Shift work at young age is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2011;70(5):733-41.
36. Wattjes MP, Rovira À, Miller D, Yousry TA, Sormani MP, De Stefano N, et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nature Reviews Neurology*. 2015;11(10):597-607.
37. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain and behavior*. 2015;5(9):e00362.
38. Fox EJ. Immunopathology of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;63(12 suppl 6):S3-S7.
39. Prineas J, Kwon E, Cho E-S, Sharer L. Continual breakdown and regeneration of myelin in progressive multiple sclerosis plaques. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1984;436:11-32.

40. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2000;47(6):707-17.
41. Criste G, Trapp B, Dutta R. Axonal loss in multiple sclerosis: causes and mechanisms. *Handbook of clinical neurology*. 2014;122:101-13.
42. McNicholas N, Hutchinson M, McGuigan C, Chataway J. 2017 McDonald diagnostic criteria: a review of the evidence. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2018;24:48-54.
43. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1965;122(1):552-68.
44. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1983;13(3):227-31.
45. Jacobs L, Simon H. Neuroimaging of multiple sclerosis and related disorders./Greenberg JO ed.: *Neuroimaging: a companion to Adams and Victor's principles of neurology*. Ny: Mac Graw-Hill. 1995:479-502.
46. Paty D, Oger J, Kastrukoff L, Hashimoto S, Hooge J, Eisen A, et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology*. 1988;38(2):180-.
47. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Freidl W, Flooh E, Payer F, Lechner H. Assessment of MRI criteria for a diagnosis of MS. *Neurology*. 1993;43(5):905-.
48. Efendi H, Kuşcu D. *Multipl skleroz tanı ve tedavi rehberi*. Galenos Yayınevi, İstanbul. 2018.
49. Popescu BFG, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2012;7:185-217.
50. Pirko I, Lucchinetti CF, Sriram S, Bakshi R. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;68(9):634-42.

51. Tan IL, Van Schijndel RA, Pouwels PJ, Van Walderveen MA, Reichenbach JR, Manoliu RA, Barkhof F. MR venography of multiple sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*. 2000;21(6):1039-42.
52. Bastianello S. Conventional magnetic resonance sequences in multiple sclerosis. *The Italian Journal of Neurological Sciences*. 1999;20:S229-S31.
53. Costagli M, Lapucci C, Zacà D, Bruschi N, Schiavi S, Castellan L, et al. Improved detection of multiple sclerosis lesions with T2-prepared double inversion recovery at 3T. *Journal of Neuroimaging*. 2022;32(5):902-9.
54. Geurts JJ, Pouwels PJ, Uitdehaag BM, Polman CH, Barkhof F, Castelijns JA. Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging. *Radiology*. 2005;236(1):254-60.
55. Arnold D, De Stefano N, Narayanan S, Matthews P. Proton MR spectroscopy in multiple sclerosis. *Neuroimaging clinics of North America*. 2000;10(4):789-98, ix.
56. Truyen L, Van Waesberghe J, Van Walderveen M, Van Oosten B, Polman C, Hommes O, et al. Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 1996;47(6):1469-76.
57. Filippi M, Dousset V, McGowan JC, Stefano N. MR imaging in white matter diseases of the brain and spinal cord: Springer; 2005.
58. Keiper MD, Grossman RI, Hirsch JA, Bolinger L, Ott IL, Mannon LJ, et al. MR identification of white matter abnormalities in multiple sclerosis: a comparison between 1.5 T and 4 T. *American journal of neuroradiology*. 1998;19(8):1489-93.
59. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis—a review. *European journal of neurology*. 2019;26(1):27-40.
60. Freiha J, Riachi N, Chalah MA, Zoghaib R, Ayache SS, Ahdab R. Paroxysmal symptoms in multiple sclerosis—A review of the literature. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(10):3100.
61. Ömerhoca S, Akkaş SY, İçen NK. Multiple sclerosis: diagnosis and differential diagnosis. *Archives of Neuropsychiatry*. 2018;55(Suppl 1):S1.

62. Pearson TS, Rowland LP, Merritt HH. Merritt's neurology handbook: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
63. Senda J, Watanabe H, Tsuboi T, Hara K, Watanabe H, Nakamura R, et al. MRI mean diffusivity detects widespread brain degeneration in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2012;319(1-2):105-10.
64. Rubinger L, Gazendam A, Ekhtiari S, Bhandari M. Machine learning and artificial intelligence in research and healthcare. *Injury*. 2023;54:S69-S73.
65. Sukegawa S, Yoshii K, Hara T, Yamashita K, Nakano K, Yamamoto N, et al. Deep neural networks for dental implant system classification. *Biomolecules*. 2020;10(7):984.
66. West E, Mutasa S, Zhu Z, Ha R. Global trend in artificial intelligence-based publications in radiology from 2000 to 2018. *American Journal of Roentgenology*. 2019;213(6):1204-6.
67. Tariq A, Purkayastha S, Padmanaban GP, Krupinski E, Trivedi H, Banerjee I, Gichoya JW. Current clinical applications of artificial intelligence in radiology and their best supporting evidence. *Journal of the American College of Radiology*. 2020;17(11):1371-81.
68. Fan C, Chen M, Wang X, Wang J, Huang B. A review on data preprocessing techniques toward efficient and reliable knowledge discovery from building operational data. *Frontiers in energy research*. 2021;9:652801.
69. Karki R, Lee S, Mall R, Pandian N, Wang Y, Sharma BR, et al. ZBP1-dependent inflammatory cell death, PANoptosis, and cytokine storm disrupt IFN therapeutic efficacy during coronavirus infection. *Science immunology*. 2022;7(74):eabo6294.
70. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *nature*. 2015;521(7553):436-44.
71. Janiesch C, Zschech P, Heinrich K. Machine learning and deep learning. *Electronic Markets*. 2021;31(3):685-95.
72. Ravi D, Wong C, Deligianni F, Berthelot M, Andreu-Perez J, Lo B, Yang G-Z. Deep learning for health informatics. *IEEE journal of biomedical and health informatics*. 2016;21(1):4-21.

73. Zhang C, Lu Y. Study on artificial intelligence: The state of the art and future prospects. *Journal of Industrial Information Integration*. 2021;23:100224.
74. Liang M, Hu X, editors. Recurrent convolutional neural network for object recognition. *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*; 2015.
75. Doğan Y. Improvement of recurrent deep neural networks algorithm by feature selection methods and its usage of automatic identification system data evaluated as time series. *Journal of the Faculty of Engineering and Architecture of Gazi University*. 2020;35(4).
76. Staudemeyer RC, Morris ER. Understanding LSTM--a tutorial into long short-term memory recurrent neural networks. *arXiv preprint arXiv:190909586*. 2019.
77. Patel S, Canoza P, Salahuddin S. Logically synthesized and hardware-accelerated restricted Boltzmann machines for combinatorial optimization and integer factorization. *Nature Electronics*. 2022;5(2):92-101.
78. Sohn I. Deep belief network based intrusion detection techniques: A survey. *Expert Systems with Applications*. 2021;167:114170.
79. Wu Y, Lan L, Long H, Kong G, Duan X, Xu C. Image super-resolution reconstruction based on a generative adversarial network. *IEEE Access*. 2020;8:215133-44.
80. Tan C, Sun F, Kong T, Zhang W, Yang C, Liu C, editors. A survey on deep transfer learning. *Artificial Neural Networks and Machine Learning–ICANN 2018: 27th International Conference on Artificial Neural Networks, Rhodes, Greece, October 4-7, 2018, Proceedings, Part III 27*; 2018: Springer.
81. Torrey L, Shavlik J. Transfer learning. *Handbook of research on machine learning applications and trends: algorithms, methods, and techniques*: IGI global; 2010. p. 242-64.
82. Nga CH, Nguyen K-T, Tran NC, Wang J-C, editors. Transfer learning for gender and age prediction. *2020 IEEE International Conference on Consumer Electronics-Taiwan (ICCE-Taiwan)*; 2020: IEEE.
83. Marcelino P. Transfer learning from pre-trained models. *Towards data science*. 2018;10(330):23.

84. Chollet F, editor Xception: Deep learning with depthwise separable convolutions. Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition; 2017.
85. Mansour M, Cumak EN, Kutlu M, Mahmud S. Deep learning based suture training system. Surgery Open Science. 2023;15:1-11.
86. Bagaskara A, Suryanegara M, editors. Evaluation of VGG-16 and VGG-19 deep learning architecture for classifying dementia people. 2021 4th International Conference of Computer and Informatics Engineering (IC2IE); 2021: IEEE.
87. Kusumawati D, Ilham AA, Achmad A, Nurtanio I, editors. Vgg-16 And Vgg-19 Architecture Models In Lie Detection Using Image Processing. 2022 6th International Conference on Information Technology, Information Systems and Electrical Engineering (ICITISEE); 2022: IEEE.
88. He F, Liu T, Tao D. Why resnet works? residuals generalize. IEEE transactions on neural networks and learning systems. 2020;31(12):5349-62.
89. Khan RU, Zhang X, Kumar R. Analysis of ResNet and GoogleNet models for malware detection. Journal of Computer Virology and Hacking Techniques. 2019;15:29-37.
90. Zhang C, Benz P, Argaw DM, Lee S, Kim J, Rameau F, et al., editors. Resnet or densenet? introducing dense shortcuts to resnet. Proceedings of the IEEE/CVF winter conference on applications of computer vision; 2021.
91. Jethwa N, Gabajiwala H, Mishra A, Joshi P, Natu P, editors. Comparative analysis between InceptionResNetV2 and InceptionV3 for attention based image captioning. 2021 2nd global conference for advancement in technology (GCAT); 2021: IEEE.
92. Kim M, Kwon Y, Kim J, Kim Y. Image classification of parcel boxes under the underground logistics system using CNN MobileNet. Applied Sciences. 2022;12(7):3337.
93. Hasan N, Bao Y, Shawon A, Huang Y. DenseNet convolutional neural networks application for predicting COVID-19 using CT image. SN computer science. 2021;2(5):389.
94. Buda M, Maki A, Mazurowski MA. A systematic study of the class imbalance problem in convolutional neural networks. Neural networks. 2018;106:249-59.

95. Bonacchi R, Filippi M, Rocca MA. Role of artificial intelligence in MS clinical practice. *NeuroImage: Clinical*. 2022;35:103065.
96. Schlaeger S, Shit S, Eichinger P, Hamann M, Opfer R, Krüger J, et al. AI-based detection of contrast-enhancing MRI lesions in patients with multiple sclerosis. *Insights into imaging*. 2023;14(1):123.
97. Gong E, Pauly JM, Wintermark M, Zaharchuk G. Deep learning enables reduced gadolinium dose for contrast-enhanced brain MRI. *Journal of magnetic resonance imaging*. 2018;48(2):330-40.
98. Mingo AF, Serra SC, Macula A, Bella D, La Cava F, Ali M, et al. Amplifying the effects of contrast agents on magnetic resonance images using a deep learning method trained on synthetic data. *Investigative Radiology*. 2023;58(12):853-64.
99. Narayana PA, Coronado I, Sujit SJ, Wolinsky JS, Lublin FD, Gabr RE. Deep learning for predicting enhancing lesions in multiple sclerosis from noncontrast MRI. *Radiology*. 2020;294(2):398-404.

EKLER

EK-1. Etik kurul onayı

