

Nörodejeneratif Hastalıklarda Biyofiziksel Yaklaşımlar, Genetik Faktörler ve Yapay Zeka Uygulamaları

Editör
Nevra ALKANLI

BİDGE Yayınları

Nörodejeneratif Hastalıklarda Biyofiziksel Yaklaşımlar, Genetik Faktörler ve Yapay Zeka Uygulamaları

Editör: Doç. Dr. Nevra ALKANLI

ISBN: 978-625-372-611-9

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.12.2024

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya / Ankara



İçindekiler

Parkinson Hastalığının Biyofiziği ve Parkinson Hastalığı Gelişiminde İnterlökin-18 Gen Varyasyonlarının Rolü.....	4
Nevra ALKANLI.....	4
Arzu AY	4
Multipl Skleroz Hastalığında Manyetik Rezonans Görüntüleme Sinyal Frekans Kontrastının Biyofiziksel Mekanizmaları ve Yapay Zeka Uygulamaları.....	23
Süleyman Serdar ALKANLI	23
Epileptik Nöbetlerin Biyofiziksel Modelleri ve Epileptik Nöbetlerin Yapay Zeka Yöntemleri ile Tespit Edilmesi.....	43
Nevra ALKANLI.....	43
Arzu AY	43

BÖLÜM I

Parkinson Hastalığının Biyofiziği ve Parkinson Hastalığı Gelişiminde İnterlökin-18 Gen Varyasyonlarının Rolü

Nevra ALKANLI¹
Arzu AY²

1. Giriş

Nörodejeneratif hastalıklar beyin fonksiyonlarında yavaş ve geri dönüşü olmayan bozukluklar ile karakterizedir (Alkanli & Ay, 2019). Parkinson hastalığı motor sistemi etkileyen merkezi sinir sisteminin nörodejeneratif bozukluğudur (Hu, Chen & Zhao, 2017). Parkinson hastalığı beyinde substantia nigra bölgesinde ilerleyici dopaminerjik nöron kaybı ile karakterize bir bozukluktur ve ortaya çıkan nöron kaybının kesin olarak neden kaynaklandığı tam olarak

¹ Doç. Dr., Haliç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul/Türkiye, Orcid: 0000-0002-3745-8838, nevraalkanli@halic.edu.tr

² Doç. Dr., Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyofizik Anabilim Dalı, Edirne/Türkiye, Orcid: 0000-0002-8412-091X, arzuay@trakya.edu.tr

bilinmemektedir (Chu, Zhou & Luo, 2012). Parkinson hastalığının prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Parkinson hastalığında dopaminerjik nöronların progresif nörodejenerasyonu sonucunda tremor, bradikinezi, kas sertliği, postüral dengesizlik gibi motor semptomlar ortaya çıkmaktadır. Dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ile ilişkili nörotransmitter dopamin eksikliğinden kaynaklanan hareket bozukluğu meydana gelmektedir (Alkanli & Ay, 2019). Parkinson hastalığının erken dönemlerinde tremor, rijidite, hareket yavaşlığı, yürüme zorlukları gibi hareket ile ilişkili semptomlar görülmekle birlikte, ilerleyen dönemlerinde bunama, düşünme ve davranış sorunları, depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar ortaya çıkabilmektedir (Hu, Chen & Zhao, 2017). Parkinson hastalığında nöronal ölümün altında yatan mekanizma tam olarak açıklanamamıştır ancak hastalığın genetik faktörler ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin sonucunda ortaya çıkan nörodejeneratif bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (Alkanli & Ay, 2019; Hu, Chen & Zhao, 2017; Liu & ark., 2016). Parkinson hastalığında genetik faktörler ile ilişkili moleküler temelin, özellikle α -sinüklein agregasyonunu ve konformasyonunu etkileyebilen çeşitli faktörler ile anlamlı derecede ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Uversky & Eliezer, 2009).

Parkinson hastalığının patogenezinde sitokin genlerindeki genetik varyasyonların önemli rol oynayan genetik faktörler olabileceği bildirilmiştir (Alkanli & Ay, 2019; Hu, Chen & Zhao, 2017; Liu & ark., 2016). Ayrıca inflamatuvar süreç Parkinson hastalığının altında yatan önemli patolojik bir faktör olarak kabul edilmektedir (Hu, Chen & Zhao, 2017). Beyinde ortaya çıkan kronik inflamasyonun nöronal hasar ve ölümden önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (Chu, Zhou & Luo, 2012). İnflamatuvar süreç sonucunda Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda aktif mikrogliya, proinflamatuvar faktör üretimi gerçekleşmekte ve böylece adaptif immün yanıtın harekete geçmesiyle nöronal hasar ve hücre ölümü ortaya çıkabilmektedir (Hu, Chen & Zhao, 2017; Ulhaq & Garcia, 2020). Parkinson hastalığı gelişen hastaların striatumlarında ve hastalık modeli geliştirilmiş hayvanların

beyinlerinde artmış inflamatuvar mediyatör düzeyleri belirlenmiştir (Chu, Zhou & Luo, 2012). Ayrıca artan sitokin düzeylerinden dolayı Parkinson hastalığının mikrogial aktivasyon yoluyla tetiklenebileceği düşünülmektedir (Hu, Chen & Zhao, 2017). Nöroinflamatuvar süreçler sonucunda sitokinler gibi inflamatuvar mediyatörler üretilmekte ve nöronal dejenerasyon gerçekleşmektedir. Orta beyinde dopaminerjik nöronlar tarafından bazı sitokin reseptörleri eksprese edilmektedir. Bu sitokin reseptörleri için nötralize edici antikör kullanımı yoluyla Parkinson hastalığında nöroproteksiyon etkisi yaratılabileceği in vitro bir çalışma ile gösterilmiştir (Chu, Zhou & Luo, 2012).

İnflamasyon gelişimindeki değişkenlik proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinleri kodlayan genlerde ortaya çıkan genetik varyasyonlardan kaynaklanabilen sitokin üretiminin etkilenmesi ile ilişkilidir. İnterlökin-18 (IL-18) gibi inflamatuvar molekülleri kodlayan genlerde tanımlanan tek nükleotid gen varyasyonları sonucunda biyolojik aktiviteler ve dolayısıyla Parkinson hastalığının gelişme riski etkilenebilmektedir (Hu, Chen & Zhao, 2017).

IL-18 ilk olarak Th1 hücrelerinde bir kofaktör olarak izole edilmiştir ve gama interferon üretimini uyaran bir sitokindir. Daha önce gerçekleştirilmiş çalışmalarda IL-18'in hücresele ve hümorele immünitenin regülasyonunda önemli bir mediyatör olduğu gösterilmiştir. IL-18 doğuştan gelen ve adaptif immün yanıtlar arasında önemli bir immünoregülatör olarak çeşitli hücre tipleri tarafından inaktif formda üretilmektedir. Daha sonra inflamatuvar ve enfeksiyöz uyaranlara yanıt olarak aktif formda salgılanmaktadır. IL-18 enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, çeşitli kanser türleri ve metabolik sendrom ile ilgili hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. IL-18'in reseptör alt birimleri nöronlarda eksprese edilmektedir. Rekombinant IL-18'in varlığı, IL-18'in merkezi olarak aktif olduğunu göstermektedir (Alboni & ark., 2010).

IL-18 sisteminin merkezi sinir sisteminde inflamasyon süreçlerindeki etkilerinin ve nöronal işlev ya da fonksiyonların

etkilenmesindeki rolünün belirlenmesi, Parkinson hastalığı gibi merkezi sinir sistemi hastalıkları için tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu kitap bölümünün amacı, Parkinson hastalığının patogenezi ve biyofiziği hakkında genel bilgi verilmesinin yanısıra, IL-18 gen varyasyonları ve Parkinson hastalığı gelişimi arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

2. IL-18 Sistemi

IL-18 inaktif 24 kilodaltonluk prekürsör bir protein olarak sentezlendikten sonra kaspaz-1 tarafından 18 kilodaltonluk salgılanabilir aktif forma işlenmektedir. Pro IL-18'in aktif formuna işlenmesi çeşitli ekstrasellüler enzimler aracılığıyla gerçekleşmektedir. IL-18 reseptörü IL-18Ra ve IL-18Rb olmak üzere iki alt birimden oluşmaktadır. IL-18'in sinyal transdüksiyonu ile IL-18Ra'ya doğrudan bağlanabildiği düşünülmektedir. IL-18Ra ve IL-18Rb izoformları merkezi sinir sisteminde tanımlanmıştır. İmmünglobülin domaininden birini içeren kesik bir IL-18Rb formunun insan ve sıçan dokularında tanımlandığı da gösterilmiştir. Bu formun IL-18'in IL-18Ra'ya bağlanmasını stabilize edebileceği ve sinyalizasyonu engelleyerek negatif bir regülatör olarak etki gösterebileceği bildirilmiştir. IL-18 bağlayıcı protein olarak bilinen IL-18BP negatif düzenleyici olarak etki gösteren diğer bir proteindir. IL-18BPa, IL-18BPb, IL-18BPc ve IL-18BPD olmak üzere dört insan izoformu tanımlanmıştır. Ayrıca IL-18BPc ve IL-18BPD olmak üzere iki mürin izoformu da bulunmaktadır. IL-18BP pro IL-18'e bağlanmamasına rağmen, olgun IL-18'e yüksek afinite ile bağlanmaktadır (Alboni & ark., 2010).

3. IL-18 Sinyalizasyonu

IL-18 fonksiyonu adaptör miyeloid farklılaşma faktörü olarak bilinen MyD88 aracılığıyla gerçekleşmektedir ve böylece IL-1R ile ilişkili kinaz / tümör nekroz faktör reseptörü ile bağlantılı faktör 6 yolağının aktive olması, gen transkripsiyonunun modülasyonuna yol açmaktadır (Alboni & ark., 2010). IL-18

sinyalizasyonu çeşitli transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu aracılığıyla gerçekleşmektedir (Chandrasekar & ark., 2008). IL-18 sinyalizasyonunda mitojenle aktive edilmiş protein kinazlar olarak bilinen MAPK ve fosfotidil-inositol-3 kinaz önemli rol oynamaktadır (Alboni & ark., 2010). IL-18 aktivasyonu astrositlerde hipertrofinin indüklenmesi ile ilişkilendirilmiştir (Miyoshi & ark., 2008).

4. Merkezi Sinir Sisteminde IL-18 Sisteminin Rolü

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiş analizlerde, hipokampus, hipotalamus gibi beyin çeşitli bölgelerinde IL-18 transkripti gösterilmiştir. Çeşitli in vivo çalışmalarda hipofiz bezinde, çeşitli nöronlarda, Purkinje hücrelerinde ve astrositlerde IL-18 proteinin varlığı gösterilmiştir. Ayrıca in vitro bir çalışmada da mikrogliya ve astrositlerde IL-18 üretiminin gerçekleştiği belirlenmiştir. IL-18 sistemini oluşturan IL-18Ra ve IL-18Rb mRNA ekspresyonu beyin çeşitli bölgelerinde tespit edilmiştir. İn vivo analizlerde IL-18Ra mRNA ile IL-18 proteininin beyindeki nöronlarda eksprese edildiği belirlenmiştir. IL-18R alt birimleri olarak bilinen IL-18Ra ve IL-18Rb hipotalamus, hipokampus gibi beyin bölümlerinde en yüksek düzeyde dağılım göstermektedir. Ayrıca indüklenebilen IL-18 proteini ve IL-18R alt birimlerinin merkezi sinir sistemi düzeyleri düzenlenebilmektedir (Alboni & ark., 2010).

5. Otoimmün ve Nörodejeneratif Hastalıklarda IL-18'in Rolü

IL-18 otoimmün ve nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde, gelişiminde ve progresyonunda önemli rol oynayan bir sitokindir. Multipl Skleroz geliştirilmiş otoimmün ensefalomiyelitli hayvan modeli ile gerçekleştirilmiş bir çalışmada sıçanların beyin ve omuriliklerinde anlamlı derecede yüksek IL-18 mRNA düzeyleri tespit edilmiştir (Alboni & ark., 2010). Ayrıca IL-18'in otoimmün ensefalomiyelit şiddetini arttırdığını gösteren bir çalışma da bulunmaktadır (Shi & ark., 2000). Merkezi sinir

sisteminde anti IL-18 antikorları ve aşırı IL-18BP ekspresyonu ile otoimmün ensefalomiyelitin indüksiyonunun engellenmesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Alboni & ark., 2010). Multipl skleroz hastaları ile gerçekleştirilmiş bir çalışmada, bu hastaların demiyelinizan beyin lezyonlarında IL-18 pozitif hücreleri ve anlamlı derecede artmış serum, beyin omurilik sıvısı IL-18 düzeyleri belirlenmiştir (Balashov & ark., 1999).

Nörodejeneratif hastalıklardan biri olan Alzheimer hastalığı nöritik plaklar, nörofibriler yumaklar ve nöron kayıpları ile karakterizedir (Caselli & ark., 2006). İnflamatuvar süreçler Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif süreçlerde nörodejenerasyon ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle IL-1 doğrudan nöron kaybına aracılık ederek mikrogliya aktivasyonunun sürdürülmesi ile hücre hasara yol açabilmektedir (Amor & ark., 2010). IL-18 ile ilişkili olarak mikrogliya kaynaklı inflamatuvar sitokinlerin sinir hücresi dejenerasyonunu başlatabildiği ve Alzheimer hastalığında plak üretiminin artışına neden olabildiği bildirilmiştir (Alboni & ark., 2010). Alzheimer hastalarının frontal loblarında IL-18 transkript ve IL-18 protein düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir. Tromboembolik inme geçiren fareler ile gerçekleştirilmiş bir çalışmada da, bu farelerin beyinlerinde IL-18 aktivasyonu ve artmış IL-18 düzeyleri tespit edilmiştir (Qiu & ark., 2007). Alzheimer hastalığı gelişiminde etkili olan bir yolda IL-18'in hücre döngüsü ile ilişkili mekanizmalarda önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Alzheimer hastalığına benzer şekilde hafif bilişsel bozuklukları olan hastalarda ve vasküler demans hastalarında da plazma IL-18 düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Alzheimer hastalarında IL-18 periferik üretimi ve bilişsel gerileme arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren bir çalışma da bulunmaktadır (Alboni & ark., 2010).

IL-18 geni ile ilişkili inflamasyon yolları Alzheimer ve demans hastalıklarına yol açabilen patojenik süreçler ile ilişkilendirilmiştir (Alboni & ark., 2010). Çin-Han popülasyonu ile

gerçekleştirilmiş bir genetik çalışmada, IL-18 geninde tanımlanan IL-18 (-607C/A) ve IL-18 (-137G/C) gen varyasyonlarının geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı gelişimi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Yu & ark., 2009). İtalyan popülasyonu ile gerçekleştirilmiş başka bir çalışmada da, IL-18 (-607C/A) ve IL-18 (-137G/C) gen varyasyonlarının Alzheimer gelişiminde genetik risk faktörleri olabileceği bildirilmiştir. Beyinde artmış IL-18 üretimi motor ve bilişsel işlev bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. Alzheimer hastalığı gibi diğer nörodejeneratif bir hastalık olarak bilinen Parkinson hastalığı da kronik inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir. Parkinson hastalığında IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinleri üreten aktif mikroglianin dejenere dopaminerjik nöronları çevreleyerek bu nöronların kaybına yol açabildiği düşünülmektedir (Alboni & ark., 2010).

6. Parkinson Hastalığının Biyofiziği

Parkinson hastalığı yavaş ilerleyen bir hareket bozukluğu olarak bilinmektedir ve beynin orta kısmında yer alan substantia nigradaki dopaminerjik nöronların kaybindan kaynaklanmaktadır. Parkinson hastalığının belirtileri arasında tremor, bradikinezi / akinezi, postüral instabilite ve rijidite yer almaktadır. Nöronal ölümün ayrıntılı mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır ve sinir hücrelerinin hızlı bir şekilde kaybının tam olarak nedeni belirlenememiştir. Ancak bu hızlanmanın genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle belirlenebildiği düşünülmektedir (Uversky & Eliezer, 2009; Tanner, 2003; Farrer, 2006). Bu yüzden etiyojisi tam olarak bilinmeyen multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilen Parkinson hastalığında çevresel faktörler ve genetik faktörler birlikte rol oynamaktadır. Fonksiyonu tam olarak belirlenemeyen presinaptik bir protein olan α -sinüklein ailevi ve sporadik Parkinson hastalığı ile ilişkilendirilmektedir. Ailevi Parkinson hastalığı vakaları daha nadir olarak görülmektedir ve bu vakalarda α -sinüklein'deki çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır. Parkinson hastalığı ile ilişkili olan A30P, A53T, E46K nokta mutasyonlarının

doğal açılmamış halde bulunan insan α -sinüklein yapısını etkilemediği belirlenmiştir. A30P mutasyonunun wild tip α -sinükleinin N-terminal bölgesinde yer alan helezonik eğilimi anlamlı derecede azalttığı ve A53T mutasyonunun bu yapısal eğilim üzerinde daha düşük bir etki gösterdiği belirlenmiştir. E46K mutasyonu ise proteinin konformasyonunda hafif değişikliklere neden olabilmektedir. Bu mutasyonlar hızlandırılmış in-vitro α -sinüklein agregasyonu ve wild tip proteinin aşırı ekspresyonu ile ilişkilendirilmektedir. α -sinüklein Parkinson hastalığında önemli ayırıcı tanı özellikleri olarak bilinen Lewy cisimciklerinde ve nöritlerinde yer alan amiloid fibrillerinin temel bileşenleri olarak kabul edilmektedir. İki yakın homoloğu bulunan α -sinüklein beynin farklı bölgelerinde fazla miktarda bulunmaktadır. Çözeltide izole edilen α -sinüklein gerçekte düzensiz bir protein olmasına rağmen, bu protein lipid yüzeylerin varlığında oldukça sarmal yapı kazanmaktadır ve böylece normal fonksiyon düzenlenebilmektedir. Ayrıca çözeltide izole edildiğinde α -sinüklein çok daha büyük bir Stokes yarıçapına sahiptir. Buna karşın benzer molekül ağırlıklarına sahip küresel proteinlerden daha yavaş çökelmektedir. α -sinüklein yapısı pH, tuz, kimyasal denatürantlar ve kaynama gibi faktörlerden etkilenmemiştir ve protein konsantrasyonuna bağlı değildir. Nötr pH'da α -sinüklein katlanmamış polipeptit zincirinin tipik spektrumları olarak UV sirküler dikroizm ve Fourier-Transform İnfrarared Spektroskopiye sahiptir. α -sinüklein doğal olarak katlanmamış proteinler olarak kabul edilen en düzensiz üyelerin alt sınıfına aittir. Yük ve hidrofobisite parametreleri protein ortamındaki değişiklikler yolu ile modüle edilebilmektedir. Nötr pH'da α -sinüklein aşırı negatif yüke sahiptir ve düşük pH değerlerinde nötralize olmaktadır. Proteinin genel hidrofobisitesi sıcaklık artışı ile birlikte artmaktadır. Bu yüzden proteinin düşük pH ve yüksek sıcaklık koşullarında kısmen katlanabilmesi beklenmektedir. α -sinüklein farklı konformasyonel durumlara sahiptir. Membranla çevrili formu, kümeleşme ve fibrilleşme süreçlerinde önemli olan katlanmış form olmak üzere çeşitli formlarda bulunmaktadır. Bazı intrinsik ve ekstrinsik faktörlerin in-

vitro α -sinüklein agregasyonunun ve fibrilasyonunun değişimine neden olabileceği bilinmektedir. Çeşitli faktörler aracılığıyla indüklenebilen α -sinüklein konformasyonu ve fibrilasyon hızı arasında g  t  bir ilişki bildirilmiştir. Parkinson hastalığında moleküler temelin özellikle α -sinüklein agregasyonunu ve konformasyonunu etkileyebilen çeşitli faktörler ile anlamlı derecede ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Uversky & Eliezer, 2009).

α -sinüklein çeşitli proteinler ile etkileşime girmektedir ve bu etkileşimlerin proteinin agregasyonunda ve fibrilasyonunda önemli etkileri olabileceği düşünülmektedir. Fiziksel olarak α -sinüklein ile etkileşime girebilen çekirdek histonları, α -sinüklein fibrilasyonunun hızlanmasında rol oynamaktadır. α -sinüklein nükleer translokasyonu ve histon- α -sinüklein kompleksleri oluşumu sonucunda α -sinüklein ile ilişkili nöronal yanıt aktive edilebilmekte ya da sürdürülebilmektedir. α -sinüklein-histon kompleksleri DNA bağlanması için var olan serbest histon havuzunun azalmasına yol açarak düzenleyici bir görev üstlenmektedir (Uversky & Eliezer, 2009).

α -sinükleinin aynı zamanda lipidlerle ilişkisi de doğrulanmıştır. Sitozolda bulunan α -sinüklein nöronların presinaptik bölgesindeki membranlar ile de ilişkilendirilmiştir. α -sinükleinin membran ile çevrili halinin fibril oluşumunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. α -sin kleindeki N-terminal bölgesi değişen hidrofobisite ile ilişkilendirilmiştir. α -sinüklein-vezikül etkileşimi modülasyonunda veziküllerin boyutu, fosfolipit bileşimi ve α -sinüklein / fosfolipit oranı önemli rol oynamaktadır. Yüksek lipid konsantrasyonlarının α -sin kleinde α -heliks yapıyı indükleyerek fibrilasyonun engellenmesinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Düşük lipid konsantrasyonlarında ise asidik fosfolipitler tarafından α -sinükleinin kısmi katlanması ind klenmekte ve böylece fibrilasyon hızlanmaktadır (Uversky & Eliezer, 2009).

α -sinüklein içindeki α -heliks indüksiyonu ve fibril oluşumu inhibisyonu arasında anlamlı bir ilişki bildirilmiştir. α -sinüklein-membran etkileşimleri sonucunda protein ve membran etkilenmektedir. Protein  ift tabaka birleşimi membran bozulmasına yol açabilmektedir. α -sinüklein fibril oluşumu kinetiği protein birleşmesine ba lı membran bozulmasından önemli derecede etkilenabilmektedir. α -sin kleinlerin membran parçalama yetenekleri proteinin bağlanma afinitesi ve proteinin α -helisitesi ile ili kilendirilmi tir (Uversky & Eliezer, 2009).

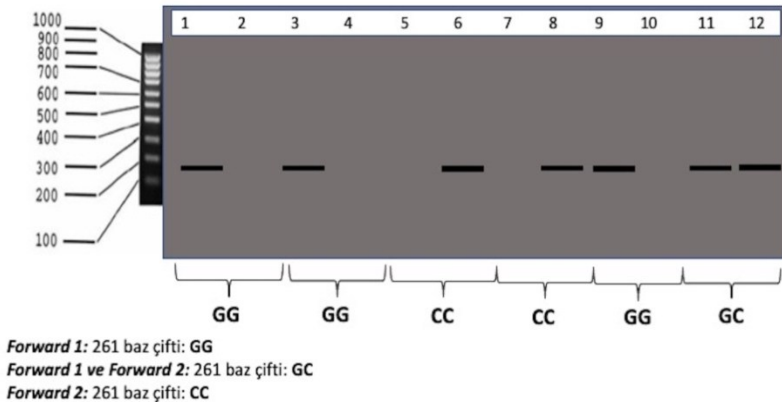
7. Parkinson Hastalığı ve IL-18 (-607C/A, -137G/C) Gen Varyasyonları

Parkinson hastalığı nörodejeneratif bir bozukluktur ve substantia nigra da dopaminerjik nöronların yavaş veya ilerleyen dejenerasyonu ile karakterizedir. İmmün yanıtlar ve inflamatuvar süreçler Parkinson hastalığı gelişiminde ve patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Parkinson hastalığında beyinde proinflamatuvar sitokin düzeylerinin anlamlı derecede de i ebildi i gösterilmiştir. IL-18 proinflamatuvar sitokini nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon süreçleri ile ili kilendirilmi tir. Proinflamatuvar sitokin genlerinin promotör bölgelerinde yer alan genetik varyasyonların Parkinson hastalığı gelişimine katkı sa layabilece i düşünülmektedir. İnfamatuvar sitokin gen varyasyonları ve Parkinson hastalığı gelişme riskinin artması arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Xu & ark., 2011).

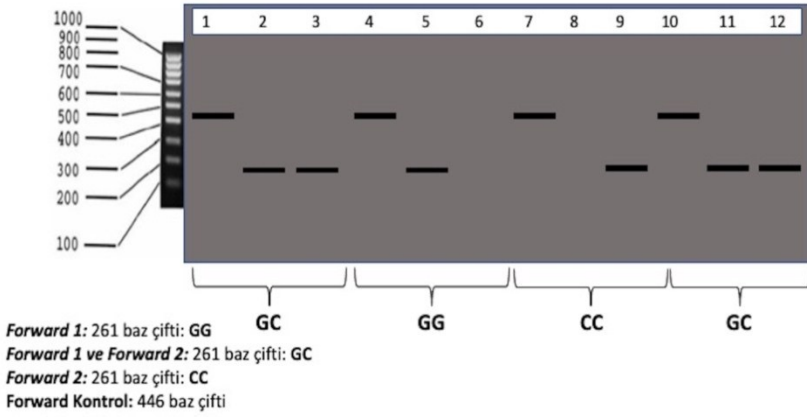
Nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonda önemli rol oynayan IL-18, pleiotropik proinflamatuvar bir sitokin olarak IL-1 süper ailesinin önemli bir üyesidir. Mikroglial aktivasyon ile ilişkili IL-18 dopaminerjik nörodejenerasyona neden olarak Parkinson hastalığı gelişimine katkı sağlayabilmektedir (Sugama & ark., 2004). IL-18'in IL-1 homolog reseptörüne ba lanması sonucunda intrinsik ve ekstrinsik pro-apoptotik sinyal yolakları aktive olmaktadır (Gillespie & Horwood, 1998). Aktif IL-18'in immün hücrelerde ve immün olmayan hücrelerde hücre ölümüne yol açabileceği bildirilmiştir (Xu

& ark., 2011). IL-18 monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi hücreler tarafından üretilmektedir ve inflamatuvar, otoimmün hastalıklarda proinflamatuvar sitokin olarak işlev göstermektedir. Sitokin gen ekspresyonunu indükleyen IL-18, immün yanıt regülasyonunda önemli rol oynamaktadır (Alkanli & ark., 2021).

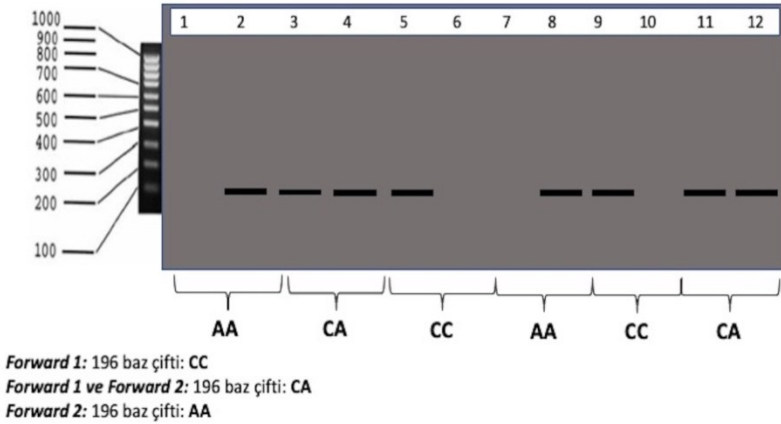
IL-18 geni kromozom 11q22.2-22.3 üzerinde lokalizedir ve genin promotör bölgesi çoklu transkripsiyon başlatma bölgelerini içermektedir. IL-18 geninin promotör bölgesinde IL-18 (-607C/A) ve IL-18 (-137G/C) olmak üzere iki yaygın genetik varyasyon tanımlanmıştır (Hunot & Hirsch, 2003). IL-18 (-607C/A) gen varyasyonu IL-18 geninin promotör bölgesinde -607.pozisyonda adenin / sitozin baz yer değiştirmesi ile karakterize iken, IL-18 (-137G/C) gen varyasyonu genin promotör bölgesinde -137.pozisyonda guanin / sitozin baz yer değiştirmesi ile karakterizedir. IL-18 (-607C/A) gen varyasyonunda CC, AA homozigot ve AC heterozigot genotipleri gözlenmektedir. IL-18 (-137G/C) gen varyasyonunda GG, CC homozigot ve CG heterozigot gen varyasyonları gözlenmektedir (Figür 1-4).



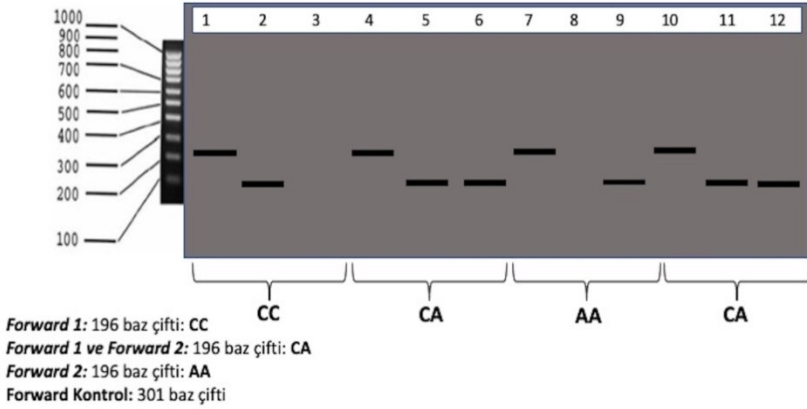
Şekil 1. IL-18 (-137G/C) gen varyasyonu genotip dağılımları



Şekil 2. *IL-18 (-137G/C) gen varyasyonu genotip dağılımları (446 baz çifti, forward kontrol primer)*



Şekil 3. *IL-18 (-607C/A) gen varyasyonu genotip dağılımları*



Şekil 4. *IL-18 (-607C/A) gen varyasyonu genotip dağılımları (301 baz çifti, forward kontrol primer)*

IL-18 gen varyasyonları sonucunda transkripsiyon faktörlerinin bağlanması etkilenebilmekte ve IL-18 mRNA ekspresyonu modüle edilebilmektedir (Alkanlı & ark., 2021). IL-18 gen varyasyonları ve romatoid artrit, diyabetes mellitus, obezite, ateroskleroz gibi kronik inflamatuvar hastalıkların gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olabileceği bildirilmiştir (Xu & ark., 2011). IL-18 (-607C/A) gen varyasyonunun homozigot AA genotipi düşük tip 1 diabetes mellitus riski ile ilişkilendirilmiştir (Krętowski & ark., 2002).

Parkinson hastalığının etiyolojisi tam anlaşılamamasına rağmen, immün aktivasyon ile ilişkili artmış inflamasyon Parkinson hastalığında patofizyolojik değişikliklere yol açabilmektedir (Hunot & Hirsch, 2003). İnflamatuvar sitokinlerin dopaminerjik nöronların sitokin reseptörlerini ve hücre toksisitesi ile ilişkili hücre apoptoz yolağını aktive edebileceği gösterilmiştir. Çin Han popülasyonu ile gerçekleştirilmiş bir çalışmada, IL-18 gen varyasyonları sporadik Parkinson hastalığı gelişimi için genetik risk faktörleri olarak saptanmıştır. Bu çalışmada Parkinson hastaları ve sağlıklı kontroller arasında IL-18 (-607C/A) gen varyasyonu genotip dağılımları

bakımından anlamlı bir farklılık belirlenmiştir. IL-18 (-607C/A) gen varyasyonunun CC homozigot genotipi ve C aleli, atmış Parkinson hastalığı riski ile ilişkilendirilmiştir (Xu & ark., 2011). Mısır popülasyonu ile gerçekleştirilmiş başka bir çalışmada, IL-18 promotör gen varyasyonları ve idiyopatik Parkinson hastalığı gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Ayrıca IL-18 (-607C/A) gen varyasyonunun AA ve CC homozigot genotipleri erken başlangıçlı Parkinson hastalığı gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Fahmy & ark., 2019). Parkinson hastalığı gelişimi ve IL-18 (-607C/A), IL-18 (-137G/C) gen varyasyonları arasındaki ilişkinin doğrulanabilmesi için geniş popülasyonlar ve farklı kriterlere göre seçilmiş hasta ve kontrol grupları ile gerçekleştirilebilecek daha kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

8. Sonuç

Parkinson hastalığında moleküler temel özellikle α -sinüklein agregasyonunu ve konformasyonunu etkileyebilen çeşitli faktörler ile anlamlı derecede ilişkilidir. IL-18 önemli bir moleküler biyobelirteç olarak, mikrogial hücreler tarafından üretilebilmekte ve otoimmün, nörodejeneratif hastalıkların gelişimine katkıda bulunmaktadır. IL-18 gibi aktive edilmiş mikrogliadan türetilen sitokinlerin nöronal farklılaşmayı inhibe edebileceği ve böylece merkezi sinir sisteminde nöronal hücre ölümünü indükleyebileceği bildirilmiştir. IL-18, diğer sitokinlerden farklı olarak merkezi bir role sahip proinflamatuvar sitokin olarak bilinmektedir ve sitokin düzeylerindeki artışlar ile ilişkili olan bu genin tüm merkezi sinir sistemi hastalıklarında nöronal fonksiyonlar üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu yüzden IL-18 geninin ve bu gende ortaya çıkan IL-18 (-607C/A, -137G/C) gen varyasyonlarının merkezi sinir sistemi hastalıklarındaki etkilerinin araştırılması, hastalıkların patogenezelelerinin daha iyi anlaşılabilmesi ve hastalıklar için tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi açısından oldukça önemlidir. Ayrıca IL-18 protein üretimi veya aktivitesindeki azalmanın kronik inflamasyon ile ilişkili Parkinson hastalığı tedavisinde önemli bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. IL-18 gen varyasyonlarının Parkinson hastalığı gelişimindeki rollerinin

belirlenmesini amaçlayan çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiş ve bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarındaki farklılıkların hasta ve kontrol gruplarını oluşturan kişiler için farklı seçim kriterlerinden, farklı yaşam tarzlarından, genetik farklılıklardan, örneklem büyüklüğünden, inflamatuvar yolaklardan, çalışmaların farklı ırk ve popülasyonlar ile gerçekleştirilmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. IL-18 (-607C/A, -137G/C) gen varyasyonları ve Parkinson hastalığı gelişimi arasındaki ilişkinin doğrulanabilmesi için farklı ırk ve popülasyonlar ile gerçekleştirilecek daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Böylece nöroinflamasyon genetiğinin daha detaylı anlaşılabilmesi ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların progresyonunun durdurulabilmesi ya da yavaşlatılabilmesi için tedaviye yönelik etkili nöroprotektif mekanizmaların belirlenebilmesi mümkün olabilecektir.

Kaynaklar

Alboni, S., Cervia, D., Sugama, S., & Conti, B. (2010). Interleukin 18 in the CNS. *J Neuroinflammation*, 7, 9. doi: 10.1186/1742-2094-7-9.

Alkanli, N., & Ay, A. (2019). The relationship between α -synuclein (SNCA) gene polymorphisms and then development risk of Parkinson's disease. In A. Surguchov, (Ed.), *Synucleins - Biochemistry and Role in Diseases* (1st ed., pp. 21-32). London: IntechOpen Limited. doi: 10.5772/intechopen.82808.

Alkanli, N., Ay, A., Kehaya, S., & Sut, N. (2021). Investigation of The Relationship Between IL-18 (-607 C/A), IL-18 (-137 G/C) Gene Variations and Ischemic Stroke Disease Development in Thrace Region of Turkey. *Immunol Invest.*, 50(6), 634-645. doi: 10.1080/08820139.2020.1782932.

Amor, S., Puentes, F., Baker, D., & van der Valk, P. (2010). Inflammation in neurodegenerative diseases. *Immunology*, 129(2), 154-69. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03225.x.

Balashov, K.E., Rottman, J.B., Weiner, H.L., & Hancock, W.W. (1999). CCR5(+) and CXCR3(+) T cells are increased in multiple sclerosis and their ligands MIP-1alpha and IP-10 are expressed in demyelinating brain lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 96(12), 6873-8. doi: 10.1073/pnas.96.12.6873.

Caselli, R.J., Beach, T.G., Yaari, R., & Reiman, E.M. (2006). Alzheimer's disease a century later. *J Clin Psychiatry*, 67(11), 1784-800. doi: 10.4088/jcp.v67n1118.

Chandrasekar, B., Patel, D.N., Mummidi, S., Kim, J.W., Clark, R.A., & Valente, A.J. (2008). Interleukin-18 suppresses adiponectin expression in 3T3-L1 adipocytes via a novel signal transduction pathway involving ERK1/2-dependent NFATc4 phosphorylation. *J Biol Chem.*, 283(7), 4200-9. doi: 10.1074/jbc.M708142200.

Chu, K., Zhou, X., & Luo, B.Y. (2012). Cytokine gene polymorphisms and Parkinson's disease: a meta-analysis. *Can J Neurol Sci.*, 39(1):58-64. doi: 10.1017/s0317167100012695.

Farrer, M.J. (2006). Genetics of Parkinson disease: paradigm shifts and future prospects. *Nat Rev Genet.*, 7(4), 306-18. doi: 10.1038/nrg1831.

Fahmy, E., Rabah, A., Sharaf, S., Helmy, H., & Kamal, A. (2019). Interleukin-18 promoter polymorphisms and idiopathic Parkinson disease: an Egyptian study. *Acta Neurol Belg.*, 119(2), 219-224. doi: 10.1007/s13760-018-0927-7.

Gillespie, M.T., & Horwood, N.J. (1998). Interleukin-18: perspectives on the newest interleukin. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 9(2), 109-16. doi: 10.1016/s1359-6101(98)00004-5.

Hu, W., Chen, Y., & Zhao, H. (2017). Association of pro-inflammatory cytokines gene polymorphisms with Parkinson's disease in Chinese population. *Int J Clin Exp Med.*, 10(2):3661-3668.

Hunot, S., & Hirsch, E.C. (2003). Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease. *Ann Neurol.*, 53(3), S49-58; discussion S58-60. doi: 10.1002/ana.10481.

Krętowski, A.J., Mironczuk, K., Karpinska, A., Bojaryn, U., Kinalski, M., Puchalski, Z., & Kinalska, I. (2002). Interleukin-18 promoter polymorphisms in type 1 diabetes. *Diabetes*, 51(11), 3347-9. doi: 10.2337/diabetes.51.11.3347.

Liu, Z., Guo, J., Wang, Y., Li, K., Kang, J., Wei, Y., Sun, Q., Xu, Q., Xu, C., Yan, X., & Tang, B. (2016). Lack of association between IL-10 and IL-18 gene promoter polymorphisms and Parkinson's disease with cognitive impairment in a Chinese population. *Sci Rep.*, 6, 19021. doi: 10.1038/srep19021.

Miyoshi, K., Obata, K., Kondo, T., Okamura, H., & Noguchi, K. (2008). Interleukin-18-mediated microglia/astrocyte interaction in the spinal cord enhances neuropathic pain processing after nerve injury. *J Neurosci.*, 28(48), 12775-87. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3512-08.2008.

Qiu, L., Zhu, C., Wang, X., Xu, F., Eriksson, P.S., Nilsson, M., Cooper-Kuhn, C.M., Kuhn, H.G., & Blomgren, K. (2007). Less neurogenesis and inflammation in the immature than in the juvenile brain after cerebral hypoxia-ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 27(4), 785-94. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600385.

Shi, F.D., Takeda, K., Akira, S., Sarvetnick, N., & Ljunggren, H.G. (2000). IL-18 directs autoreactive T cells and promotes autodestruction in the central nervous system via induction of IFN-gamma by NK cells. *J Immunol.*, 165(6), 3099-104. doi: 10.4049/jimmunol.165.6.3099.

Sugama, S., Wirz, S.A., Barr, A.M., Conti, B., Bartfai, T., & Shibasaki, T. (2004). Interleukin-18 null mice show diminished microglial activation and reduced dopaminergic neuron loss

following acute 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine treatment. *Neuroscience*, 128(2), 451-8. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.07.020.

Tanner, C.M. (2003). Is the cause of Parkinson's disease environmental or hereditary? Evidence from twin studies. *Adv Neurol.*, 91, 133-42.

Ulhaq, Z.S., & Garcia, C.P. (2020). Inflammation-related gene polymorphisms associated with Parkinson's disease: an updated meta-analysis. *Egypt J Med Hum Genet.*, 21, 14. doi: 10.1186/s43042-020-00056-6.

Uversky, V.N., Eliezer, D. (2009). Biophysics of Parkinson's disease: structure and aggregation of alpha-synuclein. *Curr Protein Pept Sci.*, 10(5), 483-99. doi: 10.2174/138920309789351921.

Xu, X., Li, D., He, Q., Gao, J., Chen, B., & Xie, A. (2011). Interleukin-18 promoter polymorphisms and risk of Parkinson's disease in a Han Chinese population. *Brain Res.*, 1381, 90-4. doi: 10.1016/j.brainres.2011.01.025.

Yu, J.T., Tan, L., Song, J.H., Sun, Y.P., Chen, W., Miao, D., & Tian, Y. (2009). Interleukin-18 promoter polymorphisms and risk of late onset Alzheimer's disease. *Brain Res.*, 1253, 169-75. doi: 10.1016/j.brainres.2008.11.083.

BÖLÜM II

Multipl Skleroz Hastalığında Manyetik Rezonans Görüntüleme Sinyal Frekans Kontrastının Biyofiziksel Mekanizmaları ve Yapay Zeka Uygulamaları

Süleyman Serdar ALKANLI¹

1. Giriş

Multipl skleroz kronik nöroinflamatuvar bir hastalıktır ve bu hastalık beyin ya da omurilikte fokal lezyonlar ile karakterizedir. Bunun sonucunda merkezi sinir sisteminde demiyelinizasyon ve akson hasarı ortaya çıkmaktadır. Postinflamatuvar nörodejenerasyon merkezi sinir sisteminin beyaz maddesinde multifokal sklerotik plakların oluşumu ile ilişkilendirilmektedir. Genellikle genç erişkinlerde teşhis edilebilen multipl skleroz hastalığının kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık iki kat daha fazla görüldüğü belirlenmiştir. Multipl skleroz hastalığı için kesin olarak belirlenmiş bir tedavi olmamasına rağmen, hastalığın aktivitesinin önemli derecede azalmasını ve böylece nörodejenerasyonun yavaşlamasını

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Haliç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul/Türkiye, Orcid: 0000-0003-0482-8246, ss.alkanli@outlook.com

sağlayabilen modifiye edici tedaviler bulunmaktadır. Beyin omurilik sıvısı testi ve manyetik rezonans görüntüleme multipl skleroz hastalığında klinik sunumun belirlenmesinde başlıca teşhis yöntemleridir. Multipl skleroz hastalığının seyri ve patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da hastalığın patogenezinde immün düzensizlik, çevresel faktörler ve genetik faktörler etkili rol oynamaktadır. Multipl skleroz hastalığının erken tanısında ve tedavisinde moleküler mekanizmaların aydınlatılması son derece önemlidir. Böylece hastalığın erken tanısı, aktivitesi, progresyonu ve tedavi yanıtları bakımından önemli bilgiler sağlanabilecektir (Ay & ark., 2023).

Multipl skleroz hastalığının tanısında kullanılan gradyan eko manyetik rezonans görüntüleme ile elde edilen faz görüntüleri görüntü kontrastı sağlamaktadır. Manyetik rezonans görüntü fazına lokal katkı, direk olarak lokal toplu doku manyetik duyarlılığı ile ilişkili varsayılmıştır. Ancak lokal manyetik rezonans sinyal fazına katkının hücresel ve hücre altı düzeylerde manyetik duyarlılık inklüzyonlarına bağlı olduğunu doğrulayabilmek için Maxwell denklemleri ile Monte Carlo simülasyonları kullanılmıştır. Miyelin kılıfları ve nörofilamentleri oluşturan yapıların faz görüntülerinde yerel olarak görünmez olabileceği gösterilmiştir. Multipl skleroz lezyonlarında faz kontrastının lezyon şiddetindeki kötüleşme ile birlikte artması beklenmektedir. Ancak faz kontrastının aşırı doku tahribatı dolayısıyla ortadan kalkabileceği gösterilmiştir. Bunun miyelin kılıflarında ya da aksonal nörofilamentlerde ortaya çıkan sinir sistemi dokusunda kayıp olmaksızın multipl skleroz lezyonlarındaki faz kontrastının değiştirilebileceği belirlenmiştir. Multipl skleroz lezyonlarında faz kontrastı işaretinin baskın doku hasar tipi olarak miyelin hasarını ve aksonal nörofilament hasarını gösterdiği öngörülmektedir. Bu yüzden teorik sonuçların ve deneysel sonuçların birlikte değerlendirilmesi gradiyent eko multipl skleroz sinyal fazı ve multipl skleroz arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi bakımından önemlidir (Yablonskiy & ark., 2012).

Multipl skleroz hastalığında klinik olarak erken teşhis, tanı ve müdahale bakımından çeşitli zorluklar ile karşılaşıldığından, yapay zekaya dayalı yöntemler hastalıktan muzdarip olan kişilere ve hastalığın uzmanlarının karar alma süreçlerine faydalı olarak çeşitli tıbbi sorunlar için uygulanabilmektedir. Multipl skleroz hastalığında doğru yapay zeka modellerinin uygulanabilmesi için hastalığı sağlıklı durumdan ayırabilen demografik bilgiler, genetik bilgiler ve klinik ya da radyolojik görünüm gibi çeşitli faktörlerin tam olarak belirlenebilmesi önemlidir (Alshamrani, 2024). Yapay zeka modelleri hastalardan elde edilen bu verilerin istatistiksel analizine dayanmaktadır (Naji & ark., 2023). Bu bilgilerin doğru olarak belirlenebilmesi hastalık tanısının daha düzgün bir şekilde yapılmasını, kişiselleştirilmiş tedavilerin gerçekleştirilebilmesini ve uygun prognoz tahminin yapılabilmesini sağlayabilecektir. Görüntüleme verilerine göre makine öğrenimi, derin öğrenme ve sinir ağları gibi yapay zeka uygulamaları kullanılmaktadır. Yapay zeka uygulamaları multipl skleroz hastalığının yönetiminde kullanılabildiği gibi, hastalığın tanısında ve tedavisinde, hasta sonuçlarının iyileştirilebilmesinde kullanılmaktadır. Multipl skleroz alanındaki bu algoritmalar hastalığın takip edilebilmesi ve uygun tedavilerin belirlenebilmesi bakımından son derece önemlidir (Alshamrani, 2024).

2. Multipl Skleroz Hastalığında Manyetik Rezonans Görüntüleme Sinyal Frekans Kontrastında Biyofiziksel Mekanizmalar

Multipl skleroz demiyelinizan, kronik inflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalıktır. Multipl skleroz hastalığına yatkınlıkta epigenetik faktörlerin, çevresel faktörlerin ve genetik faktörlerin birlikte rol oynayabileceği düşünülmektedir. Progresif multipl skleroz fenotiplerinin patolojileri beyaz maddede kortikal lezyonlar, lenfosit infiltrasyonu, yaygın inflamasyon ve mikroglia aktivasyonu ile karakterizedir. Multipl skleroz hastalığının patogenezinin daha ayrıntılı açıklanabilmesi için birçok çalışma gerçekleştirilmiştir (Ay & ark., 2023).

Sağlık ve hastalık durumlarında doku yapılarının ve fonksiyonlarının daha iyi anlaşılabilmesi için kullanılan manyetik rezonans görüntüleme tekniği multipl skleroz hastalığının teşhisinde de önemli bir yöntemdir. Bu teknik gradiyent manyetik rezonans görüntüleme ile elde edilen faz görüntülerine dayanmaktadır. Faz kontrastının kaynakları tam olarak anlaşılamamış olsa da, miyelin beyaz maddedeki manyetik rezonans sinyal fazına katkıda bulunan önemli faktörlerden biridir. Demiyelinizasyon sonucunda beyaz madde ve gri madde arasındaki faz kontrastı kaybolmaktadır. Bu durumun gri madde ve beyaz madde arasındaki doku hücresel içeriğindeki ve demir, lipit, proteinler gibi moleküler içeriğindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Moleküler içeriklerde önemli farklılıklar görülmesine rağmen, beyaz madde ve beyin omurilik sıvısı arasında faz kontrastının yok denecek kadar az olduğu bildirilmiştir. Demir özellikle kaudat, putamen gibi demir bakımından zengin olan bölgelerde faz kontrastı oluşumunda etkili bir faktördür. Fiksasyonlu beyin dokusu ile gerçekleştirilmiş bir çalışmada bu dokudan demir çıkarılması durumunda azalmış faz kontrastı belirlenmiştir. Multipl skleroz lezyonlarındaki faz kontrastı, miyelin kılıfın hasar görmesi sebebiyle ortaya çıkabilmektedir ve dolayısıyla toplu doku manyetik duyarlılığı korunabilmektedir. Hafif lezyonlara duyarlı faz kontrastının, lezyonların başlangıcında hasar oldukça az iken ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Multipl skleroz lezyonlarındaki faz kontrastı miyelin kılıfta ya da aksonal nörofilamentlerde hafif hasar ile değişebilmektedir. Faz anormallikleri hafif ya da erken multipl skleroz lezyonları ile ilişkilendirilmiştir. Multipl skleroz lezyon şiddetlerinin kötüleşmesiyle faz kontrastının artması beklense de, orta ya da şiddetli doku tahribatları durumlarında faz kontrastının ortadan kalkabileceği bildirilmiştir. Ayrıca bu lezyonlardaki faz kontrastı işaretinin miyelin hasarını ve aksonal nörofilament hasarını gösterebileceği düşünülmektedir. Multipl skleroz doku hasarının türüne ve şiddetine göre manyetik rezonans görüntüleme fazı ve frekans değişimi açıklanabilmektedir. Normal beyaz madde manyetik rezonans sinyal fazı üzerinde oldukça az bir lokal etkiye

sahiptir. Multipl skleroz lezyonlarının gelişiminin ilk aşamalarında ise demiyelinizasyon ile birlikte faz görüntülerinde normal beyaz maddede küçük değişiklikler gözlenmektedir. Bu yüzden manyetik rezonans sinyal fazı, küçük anormallikler ya da erken multipl skleroz lezyonlarının gelişimi için önemli bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. Miyelin hasarı pozitif kontrast ile sinyal fazında artışa neden olurken, akson hasarı negatif kontrast olarak sinyal fazında azalmaya neden olmaktadır. Aksonların dejenerasyona uğraması durumunda aksonları çevreleyen miyelin de dejenerasyon sebebiyle kaybolmaktadır. Böylece negatif faz kontrastının nadir olarak görülebileceği beklenmektedir. Miyelin ve aksonlar hasar gördüğü zaman faz kontrastı azalabilmekte ya da ortadan kalkabilmektedir. Miyelin ve protein bazlı nörofilamentler zıt manyetik duyarlılıklara sahiptir. Ciddi olarak hasar görmüş dokularda makromoleküller gibi hücresel bileşenler bölgeden uzaklaştırılmakta ve manyetik duyarlılık, dolayısıyla faz kontrastı azalmaktadır. Orta ve şiddetli hasarların ortaya çıktığı durumlarda çok küçük faz kontrastının oluşabileceği beklenmektedir. Aktif multipl skleroz lezyon patolojisinde görüntüler miyelin kılıfının tüm genişliğinin bozulduğunu göstermektedir. Buna karşın demiyelinizasyonun dereceli bir şekilde ilerlemesi sonucunda ise küçük bir faz kontrastı beklenebilmektedir. Multipl skleroz lezyon belirtilerinde iç lezyon yapısı ve lezyon şekli birlikte değerlendirilmelidir. Faz doku içeriği ve yapısındaki değişikliklerle birlikte çevreleyen dokunun şeklini ve yapısını da içine alan multifaktöriyel bir bileşimdir. Bu yüzden farklı şiddetteki lezyonların gelişimi faz görüntülerinde birden fazla görünüme yol açabilmektedir. Faz görüntülerindeki baskın parlak bölgeler gri maddeyi temsil ederken, diğer karanlık bölgeler beyaz maddeyi ve serebrospinal sıvıyı temsil etmektedir. Multipl skleroz beyin patolojisinin iyi anlaşılabilmesinde ve hastalığın klinik denemelerindeki tasarımın optimize edilmesinde bu faz görüntüleme son derece önemlidir (Yablonskiy & ark., 2012).

3. Multipl Skleroz Hastalığında Kullanılan Yapay Zeka Uygulamaları

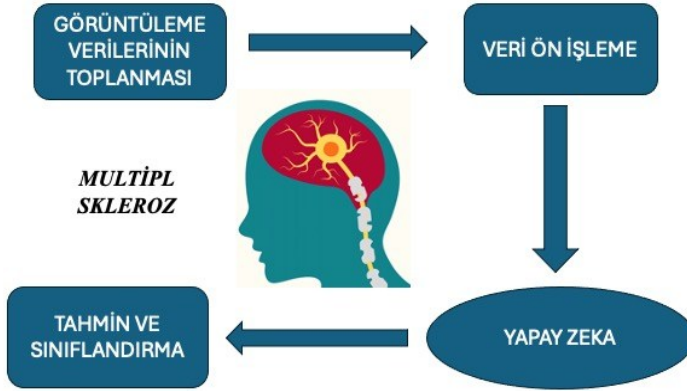
Multipl skleroz demiyelinizan, nörodejeneratif bir hastalıktır ve beynin sinir hücrelerini çevreleyen miyelin yalıtım tabakasının bozulması ile ortaya çıkmaktadır. Multipl skleroz nörodejenerasyon, inflamasyon ve miyelin kılıf hasarı ile karakterizedir (Dobson & Giovannoni, 2019). Giderek kötüleşebilen remisyon ve tekrarlar döngüsüne sahip bir hastalık olan multipl sklerozda erken ya da tekrarlayan evrelerde duyuşsal eksiklikler, serebellar semptomlar ve optik nörit görülmektedir. Ancak progresyona bakıldığında kas zayıflığı, ataksi spastisitesi gibi çeşitli semptomlar ortaya çıkmaktadır (Liu & ark., 2012). Global etkiye sahip bir hastalık olarak multipl skleroz prevalansı giderek artmaktadır (Walton & ark., 2020). Multipl skleroz hastalığının kesin olarak nedeni bilinmemekle birlikte, hastalık patogeneğinde çevresel faktörlerin ve genetik faktörlerin birlikte rol oynayabileceği bildirilmiştir. Multipl skleroz heterojen bir hastalık olduğundan, bu hastalığın klinik öncesi ve klinik olmak üzere çeşitli evreleri bulunmaktadır (Alshamrani, 2024).

Multipl skleroz hastalığının erken ve doğru şekilde teşhis edilebilmesi için hastalığın progresyonunun yavaşlatılabilmesi ve sonucunda ortaya çıkabilecek birtakım engellilik durumları ile baş edilebilmesi son derece önemlidir (Hauser & Cree, 2020). Multipl skleroz tanısı manyetik rezonans görüntülemenin değerlendirilmesine ve beyin omurilik sıvısında immünglobulin G varlığı ya da yokluğuna bağlı olarak klinik bulguların değerlendirilmesine dayanmaktadır (Wattjes & ark., 2021). Multipl skleroz hastalığının uygun bakımı ve tedavisi bakımından önemli bir teşhis yöntemi olarak manyetik rezonans görüntüleme, hastalığın erken tanısının yanısıra, ayırıcı tanısında, prognoz değerlendirmesinde, yönetiminde ve tedavi planlanmasında oldukça önemlidir (Filippi & ark., 2019). Radyologlar tarafından yapılan görüntü değerlendirmelerinin yanısıra, tıbbi ve epidemiyolojik

görüntüleme verilerinin değerlendirilmesinde verimliliğin artırılabilmesi için yapay zekadan yararlanılmaktadır.

Yapay zeka insan zekasıyla ilişkilendirilen görevlerin dijital bilgisayarlar tarafından yerine getirilebilmesi yeteneği olarak tanımlanabilmektedir. Yapay zeka algoritmalarının tıp alanında kullanılmasının başlıca nedeni, tekrarlayan görevlerin otomatikleştirilebilmesi ve büyük miktarda olan verilerin insanlardan daha hızlı ve doğru bir şekilde analiz edilebilmesidir (Alshamrani, 2024). Özellikle nöroradyoloji alanında oldukça önemli olan yapay zeka, multipl skleroz tanısı konmuş hastalarda klinik sorunların tahmin edilebilmesinde veya hastalığı modifiye edici tedavilerin ne kadar güvenilir olduğunun değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir (Nabizadeh & ark., 2022). Ayrıca multipl skleroz tanısı almış hastalar ve sağlıklı kontroller arasındaki ayrımın doğru bir şekilde yapılabilmesinde, multipl skleroz hastalarında manyetik rezonans görüntülerinin, kognitif gerilemenin ve fiziksel dejenerasyonun doğru olarak tespit edilebilmesinde kullanılabilmektedir (Afzal & ark., 2022).

Multipl skleroz araştırmalarında genellikle makine öğrenimi ve derin öğrenme yöntemlerine dayanan the bottom up (aşağıdan yukarıya) olarak bilinen yapay zeka algoritmaları kullanılmaktadır. The bottom up olarak bilinen aşağıdan yukarıya yöntemi temel öğelerin geliştirilmesi ve bu öğelerin verilerle etkileşimler yoluyla değişikliğe uğrayabilmesi esasına dayanmaktadır. Bu teknik veri kümeleri içinde ilişkiler kurmayı amaçlayarak insan beyninin işleyişine benzeyen bağlantıcı teknik olarak kabul edilmektedir. Sembolik ya da top down (yukarıdan aşağıya) yapay zekada zekanın taklit edilmesi için beynin biyolojik yapısı dikkate alınmaksızın bilişe dikkat edilmektedir (Bonacchi, Filippi & Rocca, 2017). Multipl Skleroz hastalığının analizinde yapay zeka uygulamaları Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Multipl Skleroz hastalığının analizinde yapay zeka uygulamaları (Alshamrani, 2024).

4. Makine öğrenimi

Makine öğrenimi tekniğinde algoritmalar karmaşık görevlerin öğrenilmesinde ve gerçekleştirilmesinde, veri kümelerinden tahmini modellerin geliştirilebilmesinde kullanılmaktadır. Verilerdeki kalıplara dayalı kararların alınmasında kullanılan makine öğrenimi tekniği denetlenen ve denetlenemeyen iki temel algoritmaya sahiptir. Denetlenen makine öğrenimi tekniğinde önceden edinilen bilgiler kullanılmakta, makineye girdinin çıktı değerlerine eşlenmesi ya da atanması görevi verilmektedir. Multipl skleroz hastalığının veri analizinde başlıca denetlenen öğrenme algoritmaları arasında K-nearest neighbour (KNN), lojistik regresyon, random forest ve support vector machine algoritmaları yer almaktadır (Afzal & ark., 2022; Bonacchi, Filippi & Rocca, 2017). Denetlenemeyen ya da gözetimsiz makine öğrenimi algoritmaları ise altta yatan yapının keşfedilebildiği ve ilgili

özelliklerin, kalıpların çıkarıldığı etiketlenmemiş veriler hakkında eğitilmektedir. Bu denetlenemeyen ya da gözetimsiz makine öğrenimi modelleri için boyut azaltma, ilişkilendirme ve kümeleme olmak üzere üç yaygın uygulama kullanılmaktadır (Peruzzo & ark., 2017; Monaghan, Huisinga & Peterson, 2021).

5. Derin öğrenme

Derin öğrenme tekniği makine öğrenme tekniği içerisinde uzmanlaşmış bir alan olarak, yapay sinir ağı topolojilerinin kullanılarak verilerden öğrenmeye ve insan beyninin çalışma prensibine benzer şekilde kararlar alınmasına odaklanmaktadır. Verilerden ideal özellik koleksiyonunu öğrenmeye çalışan bu teknikte yaygın olarak tıbbi görüntü işleme için evreşimli sinir ağları kullanılmaktadır (Alshamrani, 2024).

6. Multipl Skleroz Hastalığında Yapay Zekanın Klinik Uygulamaları

6.1. Multipl Skleroz Tanısında ve Görüntülemesinde Uygulamalar

Multipl skleroz teşhisinin kolaylaştırılmasında yapay zeka tıbbi görüntüleme verileri ve özellikle manyetik rezonans görüntüleme taramaları analiz edilmektedir (Nabizadeh & ark., 2022; Afzal & ark., 2022). Yapay zekanın lezyonların segmentasyonunu ve kalsifikasyonunu otomatikleştirebildiği çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu otomasyon sayesinde multipl skleroz hastalığının teşhisi daha kesin ve doğru yapılabilmektedir. Ayrıca dijital verilerin yorumlanmasında zamanın daha verimli kullanılabilmesi bakımından önemli bir tekniktir (Filippi & ark., 2023). Hastalık için daha kesin bir tanının konabilmesi ve multipl skleroz ile ilişkili anomalilerin diğer hastalıklardan daha kolay ayırt edilebilmesi, derin öğrenme ile bilgisayar destekli tanı siteminin

entegre edilmesi yoluyla gerçekleşmektedir (Krüger & ark., 2022; Shoeibi & ark., 2021). Multipl skleroz hastalığının doğru olarak belirlenebilmesi için otomatik ya da yarı otomatik yaklaşımlar kullanılmaktadır ve bu yaklaşımlar içerisinde santral vein signs, kortikal lezyonlar, paramagnetik ritm lezyonları gibi lezyonel görüntüleme göstergeleri yer almaktadır. Multipl skleroz lezyonlarının otomatik kategorizasyonunda ayrıca adaptif sözlük öğrenme tekniğinin kullanıldığı, denetlenen bir sınıflandırma yöntemi kullanılmaktadır (Deshpande, Maurel & Barillot, 2015). Fonksiyonel ve difüzyon manyetik rezonans, 3D manyetik rezonans gibi görüntülemelerin gerçekleştirildiği multipl skleroz ile sağlıklı bireyler arasındaki ayrım anlamlı bir hassasiyet düzeyi ile 89 ± 22 doğrulukla belirlenebilmektedir (Zurita & ark., 2018). Yapay zeka algoritmaları sayesinde aktif lezyonların doğru olarak tespit edilebilmesi ve ana hatlarının belirlenerek hızlı ve tutarlı tanımlamaların yapılabilmesi sağlanmaktadır. Multipl skleroz lezyonlarının boyutları, lokalizasyonları ve sayıları analiz edilerek hastalığın şiddetinin değerlendirilebilmesi mümkün olabilmektedir. Yapay zeka uygulamaları multipl sklerozu gösteren tıbbi görüntülerdeki anormallikleri belirleyebildiğinden, bu hastalıktaki lezyonlarla ilişkili beyin ve omurilik yapılarındaki ince değişiklikler saptanabilmektedir. Multipl skleroz lezyonları ile düşük dereceli beyin tümörleri arasında ayrım yapılabilmesinde manyetik rezonans spektroskopisi ile bilgisayar destekli tanı yöntemleri önemli rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra 7T manyetik rezonans klinik kararların desteklenebilmesi için kortikal lezyon yapay zeka tabanlı değerlendirmeler ve yapay sinir ağları kullanılmaktadır. Multipl skleroz fenotipinin ve engelliliğinin tahmin edilebilmesinde çeşitli yapay zeka modelleri, genişletilmiş engellilik durumu ölçeği ve biyobelirteç verilerine dayanan makine öğrenimi modelleri kullanılmaktadır. Ayrıca multipl skleroz hastalarında optik nöritin tespit edilebilmesi için optik koherens tomografisi kullanılmaktadır. Multipl skleroz hastalarının sağlıklı kontrollerden doğru bir şekilde ayrılabilmesi için support vector machine, karar ağaçları gibi çeşitli makine öğrenimi modelleri uygulanmaktadır. Denge

bozukluklarının izlenmesinde, görsel uyarılmış potansiyellerin otomatik analizlerinde ve tremor tanısında yine farklı yapay zeka uygulamaları kullanılabilmektedir (Naji & ark., 2023).

6.2. Multipl Skleroz Prognoz Tahmininde ve Progresyonunda Uygulamalar

Multipl skleroz hastalığının yapay zeka tabanlı değerlendirmeleri klinik verilerin de bu değerlendirmelere dahil edilmesi ile birlikte daha anlamlı hale gelmektedir. Temel demografik verilerin ve genişletilmiş engellilik durumu ölçeği skorları kullanılarak hastalığın prognozunun doğru bir şekilde tahmin edilebilmesi sağlanmaktadır (Plati & ark., 2022; Ostellino, Benso & Politano, 2022). Multipl skleroz hastalığının izlenmesinde de masked language models ve yürüyüş verilerinin entegrasyonu ile mümkün olabilen hasta merkezli yaklaşımlardan yararlanılmaktadır. Bu hastalıkta klinik verilerin işlenmesi için support vector machine uygulaması kullanılarak hastaların iki yıl içerisinde primer progresif multipl sklerozdan sekonder progresif multipl skleroza dönüşüp dönüşmeyeceği %86'lık bir doğruluk oranı ile tahmin edilebilmektedir (Alshamrani, 2024). Multipl skleroz hastalarının ses kayıtlarının çeşitli makine öğrenimi teknikleri yoluyla otomatik olarak analiz edilebilmesi ve küçük değişikliklerin tespit edilebilmesi, hastalığın tanısında ve progresyon tahmininde son derece önemlidir. Ayrıca multipl skleroz hastalığında kognitif bozuklukların doğru bir şekilde ölçülebilmesi, hastalık progresyonunun önemli bir biyobelirteci olarak kabul edilmektedir. Yapay zekanın ve büyük ölçekli veri paylaşımının multipl skleroz hastalığının doğru tahmin edilebilmesinde ve böylece uygun tedavi planlanmasında, hasta sonuçlarının iyileştirilmesinde etkili olabileceği bildirilmiştir. Bu hastalıkta hacimsel lezyon yüklerinin ve lezyon aktivitelerinin zaman içerisinde segmentasyonlarının değerlendirilebilmesinde evrişimsel sinir ağları kullanılmıştır.

Multipl skleroz hastalarının engelliliğinin bölgesel gri madde hacimleri ve fonksiyonel bağlantılar ile birlikte tahmin edilebilmesi için hassas teknikler ile gelişmiş makine öğrenimi teknikleri birleştirilmiştir. Ayrıca engelliliğin ve kognitif gerilemenin önemli bir öngörücüsü olarak kabul edilen talamik hacim kaybı da, yapay zeka algoritmaları aracılığıyla deep gray rating tekniğine dayanan derin öğrenme yaklaşımı ile tespit edilebilmektedir (Naji & ark., 2023).

6.3. Multipl Skleroz Tedavi Seçiminde ve Optimizasyonunda Uygulamalar

Multipl skleroz hastaları için tedavi seçiminde ve optimizasyonunda yapay zeka algoritmaları önemli bir rol oynamaktadır (Naji & ark., 2023). Multipl skleroz hastalığında kapsamlı ve doğru bir tanı, verilerin elektronik kayıt sistemlerine uygun bir şekilde entegre edilebilmesi, büyük veri kümelerinin analiz edilmesinde verimli makine öğrenimi tekniklerinin kullanılabilmesi, multimodal terapilerin geliştirilebilmesi, doğrulanabilmesi ve uygulanabilmesi kişiselleştirilmiş bakıma ulaşılmasında planlanan önemli aşamalardır (Manglani, Healy & Vranceanu, 2022). Önemli miktarda verinin incelenmesini içeren bir yaklaşım olarak sanal replikasyon tekniği multipl skleroz hastalığı olan bireylerin fenotiplenmesinde kullanılmaktadır. Önceden kişiselleştirilmiş tedavi simülasyonunun sağlanarak olası tedavi sonuçlarının ve hastalığın progresyonunun görselleştirilmesi için dijital twins'ler kullanılmaktadır (Voigt & ark., 2021). Yapay zeka kullanımı ile tasarlanan nanorobotlar sayesinde kan-beyin bariyeri aşılarak ilacın doğrudan merkezi sinir sisteminin inflamasyonlu bölgelerine ulaştırılması mümkün olabilmektedir (Singh & ark., 2021). Yapay zeka ayrıca multipl skleroz tedavisinde rehabilitasyon teknolojilerinde de etkili olabilmektedir. Multipl skleroz tanısı almış hastalarda denge ve yürüyüş bozuklukları için önemli bir tedavi yöntemi olabileceği düşünülen robot destekli yürüyüş eğitimleri kullanılmaktadır. Bu

eğitimler sayesinde multipl skleroz hastalığı ile ilişkili eksikliklerin, yuruyuş hızının ve direncinin arttırılması yoluyla azaltılmasına yardımcı olunabileceği gosterilmiştir (Tedesco & ark., 2022; Sconza & ark., 2021). Yapay zeka sayesinde doktorların kişiye ozel en etkili tedavi planını belirleyebilmeleri, klinik verilerin toplanmasını izleyebilmeleri, reğete edilmesi gereken ilağları belirleyebilmeleri mvmkmvm olabilmektedir. Bvylece bu vnenmli bilgilerin ilağ geliştirilmesinde ve yeni tedavi yvntemlerinin uygulanabilmesinde kullanılabileceği dvşvnvlmektedir (Alshamrani, 2024).

7. Sonuç

Multipl skleroz lezyonlarında faz kontrastının, doku manyetik duyarlılığının korunmuş olmasına rağmen, miyelin kılıfında ya da nvrofilamentlerde hafif hasarlar gibi beyaz madde bvtvnlvgvnnv etkilenebildiği multipl skleroz patolojisi nedeniyle ortaya ęıkabileceđi dvşvnvlmektedir. Multipl skleroz lezyonlarındaki faz kontrastının lezyon kvtvleşmesinden dolayı bvyvklvk olarak artması gerektiği beklense de, faz kontrastının aşırı doku tahribatıyla birlikte ortadan kalkabileceği gosterilmiştir. Ayrıca faz kontrastındaki değişimin, miyelin (pozitif değişim) ya da nvrofilamentler (negatif değişim) gibi doku hasarı tvrvne vzvđv olabileceği de gosterilmiştir. Doku sinyali fazları hakkında eř zamanlı bilgi sağlayabilen yaklaşım, faz kontrastının altında yatan mekanizmaların ęvzvmlenebilmesinde, multipl skleroz beyin patolojisinin biyolojik temellerinin daha iyi anlaşılabilmesinde ve klinik denemelerin tasarımılarının optimize edilebilmesinde etkili olabilecektir.

Multipl skleroz hastalığında genetik bilgilerin, gvrvntvleme sonuçlarının ve biyobelirteğler gibi bvyvkv miktardaki hasta verilerinin entegre edilmesi yoluyla yapay zeka modelleri, hastaların farklı vzelliklerinin değerlendirilerek daha doğru ve kişiselleştirilmiş tedavi vnerilerinin sunulmasında son derece vnenlidir. Yapay zeka algoritmaları sayesinde hasta verilerinin

detaylı bir şekilde analiz edilebilmesi, hastaların gerçek zamanlı olarak izlenmesi yoluyla hastalığın seyri, progresyonu, nüksetme oranı ve tedaviye yanıt hakkında bilgi sahibi olunabilmesi mümkündür.

Kaynaklar

Afzal, H.M.R., Luo, S., Ramadan, S., & Lechner-Scott, J. (2022). The emerging role of artificial intelligence in multiple sclerosis imaging. *Mult Scler.*, 28(6), 849-858. doi: 10.1177/1352458520966298.

Alshamrani, F. (2024). Role of artificial intelligence in multiple sclerosis management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 28(10), 3542-3547. doi: 10.26355/eurrev_202405_36289.

Ay, A., Alkanli, N., Atli, E., Gurkan, H., Gulyasar, T., Guler, S., Sipahi, T., & Sut, N. (2023). Investigation of Relationship Between Small Noncoding RNA (sncRNA) Expression Levels and Serum Iron, Copper, and Zinc Levels in Clinical Diagnosed Multiple Sclerosis Patients. *Mol Neurobiol*, 60(2):875-883. doi: 10.1007/s12035-022-03135-4.

Bonacchi, R., Filippi, M., & Rocca, M.A. (2022). Role of artificial intelligence in MS clinical practice. *Neuroimage Clin.*, 35, 103065. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103065.

Deshpande, H., Maurel, P., & Barillot, C. (2015). Classification of multiple sclerosis lesions using adaptive dictionary learning. *Comput Med Imaging Graph.*, 46(1), 2-10. doi: 10.1016/j.compmedimag.2015.05.003.

Dobson, R., & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol.*, 26(1):27-40. doi: 10.1111/ene.13819.

Filippi, M., Preziosa, P., Banwell, B.L., Barkhof, F., Ciccarelli, O., De Stefano, N., Geurts, J.J.G., Paul, F., Reich, D.S., Toosy, A.T., Traboulsee, A., Wattjes, M.P., Yousry, T.A, Gass, A.,

Lubetzki, C., Weinshenker, B.G., & Rocca, M.A. (2019). Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*, 142(7), 1858-1875. doi: 10.1093/brain/awz144.

Filippi, M., Preziosa, P., Arnold, D.L., Barkhof, F., Harrison, D.M., Maggi, P., Mainero, C., Montalban, X., Sechi, E., Weinshenker, B.G., & Rocca, M.A. (2023). Present and future of the diagnostic work-up of multiple sclerosis: the imaging perspective. *J Neurol.*, 270(3), 1286-1299. doi: 10.1007/s00415-022-11488-y.

Hauser, S.L., & Cree, B.A.C. (2020). Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med.*, 133(12), 1380-1390.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.05.049.

Krüger, J., Ostwaldt, A.C., Spies, L., Geisler, B., Schlaefer, A., Kitzler, H.H., Schippling, S., & Opfer, R. (2022). Infratentorial lesions in multiple sclerosis patients: intra- and inter-rater variability in comparison to a fully automated segmentation using 3D convolutional neural networks. *Eur Radiol.*, 32(4), 2798-2809. doi: 10.1007/s00330-021-08329-3.

Liu, J., Yin, L., Dong, H., Xu, E., Zhang, L., Qiao, Y., Liu, Y., Li, L., & Jia, J. (2012). Decreased serum levels of nucleolin protein fragment, as analyzed by bead-based proteomic technology, in multiple sclerosis patients compared to controls. *J Neuroimmunol.*, 250(1-2):71-6. doi: 10.1016/j.jneuroim.2012.05.002.

Manglani, H.R., Healy, B.C., & Vranceanu, A.M. (2022). Demand with low supply: A pipeline for personalized integrative

medicine in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.*, 58, 103493. doi: 10.1016/j.msard.2022.103493.

Monaghan, A.S., Huisinga, J.M., & Peterson, D.S. (2021). The application of principal component analysis to characterize gait and its association with falls in multiple sclerosis. *Sci Rep.*, 11(1), 12811. doi: 10.1038/s41598-021-92353-2.

Nabizadeh, F., Masrouri, S., Ramezannezhad, E., Ghaderi, A., Sharafi, A.M., Sorane, S., & Naser Moghadasi, A. (2022). Artificial intelligence in the diagnosis of multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.*, 59, 103673. doi: 10.1016/j.msard.2022.103673.

Naji, Y., Mahdaoui, M., Klevor, R., & Kissani, N. (2023). Artificial Intelligence and Multiple Sclerosis: Up-to-Date Review. *Cureus*, 15(9):e45412. doi: 10.7759/cureus.45412.

Ostellino, S., Benso, A., & Politano, G. (2022). The integration of clinical data in the assessment of multiple sclerosis - A review. *Comput Methods Programs Biomed.*, 221, 106900. doi: 10.1016/j.cmpb.2022.106900.

Peruzzo, D., Castellaro, M., Pillonetto, G., & Bertoldo, A. (2017). Stable spline deconvolution for dynamic susceptibility contrast MRI. *Magn Reson Med.*, 78(5), 1801-1811. doi: 10.1002/mrm.26582.

Plati, D., Tripoliti, E., Zelilidou, S., Vlachos, K., Konitsiotis, S., & Fotiadis, D.I. (2022). Multiple Sclerosis Severity Estimation and Progression Prediction Based on Machine Learning Techniques.

Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc., 2022, 1109-1112. doi: 10.1109/EMBC48229.2022.9871213.

Shoeibi, A., Khodatars, M., Jafari, M., Moridian, P., Rezaei, M., Alizadehsani, R., Khozeimeh, F., Gorriz, J.M., Heras, J., Panahiazar, M., Nahavandi, S., & Acharya, U.R. (2021). Applications of deep learning techniques for automated multiple sclerosis detection using magnetic resonance imaging: A review. *Comput Biol Med.*, 136, 104697. doi: 10.1016/j.compbiomed.2021.104697.

Singh, A.V., Chandrasekar, V., Janapareddy, P., Mathews, D.E., Laux, P., Luch, A., Yang, Y., Garcia-Canibano, B., Balakrishnan, S., Abinahed, J., Al Ansari, A., & Dakua, S.P. (2021). Emerging Application of Nanorobotics and Artificial Intelligence To Cross the BBB: Advances in Design, Controlled Maneuvering, and Targeting of the Barriers. *ACS Chem Neurosci.*, 12(11), 1835-1853. doi: 10.1021/acscchemneuro.1c00087.

Sconza, C., Negrini, F., Di Matteo, B., Borboni, A., Boccia, G., Petrikonis, I., Stankevičius, E., & Casale, R. (2021). Robot-Assisted Gait Training in Patients with Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Crossover Trial. *Medicina (Kaunas)*, 57(7), 713. doi: 10.3390/medicina57070713.

Tedesco T.L., Maris, A., Lamers, I., Calcius, J., Coninx, K., Spooren, A., & Feys, P. (2022). Do people with multiple sclerosis perceive upper limb improvements from robotic-mediated therapy? A mixed methods study. *Mult Scler Relat Disord.*, 68, 104159. doi: 10.1016/j.msard.2022.104159.

Voigt, I., Inojosa, H., Dillenseger, A., Haase, R., Akgün, K., & Ziemssen, T. (2021). Digital Twins for Multiple Sclerosis. *Front Immunol.*, 12, 669811. doi: 10.3389/fimmu.2021.669811.

Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R.A., Robertson, N., La Rocca, N., Uitdehaag, B., van der Mei, I., Wallin, M., Helme, A., Angood Napier, C., Rijke, N., & Baneke, P. (2020). Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 26(14):1816-1821. doi: 10.1177/1352458520970841.

Wattjes, M.P., Ciccarelli, O., Reich, D.S., Banwell, B., de Stefano, N., Enzinger, C., Fazekas, F., Filippi, M., Frederiksen, J., Gasperini, C., Hachohen, Y., Kappos, L., Li, D.K.B., Mankad, K., Montalban, X., Newsome, S.D., Oh, J., Palace, J., Rocca, M.A., Sastre-Garriga, J., Tintoré, M., Traboulsee, A., Vrenken, H., Yousry, T., Barkhof, F., & Rovira, À. (2021). Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.*, 20(8):653-670. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8.

Yablonskiy, D.A., Luo, J., Sukstanskii, A.L., Iyer, A., & Cross, A.H. (2012). Biophysical mechanisms of MRI signal frequency contrast in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 109(35), 14212-7. doi: 10.1073/pnas.1206037109.

Zurita, M., Montalba, C., Labbé, T., Cruz, J.P., Dalboni da Rocha, J., Tejos, C., Ciampi, E., Cárcamo, C., Sitaram, R., & Uribe,

S. (2018). Characterization of relapsing-remitting multiple sclerosis patients using support vector machine classifications of functional and diffusion MRI data. *Neuroimage Clin.*, 20, 724-730. doi: 10.1016/j.nicl.2018.09.002.

BÖLÜM III

Epileptik Nöbetlerin Biyofiziksel Modelleri ve Epileptik Nöbetlerin Yapay Zeka Yöntemleri ile Tespit Edilmesi

Nevra ALKANLI¹
Arzu AY²

1. Giriş

Epilepsi beyin tarafından düzenlenen sistemlerin bozulmasına neden olan istemsiz kasılmalar, duyu anormallikleri ve değişikliklerinin ortaya çıktığı nörolojik bir hastalıktır ve beyindeki nöronlarda ani, kontrolsüz boşalmalar sonucunda ortaya çıkmaktadır (Öter, 2024). Karmaşık bir hastalık olan epilepsinin incelenmesinde farklı yaklaşımlar gerekmektedir. Özellikle epilepsi nöbetlerinin incelenmesinde dinamik sistem araçları son derece önemlidir. Bu araçlar sayesinde nöbetlerin karmaşık ve dinamik davranışları analiz edilebilmekte ve nöbet mekanizmaları hakkında detaylı bilgi

¹Doç. Dr., Haliç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul/Türkiye, Orcid: 0000-0002-3745-8838, nevraalkanli@halic.edu.tr

²Doç. Dr., Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyofizik Anabilim Dalı, Edirne/Türkiye, Orcid: 0000-0002-8412-091X, arzuay@trakya.edu.tr

sağlanarak nöbetlerin doğru şekilde sınıflandırılabilmesi mümkün olmaktadır. Ayrıca daha doğru tanı ve kişiselleştirilmiş tedaviler bakımından klinik uygulamalar için son derece önemli olan hesaplamalı modeller kullanılmaktadır (Depannemaecker & ark., 2023).

Farklı türlerin beyinlerinde elektrokonvülsif şok gibi çeşitli durumlardan sonra nöbetler meydana gelebilmektedir. Belirli bir beyinde nöbetin tetiklenmesi için farklı mekanizmaların kullanılması nöbet başlangıcına ulaşabilmek için farklı yolların izlenebileceğini düşündürmektedir. Epilepsi tanısı almış hastaların beyinlerinde nöbet başlangıcında ve nöbetin sonunda bifurkasyon tipine göre nöbet mekanizmalarının sayısının artmasına yol açan farklı dinamotipler gözlenmektedir. Bifurkasyon birden fazla temel mekanizma tarafından üretilebileceği gibi, bir mekanizma tarafından da birçok bifurkasyon üretilebilmektedir. Moleküler ve fizyolojik çeşitli çalışmalarda ayrıntılı olarak incelendiğinde, epilepsi grubundaki hastaların beyin bölgelerinde kontrol grubundaki kişilerin beyinlerine nazaran oldukça fazla sayıda değişiklikler gözlenmektedir. Ancak bu değişikliklerin hangisinin belirli bir zamanda belli bir nöbet türü ile nasıl bir ilişkide olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bu farklılıklar sonucunda homeostatik değişikliklere olanak veren kapsamlı değişiklikler ortaya çıkabilmektedir. Bu durum fizyolojik koşullarda yaşayan tüm canlı organizmalar için geçerli olan ve patolojik aktiviteler için geçerli olduğu düşünülen dejenerasyon olarak bilinmektedir. Dejenerasyon özellikleri çok ölçekli sistemlerde mevcut olduğundan, hesaplamalı yaklaşımlar farklı olası mekanizmaların siliko olarak test edilmesinde yararlı olabilmektedir. Deneysel gözlemlerin, nöbetler ve nöbetler arası artışlar gibi görünür davranışlarının yeniden üretilebilmesinin yanında, modelde nöbetlerin nasıl tanımlandığı ve modelin hangi yönlerinin epilepsi için bilgilendirici olabileceğinin bilinmesi de önemlidir. Deneysel olarak test edilebilecek tahminlerde bulunulması amaçlanmaktadır ve bu tahminler, başlangıçta beklenmeyen ya da tam olarak dikkate alınmayan

mekanizmaları belirlemeleri bakımından önemlidir. Modellerde az sayıda ya da fazla sayıda farklı parametre araştırmaları biyofiziksel ayrıntıların düzeylerine bağlı olarak gerçekleştirilebilmektedir. Bir parametre araştırmasında hangi parametre değerlerinin belli bir nöbet türünün oluşumunu en iyi şekilde açıklayabileceğine ilişkin tahminler yapılabilir. Bu nöbet mekanizmaları ile ilgili öngörülerde bulunabilmek için çoğunlukla nrosentrik olan farklı model tipleri uygulanmaktadır (Depannemaecker & ark., 2023).

Beynin farklı bölgelerinden gelen anormal elektriksel uyarıların tespit edilmesi yoluyla epilepsinin tanımlanması sağlanabilmektedir ve bu elektriksel uyarıların doğru şekilde yorumlanabilmesi epilepsi tanısında son derece önemlidir. Epileptik nöbetlerin teşhis edilebilmesi için farklı makine öğrenme algoritmaları kullanılmaktadır. Ayrıca parametrik yaklaşımlar kullanarak elektroensefalografi (EEG) verilerinin frekans bileşenleri çıkarılabilmektedir. Bu zelliklerin çıkarılması yaklaşımında yapay sinir ağları, gradient boosting, random forest olmak üzere çeşitli makine öğrenimi sınıflandırma algoritmaları kullanılmaktadır. Bu algoritmalarından özellikle yapay sinir ağı sınıflandırıcıları ve gradient boosting sınıflandırıcı epileptik nöbetlerin tanımlanmasında en önemli performansa sahip yaklaşımlar olarak kabul edilmektedir (ter, 2024).

2. Epileptik Nöbetlerin Biyofiziksel Modelleri

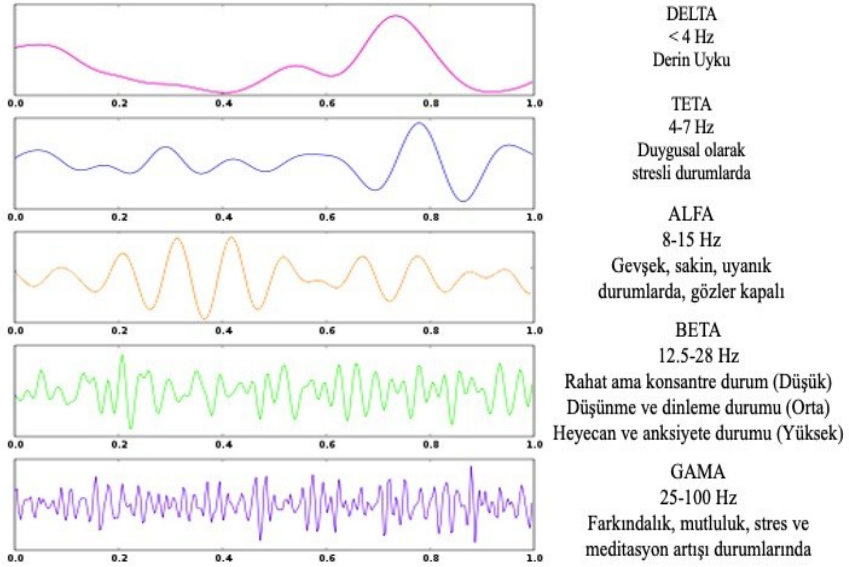
Biyofiziksel modeller belli bir açıklama düzeyine sahip olan ve belirli ölçekle sınırlı olan, ayrıntılı modellerdir. Elektrofizyolojik nöbetlerin biyofiziksel modeli, nöbet sırasında nöronların elektriksel aktivitesinin matematiksel gösterimine odaklanmaktadır. Bu modeller iyon kanalları, sinaptik bağlantılar, nöronlarda membran potansiyelleri gibi fizyolojik özelliklere ve bunlar arasındaki etkileşimlere dayanmaktadır. Nöron membran eksitabilitesinin tanımlanmasında en yaygın yaklaşımlar arasında eşdeğer elektrik devreleri ve membran permeabilite özellikleri yer almaktadır. Bu

yaklaşımlara göre nöron morfolojisi gibi bazı yönler yerlerine göre belirli elektriksel özelliklere sahip bölmeler kullanılarak detaylandırılabilir. Ayrıca bu modellerin nöronların ve küçük nöron ağlarının davranışlarının simüle edilmesinde kullanılabileceği bilinmektedir. Ancak bu modeller çok sayıda denklem ve parametre olmasından dolayı oldukça karmaşık hale gelebilmekte ve tahmin yapmak zorlaşabilmektedir. Bir model için parametre seçimi bilginin işlenmesi ve homeostatik koşulların korunması gibi rollere sahip biyolojik dokularda gözlenen dejenerasyon ile ilişkilendirilebilmektedir. Dejenerasyonun değerlendirilebilmesi bu bakımdan önemlidir. Birden fazla parametre arasındaki etkileşimler gibi biyolojik sistemlerdeki karmaşıklık, ortak hedefe ulaşılabilmesi için farklı yollar sunulabileceğini göstermektedir. Biyofiziksel olarak ayrıntılı çeşitli modellemeler geliştirilmiştir ve bu modellerde hücresel düzeyde nöbetlerin oluşumu ve dinamikleri hakkında önemli mekanik açıklamalar sağlanmaktadır. Hücre düzeylerinde eksitabilitiyi etkileyerek nöbet gibi olaylara yol açabilen iyonik mekanizmalar hesaplamalı modeller içerisinde yer almaktadır. Bu araştırmalar nöbet oluşumu ve evrimi ile ilgili biyofiziksel etkileşimler bakımından son derece önemlidir. Ancak çok sayıda değişkene sahiptir ve dinamik sistemler bakımından incelenmesi karmaşık bir durumdur. Bu nedenle fenomenolojik modeller ve biyofiziksel nokta nöron modelleri arasında bağlantı kurulması önemlidir. Nöronun morfolojisinin dikkate alınmadığı nokta nöron modellerinde; iyonik düzenlenme, sodyum-potasyum pompası, nöron-glia bağlantıları gibi membran eksitabilitesinin etkilenebildiği farklı değişkenler yer almaktadır. Bu modellerin birkaç boyuta indirgenmesi ile dinamik analizlere izin verilebilmekte, fenomenolojik modellerle uyum sağlanabilmektedir. Daha büyük ölçeklerin modellenmesinde büyük nöron popülasyonlarını ve etkileşimlerini temsil eden dikenli ağ modelleri kullanılabilmektedir. Bazı modeller dinamik özellikler ile sınırlandırılabilirken, bazı modeller farklı beyin bölgeleri için tanımlanan değişik biyofiziksel özelliklerden yararlanabilmektedir. Bu modeller hücre popülasyonlarında nöbet başlangıcının ve yayılmasının

anlaşılabilmesinde son derece önemlidir. Populasyon modelleri oluşturulmasında spiking ağ modelleri temel modellerdir ve bu modeller nöbet ağı özelliklerinin incelenmesinde kullanılmaktadır. Modelin geliştirilmesiyle birlikte bu modeller farklı koşullar altında potansiyel terapötik hedeflerin belirlenmesi gibi nöbetlerin simüle edilmesi ve hipotezlerin test edilmesi için kullanılabilir. Tahminlerin ya da modelleme yaklaşımlarının doğrulanamadığı durumlarda ise elde edilen yeni deneysel veriler ile modellerin parametreleri ayarlanabilmelidir. Bazı durumlarda modele dahil edilen bileşenlerin ve bu modelleme yaklaşımlarının tekrar gözden geçirilmesi gerekebilmektedir. Özellikle model karmaşık olduğu zaman ve çok sayıda boyut içerdiği zaman, verilerdeki farklılığın parametre seçiminden mi yoksa model doğasından mı kaynaklandığını anlamak zor olabilmektedir. Büyük hücre ağlarının modellenmesi yüksek bir uzay ile uğraşmayı gerektirdiğinden, dinamiklerin altında yatan yapının incelenmesi ve bifurkasyon analizinin yapılması oldukça zorlaşmaktadır. Bu yüzden büyük ölçekli sistemlerin kavranabilmesi için modelin aktivitesinin değerlendirilebilmesinde temel olarak hangi ölçümün kullanılabileceğinin tanımlanabilmesi oldukça önemlidir. Popülasyon ateşleme hızı ve ortalama, standart sapma olarak ifade edilen membran potansiyellerinin istatistikleri gibi ölçümler büyük ölçekteki modellerin değişkenleri olabilmektedir. Bu ağlardaki karmaşıklığın azaltılabilmesi için ateşleme hızının ya da ortalama membran potansiyelinin direk modellenmesi önemli bir çözümdür (Depannemaecker & ark., 2023; Depannemaecker & ark., 2021; Lytton, 2008; Rathour & Narayanan, 2019; Buchin & ark., 2016; Rich & ark., 2022; Wendling & ark., 2022; Wei, Ullah, & Schiff, 2014).

3. Epileptik Nöbetlerin Yapay Zeka Yöntemleri ile Tespit Edilmesi

Elektroensefalogram (EEG) beyin aktivitesinin ölçülerek kaydedildiği bir yöntemdir ve bu yöntemde EEG sinyallerinin doğru olarak yorumlanması beyin fonksiyonları hakkında bilgi edinilebilmesi bakımından oldukça önemlidir. EEG sinyalleri sayesinde beyin fizyolojik ve fonksiyonel özellikleri ile aktiviteleri anlaşılabilir. EEG sinyallerinin incelenmesinde uzman hekimler görev yapmaktadır. EEG sinyalleri için frekans bantları Şekil 1’de yer almaktadır.



Şekil 1. EEG sinyalleri için frekans bantları (Öter, 2024).

Ancak bu sinyallerin yorumlanmasında yardımcı olarak yapay zeka algoritmaları da kullanılmaktadır. EEG sinyallerinin analizinde farklı yapay zeka yöntemleri uygulanmaktadır. Bu yöntemler

aracılığıyla EEG sinyallerinin temel özellikleri olarak frekans, faz, genlik, dalga desenleri incelenebilmektedir. EEG sinyallerinin meydana gelme koşulları ve bu sinyallerin belirli beyin aktiviteleriyle ilişkileri yapay zeka uygulamaları kullanılarak ortaya çıkarılabilmektedir. EEG verilerinin hızlı ve hassas olarak analiz edilmesi ile beyin fonksiyonları hakkında detaylı bilgiler elde edilebilmektedir. EEG verilerinin işlenmesine yönelik farklı teknikler geliştirilmiştir. EEG sinyal veri tabanları oluşturulmak suretiyle bu verilerin kullanılması sonucunda yapay zeka algoritmaları ile öğrenme gerçekleştirilebilmektedir. Belirli bozuklukların tespit edilebilmesinde ya da kullanılan ilaçların verimliliklerinin izlenmesinde yapay zeka algoritmaları tarafından EEG verileri değerlendirilebilmektedir (Öter, 2024).

Yapay zeka uygulamaları ayrıca hastalıkların teşhisinde, tedavi sonuçlarının iyileştirilebilmesinde ve tıbbi cihazların geliştirilmesinde de kullanılmaktadır. Karar ağaçları, random forest, support vector machine, K-nearest neighbours, gradient boosting, lojistik regresyon, derin öğrenme, fuzzy logic, genetik algoritmalar bu yapay zeka uygulamaları arasında yer almaktadır (Öter, 2024).

Epilepsi ciddi bir beyin hastalığıdır ve nörolojik bozukluklara yol açmaktadır. Kronik ve bulaşıcı olmayan bir beyin hastalığı olarak ciddi bir sağlık sorunudur. Beyinde anormal nörolojik elektriksel deşarjla seyreden epilepsi hastalarda istenmeyen kasılmalar, bilinç değişiklikleri ve duyuşal değişiklikler ile karakterizedir. Enfeksiyonlar, beyin apseleri, yetersiz beslenme, beyin tümörleri, kalsiyum metabolizmasında bozukluklar, travmatik sebepler hastalığın oluşumunda etkili olabilecek başlıca faktörler arasında yer almaktadır. EEG ayrıca farklı epilepsi tiplerinin doğru sınıflandırılabilmesinde etkili bir yöntemdir. Bir çalışmada farklı çözünürlüklerdeki EEG sinyallerinin kompleks ölçümlerinin modellenmesi yoluyla epilepsi tanısı konabilmiştir. EEG veri segmentlerinde epileptik epizotların sınıflandırılması için zaman-frekans analizinin uygulandığını gösteren bir çalışma da

bulunmaktadır. EEG verilerinin kullanılarak akut nöbetlerin başlangıçlarının tespit edilebildiği ve hastaların sınıflandırılabilirdiği makine öğrenme teknikleri bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda EEG sinyallerindeki epileptik nöbetler farklı modern makine öğrenme teknikleri kullanılarak tahmin edilebilmiştir. Ayrıca büyük EEG verilerinin bulut tabanlı derin öğrenmesine dayanan epileptik nöbet tahmin sistemleri geliştirilebilmiştir. EEG sinyallerinde derin evreşimli sinir ağı kullanıldığından, epileptik nöbet tespiti için verilerin ön işlenmesine ve boyut küçültme algoritmasına tabi tutulmasına gerek kalmamaktadır. Farklı bir çalışmada da derin öğrenmeye dayanan hastaya spesifik epilepsi için yeni tahmin yaklaşımları önerilmiştir (Öter, 2024). Diğer bir çalışmada da farklı beyin bölgelerindeki elektriksel aktivite özelliklerinin ve psikolojik durumların analiz edilmesi yoluyla epileptik nöbetlerin tanımlanmasında makine öğrenme teknikleri kullanılmıştır (Savadkoohi, Oladunni & Thompson, 2020). Makine öğrenmesi teknikleri ve algoritmalar kullanılarak epileptik nöbetlerin tespiti sağlanabilmektedir. EEG verilerinden epileptik nöbetlerin tanısı çeşitli algoritmalar için sınıflandırıcılar kullanılmak suretiyle gerçekleştirilmiştir. Sınıflandırma başarı oranları da çeşitli değerlendirme kriterlerinin kullanılmasıyla gösterilebilmektedir (Öter, 2024).

4. Verilerin toplanması ve işlenmesi

EEG sinyal kayıtları açık erişimli veritabanlarından elde edilebilmektedir. Farklı yaş aralıklarındaki epilepsi tanısı almış hastaların sinyalleri ve sağlıklı bireylerin sinyalleri ele alınarak veri seti oluşturulmaktadır. Epileptik nöbetler genellikle aniden ortaya çıkmakta, EEG sinyallerinde ani yükselmeler gerçekleşmekte ve çok az sürdükten sonra bunlar kaybolmaktadır. Çalışmalarda toplanan verilerin ön işlenmesi, ağırlıklı ve kesin bir şekilde öğrenmesinin sağlanması bakımından önemlidir. Gürültünün ya da gereksiz verilerin ortadan kaldırılabilirdiği büyük veri kümelerinde uygun model seçimi de gerekmektedir. Kapsamlı ve derin modeller

sayesinde daha güçlü doğruluk sağlanabilmekte ve doğruluk oranları artmaktadır. Bu yüzden makine öğrenme algoritmaları büyük verilerin işlenmesinde son derece etkili bir yöntem olarak kabul edilmektedir (Öter, 2024).

5. Normalizasyonun gerçekleştirilmesi

Normalizasyon veri grubundaki sayısal değerlerin değer aralığındaki farklılıklarının bozulmadan standart ölçek baz alınarak yeniden düzenlenmesi olarak tanımlanmaktadır. Veri miktarının en aza indirilebilmesi ve hızlı olarak değerlendirilebilecek basit, anlaşılabilir bilgilerin sağlanması için normalizasyon gerçekleştirilmektedir (Öter, 2024; Jayalakshmi & Santhakumaran, 2011). Verilerin normalleştirilmesinde ondalık ölçekleme, sigmoid, z-puanı, maksimum-minimum gibi çeşitli yöntemler yer almaktadır. Yapay sinir ağları için değerlerin 0 ve 1 arasında değerlere dönüştürülerek normalize edilebilmesi gerekmektedir. EEG veri setindeki değerler maksimum-minimum yöntemi kullanılarak normalize edilebilmektedir (Öter, 2024).

6. EEG sinyal karakterizasyonlarında kullanılan yöntemler

EEG sinyal karakterizasyon araştırmalarında yaygın olarak kullanılan yöntemler arasında yapay zeka yaklaşımlarına dayanan makine öğrenmesi ve yapay sinir ağı algoritmaları yer almaktadır (Öter, 2024).

6.1. Yapay sinir ağları

Yapay sinir ağları oldukça fazla araştırılan modelleme araçlarıdır ve karmaşık veri sınıflandırmasında görüntü tanıma ve sınıflandırma, fonksiyon yaklaşımı, sistem modelleme, kaotik zaman serisi tahminleri gibi uygulamalarda kullanılmaktadır. Modellemenin başarılı olabilmesi için yapay sinir ağları yapılarında kullanılan aktivasyon fonksiyonunun dikkatli seçilmesi önemlidir.

Türev hesaplaması basit olan bir aktivasyon fonksiyonunun seçilmesi uygundur. Yapay sinir ağlarındaki gizli katmanlar ve bu katmanlardaki nöron sayıları ağıdaki çözülmesi gereken sorunlara bağlı olarak değişebilmektedir. Gizli katmanlardaki nöron sayılarının artışı, hesaplama karmaşıklığının artarak hesaplama süresinin uzamasına ve yapay sinir ağlarının kompleks problemlerin çözümünde kullanılmasına imkan vermektedir (Öter, 2024).

6.2. Random Forest yöntemi

Birden fazla karar ağacı algoritması kullanan bir makine öğrenmesi tekniği olarak random forest, sınıflandırma ve regresyon problemlerinin çözümünde uygulanan bir yaklaşımdır. Karar ağacı algoritması ile en doğru tahminin elde edilebilmesi için bulgular bir araya getirilmektedir. Random forest yöntemi özellikle yüksek boyutlu veri kümelerinde ve gürültülü verilerde oldukça etkindir. Bu teknik ile veri kümesindeki ilgili özelliklerin bulunabilmesi ve sınıflandırma doğruluğunun artırılması sağlanabilmektedir. Bu yüzden gerçek zamanlı uygulamalarda ve büyük veri kümelerinde kullanılan uygun bir yaklaşımdır (Öter, 2024; Dhole & ark., 2019).

6.3. Gradient boosting yöntemi

Gradient boosting yöntemi bir makine öğrenmesidir ve kategorizasyon sınıflandırmasının çözümünde kullanılmaktadır. Bu algoritma ağaç tabanlı öğrenme yaklaşımlarından biri olarak bilinmektedir ve bu algoritma ile beklenen hedef değişkenin geçmiş tahminlerine kıyasla zayıf tahmin edicilerin bir dizisi ardışık olarak birleştirilmektedir. Genellikle sağlam ağaç bağlantılarının oluşturulmasında kullanılan gradient boosting yöntemi ağaç modeli ile başlamakta ve önceki ağaç modelinin hatalarına bağlı olarak sonraki ağaç modelinin uygun olarak oluşturulmasını sağlamaktadır. Ağaç sayısı ve özellik seçimi gibi faktörlerin optimize edilmesi ile işlem tekrarlanmaktadır. Veri kümesinin minimum olduğu ya da veriler arasında çok az ilişki bulunduğu durumlarda bu algoritma

zayıf performans göstermesine rağmen, büyük ve karmaşık veri kümelerinde kullanılabilen son derece başarılı bir sınıflandırma tekniği olarak kabul edilmektedir (Öter, 2024).

6.4. Değerlendirme Kriterleri

Çalışmaların tespit edilebilmesinde basit tanı araçları kullanılmaktadır. Kullanılan veri setlerinde epileptik nöbetleri ve standart nöbetleri kapsayan veri noktaları belirtilmektedir. Bulguların grafiksel olarak sunulabildiği ROC analizi, sistem performansının değerlendirilmesinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu yaklaşım ile sınıflandırıcı performansı 0 ve 1 arasında belirlenmektedir. Sistem tarafından epileptik nöbetlerin oranına bakılarak sinyalin bir epileptik nöbeti yansıtip yansıtmadığı değerlendirilmektedir. Oranın 0.50'yi geçmesi durumunda kararın olumlu olduğu ve 0.50'den küçük olması durumunda ise kararın olumsuz olduğu belirtilmektedir. True pozitive durumu epilepsinin mevcut olduğunu ve sınıflandırıcı durumunun epileptik olarak tanımlandığını ifade etmektedir. True negative durumu sınıflandırıcı tarafından epilepsi olarak belirlenen bir durumun olmadığını ifade etmektedir. False positive durumu epilepsinin olmadığını ancak sınıflandırıcı tarafından bir epileptik epizotun tespit edilebildiğini ifade etmektedir. False negative durumu ise sınıflandırıcının epileptik bir durumu göstermesine rağmen epilepsinin bulunmadığını ifade etmektedir. İdeal sınıflandırma sisteminde false positive ve false negative değerlerinin 0 olması gerekmektedir. Sınıflandırıcının çalışmasının yorumlanmasında çeşitli performans ölçütleri kullanılmaktadır (Öter, 2024).

7. Sonuç

Epilepsi nörolojik bir hastalıktır ve beynin farklı bölgelerindeki hücrelerden gelen anormal elektriksel uyarıların tespit edilmesi ile tanımlanmaktadır. EEG yöntemi epilepsi hastalığı tanısında nörofizyolojik sorunların değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Epileptik nöbetlerin karmaşıklığı ve bu nöbetlerin

altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamaktadır. Bu yüzden genel hesaplamalı modellerin geliştirilmesi zorlaşmaktadır. Deneysel verilerin entegre edilmesi ve ileri hesaplama tekniklerinin kullanılması sonucunda geliştirilmiş ve iyileştirilmiş modeller ortaya çıkabilmektedir. Birden fazla modelin bir arada kullanılması sayesinde nöbetlerin daha doğru olarak anlaşılabilmesi ve hastalık için yeni tedavilerin geliştirilebilmesi mümkün olabilmektedir. Yapay sinir ağları ve makine öğrenme algoritmaları tahminlerde ve modellemelerde önemli yaklaşımlardır. Ancak derin öğrenme yaklaşımları sayesinde fazla veriyle daha ayrıntılı sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu yüzden epileptik nöbet ataklarından daha üstün verilerin elde edilebilmesi bakımından derin öğrenme algoritmalarının kullanılması oldukça önemlidir. Bu modeller tarafından alınan kararlar da farklı algoritmalar kullanılarak analiz edilebilmektedir.

Kaynaklar

Buchin, A., Chizhov, A., Huberfeld, G., Miles, R., & Gutkin, B.S. (2016). Reduced Efficacy of the KCC2 Cotransporter Promotes Epileptic Oscillations in a Subiculum Network Model. *J Neurosci.*, 36(46), 11619-11633. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4228-15.2016.

Depannemaecker, D., Destexhe, A., Jirsa, V., & Bernard, C. (2021). Modeling seizures: From single neurons to networks. *Seizure*, 90, 4-8. doi: 10.1016/j.seizure.2021.06.015.

Depannemaecker, D., Ezzati, A., Wang, H.E., Jirsa, V., & Bernard, C. (2023). From phenomenological to biophysical models of seizures. *Neurobiology of Disease*, 182, 106131. doi: 10.1016/j.nbd.2023.106131.

Dhole, S.R., Kashyap, A., Dangwal, A.N., & Mohan, R. (2019). A novel helmet design and implementation for drowsiness and fall detection of workers on-site using EEG and Random-Forest Classifier. *Procedia Computer Science*, 151, 947-952.

Jayalakshmi, T., & Santhakumaran, A. (2011). Statistical normalization and backpropagation for classification. *International Journal of Computer Theory and Engineering.*, 3(1), 1793-8201.

Lytton, W.W. (2008). Computer modelling of epilepsy. *Nat Rev Neurosci.*, 9(8), 626-37. doi: 10.1038/nrn2416.

Rathour, R.K., & Narayanan, R. (2019). Degeneracy in hippocampal physiology and plasticity. *Hippocampus*, 29(10), 980-1022. doi: 10.1002/hipo.23139.

Rich, S., Moradi Chameh, H., Lefebvre, J., & Valiante, T.A. (2022). Loss of neuronal heterogeneity in epileptogenic human

tissue impairs network resilience to sudden changes in synchrony. *Cell Rep.*, 39(8), 110863. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110863. Erratum in: *Cell Rep.*, 41(3), 111550. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111550.

Savadkoohi, M., Oladunni, T., & Thompson, L.A. (2020). Machine learning approach to epileptic seizure prediction using Electroencephalogram (EEG) Signal. *Biocybern Biomed Eng.*, 40(3), 1328-1341. doi: 10.1016/j.bbe.2020.07.004.

Öter, A. (2024). Automatic Detection of Epileptic Seizures from EEG Signals using Artificial Intelligence Methods. *GU J Sci, Part C*, 12(1), 257-266. doi: 10.29109/gujsc.1416435.

Wei, Y., Ullah, G., & Schiff, S.J. (2014). Unification of neuronal spikes, seizures, and spreading depression. *J Neurosci.*, 34(35), 11733-43. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0516-14.2014.

Wendling, F., Bartolomei, F., Bellanger, J.J., & Chauvel, P. (2002). Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired GABAergic dendritic inhibition. *Eur J Neurosci.*, 15(9), 1499-508. doi: 10.1046/j.1460-9568.2002.01985.x.

