

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MR GÖRÜNTÜLERİ VE MR SPEKTROSKOPİ VERİLERİ
İLE YAPAY ÖĞRENME TABANLI BEYİN TÜMÖRÜ
TESPİT YÖNTEMİ VE UYGULAMASI**

DOKTORA TEZİ

Emre DANDIL

Enstitü Anabilim Dalı : BİLGİSAYAR VE BİLİŞİM MÜHENDİSLİĞİ

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Murat ÇAKIROĞLU

Şubat 2015

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

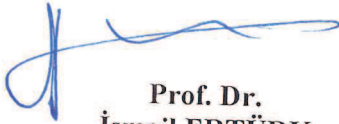
MR GÖRÜNTÜLERİ VE MR SPEKTROSKOPİ VERİLERİ
İLE YAPAY ÖĞRENME TABANLI BEYİN TÜMÖRÜ
TESPİT YÖNTEMİ VE UYGULAMASI

DOKTORA TEZİ

Emre DANDIL

Enstitü Anabilim Dalı : BİLGİSAYAR VE BİLİŞİM MÜHENDİSLİĞİ

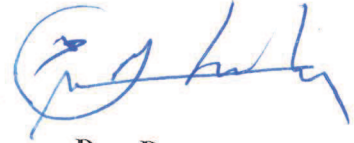
Bu tez 13 / 02 / 2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.



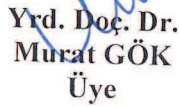
Prof. Dr.
İsmail ERTÜRK
Jüri Başkanı



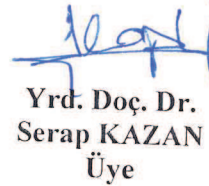
Doç. Dr.
Murat ÇAKIROĞLU
Üye



Doç. Dr.
Cihan KARAKUZU
Üye



Yrd. Doç. Dr.
Murat GÖK
Üye



Yrd. Doç. Dr.
Serap KAZAN
Üye

TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmamda danışmanlığımı yapan, her zaman içtenlikle bana yol gösteren, hiçbir bilgisini öğrencilerinden esirgemeyen, ben ve çalışma arkadaşlarım için mükemmel bir çalışma ortamı oluşturan, çalışmalarımı zevkle yapmamı sağlayan danışman hocam Doç. Dr. Murat ÇAKIROĞLU'na; doktora süresince bana hep destek olan, büyük bir sabır ve anlayış gösteren, beni sürekli motive eden, her zaman maddi manevi desteğini esirgemeyen, cesaret ve desteğiyle beni hiç yalnız bırakmayan ve aynı zamanda tezimi dil / anlatım bakımından inceleyen sevgili eşim Sahra DANDIL'a; benim bu günlere gelmemde çok fazla emeği bulunan öncelikle anneme, babama ve aile fertlerime; doktora süreci boyunca destek olan tüm arkadaşlarıma teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Ayrıca Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden MR görüntülerinin temin edilmesinde büyük emek harcayan değerli meslektaşım Öğr. Gör. Murat ÖZKAN'a ve anabilim dalı başkanı Doç. Dr. Kamil GÜREL'e, bunun yanında AB destekli ve çok merkezli olarak yürütülen INTERPRET projesi kapsamında toplanan MR Spektroskopi verilerinin çalışmamızda kullanılmasını sağlayan Margarida Julià-SAPÉ'ye ve çalışmalarım boyunca bana her türlü desteği veren ve yanımda bulunan çalışma arkadaşım Arş. Gör. Ziya EKŞİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Yapılan tez çalışması 2014-50-02-015 proje numarası ile Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAPK) tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiii
TABLolar LİSTESİ.....	xvi
ÖZET	xix
SUMMARY	xx

BÖLÜM 1.

GİRİŞ.....	1
1.1. Literatürde Yapılan Çalışmalara Genel Bir Bakış	4
1.1.1. MR görüntüleri üzerinde yapılan çalışmalar	5
1.1.2. MRS sinyali verileri üzerinde yapılan çalışmalar	8
1.2. Tez Çalışmasının Amacı, İzlenen Çalışma Yöntemi ve Katkıları	11
1.3. Tez Organizasyonu.....	12

BÖLÜM 2.

BEYNİN GENEL ANATOMİSİ VE BEYİN TÜMÖRLERİ	14
2.1. Giriş	14
2.2. Beynin Genel Yapısı ve Bölümleri	16
2.3. Beyin Tümörlerinin Temelleri	18
2.3.1. Birincil beyin tümörleri	19
2.3.2. Metastatik beyin tümörleri	19
2.3.3. Beyin tümörünün sınıflandırılması ve evrenmesi	20
2.3.4. Beyin tümörü tipleri	21
2.3.4.1. Astrositom (Astrocytoma)	21
2.3.4.2. Beyin sapı gliomu (Brain stem glioma).....	22

2.3.4.3. Kraniofaringiom (Craniopharyngioma).....	22
2.3.4.4. Ependimom (Ependymoma)	23
2.3.4.5. Üreme hücresi tümörleri (Germ cell tumors)	24
2.3.4.6. Glioblastoma multiforme (GBM)	24
2.3.4.7. Gliom (Glioma).....	25
2.3.4.8. Medulloblastom (Medulloblastoma)	25
2.3.4.9. Meningiom (Meningioma).....	26
2.3.4.10. Karışık gliom (Mixed glioma).....	26
2.3.4.11. Oligodendrogliom (Oligodendroglioma)	27
2.3.4.12. Diğer beyin tümörleri.....	27
2.3.4.13. Çocukluk beyin tümörleri	28
2.3.4.14. MSS tümörlerinin WHO evreleme tablosu	29
2.3.5. Beyin tümörünün nedenleri ve risk faktörleri.....	31
2.3.6. Beyin tümörlerinin belirtileri ve yan etkileri.....	31

BÖLÜM 3.

BEYİN TÜMÖRÜNÜN TESPİTİNDE KULLANILAN RADYOLOJİK

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ VE LABORATUVAR TESTLERİ	33
3.1. Giriş	33
3.2. Nörolojik Değerlendirme.....	33
3.3. Görüntüleme Teknikleri	34
3.3.1. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)	34
3.3.1.1. T1-ağırlıklı MRG (T1-weighted MRI).....	40
3.3.1.2. T2-ağırlıklı MRG (T2-weighted MRI).....	40
3.3.1.3. T2*-ağırlıklı MRG (T2*-weighted MRI).....	40
3.3.1.4. Proton yoğunluğu MRG (Proton density imaging)	41
3.3.1.5. Difüzyon MRG (Diffusion tensor imaging MRI)	41
3.3.1.6. Manyetizasyon transfer MRG (Magnetization transfer MRI).....	42
3.3.1.7. T1rho MRG.....	42
3.3.1.8. FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery) MRG....	42
3.3.1.9. Manyetik rezonans anjiyografi (Magnetic resonance angiography).....	43

3.3.1.10.Fonksiyonel MRG (Functional MRI)	43
3.3.1.11.Gerçek zamanlı MRG (Real time MRI).....	44
3.3.1.12.Manyetik rezonans perfüzyon (MR perfusion)	44
3.3.1.13.Girişimsel MRG (Interventional MRI).....	44
3.3.1.14.Akış duyarlı MRG (Flow sensitive MRI)	45
3.3.1.15.Hassas ağırlıklı MRG (Susceptibility weighted imaging)	45
3.3.1.16.Manyetik rezonans spektroskopi (Magnetic resonance spectroscopy).....	45
3.3.2. Bilgisayarlı tomografi (Computed tomography)	57
3.3.3. Pozitron emisyon tomografisi (Positron emission tomography) ..	57
3.3.4. Tek foton emisyon BT (Single photon emission CT).....	58
3.3.5. Manyetoensefalografi (Magnetoencephalography)	58
3.3.6. X-ışınları (X-rays).....	58
3.4. Laboratuvar Testleri	59
3.5. Biyopsi.....	59

BÖLÜM 4.

MR GÖRÜNTÜLERİ ÜZERİNDE BEYİN TÜMÖRLERİNİN TESPİTİ İÇİN YENİ BİR BİLGİSAYAR DESTEKLİ YAKLAŞIM.....

4.1. Giriş	60
4.2. Kullanılan Görüntü Veri Seti (Materyal)	61
4.3. Yöntemler	62
4.3.1. Görüntü ön-işleme ve iyileştirme.....	63
4.3.2. Kafatası çıkarma	63
4.3.3. Beyin tümörünün bölütlenmesi (segmentasyon)	66
4.3.4. Özellik çıkarma.....	66
4.3.4.1. Şekil özellikleri (SF)	68
4.3.4.2. Histogram özellikleri (HF)	68
4.3.4.3. Doku özellikleri (TF).....	68
4.3.4.4. Enerji özellikleri (EF).....	68
4.3.4.5. Sınır özellikleri (BF)	69
4.3.5. Özellik seçimi	70

4.3.5.1. Sıralı ileri hareketli seçim (Sequential floating forward selection).....	70
4.3.5.2. Relief-F (RF).....	70
4.3.6. Beyin tümörlerinin sınıflandırılması.....	71
4.3.6.1. Destek vektör makineleri (SVM).....	72
4.3.6.2. İleri beslemeli çok katmanlı yapay sinir ağları (YSA)..	72
4.3.6.3. Bayes kuralı	73
4.3.6.4. Olasılıksal sinir ağları (Probabilistic neural network)..	73
4.4. Deneysel sonuçlar	74
4.4.1. Eşleştirme (confusion, karmaşıklık) matrisi sonuçları.....	75
4.4.2. Başarım oranı değerlendirmesi	77
4.4.3. Tespit süresi analizi.....	81
4.5. Sonuçlar	81

BÖLÜM 5.

MR SPEKTROSKOPİ VERİLERİ ÜZERİNDE BEYİN TÜMÖRLERİNİN TESPİTİ VE EVRELEMESİ İÇİN YAPAY BAĞIŞIKLIK SİSTEMLERİ TABANLI YENİ BİR BİLGİSAYAR DESTEKLİ YAKLAŞIM.....	83
5.1. Giriş.....	83
5.2. Yapay Bağışıklık Sistemleri (Artificial Immune Systems).....	85
5.2.1. Negatif seçim algoritması (NSA).....	86
5.2.2. Klonal seçim algoritması (KSA).....	88
5.3. Materyal ve Yöntemler.....	91
5.3.1. MRS veritabanı ve protokolleri	92
5.3.2. İstatiksel analiz	93
5.3.3. Sinyallerin ön-işlemesi.....	94
5.3.4. MRS sinyalleri için yapay bağışıklık sistemleri tabanlı yeni bir özellik çıkarım yöntemi.....	97
5.3.4.1. Eğitim sinyalinin belirlenmesi	99
5.3.4.2. NSA ile dedektör üretimi.....	101
5.3.4.3. KSA ile optimum dedektör kümesinin belirlenmesi	102
5.3.4.4. Test sinyalinin belirlenmesi	104

5.3.4.5. Sinyaldeki anormal durumların ve aktifleşen dedektörlerin belirlenmesi	105
5.3.4.6. Test sinyalinin pencerelere bölünmesi ve her bir penceredeki aktifleşen dedektörlerin tespiti.....	106
5.3.4.7. Sinyalin özelliklerinin çıkarılması	107
5.3.5. Örüntü tanıma ve sınıflandırma	108
5.3.6. Deneysel sonuçlar	109
5.3.6.1. Normal beyin dokusu ve tümörlü beyin dokusunun ayrımı	111
5.3.6.2. İyi / kötü huylu beyin tümörlerinin ayrımı	115
5.3.6.3. Beyin tümörünün evrenmesi	120
5.3.6.4. Sahte (pseudo) tümörlerin teşhisi.....	125
5.3.6.5. Birincil ve metastaz beyin tümörlerinin ayrımı	131
5.4. Sonuçlar	136
BÖLÜM 6.	
SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRMELER	137
6.1. Sonuçlar	137
6.2. Tartışma ve Öneriler.....	140
KAYNAKLAR.....	143
ÖZGEÇMİŞ	158

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ε	: NSA eşik değeri
$^1\text{H MRS}$: Proton Manyetik Rezonans Spektroskopi
AB	: Avrupa Birliği
Ab	: Antikor kümesi
Ab _d	: d tane en kötü uygunluğa sahip hücrelerin kümesi
Ab _m	: Hafıza hücrelerinin kümesi
Ab _n	: n tane en iyi uygunluğa sahip hücrelerin kümesi
Ab _r	: Antikor veya antijen kümesinden geriye kalan hücrelerin kümesi
ACC	: Doğruluk (Accuracy)
Ag	: Antijen kümesi
Ag _i	: Rastgele antijen kümesi
AIS	: Artificial Immune Systems
Ala	: Alanine
ANN	: Artificial Neural Network
ASCO	: American Society of Clinical Oncology (Amerika Kanser Topluluğu)
ATRT	: Atypical Teroid Rhabdoid Tumor
AUC	: Area Under the ROC Curve
BDT	: Bilgisayar Destekli Tespit (Teşhis)
BF	: Sınıf Özellikleri (Boundary Feature)
BOLD	: Blood-Oxygen-Level Dependent
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAD	: Computer-Aided Detection
CBTRUS	: Central Brain Tumor Registry of the Unites States
CDP	: Centre Diagno`stic Pedralbes, Barcelona, Spain
Cho	: Choline
CI	: Güven Aralığı (Confidence Interval)
C _i	: Klonlanmış hücrelerin kümesi

C_1^*	: Mutasyona uğramış hücrelerin kümesi
Cr (Cre)	: Creatine
CSA	: Clonal Selection Algorithm
CSF	: Cerebrospinal Fluid (Beyin Omurilik Sıvısı)
CT	: Computed Tomography
D	: Dedektör kümesi
D_0	: Aday dedektör kümesi
DICOM	: Digital Imaging and Communications in Medicine
d-MRI	: Difüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme
DNT	: Dysmbryoplastic Neuroepithelial Tumor
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTI	: Diffusion Tensor Imaging
DVM	: Destek Vektör Makineleri
DWT	: Discrete Wavelet Transform
EF	: Enerji Özellikleri
FCM	: Fuzzy C-Means
FID	: Free Induction Decay
f_i	: Klonlanmış hücrelerin uygunluk değerlerinin matrisi
f_i^*	: Mutasyona uğramış hücrelerin uygunluk değerlerinin matrisi
FLAIR	: Fluid Attenuated Inversion Recovery
FLENI	: Fundaci'ón para la Lucha contra las Enfermedades Neurol'ógicas de la Infancia, Buenos Aires, Argentina
f-MRG	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
FN	: Yanlış Negatif (False Negative)
FP	: Yanlış Pozitif (False Positive)
GBM	: Glioblastoma Multiforme
GE	: General Electric
GI	: Evre I Tümör
GII	: Evre II Tümör
GIII	: Evre III Tümör
GIV	: Evre IV Tümör
GLCM	: Gray Level Co-occurrence Matrix
Glx	: GABA, Glutamate and Glutamine

GUI	: Graphical User Interface
HF	: Histogram Özellikleri (Histogram Features)
HLSVD	: Hankel–Lanczos Singular Value Decomposition
ICA	: Independent Component Analysis
IDI	: Institut de Diagnòstic per la Imatge, Barcelona, Spain
JPEG	: Joint Photographic Experts Group
k-NN	: k-Nearest Neighbors
KSA	: Klonal Seçim Algoritması (Clonal Selection Algorithm)
KYZ	: Kısa Yankı Zamanı (Short Echo Time)
Lac	: Lactate
LDA	: Linear Discriminant Analysis
Lip	: Lipid
LS-SVM	: Least-Square Support Vector Machine
MEG	: Magnetoencephalography
mI (myo)	: myo-Inositol
MR	: Manyetik Rezonans
MRA	: Manyetik Rezonans Anjiyografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
MRSG	: Manyetik Rezonans Spektroskopi Görüntüleme
MS	: Multiple Sclerosis
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MT	: Magnetization Transfer
MUL	: Uniwersytet Medyczny w Lodzi, Lodzi, Poland
NAA	: N-Acetyl Aspartate
NDV	: Negatif Karar Değeri (Negative Decision Value)
NSA	: Negatif Seçim Algoritması (Negative Selection Algorithm)
p	: Olasılık (istatistiksel anlamlılık)
PCA	: Principal Component Analysis
pdf	: probability density function
PDV	: Pozitif Karar Değeri (Positive Decision Value)
PDw	: Proton Density-weighted
PNET	: Primitive NEuroectodermal Tumor

ppm	: Particle Per Million (Milyonda bir parçacık)
PRESS	: Point-REsolved Spectroscopy Sequence
PSO	: Particle Swarm Optimization (Parçacık Sürü Optimizasyonu)
RF	: Relief-F
ROC	: Receiver Operating Characteristic
ROI	: Region of Interests
S	: Self Set (Öz hücrelerin kümesi)
SEN	: Duyarlılık (Sensitivity)
SF	: Şekil Özellikleri (Shape Features)
s-FCM	: spatial-Fuzzy C-Means
SFFS	: Sequential Floating Forward Selection
SGHMS	: St. George's Hospital Medical School, London, UK
SNR	: Signal-to-Noise Ratio
SOM	: Self-Organizing Maps
SPE	: Özgüllük (Specificity)
SPSS	: Statistical Package for Social Science
STEAM	: STimulated Echo Acquisition Mode
SVM	: Support Vector Machine
SW	: Spectral Width (Hz Biriminde Spektral Genişlik)
SWI	: Susceptibility Weighted Imaging
T	: Tesla
T'	: Öz olmayan hücrelerin (non-self) kümesi
T1	: T1 Dinlenme (Relaxation) Zamanı
T2	: T2 Dinlenme (Relaxation) Zamanı
TE	: Echo Time
TF	: Doku Özellikleri (Texture Feature)
TN	: True Negative
TP	: True Positive
TR	: Time of Repetition
TZ	: Tekrarlama Zamanı
UMCN	: University Medical Center Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands
UYZ	: Uzun Yankı Zamanı (Long Echo Time)
VOI	: Volume of Interests

WHO : World Health Organization
YBS : Yapay Başışıklık Sistemleri
YSA : Yapay Sinir Ağları
YZ : Yankı Zamanı (Echo Time)

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Beyin tümörlerinin sınıflandırılması, (a) normal beyin dokusu görüntüsü, (b) iyi huylu beyin tümörü görüntüsü (meningioma), (c) kötü huylu beyin tümörü görüntüsü (glioblastoma multiforme).....	2
Şekil 2.1. Beyin dokusunda oluşmuş tümörlere ait aksiyel ve sagittal MR görüntüleri.	14
Şekil 2.2. Türkiye'de 100.000 vaka bazında sık görülen kanser türleri ve hayatta kalma oranları.....	15
Şekil 2.3. Birincil beyin tümör tiplerinin oransal dağılımı	15
Şekil 2.4. Beynin loblara bölünmüş önemli bölümleri.....	16
Şekil 2.5. Merkezi sinir sisteminin genel bölümleri.....	18
Şekil 2.6. Astrositlerin genel yapısı.....	21
Şekil 2.7. Ependimal hücre yapısı.....	23
Şekil 2.8. Glial hücre yapısı.....	25
Şekil 2.9. Oligodendrosit hücre yapısı.....	27
Şekil 3.1. Damadian'ın kanser tespiti için geliştirmiş olduğu MRG metodu ve aparatı	34
Şekil 3.2. Medikal manyetik rezonans görüntüleme cihazı	35
Şekil 3.3. Beynin MR görüntüsüne ait farklı kesit görünüşleri (aksiyel, koronal, sagittal)	36
Şekil 3.4. MR sinyalleri üzerinde YZ ve TZ zamanlarının etkisi	38
Şekil 3.5. MR cihazlarından elde edilen farklı görüntüleme (tarama) tipleri, (a) T1-ağırlıklı MRG, (b) T2-ağırlıklı MRG, (c) Proton yoğunluğu MRG, (d) FLAIR MRG, (e) T2*-ağırlıklı MRG, (f) MR Anjiyografi, (g) Difüzyon MRG, (h) f-MRG, (i) MR Perfüzyon	39
Şekil 3.6. Farklı manyetik alanlarda ölçülen in vivo ¹ H MRS sinyal değerleri.....	48
Şekil 3.7. Sağlıklı beyin beyaz maddesinin 1.5T KYZ ve UYZ metabolit sinyalleri	49

Şekil 3.8. MR görüntülerinden elde edilen VOI'den ölçümü yapılan ^1H MRS spektrumu.....	55
Şekil 3.9. 22 yaşında biyopsi onaylı GBM beyin tümörüne sahip bir erkeğe ait MR görüntüsü ve MRS spektrum sinyalleri, (a) T2-ağırlıklı GBM MR görüntüsü, (b) normal beyin dokusuna ait spektrum sinyali, (c) tekli voksel GBM beyin tümörüne ait spektrum sinyali.....	56
Şekil 4.1. MR veri setindeki görüntülerin beyin tümör tiplerine göre dağılımı.....	61
Şekil 4.2. İyi ve kötü huylu beyin MR görüntü örnekleri.....	62
Şekil 4.3. Önerilen BDT yaklaşımının blok diyagramı.....	62
Şekil 4.4. Beyin MR görüntülerinin ön-işlenmesi (iyileştirilmesi).....	63
Şekil 4.5. MR görüntülerinden kafatası ayırmak için önerilen metot ve Otsu metodunun sonuçları.....	65
Şekil 4.6. MR görüntüleri üzerinde s-FCM yöntemi ile beyin tümörlerinin bölütlenmesi.....	66
Şekil 4.7. İyi ve kötü huylu tümör örüntüleri ve histogram değerleri.....	67
Şekil 4.8. MR görüntüleri üzerinde beyin tümörü tespiti çalışmaları için tasarlanan kullanıcı arayüzü.....	75
Şekil 4.9. Elde edilen performans sonuçlarının grafiksel analizi.....	79
Şekil 4.10. Önerilen BDT sisteminin dört farklı sınıflandırma metodu için ROC eğrileri.....	80
Şekil 4.11. Önerilen BDT yaklaşımının tespit süresi analizi.....	81
Şekil 5.1. Yapay bağışıklık negatif seçim algoritması akış şeması.....	87
Şekil 5.2. YBS klonal seçim algoritması akış diyagramı.....	89
Şekil 5.3. MRS sinyalleri kullanarak beyin tümörü tespiti için tasarlanan sistemin blok diyagramı.....	91
Şekil 5.4. Normal beyne ait ^1H MRS sinyalinin zaman ve frekans düzlemlerinde gösterilmesi.....	96
Şekil 5.4. Normal beyne ait ^1H MRS sinyalinin zaman ve frekans düzlemlerinde gösterilmesi (Devamı).....	97
Şekil 5.5. YBS ile özellik çıkarım metodunun akış diyagramı.....	99
Şekil 5.6. Örnek eğitim MRS sinyalleri (a) normal beyin dokusu (b) meningiom (c) GBM (d) sahte tümör (e) diffüz astrositom (Evre II) (f) metastaz beyin tümörlerine ait MRS sinyal örüntüleri.....	100

Şekil 5.6. Örnek eğitim MRS sinyalleri (a) normal beyin dokusu (b) meningiom (c) GBM (d) sahte tümör (e) diffüz astrositom (Evre II) (f) metastaz beyin tümörlerine ait MRS sinyal örüntüleri (Devamı)	101
Şekil 5.7. MRS sinyalleri için NSA ile aday dedektör üretimi ve dedektör kümesinin oluşturulması, (a) normal beyin dokusuna ait MRS sinyali için NSA ile üretilen aday dedektörler, (b) normal beyin dokusuna ait MRS sinyali için NSA ile üretilen dedektör kümesi	102
Şekil 5.8. KSA ile dedektör kümesinin optimize edilmesi ve optimum dedektör kümesinin oluşturulması, (a) Eğitim MRS sinyali için klasik NSA ile üretilen dedektör kümesi, (b) Eğitim MRS sinyali için KSA ile optimize edilmiş, NSA ile üretilen dedektör kümesi	104
Şekil 5.9. Önerilen sistem için MRS test sinyalinin belirlenmesi (kırmızı renkli sinyal)	104
Şekil 5.10. Aktifleşen dedektörlere göre MRS test sinyalindeki hataların belirlenmesi	105
Şekil 5.11. Test MRS sinyalinin pencerelere bölünmesi ve her bir penceredeki aktifleşen dedektör sayıları, (a) MRS test sinyalindeki hataların belirlenmesi, (b) her bir penceredeki aktifleşen dedektör sayıları	107
Şekil 5.12. MRS sinyallerinden özellik çıkarımı	108
Şekil 5.13. MRS sinyalleri kullanarak beyin tümörünün tespiti için tasarlanan yazılımın arayüzü	110
Şekil 5.14. Normal beyin dokusu ile GBM beyin tümörlerinin ayrımı için oluşturulan eğitim / test MRS sinyalleri ve dedektör kümesi	112
Şekil 5.15. İyi ve kötü huylu beyin tümörlerinin ayrımı için meningiom ve GBM MRS sinyallerine ait örüntüler	116
Şekil 5.16. Beyin tümörünün evrelemesi için GII evreli astrositom ve GBM MRS eğitim ve test sinyalleri	121
Şekil 5.17. Sahte tümör tespiti için abse ve GIII evreli astrositom MRS eğitim ve test sinyalleri	126
Şekil 5.18. Meningiom ve metastaz beyin tümörlerine ait MRS eğitim ve test sinyalleri	132

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. Beynin önemli bölümleri ve her bir bölümün görevleri	17
Tablo 2.2. Beyin tümörlerinin evrelerine göre özellikleri	20
Tablo 2.3. Astrositomların evrelerine göre çeşitleri ve özellikleri.....	22
Tablo 2.4. Merkezi sinir sistemi tümörlerinin WHO'ya göre evreleme tablosu	30
Tablo 3.1. İnsan beynine ait ¹ H MRS metabolitlerinin pik değerleri ve özellikleri .	50
Tablo 3.2. Beyin tümörlerinde ¹ H MRS metabolitlerinde gözlemlenen önemli değişiklikler.....	53
Tablo 3.3. Gliomların evrelerine göre metabolitlerdeki ve bazı oranlardaki değişimin izlenmesi	55
Tablo 4.1. Beyin MR görüntüleri üzerinde kafatası ayırma işlemi için önerilen algoritmanın sahte kodları	64
Tablo 4.2. Beyin MR görüntülerinden farklı teknikler ile çıkarılan özellikler ve detayları	69
Tablo 4.3. RF ve SFFS özellik seçim yöntemleri ile seçilen 15 özelliğin detayları .	71
Tablo 4.4. Çıkarılan 151 özelliğe göre elde edilen eşleştirme matrisi sonuçları ...	76
Tablo 4.5. Seçilen 15 özelliğe göre elde edilen eşleştirme matrisi sonuçları	77
Tablo 4.6. Çıkarılan 151 özelliğe göre elde edilen performans sonuçları	78
Tablo 4.7. SFFS ve RF yöntemleri ile seçilen 15 özelliğe göre elde edilen performans sonuçları.....	78
Tablo 4.8. Önerilen sistem ve hekimin başarımlarının karşılaştırılması	80
Tablo 5.1. NSA algoritmasının genel işleyişi ve sahte kodları	88
Tablo 5.2. KSA algoritmasının genel işleyişi ve sahte kodları	90
Tablo 5.3. Veri merkezlerinden alınan KYZ ¹ H MRS için detaylı kazanç parametreleri	92
Tablo 5.4. Veri merkezlerinden alınan KYZ ¹ H MRS için detaylı bilgiler	93
Tablo 5.5. Normal beyin dokusu ve GBM tümörlerinin ayrımı için ortalama parametre değişimleri	112

Tablo 5.6. Normal beyin dokusu ve GBM beyin tümörlerinin ayrımı için MRS sinyalinin tüm noktalarına göre yapılan sınıflandırma sonuçları.....	113
Tablo 5.7. Normal beyin dokusu ve GBM beyin tümörlerinin ayrımı için MRS sinyalinin tüm noktalarına göre yapılan sınıflandırma sonuçlarının performans karşılaştırmaları	114
Tablo 5.8. Normal beyin dokusu ve GBM beyin tümörlerinin ayrımı için MRS sinyalinin önerilen özellik çıkarım metoduna göre yapılan sınıflandırma sonuçları.....	114
Tablo 5.9. Normal beyin dokusu ve GBM beyin tümörlerinin ayrımı için MRS sinyalinin önerilen yöntemine göre yapılan sınıflandırma sonuçlarının performans karşılaştırmaları	115
Tablo 5.10. İyi ve kötü huylu beyin tümörlerinin ayrımı için Meningiom ve GBM MRS sinyallerinin ortalama parametre değişimleri.....	117
Tablo 5.11. İyi ve kötü huylu beyin tümörlerinin ayrımı için Meningiom ve GBM MRS sinyallerinin tüm noktalarına göre yapılan sınıflandırma sonuçları	117
Tablo 5.12. İyi ve kötü huylu beyin tümörlerinin ayrımı için meningiom ve GBM MRS sinyallerinin tüm noktalarına göre yapılan sınıflandırma sonuçlarının performans karşılaştırmaları	118
Tablo 5.13. İyi ve kötü huylu beyin tümörlerinin ayrımı için Meningiom ve GBM MRS sinyallerinin önerilen yöntemine göre yapılan sınıflandırma sonuçları	119
Tablo 5.14. İyi ve kötü huylu beyin tümörlerinin ayrımı için meningiom ve GBM MRS sinyallerinin önerilen yöntemine göre yapılan sınıflandırma sonuçlarının performans karşılaştırmaları	119
Tablo 5.15. GII evreli astrositom ve GBM için ortalama parametre değişimleri ..	122
Tablo 5.16. Beyin tümörünün evrelemesi için GII evreli astrositom ve GBM MRS sinyallerinin tüm noktalarına göre yapılan sınıflandırma sonuçları....	122
Tablo 5.17. Beyin tümörünün evrelemesi için GII evreli astrositom ve GBM MRS sinyallerinin tüm noktalarına göre yapılan sınıflandırma sonuçlarının performans karşılaştırmaları	123
Tablo 5.18. Beyin tümörünün evrelemesi için GII evreli astrositom ve GBM MRS sinyallerinin önerilen yöntemine göre yapılan sınıflandırma sonuçları .	124

Tablo 5.19. Beyin tümörünün evrelemesi için GII evreli astrositom ve GBM MRS sinyallerinin önerilen yöntemle göre yapılan sınıflandırma sonuçlarının performans karşılaştırmaları	124
Tablo 5.20. Sahte tümör tespitinde abse ve GIII evreli astrositom için ortalama parametre değişimleri	127
Tablo 5.21. Sahte tümör tespitinde abse ile GI, GII, GIII ve GIV evreli astrositom için MRS sinyallerinin tüm noktalarına göre yapılan sınıflandırma sonuçları.....	128
Tablo 5.22. Sahte tümör tespitinde abse ile GI, GII, GIII ve GIV evreli astrositom için MRS sinyallerinin tüm noktalarına göre yapılan sınıflandırma sonuçlarının performans karşılaştırmaları	129
Tablo 5.23. Sahte tümör tespitinde abse ile GI, GII, GIII ve GIV evreli astrositom için MRS sinyallerinin önerilen yöntemle göre yapılan sınıflandırma sonuçları.....	129
Tablo 5.24. Sahte tümör tespitinde abse ile GI, GII, GIII ve GIV evreli astrositom için MRS sinyallerinin önerilen yöntemle göre yapılan sınıflandırma sonuçlarının performans karşılaştırmaları	130
Tablo 5.25. Meningiom ve metastaz beyin tümörlerinin ayrımı için ortalama parametre değişimleri	132
Tablo 5.26. Meningiom ve metastaz beyin tümörlerinin ayrımı için MRS sinyalinin tüm noktalarına göre yapılan sınıflandırma sonuçları.....	133
Tablo 5.27. Meningiom ve metastaz beyin tümörlerinin ayrımı için MRS sinyalinin tüm noktalarına göre yapılan sınıflandırma sonuçlarının performans karşılaştırmaları.....	134
Tablo 5.28. Meningiom ve metastaz beyin tümörlerinin ayrımı için MRS sinyalinin önerilen yöntemle göre yapılan sınıflandırma sonuçları	134
Tablo 5.29. Meningiom ve metastaz beyin tümörlerinin ayrımı için MRS sinyalinin önerilen yöntemle göre yapılan sınıflandırma sonuçlarının performans karşılaştırmaları.....	135
Tablo 6.1. Önerilen BDT yaklaşımı ile literatürdeki BDT yaklaşımlarının başarımlarının karşılaştırması	139

ÖZET

Anahtar kelimeler: Beyin Tümörü, Bilgisayar Destekli Teşhis, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Manyetik Rezonans Spektroskopisi, Özellik Çıkarma, Sınıflandırma

Beyinde büyüyen ve gelişen kötü huylu tümörler son zamanlarda insan ölümlerinin en önde gelen nedenlerinden birisi olmaya başlamıştır. Beyin tümörleri için en uygun tedavi yönteminin belirlenmesi hekim tarafından tümörün türünün ve evresinin belirlenmesine bağlıdır. Beyin tümörünün tecrübeli radyologlar tarafından tam olarak teşhis edilebilmesi, Manyetik Rezonans (MR görüntüleri), MR spektroskopisi verileri ve patolojik değerlendirmeleri içerisine alan karmaşık bir süreçtir. Genel olarak bir radyolog bu süreçle ilgili olarak önemli doğruluk ve hassaslıkta karar verebiliyor olsa da, hataları en aza indirebilmek için sürekli yeni yöntemler araştırılmaktadır. Bu yüzden radyolog ya da hekimlerin beyin tümörlerinin ayrımını yüksek oranda yapabilecek Bilgisayar Destekli Teşhis (Computer-Aided Detection, CAD / BDT) sistemlerinden yararlanması oldukça önemlidir.

Bu tez çalışmasında, hem MR görüntüleri hem de MR Spektroskopisi (MRS) verileri kullanarak, radyologların karar verme aşamalarında yardımcı olabilecek, beyin tümörlerinin tespitini başarılı bir şekilde yapan yeni bilgisayar destekli yaklaşımlar önerilmiştir. Tez kapsamında geliştirilen ilk yöntem MR görüntüleri üzerinde çalışmakta ve beyin tümörlerinin iyi/kötü huylu ayrımlarını görüntü işleme ve görüntü tanıma teknikleri ile gerçekleştirmektedir. Bu işlemi gerçekleştirmek amacıyla MR görüntüleri üzerinde kafatası kısmını çıkarma için yeni bir görüntü ön-işleme tekniği önerilmiştir. Ayrıca, tümör ayrımlarında sınıflandırıcı etkisini görebilmek için farklı sınıflandırıcıların başarımları kıyaslanmıştır. 188 adet MR görüntüsü üzerinde yapılan detaylı deney sonuçlarına göre, önerilen yöntem ile %96.81 doğruluk oranı ile beyin tümörlerinin iyi / kötü huylu ayrımı gerçekleştirilebilmiştir. Tez kapsamında önerilen bir diğer yöntemde ise, MR spektroskopisi sinyalleri üzerinde çalışan ve Yapay Bağışıklık Sistemi (YBS) tabanlı yeni bir BDT yaklaşımı geliştirilmiştir. Önerilen yöntem ile MRS verileri kullanılarak iyi huylu / kötü huylu tümör ayrımı, beyin tümörünün evrelemesi, normal beyin dokusu ile beyin tümörünün ayrımı, metastaz beyin tümörleri ile birincil beyin tümörlerinin ayrımı ve sahte tümörlerin belirlenmesi yüksek başarımla mümkün olmuştur. Bu işlemler için çok uluslu ve merkezli bir proje kapsamında elde edilen geniş bir veri seti ile gerçekleştirilen deney sonuçlarına göre sırasıyla %96.97, %100, %100, %98.33 ve %98.44 başarımlar elde edilmiştir.

DESIGN AND APPLICATION OF NOVEL METHODS FOR BRAIN TUMOR DETECTION USING MACHINE LEARNING APPROACHES ON MR IMAGES AND MR SPECTROSCOPY DATA

SUMMARY

Keywords: Brain Tumor, Computer-Aided Detection, Magnetic Resonance Imaging, Magnetic Resonance Spectroscopy, Feature Extraction, Classification

Malignant tumors growing and developing in the brain have recently become one of the leading causes of death in humans. Determination of the most suitable treatment for brain tumors depends on accurate detection of malignancy, type and grade of the tumor by the physician. Diagnosis of brain tumors by radiologists is a complex process which includes MR images, MR spectroscopy data and pathological assessments. Generally, a radiologist makes a decision with reasonable accuracy and specificity rates. However new methods have been investigated by the researchers to minimize the diagnosis mistakes. Therefore, it is crucial for radiologists or physicians to use a Computer-Aided Diagnosis (CAD) system which will help detection of brain tumors with high success rates.

In this thesis, novel computer aided methods, which use both MR images and MR Spectroscopy data, have been proposed for the detection of brain tumors to support decision process of the radiologists. The first method developed in the thesis differentiates brain tumors as benign or malignant by image processing and pattern recognition techniques on MR images. To perform this operation, a new image pre-processing technique has been proposed to strip the skull region. Moreover, to evaluate the effect of classifier performance on tumor differentiation, different classifiers have been compared. According to detailed test results performed on 188 MR images, benign or malignant differentiation of brain tumors can be detected with 96.81% accuracy rate by proposed method. In the second method, a novel Artificial Immune System (AIS) based computer-aided diagnosis system has been proposed. This system utilizes MR Spectroscopy signals to make a decision about brain tumors. The system can perform differentiation of benign / malign, metastatic / primary, pseudo / normal tumors and grading of brain tumors with high accuracy rates. According to the experimental results performed on large dataset obtained from an international and multi-center project, the detection performance has been achieved 96.97%, 100%, 100%, 98.33% and 98.44% success rates respectively.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

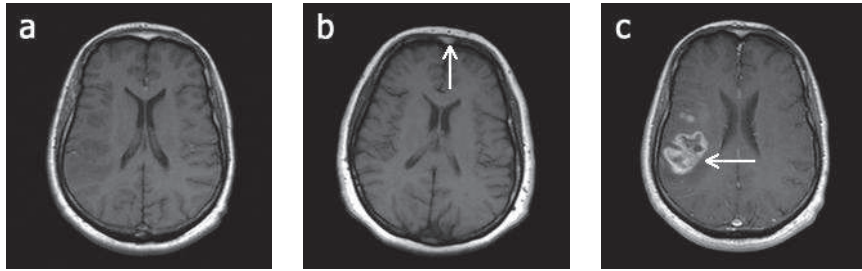
Çağımızın vebası olarak adlandırılan kanser radyasyona maruz kalma, zararlı yiyecek ve içeceklerin tüketimi, aşırı alkol ve sigara kullanımı, aşırı stresli durumlar gibi nedenlerle gittikçe yaygınlaşmaktadır. Bunun yanında, kanser son zamanlarda önemi çok daha fazla artan bir sağlık ve yaşam problemi olmuştur. İnsanlarda ölüm nedenleri arasında kalp ve damar hastalıklarından sonra gelen kanserin önümüzdeki yıllarda başlıca ölüm nedeni olacağı tahmin edilmektedir [1]. Genel anlamıyla kanser, vücudun değişik bölgesindeki hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyümesiyle oluşan yüzden fazla hastalık grubunun ortak adıdır [2]. Çeşitli kanser tipleri olmasına rağmen, bunların hepsi anormal hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çok hızlı olarak üremesi ile başlamaktadır.

Uluslararası bilimsel bir kuruluş olan Amerikan Kanser Topluluğu (ASCO) verilerine göre tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin oranı artarak devam etmektedir [3]. Bu kuruluşun verilerine dayanılarak, 2030 yılına kadar kanser hastalığından dolayı ölen insanların sayısının yaklaşık olarak 11 milyon olacağı tahmin edilmektedir [4]. Bu veriler incelendiğinde, kanserden kaynaklanan ölüm oranındaki artışın, benzer olarak beyin kanserlerinde de artma eğiliminde olduğu aşikardır.

Son yıllarda, teknolojinin gelişmesine paralel olarak akıllı telefonların yaygınlaşması ve kablosuz ağ teknolojilerinin gelişmesi gibi birçok nedenden ötürü, diğer kanserler gibi beyin kanserleri de yükselen bir ivme ile artmaktadır. Son zamanlarda, özellikle gelişmiş ülkelerde, beyin kanserinden ölen kişi sayısında ciddi artış gözlenmiştir. ABD'de yürütülen bir araştırmaya göre, beyin kanserine yakalanmış bir hastanın beş yıllık bir süreçte hayatta kalma şansı %11 olarak açıklanmıştır [5]. CBTRUS (Birleşik Devletler Merkezi Beyin Tümör Dairesi, Central Brain Tumor Registry of the United States) verileri, sadece ABD'de 2015 yılı içerisinde 68470 yeni beyin ve merkezi sinir sistemi tümör vakasının teşhis edileceğini göstermektedir [6]. Aynı

zamanda, beyin tümörleri 65 yaşın üstündeki yaşlılarda ve çocuklarda kanserden ölüm nedeni arasında en önlere yer almaktadır [7].

İnsan vücudunda tümörler, kanserli (kötü huylu / malignant) veya kanserli olmayanlar (iyi huylu / benign) olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır [8]. Şekil 1.1'de normal beyin dokusu (Şekil 1.1 (a)), iyi huylu (Şekil 1.1 (b)) ve kötü huylu (Şekil 1.1 (c)) beyin tümörlerine ait MR görüntüleri görülmektedir. İyi huylu tümörler genellikle yavaş büyürler ve komşu dokulara yayılmazlar. Bu yüzden, iyi huylu tümörler kanserli olmayan tümörler olarak adlandırılırlar [9]. Kötü huylu tümörler hızlı bir şekilde büyürler, agresiftirler ve çevresindeki organlara yayılabilirler [10]. Bu sebeple, kötü huylu tümörler kanserli tümörler olarak bilinirler. Beyin tümörleri de beyinde gelişirler ve iyi huylu veya kötü huylu olabilirler. Kötü huylu olan beyin tümörlerine *beyin kanseri* de denilmektedir [8].



Şekil 1.1. Beyin tümörlerinin sınıflandırılması, (a) normal beyin dokusu görüntüsü, (b) iyi huylu beyin tümörü görüntüsü (meningioma), (c) kötü huylu beyin tümörü görüntüsü (glioblastoma multiforme)

Beyinde oluşan tümörlerin doğru ve kesin teşhisi, hastanın klinik ve tıbbi yönetimi açısından önemli bir süreçtir. Beyinde gelişen tümörlerin çoğu, eğer erişilebiliyorsa, operasyon ile alınmaktadır [8]. Fakat bu işlemin dengeli bir şekilde yapılabilmesi ve beyin temel işlevlerine zarar vermeden gerçekleştirilmesi son derece hayati bir işlemdir. Bunun yanında, bazı vakalarda ise, operasyondan sonra kanserli tümör kalıntılarının yok edilmesi için radyoterapi (ışın tedavisi) ve kemoterapi (ilaçlı tedavi) de bir tedavi aracı olarak tercih edilmektedir [11].

Günümüzde, tümör varlığının saptanmasında, tümörün tedavi sonrası gelişim sürecinin takip edilmesinde ve tekrar edip etmediğinin belirlenmesinde en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemlerinin başında manyetik rezonans görüntüleme

(MRG, MRI) gelmektedir [1]. Hekimler beyin tümörünün teşhisini, MR görüntülerini analiz ederek yapmaktadırlar. Tümörün teşhisi yapıldıktan sonra ise, hekim tarafından, hastaya uygun olan bir tedavi planlaması yapılır. Ameliyat, radyoterapi ve kemoterapi, tek veya birlikte kullanılarak tedavi gerçekleştirilmektedir [12]. Ancak tedavinin başarısı tümörün konumunun, sınırlarının, tipinin ve kötü huylu olup olmadığının bilgisinin hekim tarafından doğru olarak belirlenmesine bağlı olarak değişebilmektedir. Fakat, tümörün tipinin ve evresinin (aşamasının) belirlenmesi gibi bazı teşhisleri MRG kullanarak gerçekleştirmek oldukça zor bir işlemdir.

Tıpta, birçok kanser türünün kesin tanısında, biyopsi olarak adlandırılan yöntem kullanılmaktadır. *Biyopsi*, bir iğne ile kanserli olduğundan şüphelenilen bölgeden doku örneği alınması ve bu örneğin laboratuvar ortamında hücresel bazda incelenmesi prensibine dayanan invaziv (girişimsel) bir yöntemdir. Biyopsi, yüksek tanı başarısı sağlasa da birçok dezavantajı da barındırmaktadır. Biyopsinin en önemli dezavantajı doku örneği alınan organa zarar verme riskidir. Özellikle beyin bölgesinde biyopsinin beynin bazı fonksiyonlarına zarar verme olasılığı yüksektir. Biyopsinin bir diğer dezavantajı ise, her bölgeye uygulanamamasıdır. Örneğin; beyindeki bazı tümörlere buldukları konum itibarıyla ulaşılması zor olabilir. Bu gibi durumlarda biyopsi yapmak mümkün değildir. Bahsedilen bu sebeplerden dolayı, özellikle de beyin kanserlerinin doğru bir şekilde tespit edilebilmesi için, yeni, invaziv olmayan (girişimsel olmayan) tekniklere ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllardaki çalışmalar, beyindeki metabolitlerin değişimi hakkında bilgi veren ve invaziv olmayan bir teknik olan manyetik rezonans spektroskopi görüntüleme (MRSG, MRSI)'nin beyin ile ilgili rahatsızlıkların teşhisinde kullanılabileceğini göstermektedir [13, 14]. MRG'ye ek olarak, MRSG'nin kullanımı ile beyin tümörlerinin evresi, tipi ve metabolizması hakkında önemli bilgiler elde edilebilmektedir [15-17]. Literatürdeki MRS çalışmaları, elde edilen MRS sinyallerinden beyin tümörleri ile normal beyin dokularının birbirlerinden ayrılabilceğini [18], iyi / kötü huylu ayrımının gerçekleştirilebileceğini [19] ve tümör evrelerinin belirlenebileceği göstermektedir [20]. Ancak, MRS sinyallerini analiz etmek ve bu sinyallerden anlamlı bilgiler çıkarmak hekimler için oldukça zor

bir iştir ve ciddi uzmanlık gerektirir. Bu sebeple, sinyal işleme, örüntü tanıma ve yapay zeka gibi BDT yöntemleri ile hekimler için zor olan bu süreç, daha kesin ve sayısal olarak ölçülebilir (kantitatif) bir hale getirilebilir.

Bu tez çalışmasının temel amacı, yukarıda bahsedilen ihtiyaçlar doğrultusunda hem MR görüntülerinden hem de MR Spektroskopi verilerinden faydalanarak beyin tümörleri için bir Bilgisayar Destekli Tespit Sistemi tasarlamak ve böylece hekimlerin beyin kanserinin teşhisinde kullanabileceği ek bir araç geliştirmektir. Bu kapsamda, tez çalışmasında ilk olarak, T1 ve T2 ağırlıklı MR görüntüleri üzerinde iyi / kötü huylu beyin tümörlerinin ayrımı için yeni bir bilgisayar destekli yaklaşım önerilmiştir. Tez çalışmasının ikinci adımında ise, tezin en önemli katkısı olan Manyetik Rezonans Spektroskopi verileri kullanılarak beyin tümörlerinin tespit edilmesi, evresinin ortaya çıkarılması, sahte tümörlerin belirlenmesi, birincil ve metastaz beyin tümörlerinin ayrımının yapılması, iyi / kötü huylu beyin tümörlerinin sınıflandırılmasının gerçekleştirilmesi için yapay bağışıklık sistemleri (YBS) tabanlı yeni bir yaklaşım önerilmiştir.

1.1. Literatürde Yapılan Çalışmalara Genel Bir Bakış

Beyin tümörlerinin tespiti için literatürde geliştirilen çalışmalar incelendiğinde, birçok çalışmanın MR görüntüleri üzerinde gerçekleştirildiği görülmektedir. Bu çalışmalarda beyin tümörünün tespitinde, MR görüntüleri ile beyin tümörün bölütlenerek tespit edilmesi, çalışmaların geniş bir kısmını kapsamaktadır. Bunun yanında, tümörün bölütlendikten sonra görüntü işleme, sınıflandırma, makine öğrenmesi, yapay zeka yöntemleri gibi algoritmalar ile bilgisayar destekli karar destek sistemlerinin de çoğunlukta olduğu görülmektedir.

BDT sistemleri, son yıllarda klinik ortamlarda hastalık tespiti için kullanılmaya başlamıştır [21]. Radyologlar tümör hakkında nihai kararı verme aşamasında, tümörün bilgisayarlı tespitinde veya ayrımında, ikinci bir araç olarak BDT'lerden yararlanmaktadırlar [22]. Bu tez çalışmasında, hem MR görüntüleri hem de MRS sinyal verileri kullanılarak beyin tümörünün tespitini gerçekleştiren sistemler

önerildiği için, her ikisi için de literatürde daha önce gerçekleştirilen çalışmalardan bazılarının özetleri verilmiştir.

1.1.1. MR görüntüleri üzerinde yapılan çalışmalar

Literatürde MR görüntüleri kullanarak beyin tümörlerinin ayrımında ve tespitinde çeşitli BDT sistemleri veya yaklaşımları bulunmaktadır. MR görüntüleri kullanarak beyin tümörünün tespiti için önerilen çalışmalar *ön-yaklaşımlar* ve *bütüncül sistemler* olarak iki kategoride analiz edilebilmektedir.

Ön-yaklaşımlar, genellikle bölütleme (segmentasyon), ön-işleme, kafatası ayırma gibi beyin MR görüntüleri üzerinde temel işlemlerin yapılmasını sağlayan algoritmalara dayalı olarak gerçekleştirilen çalışmalardır [23]. Örnek olarak, bazı çalışmalarda Fuzzy C-Means (FCM) kümeleme tekniğini kullanarak beyin tümörünün bölütlenmesinde daha başarılı sonuçlar elde edilebileceği vurgulanmıştır ve beyin tümörünün tespiti gerçekleştirilmiştir [24, 25]. Benzer şekilde Fletcher-Heath ve diğerleri [26]'de FCM kümeleme metodu yardımıyla beyin tümörlerinin otomatik bölütlenmesini sağlayan bir yöntem önermişlerdir. Bu çalışmada sağlıklı dokular ile beyin tümörlerinin birbirinden ayrımı gerçekleştirilmiştir. Bir diğer çalışmada Juang ve diğerleri [27] ise beyin tümörünün bölütlenmesi için K-Ortalama bölütleme tekniğini tavsiye etmişlerdir. Ambrosini ve diğerleri [28] ise MR görüntüleri üzerinde, beyinde oluşan tümörlerin bölütlenerek tespiti için şablon eşleme (template matching) yöntemini kullanmışlardır. Bu amaçla çalışmalarında 3-boyutlu şablon eşleme tabanlı bir algoritma ile otomatik olarak beyinde oluşan metastazların tespitini gösteren bir yöntem ile beyin tümörlerini bölütlemişlerdir. Popuri ve diğerleri [29] ise beyin tümörlerinin bölütlenmesi için otomatik bir 3-boyutlu bölütleme metodu kullanmışlardır. Patino-Correa ve diğerleri [30] beyin MR görüntüleri üzerinde klasik görüntü işleme teknikleri kullanarak beyaz maddenin belirlenmesini ve bölütlenmesinin gerçekleştiren bir teknik uygulamışlardır. Wu ve diğerleri [31]'de benzer olarak MR görüntüleri kullanarak beyin tümörlerinin bölütlenmesini sağlayan bir yöntem üzerinde çalışmışlardır. Bu çalışmada görüntülerin özellikleri gabor ve wavelet (dalgacık dönüşümü) filtreleri ile

çıkarılmıştır ve görüntülerin bölütlenmesi için destek vektör makineleri (Support Vector Machine, SVM)'nden yararlanılmıştır.

Bütüncül BDT yaklaşımları ise, *tespit sistemleri* ve *sınıflandırma sistemleri* olarak iki grupta değerlendirilebilir. Tespit sistemleri genel olarak önerilen bir algoritma ile beyin tümörünün tespitini gerçekleştiren sistemler olarak ele alınabilir. Sınıflandırma sistemleri ise, bir sınıflandırma metodu ile beyin tümörlerinin birbirinden ayrımının yapılması, sınıflandırılması gibi işlemleri kapsamaktadır.

Tespit sistemlerine örnek olarak, yapılan çalışmalardan birinde, Herlidou-Meme ve diğerleri [32] beyinde beyaz madde, gri madde, beyin omurilik sıvısı, tümör ve ödem gibi, sağlıklı ve patolojik dokularının karakterizasyonu için bir yaklaşım önermişlerdir. Diğer bir çalışmada Zook ve Iftekharuddin [33], hem bilgisayarlı tomografi (BT) hem de MR görüntüleri kullanarak beyin tümörlerinin tespiti için fraktal tabanlı bir sistem önermişlerdir. Iftekharuddin [34] ise başka bir çalışmada MR görüntüleri üzerinde beyin tümörlerinin bölütlenmesi ve sınıflandırılması için fraktal tabanlı başka bir yaklaşım kullanmıştır. Vijayakumar ve diğerleri [35], bir makine öğrenmesi yöntemi olan Self-Organizing Maps (SOM) ile MR görüntüleri üzerinde beyin tümörlerinin bölütlenmesini ve önemine göre sıralanmasını sağlayan bir sistem önermişlerdir. Iscan ve diğerleri [36] ise Yapay Sinir Ağları (YSA) ve 2-boyutlu dalgacık dönüşümü kullanarak MR görüntüleri üzerinde beyin tümörlerinin tespitini yapan yeni bir BDT sistemi kullanmışlardır.

Sınıflandırma sistemleri ise, beyin tümörlerinin tespitinde bir diğer önemli konudur. Literatürde beyin tümörlerinin ayrımı ve sınıflandırılması için önerilen birçok çalışma bulunmaktadır. Örneğin, Garcia-Gomez ve diğerleri [37], MR görüntüleri üzerinde iyi / kötü huylu beyin tümörlerinin teşhisi için bir örüntü tanıma yaklaşımı sunmuşlardır. Chaplot ve diğerleri [38] ise, insan beyninden alınan MR görüntülerinin sınıflandırılması için SOM ve SVM tabanlı yeni bir yöntem önermişlerdir. Georgiadis ve diğerleri [39] ise MR görüntüleri üzerinde gliom, meningiom gibi metastatik ve birincil beyin tümörlerinin ayrımını yapabilmek için görüntülerin dokusal özelliklerini çıkararak Olasılıksal Sinir Ağları (Probabilistic Neural Network, PNN) tabanlı bir yazılım sistemi tasarlamışlardır. Bir diğer

çalışmada Jensen ve Schmainda [40], beyin tümörlerinde ödem tiplerinin ayrılması için bir BDT metodu sunmuşlardır. Zacharaki ve diğerleri [41] de, benzer olarak metastazlar ve beyin tümörlerinin birbirinden ayrımını yapabilen bir yöntem önermişlerdir. El-Dahshan ve diğerleri [42] çalışmalarında beyin MR görüntülerinin sınıflandırması için karma (melez) bir yöntem geliştirmişlerdir. Çalışmalarında MR görüntülerinin özelliklerini Discrete Wavelet Transform (Ayrık Dalgacık dönüşümü, DWT) ile çıkarmışlardır ve görüntüleri YSA ve k-En Yakın Komşuluk Algoritması (k-Nearest Neighbors, k-NN) olmak üzere iki farklı yöntem ile sınıflandırmışlardır. Zhang ve diğerleri [43] ise, beyin MR görüntülerini normal ve anormal olarak gruplandırmak için ileri yönlü bir YSA ve kaotik Parçacık Sürü Optimizasyonu (Particle Swarm Optimization, PSO) tabanlı bir sistem kullanmışlardır. Zhang ve diğerleri [44] de başka bir çalışmada benzer olarak beyin MR görüntülerini normal ve anormal olarak sınıflandırmak için YSA tabanlı yeni bir yöntem ortaya koymuşlardır. Görüntülerin özelliklerini DWT ile çıkarmışlardır ve öznelik vektörünün boyutunu temel bileşen analizi (Principal Component Analysis, PCA) yöntemi ile azaltmışlardır. Zöllner ve diğerleri [45] gliomaları evrelere ayırmak için SVM tabanlı bir özellik azaltma metodu kullanmışlardır. Arakeri ve Reddy [1] ise beyin tümörlerinin sınıflandırılması için bazı makine öğrenmesi modellerini kullanarak otomatik bir BDT sistemi önermişlerdir. Sachdeva ve diğerleri [46] ise bölütleme, özellik çıkarımı ve sınıflandırma aşamalarını bulunduran PCA tabanlı bir YSA sistemini, altı farklı beyin tümörü tipini tespit etmek amacıyla kullanmışlardır.

Literatürde yapılan bu çalışmalar incelendiğinde birçoğunun ön-işleme, bölütleme, özellik çıkarımı / seçimi ve sınıflandırma adımlarından oluşan tam anlamıyla bütüncül bir BDT tespit sistemi olmadığı görülmektedir. Ayrıca çalışmaların birçoğunda yeni bir veri seti oluşturmak yerine, daha önce oluşturulmuş olan hazır görüntü setleri üzerinde testler yapılmıştır. Tez çalışmasının, MR görüntüleri kullanarak beyin tümörlerinin tespit edilmesi kısmında, bu eksikliklerin giderilmesi ve MR görüntüleri üzerinde beynin kafatası kısmını çıkarmak için yeni bir ön-işleme yöntemi geliştirilmesi, ayrıca bu işlemlerin gerçekleştirilmesi için bir yazılım tasarlanması amaçlanmıştır.

1.1.2. MRS sinyal verileri üzerinde yapılan çalışmalar

Literatürde, beyin tümörlerinin MRS yardımıyla bilgisayar destekli olarak teşhisine yönelik çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. MRS sinyalleri kullanarak beyin tümörünün teşhisinde önerilen ilk çalışmalar, genellikle frekans spektrumunda oluşan metabolitlerin pik değerleri birbirine oranı hesaplanarak elde edilen sonuçların değerlendirmesine dayalı olarak gerçekleştirilmiştir [18, 47-52].

Beyin tümörünün evresinin kesin olarak belirlenmesi, beyin tümörüne sahip hastalar için hayati derecede öneme sahiptir. Çünkü tümörün evresine göre hastaya uygulanan tedavi planlaması değişmektedir. Bu da hastanın ortalama yaşam süresi bakımından kritik öneme sahiptir. MRS verileri kullanarak beyin tümörlerinin evresinin tespit çalışmalarında literatürde hem metabolitlerdeki değişimlerin izlenmesi ile hem de daha gelişmiş makine öğrenmesi yöntemleri ile önerilen çalışmalar bulunmaktadır. Örnek olarak, Castillo ve diğerleri [53], çalışmalarında myo-inositol oranındaki değişimlerin doğrulaması ile astrositomların evresinin belirlenmesini gerçekleştirmişlerdir. Bir diğer çalışmada Porto ve diğerleri [54] ise MRS spektrumundaki metabolitlerin oranlarındaki değişimleri izleyerek yüksek evreli ve düşük evreli astrositomların evrelemesini gerçekleştirmişlerdir. Başka bir çalışmada Server ve diğerleri [55] çalışmalarında difüzyon MR görüntüleri ve MRS verileri kullanarak glioma beyin tümörlerinin evrelemesini gerçekleştirmişlerdir. Difüzyon BT ile elde edilen sonuçların, spektroskopik sonuçlarla karşılaştırıldığında daha başarılı olduğu gözlemlenmiştir. Yine benzer olarak, Bulik ve diğerleri [20] çalışmalarında MR spektroskopisi verileri kullanmanın glioma evrelemedeki önemini araştırmışlardır. Elde edilen bulgularla MR spektroskopisi sinyallerinin spektrumundaki metabolitlerin değişimleri ve oranları izlenerek gliom evrelemede kullanılabilir olduğunu göstermişlerdir.

Beyinde oluşan bazı anormal durumlar beyin MR görüntüsünde tümör gibi görülebilmektedir. Özellikle beyin ameliyatı sonrası oluşan ödemler beyin görüntülerinde, nükseden beyin tümörü gibi davranmaktadır. Bunun yanında abse (abscess), MS (multiple sclerosis), damar tıkanıklıkları (infarct) gibi bazı beyin hastalıkları da, beyinden alınan MR görüntülerinde radyolojik tanı olarak tümör gibi

belirlenebilmektedir. Bu nedenle, beyne yeniden bir operasyon yapmadan bu hastalıkların ve tümörlerin birbirinden ayrımı, hastanın tedavi planlaması ve yaşam kalitesi için son derece önemli bir süreçtir. Beyin tümörlerinin teşhisinde, MRS sinyalleri kullanarak yapılan çalışma alanlarından birisi de, sahte beyin tümörlerinin belirlenmesi olmuştur. Bu konuda Majos ve diğerleri [56] tarafında yapılan bir başka çalışmada, proton MR spektroskopisi sinyallerinden faydalanarak metabolitlerdeki değişimlerin izlenmesi ile sahte tümörler ve beyin tümörlerinin ayrımı gerçekleştirilmiştir.

Birincil beyin tümörleri, beynin değişik bölgelerinde gelişip, büyüyen ve çevresindeki bölgeleri de etkileyebilen tümörlerdir. Metastaz beyin tümörleri ise, akciğer, karaciğer ve böbrek gibi başka organlarda gelişip büyüyen ve kan yoluyla beyne yayılan, yani beyne metastaz yapan tümörlerdir. Beyinde oluşan bir tümör için, birincil beyin tümörü mü, yoksa başka bir organdan metastaz yapmış tümör mü olduğu uygulanacak tedavi yöntemi ve tedavinin planlaması için oldukça önemli bir durumdur. Georgiadis ve diğerleri [19], meningiom ve metastaz beyin tümörlerinin birbirinden ayrılması için bir örüntü tanıma sistemi önermişlerdir. Çalışmalarında MR görüntülerinin dokusal özelliklerini ve MRS sinyallerinin bilgilerini kullanmışlardır. Örüntü sınıflandırma aşamasında ise SVM metodunu kullanmışlardır. Sonuçta tasarlanan sistemin hekimlerin karar verme aşamasında ikincil bir araç olarak kullanılabileceğini vurgulamışlardır. Benzer olarak, Tsolaki ve diğerleri [57], çalışmalarında 3T MR spektroskopisi ve perfüzyon verileri kullanarak GBM (Glioblastoma Multiforme)'lerin ve metastaz beyin tümörlerinin birbirinden ayrılması için bir sistem önermişlerdir. SVM, k-NN ve Bayes yöntemleri ile elde edilen sonuçlar karşılaştırılarak sistemin kullanılabilirliğini denetlemişlerdir.

MRS sinyalleri kullanılarak beyin tümörünün teşhisinde örüntü tanıma yöntemlerinin ve makine öğrenmesi tekniklerinin kullanımı noktasındaki çalışmalar karar destek sistemleri şeklinde tasarlanmıştır [58, 59]. Bunun yanında daha kapsamlı olarak, AB destekli ve 6 farklı veri merkezinden alınarak yürütülen INTERPRET [60] projesi kapsamında yapılan çalışmalar da mevcuttur [7, 61]. García-Gómez ve diğerleri [17] çok merkezli veritabanlarından (INTERPRET [60] ve eTUMOUR [62]) alınan Kısa Yankı Zamanı (KYZ) MRS sinyal verilerini kullanarak beyin tümörlerinin otomatik

sınıflandırılmasını sağlayan sistem önermişlerdir. Başka bir çalışmada ise Majos ve diğerleri [63] KYZ ve Uzun Yankı Zamanı (UYZ) MR spektroskopisi verileri ile beyin tümörlerinin sınıflandırılmasını istatistiksel olarak gerçekleştirmişlerdir. Wang ve diğerleri tarafından [16], MR görüntüleri ve MRS verileri kullanılarak, radyologlara yardımcı olmak amacıyla, iyi huylu ve kötü huylu beyin tümörlerinin ayrımını sağlayan bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, MRS verileri kullanılarak elde edilen sonuçların, sınıflandırma başarısını artırdığı görülmüştür. Luts ve diğerleri [15] de on tane spektroskopik ve dört tane dokusal özelliği birleştirerek Least Squares-Support Vector Machine (LS-SVM) sınıflandırma metodu ile farklı tipte beyin tümörlerinin sınıflandırmasını gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmadaki temel amacın, beyin tümörlerinin doğru bir şekilde teşhis edilmesi için klinik ortamda çalışanlara yardımcı olmak olduğu görülmüştür. Elde edilen sonuçlar ile Linear Discriminant Analysis (LDA) sınıflandırıcı metodu ile yapılan sonuçlar kıyaslanarak bir örüntü tanıma metodu önerilmiştir. Devos ve diğerleri [64], çalışmalarında hem MRS verilerinden hem de MRG görüntülerinden yararlanarak beyin tümörlerinin otomatik ayrımını gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada, LDA ve LS-SVM sınıflandırma yöntemleri ile yüksek evreli gliomlar ile düşük evreli gliomların birbirinden ayrımı gerçekleştirilmiştir. Nachimuthu ve diğerleri [65] ise, yaptıkları çalışmada MR görüntüleri ve MRS verileri kullanarak bir örüntü tanıma sistemi önermişlerdir. Çalışmada sınıflandırma doğruluğunu artırmak için MR görüntüleri ve MRS verileri kullanılarak tümör ve ödem dokularının tespiti gerçekleştirilmiştir. MR görüntüleri üzerinde Gray-Level Co-occurrence Matrix (GLCM) ile 3-boyutlu volumetrik dokusal özellikler çıkarılarak MRS sinyal bilgileri ile birleştirilmiştir. Çıkarılan özellikler SVM ile sınıflandırılarak dokuların birbirinden ayrımı sağlanmıştır.

Literatürde yapılan bu çalışmalar incelendiğinde, eğitim ve test aşamalarının tümü birlikte değerlendirildiğinde; beyin tümörlerinin tespitinde sahte tümörlerin tespiti, metastaz tümörlerin belirlenmesi gibi bazı işlemlerdeki başarı oranının düşük olduğu, aynı zamanda hesaplama sürelerinin çok yüksek olduğu görülmektedir. Bunun yanında kullanılan yazılımlar bağımsız bir yazılım değildir. Genellikle kısmi uygulama şeklinde temel işlemleri gerçekleştirmek amacıyla tasarlanmıştır.

1.2. Tez Çalışmasının Amacı, İzlenen Çalışma Yöntemi ve Katkıları

Beyin tümörleri için en uygun tedavi yönteminin seçilmesi, hekim tarafından tümörün iyi / kötü huylu olup olmadığının tespiti ve evresinin belirlenmesine bağlıdır. Bu yüzden, şüpheli durumların netleşmesine destek olacak ve hekimlerin beyin tümörlerinin teşhisinde isabetli karar vermelerine katkı sağlayacak BDT sistemlerinden yararlanması oldukça önemlidir. Bu tezin ana amacı; MR görüntüleri ve MRS sinyalleri üzerinde çalışan ve beyin tümörlerinin teşhisi, takibi ve sınıflandırılmasına katkı sağlayacak bütüncül bir BDT sistemi tasarlamak / uygulamaktır. Bu amaçlar doğrultusunda ilk olarak, görüntü işleme teknikleri ve yapay zeka yöntemleri yardımıyla MR görüntülerinden iyi / kötü huylu tümörlerin ayrımını tam otomatik olarak gerçekleştiren bir yaklaşım önerilmiştir. İkinci olarak ise beyin tümörlerinin MRS verileri kullanılarak aşamalandırılması ve sınıflandırılması için YBS tabanlı yeni bir bilgisayar destekli yaklaşım önerilmektedir.

Bu tez çalışmasında önerilen yöntemler ve bu çalışmayı klasik eşleniklerinden ayıran katkılar özetle şunlardır:

1. Beyin tümörlerinin MR görüntüleri üzerinden tespiti ve ayrımı için literatürde önerilmiş en önemli yöntemlerin sistematik olarak sunumu gerçekleştirilmiştir.
2. MR görüntüleri üzerinde kafatası ayırma adımı için yeni bir ön-işleme yöntemi önerilmiş ve diğer yöntemlerle kıyaslaması yapılmıştır.
3. Beyin tümörlerinin MR görüntüleri üzerinden sınıflandırılmasında kullanılacak olan popüler sınıflandırıcıların (YSA, SVM, PNN, Bayes) detaylı başarımlarını kıyaslamaları gerçekleştirilmiştir.
4. Geniş ve kapsamlı MR veritabanları üzerinde kapsamlı deneyler gerçekleştirilmiştir.
5. MR görüntüleri üzerinde, yüksek doğruluk ve hassasiyet ile iyi / kötü huylu tümör ayrımı gerçekleştirilen bir bilgisayar destekli yaklaşım önerilmiştir.

6. MR Spektroskopi verileri üzerinde spektrum sinyallerinden özellik çıkarımı için YBS tabanlı yeni bir yöntem önerilmiştir. Bu yöntem sayesinde, beyin tümörlerinin evrenmesi, iyi / kötü huylu ayrımı, sahte tümör ile gerçek tümörlerin tespiti, birincil tümörler ile metastaz tümörlerin ayrımı bütüncül olarak yüksek başarımla gerçekleştirilebilmiştir.
7. Önerilen yöntem ile daha önceki yapılan literatür çalışmaları [7, 15, 17, 56, 61, 63, 66, 67] geliştirilmiş ve MRS yardımıyla beyin tümörlerinin tespiti, evrenmesi ve sınıflandırması alanındaki en güncel çalışmalardan daha yüksek başarımlar elde edilmiştir.
8. Geliştirilen MRS tabanlı yöntemin sağlam (robust) olmasına rağmen, ağır hesaplama yükü gerektirmediği (lightweight) için son derece hızlı çalıştığı gözlenmiştir.
9. Önerilen MRS tabanlı beyin tümörü tanı sisteminin başarımlarını değerlendirmeleri, farklı cihazlardan elde edilen büyük bir veritabanı ile detaylı bir şekilde yapılmıştır.

1.3. Tez Organizasyonu

Tez aşağıda kısaca özetlenen altı bölümden oluşmaktadır:

Bölüm 1: Giriş: Bu bölümde tez çalışmasına konu olan problemin tanımı, çalışmanın amacı, literatürde bu problemin çözümü üzerine yapılan çalışmaların özeti, tez çalışmasını literatürde yapılan çalışmalardan ayıran temel özellikler ve tez organizasyonu hakkında bilgi sunulmaktadır.

Bölüm 2: Beynin Genel Anatomisi ve Beyin Tümörleri: Bu bölümde beyin genel yapısı hakkında bilgi verilmektedir. Ayrıca beyinde oluşan tümörler, tipleri, tedavileri hakkında geniş bilgiler verilmektedir.

Bölüm 3: Beyin Tümörlerinin Tespitinde Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri ve Laboratuvar Testleri: Bu bölümde beyin tümörlerinin tespitinde kullanılan radyolojik

görüntüleme yöntemleri ve testler konusunda bilgiler sunulmaktadır. Bu çalışmada kullanılan MR ve MR Spektroskopi yöntemleri detaylı olarak ele alınmaktadır.

Bölüm 4: MR Görüntüleri Üzerinde Beyin Tümörlerinin Tespiti İçin Yeni Bir Bilgisayar Destekli Yaklaşım: Bu bölümde MR görüntüleri üzerinde beyin tümörünün tespitinde literatürde var olan yöntemlerden farklı olarak yeni bir BDT sistemi önerilmektedir. Ayrıca MR görüntülerinden kafatası kısmının ayrılması için geliştirilen yeni bir ön-işleme yöntemi yer almaktadır.

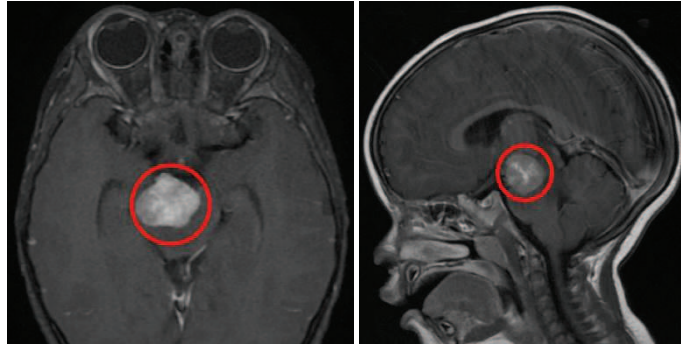
Bölüm 5: MR Spektroskopi Verileri Üzerinde Beyin Tümörlerinin Teşhisi ve Evrelemesi İçin Yapay Bağışıklık Sistemleri Tabanlı Yeni Bir Bilgisayar Destekli Yaklaşım: 5. Bölümde beyin tümörünün tespitinde MRS sinyalleri kullanarak YBS'nin Negatif Seçim ve Klonal Seçim Algoritmaları tabanlı yeni bir yaklaşım önerilmiştir. Bu yaklaşımda normal beyin dokusu ve beyin dokusunun ayrımı, sahte beyin tümörlerinin belirlenmesi, metastaz beyin tümörleri ile birincil beyin tümörlerinin ayrımı, beyin tümörünün evrelemesi ve iyi huylu / kötü huylu beyin tümörlerinin tespit işlemleri gerçekleştirilmiştir.

Bölüm 6: Sonuçlar ve Değerlendirmeler: Sonuçlar ve Değerlendirmeler bölümünde, yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar genel hatlarıyla değerlendirilerek çalışmanın bilime sağlayabileceği katkılar tartışılmaktadır. Daha sonra yapılabilecek çalışmalar için önerilerde bulunmaktadır.

BÖLÜM 2. BEYNİN GENEL ANATOMİSİ VE BEYNİN TÜMÖRLERİ

2.1. Giriş

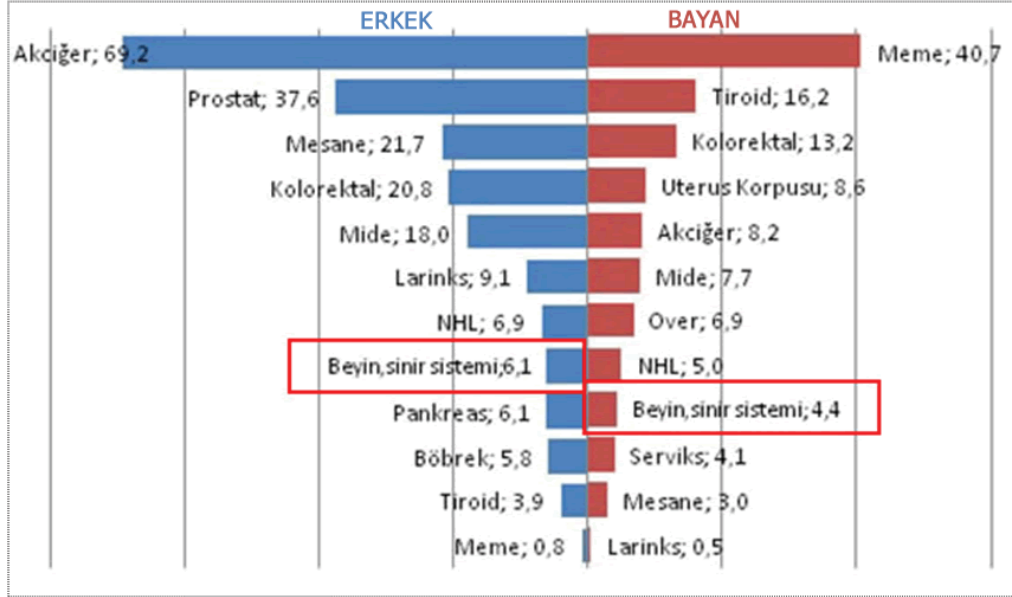
Genel anlamda kanser vücudumuzun çeşitli bölgelerindeki hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile oluşan 100'den fazla hastalık grubunun genel adıdır. Çok çeşitli kanser tipleri olmasına rağmen, hepsi anormal hücrelerin kontrol dışı çoğalması ile başlar [2]. İnsan beyninde gelişen “beyin kanserleri” son yıllarda yakalanma oranlarında ciddi artış olan kanser türlerinin başında gelmektedir. Beyin tümörleri kafatası içerisinde herhangi bir yerde büyüyüp beyin üzerine baskı yapar ve değişik semptomlar ile ortaya çıkar [9]. Beyin tümörleri iyi huylu veya kötü huylu olabilmektedir. Kötü huylu tümörler normal hücrelerin aksine, kontrolsüz olarak büyürler ve komşusundaki organlara baskı yapıp yayılabirler. İyi huylu olan beyin tümörleri ise nadiren diğer organlara yayılımlar gösterirler [66]. Şekil 2.1'de tümörlü bir beyin dokusuna ait aksiyel ve sagittal MR görüntüleri verilmiştir.



Şekil 2.1. Beyin dokusunda oluşmuş tümörlere ait aksiyel ve sagittal MR görüntüleri

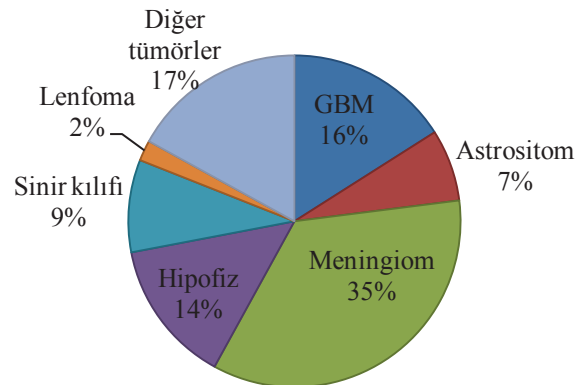
Gelişmiş ülkelerde son otuz yılda beyin tümörüne yakalanan ve bu sebepten dolayı ölenlerin sayısında 300 kat artış olduğu vurgulanmaktadır. ASCO'nun yaptığı istatistiklere göre beyin kanserine yakalanan insanların 5 yıl boyunca hayatta kalma oranı sadece %11 olarak açıklanmıştır [1]. Ülkemizde ise beyin kanserine yakalanma ve ölüm oranları ile ilgili kapsamlı araştırmalar olmamakla beraber, Şekil 2.2'de

görüldüğü gibi Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı tarafından 2008 yılında yapılan bir araştırmaya göre beyin kanserine yakalanma oranı 100.000 kişide erkeklerde 6.1 ve bayanlarda 4.4 olarak açıklanmıştır [2].



Şekil 2.2. Türkiye'de 100.000 vaka bazında sık görülen kanser türleri ve hayatta kalma oranları [2]

Şekil 2.3'de tüm dünyada beyin tümörlerinin türlerine göre ortalama dağılımı verilmiştir. En fazla görülen beyin tümörü, aynı zamanda iyi huylu bir tümör çeşidi olan ve %35 oranında görülen meningiomdur. En fazla görülen kötü huylu beyin tümörü ise %16 oranı ile GBM'dir [11].

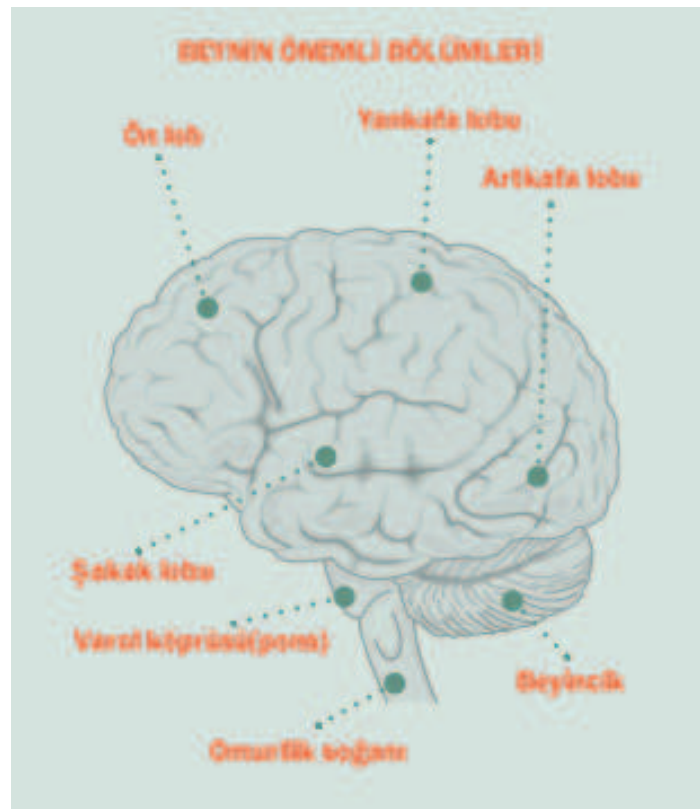


Şekil 2.3. Birincil beyin tümör tiplerinin oransal dağılımı

Beyin tümörlerinin teşhisi genel olarak biyopsi ile dokudan alınan örneklerin patolojik olarak değerlendirilmesi ile yapılır. Fakat invaziv bir yöntem olan biyopsi %2.4-3.5 hastalık riskine ve %0.2-0.8 ölüm riskine sahiptir [66, 68-70]. Bunun yerine günümüzde invaziv olmayan MR ve MRS görüntüleme yöntemleri tercih edilmektedir ve kullanımları artarak devam etmektedir.

2.2. Beynin Genel Yapısı ve Bölümleri

Benzer görünüme ve fonksiyonlara sahip hücreler bir araya gelerek dokuları oluştururlar. Beyin dokular ve omuriliğe bağlı sinir hücreleri tarafından desteklenen yumuşak bir kitledir. Beyindeki ve omurilikteki sinirler mesajları tüm vücuda aktarmakla görevlidirler [71-73]. Beyin ve omurilik birlikte merkezi sinir sistemini (MSS) oluştururlar. Şekil 2.4'de beynin önemli bölümleri verilmiştir.



Şekil 2.4. Beynin loblara bölünmüş önemli bölümleri [8]

Tablo 2.1'de MSS'nin en önemli organı olan beyin önemli bölümleri, özellikleri ve bu bölümlerin yerine getirdiği temel işlevler loblara bölünerek detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 2.1. Beynin önemli bölümleri ve her bir bölümün görevleri

Beyin bölümü	İşlev
Ön (frontal) lob	Bilinçli düşünmek; zarar görmesi durumunda ruh hali, hissiyat değişikliği olabilir.
Yan (parietal) lob	Duyuları işlemek; çeşitli duyu organlarından gelen bilgileri birleştirmede önemli rol oynar.
Arka (occipital) lob	Görmek; görme duyusuyla ilgili bilgilerin işlendiği lobdur. Hafif zarar görmesi halüsinasyonlara sebep olur.
Şakak (temporal) lobu	Ses ve koku algısı; aynı zamanda da yüzler, mekanlar gibi karmaşık uyaranların işlenmesi bu lob tarafından sağlanır.
Beyincik	Duyu-hareket ilişkilendirmesi; duyu organlarından gelen bilgilerle hareketi ilişkilendirir. Bu lob özellikle dengenin sağlanmasında önemli rol oynar.
Omurilik soğanı	Beyin ile omurilik arasında yer alır. Böylece beyin ve diğer vücut organları arasındaki bağlantıyı sağlar. Solunum, sindirim, hapsirme, kusma, yutma, çiğneme, idrar yapma gibi refleksleri kontrol eder.
Varol köprüsü	Beyinciğin iki yarım küresi arasındaki impuls iletimini sağlar.

MSS bizim yaşam çekirdeğimizdir. Kişilik, düşünceler, hafıza, zeka, konuşma, anlama ve duyular (görme, duyma, tat alma, koklama ve dokunma), temel vücut fonksiyonlarımız (nefes alma, kalp atması, kan akışı), çevresel fonksiyonlarımız (hareket, denge, koordinasyon) gibi tüm yaşamsal fonksiyonlarımız MSS tarafından kontrol edilir [8, 72]. MSS'nin genel bölümleri Şekil 2.5'de gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Merkezi sinir sisteminin genel bölümleri [8]

2.3. Beyin Tümörlerinin Temelleri

Canlılar hücrelerden oluşmaktadır. Yetişkin insanların vücudunda, yaşlı veya zarar gören hücrelerin yerini sadece yeni hücreler almaktadır. Bebekler ve çocuklarda ise gelişimlerini tamamlamak ve hücrelerin tamiri için yeni hücreler meydana gelir. Beyinde hücreler gereğinden fazla anormal olarak çoğalır ve tümör meydana gelebilmektedir [8]. Bir beyin tümörü, beyinde veya merkezi omurga kanalında gereksiz büyüyen hücrelerdir. Beyin tümörlerinin birincil (temel) beyin tümörleri ve metastatik beyin tümörleri olmak üzere iki genel tipi bulunmaktadır. *Birincil beyin tümörleri* beyinde oluşur ve burada kalma eğilimindedirler. *Metastatik beyin tümörleri* ise, vücudun başka bir yerinde kanser olarak başlar ve beyine yayılırlar [8].

Beyin tümörleri genellikle tıpta *iyi huylu* ve *kötü huylu* olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar. Bu tanımlamalar beyin tümörünün kötü huyluluk ve agresifliğinin derecesini göstermektedir. Beyin tümörünü her zaman iyi huylu veya kötü huylu şeklinde sınıflandırmak kolay değildir. Günümüzde bunun için sonuçlar, altın kural olan patolojik değerlendirmeler ile elde edilmektedir.

2.3.1. Birincil beyin tümörleri

Beyinde oluşmaya başlayan tümörlere *birincil beyin tümörleri* denilmektedir. GBM, astrositom, medulloblastom ve ependimom birincil beyin tümörleri için verilebilecek örneklerden bazılarıdır. Birincil beyin tümörleri iyi huylu ve kötü huylu olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.

İyi huylu tümörler: İyi huylu beyin tümörü yavaş büyüyen, kenar yapısından ayırt edilebilen ve nadiren çevresine yayılan hücrelerden oluşmaktadır. Mikroskop altında bu hücreler incelendiğinde neredeyse normal hücre görünümüne sahiptirler, şekilleri düzgün ve yuvarlağa yakındır. Ameliyat ile çıkarma bu tümör çeşitleri için en etkili tedavi yöntemidir. İyi huylu beyin tümörleri sadece, beyinde hayati bir alana yerleşmişse yaşam tehdidi olarak görülebilirler [8, 11, 74, 75]. Bu durumda dikkatli bir tedavi uygulamak gerekir.

Kötü huylu tümörler: Kötü huylu bir beyin tümörü genellikle çok hızlı büyür, invazivdir ve yaşamı tehdit ederler. Fakat birincil beyin tümörleri nadiren beyin ve omuriliğin dışına yayıldıkları için, bunlar genellikle tam olarak kanser olarak tanımlanmazlar. Kötü huylu beyin tümörleri beyine ve omuriliğe yayılabilirler. Aynı zamanda nadiren vücudun diğer organlarına da yayılırlar. Kötü huylu beyin tümörleri köklerini çevresindeki diğer normal hücrelere gönderme eğiliminde oldukları için sınırlarından ayrılabilirler [8, 11, 74, 75].

2.3.2. Metastatik beyin tümörleri

Vücudun başka bir yerinde büyümeye başlayan ve daha sonra beyine yayılan kanser hücreleri *metastatik beyin tümörleri* olarak isimlendirilirler. Örnek olarak akciğer, göğüs, kolon ve deri kanserleri sıklıkla kan akışı yoluyla beyine yayılırlar.

Tüm metastatik beyin tümörleri kötü huyludur ve beyin kanseri olarak isimlendirilirler [8, 11, 74, 75].

2.3.3. Beyin tümörünün sınıflandırılması ve evrenmesi

Beyin tümörleri teşhis edildikten sonra iletişimi kolaylaştırmak, tedavi planlamasını yapmak ve sonuçları tahmin etmek için tümör evrelere (aşama) ayrılmaktadır. Daha sonra bir sınıflandırma sistemine göre adlandırılmaktadır. Günümüzde dünya genelinde çoğunlukla Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization, WHO) belirlemiş olduğu sınıflandırma ve evreleme sistemi tercih edilmektedir. WHO'nun geliştirmiş olduğu sınıflandırma sistemine göre her bir evredeki tümörün özellikleri ve davranışları Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Beyin tümörlerinin evrelere göre özellikleri

Evre I Tümör (GI)	Evre III Tümör (GIII)
<ul style="list-style-type: none"> • Yavaş büyüyen hücreler • Mikroskop altında hemen hemen normal hücre görünümü • En düşük kötü huyluluk • Genellikle uzun süre hayatta kalma oranı • Etkili tedavi yöntemi olan ameliyattan sonra çok nadir tekrar etme • Plositik astrositom, kraniofaringiom, ganliositomi gangliogliom 	<ul style="list-style-type: none"> • Aktif bir şekilde anormal hücreleri yeniden üretme • Mikroskop altında anormal hücre görünümü • Komşu normal beyin dokusu hücrelerine yayılma • Kötü huylu, tekrar etme eğiliminde ve yüksek evre • Anaplastik astrositom, anaplastik oligodendrogliom, anaplastik gangliom, anaplastik ependimom
Evre II Tümör (GII)	Evre IV Tümör (GIV)
<ul style="list-style-type: none"> • Oransal olarak yavaş büyüyen hücreler • Mikroskop altında normal hücreye yakın benzerlik • Komşu normal hücrelere yayılabilmek • Yüksek evre bir tümör olarak tekrar edebilme • Diffüz astrositom, oligodendrogliom, oligoastrositom, neurositom 	<ul style="list-style-type: none"> • Hızlı bir şekilde yeniden üreyen anormal hücreler • Mikroskop altında aşırı anormal hücre görünümü • Yeni kan damar yolları üretme ve çok hızlı büyüme • Merkezinde çok fazla nekroz alan bulunma • GBM, gliosarkom, medulloblastom, PNET

Bir tümörün evresi onun kötü huyluluk derecesini göstermektedir. WHO'nun evreleme sistemine göre dört farklı tümör evresi bulunmaktadır. Bunlar Evre I, Evre II, Evre III ve Evre IV'tür. Bu evreler tümörün mikroskop altındaki görünüşüne göre

belirlenen bazı kriterlere göre oluşturulmaktadır. Bu kriterler şöyle açıklanmaktadır;

- Normal hücreye benzerliği (tipik özelliği)
- Büyüme oranı (bölünme indeksi)
- Kontrolsüz büyüme göstergesi
- Tümörün merkezindeki ölü tümör hücreleri (nekroz)
- Yayılma potansiyeli
- Kan beslemesi (damarlılık yapısı)

2.3.4. Beyin tümörü tipleri

Beyin tümörleri genellikle oluştuıkları yerlere ve yapısındaki hücelere göre, iyi huylu veya kötü huylu olup olmadıklarına göre değişik şekillerde adlandırılmaktadır.

2.3.4.1. Astrositom (Astrocytoma)

Astrositomlar beyin dokusunu oluşturan astrosit hücrelerinin (Şekil 2.6) büyümesi ile oluştuğu düşünülen beyin tümörleridir [8]. Bu tümörler patologlar tarafından normal mi, yoksa anormal mi olduğunu göstermek için mikroskop altındaki görünüşlerine göre evrelere ayrılmışlardır. WHO sınıflandırma sisteminde astrositomlar Evre I'den Evre IV'e kadar dört aşamaya bölünmüşlerdir.



Şekil 2.6. Astrositlerin genel yapısı [8]

Astrositomların evrelerine göre çeşitleri ve özellikleri Tablo 2.3'de detaylı bir şekilde açıklanmıştır.

Tablo 2.3. Astrositomların evrelerine göre çeşitleri ve özellikleri

Astrositom tipi	Evre	Bilgi
Pilocytic (juvenile) astrocytoma (Pilositik astrositom)	Evre I	Genel olarak lokalize tümörlerdir ve sınırlı derecede büyürler. Çoğunlukla ameliyat ile alınarak tedavi edilirler. Genellikle bir kist biçimindedirler. Tüm gliomlar içerisinde %5-6 oranında bulunurlar. İyi huylu astrositom olarak tanımlanırlar.
Diffuse astrocytoma (Diffüz astrositom)	Evre II	Evre II astrositomlar hafif derecede anormal görünümüne sahiptir.
Anaplastic astrocytoma (Anaplastik astrositom)	Evre III	Anaplastik astrositom evre III bir tümördür ve kötü huyludur. Anaplastik kötü huylu anlamına gelmektedir. Karmaşık hücre yapısına sahiptirler ve çevre dokulara yayılma eğilimi gösterirler. Bu nedenle tamamen ameliyat ile çıkarmak zordur. Erkeklerde görülme oranı daha yüksektir ve 45 yaş ve üstü erkeklerde daha sık görülürler. Öncelikle ameliyat, sonra tümörün kalan kısımları için radyoterapi ve son olarak tekrar durumlarında veya radyoterapiden sonra kemoterapi tedavisi uygulanır.
Glioblastoma Multiforme (GBM)	Evre IV	Astrositom Evre IV (Detaylı bilgi Bölüm 2.3.4.1' de anlatılmıştır)

2.3.4.2. Beyin sapı gliomu (Brain stem glioma)

Bu tümör tipleri beyin ile omurilik arasındaki bağlantıları içeren beyin sapının içinde ya da üstünde oluşurlar. Beyin sapı aynı zamanda göz hareketleri, yüz ve nefes kontrolü, nefes alıp verme, kalp atışı gibi olayları kontrol etmektedir [8]. Çocuklardaki beyin tümörlerinin %10-20'si beyin sapı gliomlarıdır. Bu tümörlerin çoğu çocuklarda Evre II ve III'e dönüşmeyen Evre I astrositom olarak bilinirler.

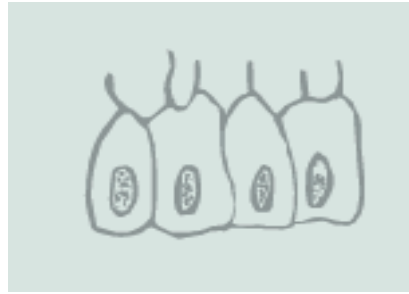
2.3.4.3. Kraniofaringiom (Craniopharyngioma)

Bu tümörler hipofiz sapının yakınlarına yerleşmiş küçük yuvalardan oluşan iyi huylu tümörlerdir. Tüm beyin tümörlerinin arasında %2-3 arasında görülen birincil bir

beyin tümörüdür. Çocuklarda ise %5-10 civarında görülmektedir. Bu tümörler 14 yaşına kadar görülenler (adamantinomatous kraniyofaringiom) ve 45 yaşından sonra görülenler (papillary kraniyofaringiom) olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır [8].

2.3.4.4. Ependimom (Ependymoma)

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, ependimomların omurilik merkezi ve beyin arasındaki boşlukları dolduran ependimal hücrelerden ya da beyin ilk gelişimi sırasında oluşan radyal glial hücrelerden kaynaklandığı görülmüştür. Tüm beyin tümörleri arasında oransal olarak %1-2 ve tüm gliomlar arasında %5-6 ile nadir görülen tümör çeşididir. Çocukluk tümörlerinde ise yaklaşık %5 oranında bir görülme sıklığına sahiptirler [8]. Ependimal hücrelerin yapısı Şekil 2.7'de gösterilmiştir.



Şekil 2.7. Ependimal hücre yapısı [8]

Ependimomlar kist veya mineral kireçlenmeleri içeren yumuşak grimsi veya kırmızı tümörlerdir. Ependimomlar dört farklı tipte olabilmektedirler. Bunlar *subependimom* (Evre I), *myxopapillary ependimom*, *ependimom* (Evre II) ve *anaplastik ependymom* (Evre III)'dur. Bu evreler tümörün yapısının normal ependimal hücrelere ne oranda benzediği ile ölçülür. Subependimomlar bir boşluğa yakın olarak meydana gelirler. Myxopapillary ependimom ise omurganın küçük parçalarında oluşma eğilimindedir. Bu iki tür yavaş büyürler ve düşük evre veya Evre I olarak değerlendirilirler. Ependimom ise Evre II olup en yaygın görülen ependimal tümör çeşididir. Sıklıkla omurilik boyunca yerleşirler. Kendi içerisinde birden farklı örüntü türü olabilmektedir. Anaplastik ependimom yüksek evre tümördür (Evre III) ve diğerlerine göre daha hızlı büyüme gösterirler. Yetişkinlerde çoğunlukla beyinde, çocuklarda ise özellikle arka kısımlarında görülürler [8]. Ependimomların

tedavisinde ilk adım ameliyat ile çıkarmadır. Duruma göre radyoterapi ve nadiren de olsa kemoterapi de uygulanmaktadır.

2.3.4.5. Üreme hücresi tümörleri (Germ cell tumors)

Yaygın olmayan bu tümörler çocukluk beyin tümörlerinde %1-3 arasında görülme oranıyla temsil edilirler ve özellikle 11-30 yaş arası genç insanlarda ortaya çıkarlar ve gamet hücresi tümörleri olarakta bilinirler. Gamet hücresi tümörleri beynin çıkıntılı veya kozalak şeklinde olan bölgelerinde gelişmeye başlarlar. Bu tip tümörler *germinom, teratom, agresif embryonal karsinom ve vitellüs kesesi (endodermal sinus)* tümörleri ve *koryokarsinom*'dır. Bu tümörlerin hepsi cerebrospinal fluid (CSF, Beyin-omurilik sıvısı) aracılığıyla yayılma eğilimi gösterdikleri için, teşhisleri için beynin ve omuriliğin tamamı değerlendirmeye alınır [8]. Bu tümörler sadece birincil beyin tümörleridir. CSF ve kanda bulunan tümör işaretçileri ile teşhis edilebilirler. Konumlarından dolayı ameliyatla çıkarma yerine kemoterapi veya kemoterapi-radyoterapi kombinasyonu ile tedavi edilirler.

2.3.4.6. Glioblastoma multiforme (GBM)

GBM veya Astrositom Evre IV olarakta isimlendirilirler. Bu tümörler birincil beyin tümörleri içerisinde %17 ve tüm astrositomlar arasında ise %60-75 oranında görülme sıklığına sahiptirler. Yaşa göre görülme sıklığı artmaktadır ve erkekleri kadınlara göre daha fazla etkilemektedir [8]. Çocukluk beyin tümörlerinin sadece %3'ü GBM'dir. GBM'ler genellikle beynin yarım kürelerinde bulunurlar fakat beyin veya omurilikteki herhangi bir yerde de görülebilirler. Çok hızlı büyüyebildikleri için beyne yapılan baskının artması nedeniyle en yaygın belirtileri baş ağrısı, mide bulantısı, kusma ve uyuşukluk halinin olmasıdır [11].

GBM'ler karışık hücre tiplerine sahiptir. GBM'de aşırı derecede kötü huylu hücre, anormal hücre yapısı, sayısız kan damarı, yüksek yüzdede kendisini yeniden üreten tümör hücreleri bulunur. Aynı zamanda, yapısında tümör merkezine doğru nekrotik hücreler de görülebilmektedir. Bu tümörler, normal beyinde olduğu için burayı istila edebilmekte ve nadiren vücudun diğer bölgelerine yayılabilmektedirler.

GBM'nin tedavisinde ilk adım ameliyat ile çıkarmaktır. Sınırları çok belli olmadığı için tamamıyla çıkarmak zordur. Radyoterapi ve kemoterapi sonrası genellikle ameliyat ve biyopsi yapılır.

2.3.4.7. Gliom (Glioma)

Gliom, beyin dokusundan gelişen tümörler için genel bir ifadedir. *Glial* olarak isimlendirilen bu doku nöronların korunması ve görevlerinin yerine getirilmesine yardımcı olur. Glial hücrelerinin yapısı Şekil 2.8'de gösterilmiştir. Beyinde tümör oluşmasına neden olabilecek üç tip normal glial hücre yapısı bulunmaktadır. Birinci olan yıldız şekilli astrositler (astrocyte) astrositlerin, ikincisi nöronların korunmasını sağlayan küçük yapıdaki hücreler olan oligodendrosit (oligodendrocyte) oligodendrogliomların ve sonuncusu olan beyindeki sıvı akışını kontrol eden ependimal hücreler ise ependimomların oluşmasına neden olurlar [8, 9, 11, 74, 75].



Şekil 2.8. Glial hücre yapısı [8]

2.3.4.8. Medulloblastom (Medulloblastoma)

Medulloblastomlar 14 yaşının altındaki çocukluk beyin tümörleri içerisinde %13 ile temsil edilmektedir. Yetişkinlerde görülen beyin tümörleri içerisinde ise yaklaşık olarak görülme oranı %20'dir. Medulloblastomlar daima beyincikte oluşurlar. Hızlı büyüyen, yüksek evreli ve genellikle MSS'nin diğer bölümlerinde yayılan tümörlerdir [8, 9, 11, 74-76]. En sık görülen semptomları özellikle çocuklarda

davranış değişikliği, baş ağrısı, bulantı, kusma, uyuşukluk ve alışılmamış göz hareketleri olarak ortaya çıkmaktadır. Tedavisinde olası ise ameliyatla çıkarma, gerektiğinde ise radyoterapi ve kemoterapi uygulanmaktadır [6, 8, 9, 11, 73-77].

2.3.4.9. Meningiom (Meningioma)

Bu tümörler üç katmanlı beyin zarının (meninges) katmanlarından birisi olan araknoid maddeden ortaya çıkarlar. Meningiomlar birincil beyin tümörlerinde %34 ile en sık rastlananlardan birisidir ve sıklıkla orta yaşlı bayanlarda görülür. Meningiomların çoğunluğu iyi huyludur ve Evre I olarak kabul edilir. Ayrıca diğer organlara sızma özellikleri de genellikle yoktur. Bu tümörler çoğunlukla omurilik ve beyin dokularını koruyan, beyin zarı (meninges) ile kafatası arasında, beyin yarım küreleri arasına yerleşirler. Nadirde olsa omurgada da ortaya çıkabilirler [8, 9, 11, 74-76].

Meningiomlar buldukları yerlere göre farklı semptomlar göstermektedirler. En yaygın belirtileri baş ağrısı, bir tarafta zayıflık, nöbet ve kişilik değişikliğidir. BT ve MR ile tümörün yerinin ve özelliklerinin değerlendirilmesi gerçekleştirilir [8, 11, 74]. Eğer çıkartılabiliyorsa standart tedavisi ameliyat ile almaz. Eğer tümör tamamen çıkarılmazsa radyoterapi de uygulanabilmektedir. Tekrar eden meningiomlarda ise kemoterapi de yapılabilir.

2.3.4.10. Karışık gliom (Mixed glioma)

Karışık gliomlar, bir hücre tipinden daha fazla oranda hücre içerirler. Bu tümörler genel olarak astrosit ve oligodendrosit hücrelerini birlikte içerir. Bu nedenle *karışık gliom* veya *oligoastroitom* olarak bilinirler. Yapısında nadiren ependimal hücre bulunur. Davranışları tümör evresine göre değişiklik göstermekle birlikte, çok bulunan hücre yapısına daha yakın olduğu konusunda açık bir kanıt yoktur. Astrositomlar için uygulanan tedavi planlaması bu tümör tipi için de uygulanmaktadır [8, 11].

2.3.4.11. Oligodendrogliom (Oligodendroglioma)

Bu tümör çeşidi beyin dokusunun destekleyici glial hücrelerinden birisi olan oligodendrositlerden gelişmektedir. Bu tümörler uzun kol veya yıldız şeklinde görülen astrositlerin aksine, mikroskop altında kısa kol veya sahanda yumurta şekli görünümüne sahiptirler. Bu hücrelerin yapısı Şekil 2.9'da gösterilmiştir [8, 11].



Şekil 2.9. Oligodendrosit hücre yapısı [8]

Oligodendrogliomlar Evre II olmak üzere düşük evreli veya Evre III olmak üzere yüksek evreli (anaplastik) olabilirler. Bazı durumlarda ise oligodendrogliomlar karışık hücre tipine sahip olabilirler. Bu tümörler aynı zamanda A ve D arasında bir evreleme sistemi ile sınıflandırılır. Bu sistemde mikroskopik görünüm, kan damarı sayısı, nekroz olup olmadığı veya sayısı gibi parametreler dikkate alınır [8, 11].

Bu tümörler çoğunlukla gençler ve orta yaşlı yetişkinlerde, bazen de çocuklarda görülür. Sık olarak beyin yarım kürelerine yerleşmekle birlikte yarıya yakını ön lobda bulunur. Olası durumlarda ilk tedavi olarak ameliyatla alma, diğer yöntemler olarak radyoterapi ve kemoterapi de uygulanır. Biyopsi ile tümörün evresi teşhis edilebilmektedir [8, 9, 11, 74-77].

2.3.4.12. Diğer beyin tümörleri

Yukarıda anlatılan beyin tümörleri dışında, birçok beyin tümörü bulunmaktadır. Bazıları nadiren görülsede, bazıları daha fazla görülmektedir. Yukarıdaki

bölmelerde detaylı olarak anlatılmayan diğer beyin tümörleri ise aşağıdaki listede sıralanmıştır.

- Akustik Nörom
- ATRT (Atypical Teroid Rhabdoid Tumor)
- Kondrom, Kondrosarkom, Kordom
- Koroid pleksis tümörler
- Kistler
- DNT (Dysmbryoplastic neuroepithelial tumor)
- Gangliositom
- Gangliogliom
- Germinom
- Optik gliom
- Gliomatosis cerebri
- Glomus jugulare
- Hemangioblastom
- Hemangiperisitom
- Lipom
- Nöroblastom cerebral
- Nörositom central
- Nörofibromatosis
- Pinel
- Hipofiz tümörleri
- PNET (Primitive NEuroectodermal Tumor)
- Pseudotumor cerebri
- Schwannoma
- Kafatası tümörleri
- Omurilik tümörleri
- Teratom
- Tuberous sclerosis
- Vestibular schwannoma

2.3.4.13. Çocukluk beyin tümörleri

Çocukluk dönemi beyin ve omurilik tümörlerinin çoğunluğu birincil beyin tümörüdür. En yaygın olanları astrositom, medulloblastom ve ependimom dur [8, 11, 74]. Çocuklarda yaygın olarak görülen beyin tümör tipleri aşağıdaki listede sunulmuştur.

- Astrositom
- ATRT
- Beyin sapı gliomu
- Koroid pleksis tümörler
- Kraniofaringiom
- DNT
- Kistler
- Ependimom
- Üreme hücresi tümörleri
- Medulloblastom
- Neurofibromatosis
- Oligodendrogliom
- Optik gliom
- PNET

2.3.4.14. MSS tümörlerinin WHO evreleme tablosu

Tablo 2.4'de merkezi sinir sisteminde görülen beyin tümörleri için WHO'nun hazırlamış olduğu liste görülmektedir. Bu tabloda tümörler gelişmeye başladığı yere göre gruplara ayrılmış olup, her bir tümörün evresi gösterilmiştir [8, 78]. Yeni keşfedilen tümör çeşitleri oldukça bu tablo güncellenmektedir. Fakat nihai tablo en güncel haliyle Tablo 2.4'deki gibidir.

Tablo 2.4. Merkezi sinir sistemi tümörlerinin WHO'ya göre evreleme tablosu [78]

Astrositik tümörler	Evre			
	I	II	III	IV
Subependimal dev hücreli astrositom	●			
Pilositik astrositom	●			
Pilomikzoid astrositom		●		
Diffüz astrositom		●		
Pleomorfik zanto astrositom		●		
Anaplastik astrositom			●	
Glioblastom				●
Dev hücreli glioblastom				●
Gliosarkom				●
Oligodendroglial tümörler				
Oligodendroglom		●		
Anaplastik oligodendroglom			●	
Oligoastroitik tümörler				
Oligoastroitom		●		
Anaplastik oligoastroitom			●	
Ependimal tümörler				
Subependimom	●			
Myxopapillary ependimom	●			
Ependimom		●		
Anaplastik ependimom			●	
Koroid pleksus tümörler				
Koroid pleksus papillom	●			
Atipik koroid pleksus papillom		●		
Koroid pleksus karsinom			●	
Diğer neuroepithelial tümörler				
Anjiyosentrik gliom	●			
Üçüncü ventrikül kordoid gliomu		●		
Nöronal ve karışık nöronal-gliyal tümörler				
Gangliositom	●			
Gangliogliom	●			
Desmoplastik bebeklik astrositomu ve gangliogliomu	●			
Disembrioplastik nöroepithelial tümörler	●			
Anaplastik gangliogliom			●	
Merkezi nörositom				
Merkezi nörositom		●		
Ekstra-ventriküler nörositom		●		
Serebellar lipo nörositom		●		
Omurilik paragangliomu	●			
Papillari glionöronal tümör	●			
Rezet biçimli dördüncü ventrikül glionöronal tümör	●			
Pineal tümörler				
Pineositom	●			
Orta düzey pineal parensimal tümör		●	●	
Pineoblastom				●
Pineal bölgesi papillari tümörü		●	●	
Embriyonal tümörler				
Medulloblastom				●
Primitiv nöroektodermal tümör (PNET)				●
Atipik teratoid / rabdoid tümör				●
Kranial ve paraspinal sinir tümörleri				
Shwannom	●			
Nörofibrom	●			
Perinöriom	●	●	●	
Kötü huylu peripheral sinir kılıfı tümörü (MPNST)		●	●	●
Meningial tümörler				
Meningiom	●			
Atipik meningiom		●		
Anaplastik meningiom			●	
Haemangio perisitom		●		
Anaplastik haemangio perisitom			●	
Haemangio blastom	●			
Sellar bölge tümörleri				
Craniopharyngiom	●			
Nörohipofiz granuler hücre tümörü	●			
Pituisitom	●			
Adenohipofiz mil hücresi onkositomu	●			

2.3.5. Beyin tümörünün nedenleri ve risk faktörleri

Beyin tümörlerinin nedenleri; zehirli maddelere maruz kalma, yanlış beslenme, sigara ve alkol tüketimi gibi çevresel faktörler ile mutasyonlu gen ile doğum, kalıtım ile hastalıklı genlerin aktarımı gibi genetik faktörlerden kaynaklanabilmektedir. Maalesef beyin tümörlerinin birçoğu için şu anda çevresel ve genetik faktörlerin etkisi çalışılıyor olsa bile sorumlu oldukları risk faktörleri henüz tanımlanamamıştır [2, 8, 9, 11, 73-77].

Çevresel faktörler:

- Hava kirliliği, sigara dumanı, tarımsal kimyasallar, endüstriyel atıklara maruz kalma ve güç hatlarına yakın ikamet etme
- Sentetik lastik veya petrol üretim tesislerinde çalışma
- Sigara kullanımı, hamileyken sigara ve alkol tüketme
- Doğum kontrol hapları, uyku ilaçları, baş ağrısı ilaçları ve aşırı ağırlı durumlara maruz kalma
- Kasılma, nöbet ve epilepsi gibi durumlarda kafa travmaları geçirme
- Yaygın virüs ve enfeksiyonlu hastalıklar geçirme
- İyileştirilmiş gıdalar tüketme

Genetik faktörler:

- Ebeveynlerden kalıtım ile aktarılan hastalıklar ve rahatsızlıklar
- Yaşlanmaya bağlı olarak ortaya çıkan gen mutasyonları
- Kromozomlarda meydana gelen anormal değişiklikler
- DNA'da oluşan hasarlar

2.3.6. Beyin tümörlerinin belirtileri ve yan etkileri

Kafatası boşluğunun dışında beyinde meydana gelen bir büyüme, beyindeki birçok çalışmayı ve fonksiyonu değiştirebilir. Bu değişiklikler kalıcı veya geçici olabilirler. Tümörler beyin dokusuna doğrudan zarar verebilirler. Bir tümör büyüdükçe, beyinin

parçalarını etkilemesi sonucu oluşan belirtilerde artış görülür. Bu nedenle hekim tarafından tümörün konumunun çok iyi belirlenmesi gerekmektedir [2, 8, 9, 11, 73-77]. Başlıca görülen belirtiler ise şöyle açıklanabilir:

- Çevreye olan ilgi eksikliği, ruh hali bozuklukları, problem çözme yeteneğinin azalması,
- Kişilik değişiklikleri, kısa dönemli hafıza kayıpları
- Dikkat eksikliği, anlama güçlükleri
- Vücut pozisyonlarını tanımada zorlanma,
- Dilsel ve aritmetiksel yeteneklerin kontrolünde zorlanma
- Sessiz kalma durumları,
- Zaman karmaşaları yaşama, dejavu durumları
- Ne işittiğini anlamlandırma sıkıntıları, son olayları çözmede problem yaşama
- Görme problemleri yaşama ve gördüğünü tanımada zorlanma
- Çift görme, gözlerde görme yeteneğinin kaybolması
- Halisünasyonlar görme, geçici hayaller görme
- Görsel yeteneklerin azalması,
- Baş ağrısı
- Mide bulantısı
- Kulak çınlaması, tek taraflı işitme kayıpları
- Baş dönmesi
- Yüzlerde oluşan zayıflık ve uyuşmalar
- Kusma, konuşmada zorlanmalar
- Denge kayıpları ve yürümede zorluklar
- Nefes alma ve kalp atışında anormal değişiklikler
- Hormonal dengesizliklerin oluşması
- Uyku düzeni bozuklukları, anormal büyümeler, denge bozuklukları, vücudun su dengesinin bozulması
- Cinsiyete bağlı değişiklikler

BÖLÜM 3. BEYİN TÜMÖRÜNÜN TESPİTİNDE KULLANILAN RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ VE LABORATUVAR TESTLERİ

3.1. Giriş

Beyin tümörünün teşhisi, hastadaki belirtilere ve nörolojik bulgulara göre bir dizi test içermektedir. Beyin tümörünün teşhisi sırasında doktor öncelikle hastanın tıbbi geçmişini, hastalık belirtilerini, belirtilerin ne kadar zamandır var olduğunu, ne zaman oluştuğunu ve görünümünü tespit etmek gibi işlemlerle işe başlar [79]. Daha sonra ise bir nörolojik test yapar. Nörolojik test sonrasında gerekli ise, radyolojik görüntüler alınarak değerlendirmeler başlar. Beyin tümörü varlığında, hekimler öncelikle tümörler ile ilgili olarak üç konuyu belirlemeye çalışırlar [8]. Bunlar, tümörün tipinin ne olduğu, iyi veya kötü huylu tümör tiplerinden hangisi olduğu ve tümörün derecesidir. Bu aşamada, genellikle bir nörolojik test, MR veya BT gibi bir görüntüleme taraması ve biyopsi seçenekleri devreye girerek beyin tümörünün teşhisi gerçekleştirilir [8, 11, 74, 79].

3.2. Nörolojik Değerlendirme

Nörolojik değerlendirmede aşağıdaki testler uygulanır;

- Göz ile parmağı takip edebilme ve ışıklı kalem ile göze bakma
- Görme probleminin olup olmadığını tespit etme
- Duyma fonksiyonunu ölçme
- Denge ve koordinasyon tespitlerinin yapılması
- Dokunma, tatma, yüz hareketi, dil hareketi, baş hareketi gibi duyuların kontrol edilmesi

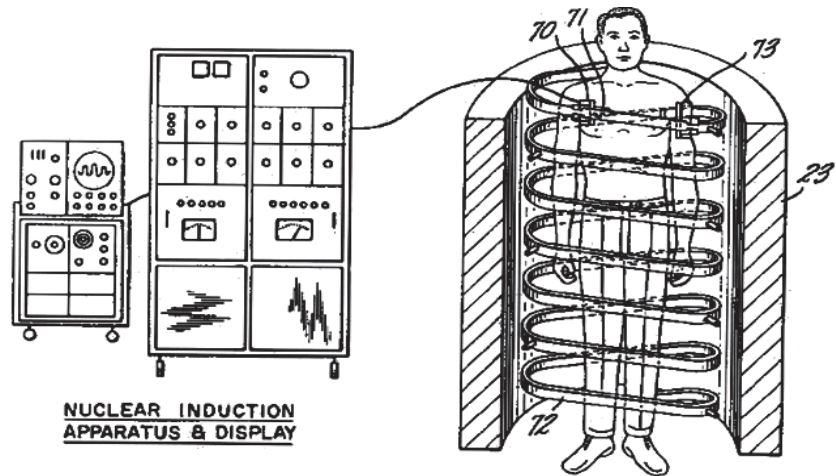
Eğer nörolojik testler kuşkulu ise, hekim ek olarak laboratuvar veya görüntüleme testlerinin yapılmasını isteyecektir [8, 79].

3.3. Görüntüleme Teknikleri

Vücuttaki bir organın veya bölgenin görüntülenmesi için kullanılan geleneksel görüntüleme tekniği X-ışınlarıdır. Fakat X-ışınları kullanılarak kafatası veya omurgadaki sert kemiklerin arka kısmına yerleşmiş olan tümörler görüntülenemez. Beyin tümörlerinin teşhis edilmesi ve takip durumlarında en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemleri BT ve MRG'dir [8, 9, 74, 79]. Hem BT hem de MRG, beynin görüntüsünü oluşturmak için bilgisayar grafiklerini kullanırlar. Tarama sırasında genellikle anormal dokunun daha net olarak görülmesi için iğne ile bir kontrast materyal verilir.

3.3.1. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

MRG, vücudun iç kısımlarındaki yapıları detaylı olarak görüntülemek için radyolojide kullanılan bir görüntüleme tekniğidir. 1971 yılında MRG'nin teorisi Paul C. Lauterbur tarafından geliştirilip 1973 yılında yayınlanmıştır [80]. 1971 yılında Raymond Damadian ise, nükleer MRG kullanarak normal dokular ile tümörlerin ayrılabilceğini belirtmiştir [81]. Şekil 3.1'de bu çalışmada geliştirmiş olduğu yöntem ve aparat gösterilmiştir. MRG vücuttaki atomların çekirdek yapılarını göstermek için nükleer manyetik rezonans özelliğini kullanır. Yeni görüntüleme teknolojileri arasında en etkileyici ve en zararsız olanıdır.



Şekil 3.1. Damadian'ın kanser tespiti için geliştirmiş olduğu MRG metodu ve aparatı [82]

Bir MRG tarayıcısı hastanın iç kısmına uzandığı tünel şeklinde geniş bir aygıttır. Bu aygıtın yapısında vücuttaki bazı atom çekirdeklerinin konumlarını değiştiren güçlü bir manyetik alana sahip mıknatıs parçası bulunmaktadır [83]. Sistematik olarak uygulanan bir radyo frekans ile bu manyetik alanın oluşturduğu manyetizmanın konumu düzenlenir. Böylece atom çekirdeği etrafında tarayıcı tarafından algılanabilecek şekilde dönen bir manyetik alan meydana gelir [83]. Süreç sonunda oluşan bu manyetik alanın etkilemiş olduğu vücudun taranan alanının görüntüsü elde edilir [84, 85]. Şekil 3.2'de klinik ortamda kullanılan bir MR cihazı görülmektedir.

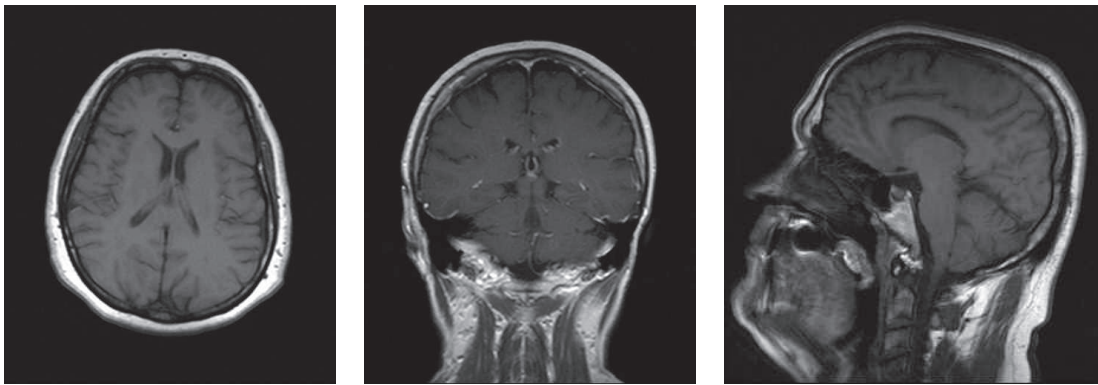


Şekil 3.2. Medikal manyetik rezonans görüntüleme cihazı [82]

MRG vücudun farklı yumuşak dokuları arasında iyi bir karşıtlık sağlar. Özellikle beyin, kaslar, kalp ve kanser hastalıklarının teşhisinde oldukça kullanışlıdır. Ayrıca MRG, bu gibi organlarda oluşan hastalıkların görüntülenerek X-ışınları ve BT gibi başka görüntüleme tekniklerine göre daha avantajlıdır. BT ve klasik X-ışınları görüntülemelerinin aksine, MRG iyonize edilmiş radyasyon kullanmaz [82]. Hasta güçlü elektromanyetik içeren bir silindirin içinde yatarken vücuttaki hidrojen atomlarının enerji salmasına yol açan radyo dalgaları gönderilerek görüntüleme işlemi gerçekleştirilir. Mıknatıs etkisi ile hareket eden binlerce atoma ait bilgi bir bilgisayara gönderilir ve çekilen alanın oldukça kaliteli resmi elde edilir. MRG incelemesi için cihazda 10 ile 60 dakika kadar kalmak gerekebilir. MRG'nin bazı avantajları şöyle sıralanabilir:

- Farklı yumuşak dokular arasında iyi bir karşıtlık sağlar.
- Kemiklerin içi dahi görüntülenebilir.
- Kafatasının içine bakıp beyin tümörü varlığı tespit edilebilir.
- Sinir kılıflarını inceleyip MS bulgularını araştırmak, beyin kanaması ve eklem rahatsızlıklarını değerlendirmek gibi karışık ve zor işlemler gerçekleştirilebilir.
- Ayrıca kaslar, bağlar, kan damarları, kalp, karaciğer ve böbrek gibi organlar net olarak görüntülenir.
- Beyin yapısını da değerlendirebildiğinden ruhsal bozuklukların incelenmesi içinde kullanılabilir. Elde edilen görüntüleri değerlendiren bir radyolog / doktor bilgisayar aracılığıyla ek bazı işlemler yaparak daha detaylı ve farklı bilgiler elde edilebilir.
- MRG çağımızda beyin ve omurilik hastalıkları ve patolojilerinin görüntülenmesinde en değerli görüntüleme yöntemidir.

MR taramaları aksiyel, koronal ve sagittal olmak üzere üç farklı görünüm düzeyi ile elde edilir. Aksiyel görünümde, kesitler yukarıdan aşağıya (baştan ayaklara) doğru elde edilir. Koronal görünümde, arkadan öne doğru kesitler oluşturulur ve sagittal görünümde, soldan sağa doğru kesitler elde edilir. Beyne ait bir MR görüntüsünde aksiyel, koronal ve sagittal görünümler Şekil 3.3'de gösterilmiştir.



(a) Aksiyel

(b) Koronal

(c) Sagittal

Şekil 3.3. Beynin MR görüntüsüne ait farklı kesit görünümleri (aksiyel, koronal, sagittal)

MRG'ler protonların (^1H atom çekirdeği) bir manyetik alana maruz kaldığında konumlanması prensibine göre çalışmaktadır [86]. Vücut dokuları çok fazla su

içermektedir. Her su molekülü iki protona sahiptir. Bir kişi bir tarayıcıda güçlü bir manyetik alana maruz kaldığında, protonların çoğunun ortalama manyetik momentleri manyetik alan doğrultusunda oluşur. Bu manyetik alana küçük bir radyo frekans verildiğinde, değişen bir elektromanyetik alan üretilir. Oluşan bu elektromanyetik alan *rezonans frekansı* olarak adlandırılan belli bir frekansta meydana gelir [82]. Manyetik alandaki protonlar bu rezonans frekansını emerler ve dönme hareketi meydana getirirler. Elektromanyetik alan sonlandırıldığında protonlar dönme hareketlerini bitirirler ve ilk buldukları konuma tekrar dönerler. Bu ilk konuma dönme (serbest kalma) sırasında bir radyo frekans üretilir ve bu frekans tarayıcıdaki alıcı halka tarafından ölçülür. Serbest kalma sırasında atomlar, farklı miktarlarda ve farklı zaman aralıklarında bir enerji yayarlar. Bir anten aracılığıyla sinyaller toplanır ve bir bilgisayar tarafından işlenerek bir MR görüntüsü elde edilir. Farklı atomlar kendine özgü radyo sinyallerine sahip olduğundan, bilgisayar sağlıklı ve hastalıklı dokuyu ayırabilmektedir [8].

Farklı dokulardaki protonlar denge konumlarına farklı dinlenme (relaxation) oranlarında dönerler. Spin yoğunluğu, T1 ve T2 dinlenme zamanları, akış ve spektral kaymalar gibi farklı doku değişkenleri MRG'de farklı kontrast görüntüler elde etmede kullanılabilir [87]. Aynı zamanda MR tarayıcısının bazı ayarlarını değiştirerek, organlar arasında fonksiyonel MRG (f-MRG) ve difüzyon MRG (d-MRG) gibi farklı kontrastlarda görüntü oluşturulabilir.

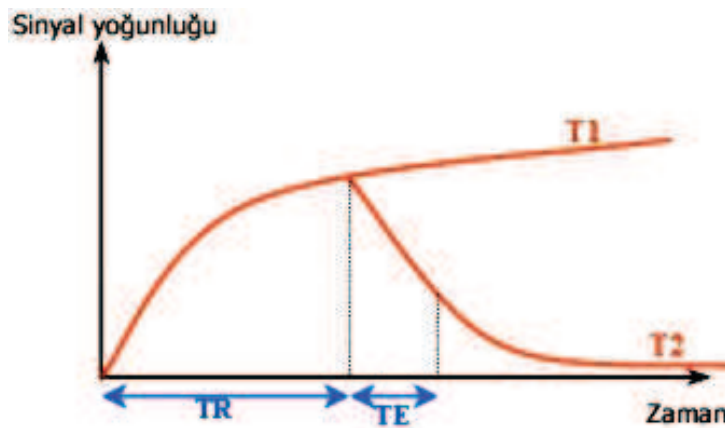
MRG taramaları, değişmeyen alan yoğunluğu ve alan gücü şeklinde iki temel özelliğe sahip bir manyetik alan gerektirmektedir. Manyetizasyon alan gücü Tesla (T) ile ölçülür ve günümüz klinik sistemlerinde birçok tarayıcı 1.5T'de işlem yürütür. Ticari sistemler 0.2T ile 7T arasında değişebilmektedir [82].

MRG kontrast maddeleri dokuların, kan damarlarının, tümörlerin veya iltihaplanmaların görünümünü artırmak için damar içine enjekte edilebilir. Kontrast madde enjekte edilmeden de MR görüntüleri elde edilebilir. Eğer kontrast kullanılacak olursa, tarama tamamlanmadan önce enjekte edilmesi gerekir. MRG'de en yaygın olarak kullanılan damar içi kontrast maddeler gadolinyum tabanlı olanlardır [82]. MRG için kullanılan kontrast maddeler BT ve X-ışınları için

kullanılan iyonize edilmiş kontrast maddelerden daha az radyasyon içerir ve daha güvenlidir.

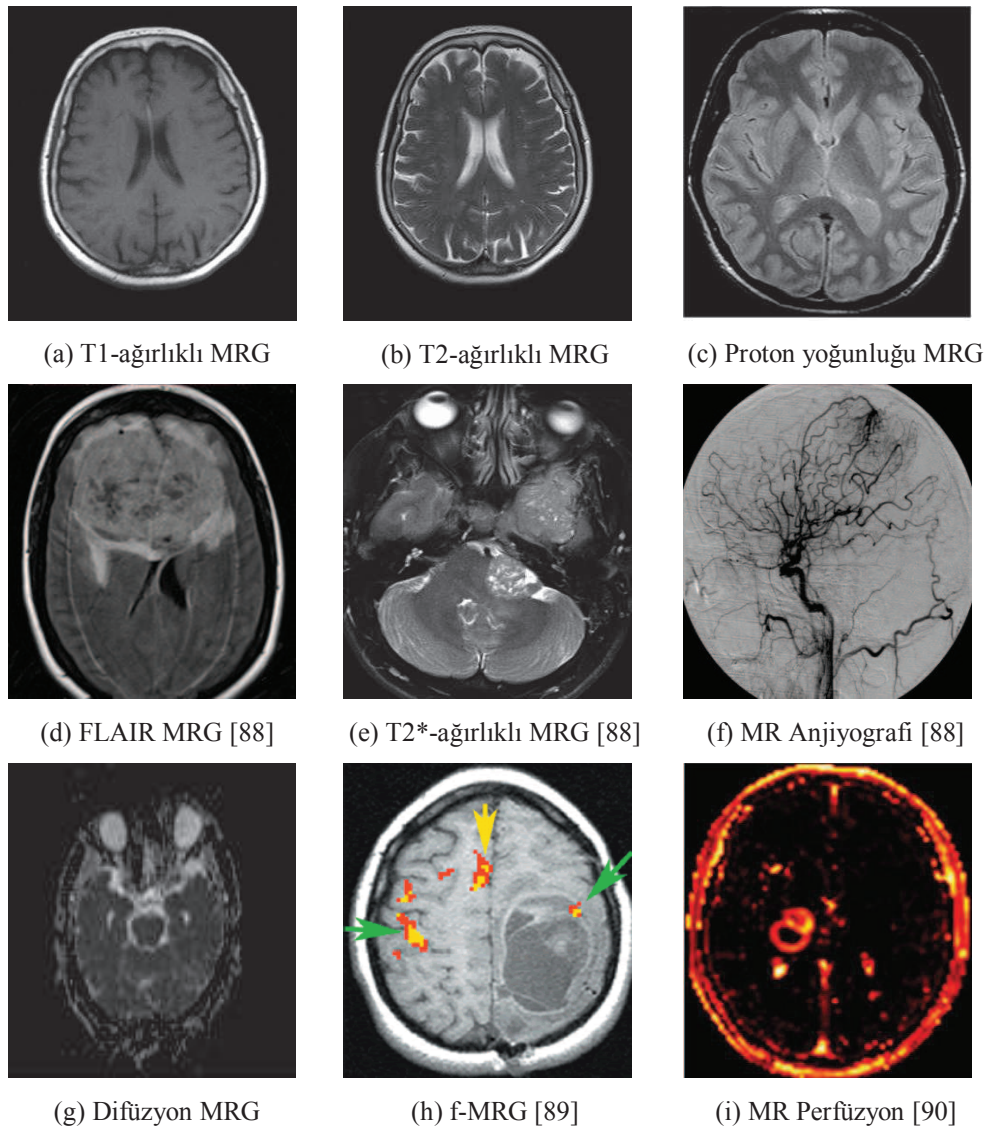
Görüntü kontrastı, farklı anatomik yapılar ve patolojileri göstermek için ayarlanabilir. Bunun için görüntü elde etmede kullanılan iki zaman temel parametresi olan, yankı zamanı (echo time (TE), YZ) ve tekrarlama zamanı (repetition time (TR), TZ) değiştirilebilir.

MRG taramasında her doku T1 ve T2 dinlenme zamanlarından sonra kendi denge konumlarına birbirinden bağımsız olarak geri döner. T1-ağırlıklı (T1-weighted) bir görüntüyü daha fazla manyetizmalı elde etmek için, TR değerini artırarak MR sinyalini ölçmeden önce görüntünün iyileştirilmesine izin verilir. Böylece, T1-ağırlıklı bir MR taramasında su ve sıvı taşıyan dokular daha karanlık, yağ içerenler ise daha aydınlık görülür. T2-ağırlıklı (T2-weighted) bir görüntüyü daha fazla manyetizmalı elde etmek için ise, YZ değerini azaltarak MR sinyalini ölçmeden önce görüntünün iyileştirilmesine izin verilir. Böylece T2-ağırlıklı bir MR taramasında su ve sıvı içeren dokular daha parlak, yağ içerenler ise daha karanlık görülür. Bu iki zamanın değişimi Şekil 3.4'te görülmektedir. Bunun yanında, ek bir radyo frekans darbesi ve ek bir manyetik eğim uygulaması ile T2-ağırlıklı sekans FLAIR (FLuid Attenuated Inversion Recovery) sekansa dönüştürülebilir. Bu durumda, serbest su karanlık, fakat ödem dokuları aydınlık kalır. Bu sekans, özellikle miyelin dokunun bozulması ile oluşan MS gibi hastalıkları değerlendirmek için daha duyarlıdır.



Şekil 3.4. MR sinyalleri üzerinde YZ ve TZ zamanlarının etkisi [82]

MRG, iyonize radyasyon kullanan klasik X-ışınları ve BT taramaların aksine, güçlü bir manyetik alan ve radyo frekans ölçeğinde iyonize olmayan elektromanyetik alan kullanır. BT taraması iyi bir çözünürlük sağlamasına ve bundan dolayı çok küçük yapıları birbirinden ayırabilir ve birbirine benzeyen fakat aynı olmayan yapıların birbirinden ayırımında karşılaştırılabilir daha iyi bir kontrast çözünürlüğü sunabilir [82]. Günümüzde farklı MRG tipleri kullanılmaktadır. T1-ağırlıklı ve T2-ağırlıklı gibi bazıları yaygın olarak kullanılmasına rağmen, d-MRG gibi hala geliştirilme aşmasında olanlar da vardır. Farklı MR tarama tipleri Şekil 3.5'de gösterilmiştir.



Şekil 3.5. MR cihazlarından elde edilen farklı görüntüleme (tarama) tipleri, (a) T1-ağırlıklı MRG, (b) T2-ağırlıklı MRG, (c) Proton yoğunluğu MRG, (d) FLAIR MRG [88], (e) T2*-ağırlıklı MRG [88], (f) MR Anjiyografi [88], (g) Difüzyon MRG, (h) f-MRG [89], (i) MR Perfüzyon [90]

MR cihazında çok yüksek güçte mıknatıs (elektromanyetik etki) bulunması sebebiyle bazı hastalarda kullanılamaz. Bunlar vücudunda metal protez, kalp pili, metal kalp kapakçığı, iç kulak proteini ve beyin sinirlerine klips takılan hastalardır.

3.3.1.1. T1-ağırlıklı MRG (T1-weighted MRI)

T1-ağırlıklı taramalar, T1 (spin-kafes) dinlenme zamanında vücuttaki değişik dokuların farklılıklarını gösteren standart MR taramalarını gösterir. T1-ağırlıklı görüntüler hem spin-yankı hem de gradient-yankı sekanslarında elde edilebilir [82, 91]. Beyinde T1-ağırlıklı taramalar, gri ve beyaz maddelerin ayırımında güçlü bir kontrast farkı sağlar [92]. T1-ağırlıklı taramalar, vücutta yağ dokuları, su içeren dokulardan ayırmada sıklıkla kullanılır. Bu taramada su içeren dokular daha karanlık ve yağ içeren dokular daha parlak görünürler [93]. Beyinden alınmış T1-ağırlıklı MR görüntüsü Şekil 3.5 (a)'da gösterilmiştir. Bu taramada CSF karanlık, beynin gri ve beyaz maddeleri ise parlak (gri) olarak görünür. Bunun yanında, ödem ve lezyonların çoğu karanlık, kan ve yağ dokuları da parlak olarak görüntülenir.

3.3.1.2. T2-ağırlıklı MRG (T2-weighted MRI)

T2-ağırlıklı taramalar, T1-ağırlıklı taramalar gibi MRG'de kullanılan temel taramalardan bir tanesidir. T1-ağırlıklı taramalarda olduğu gibi, bu taramalarda da yağ ve su içeren dokular kolaylıkla ayrıştırılabilir [82, 92]. Fakat bu taramada, yağ içeren dokular daha karanlık, su içeren dokular ise daha parlak olarak görülürler. Örnek olarak, beyinde CSF T2-ağırlıklı olarak taranmış görüntülerde daha aydınlık olarak görülür. Beyinden alınmış T2-ağırlıklı MR görüntüsü Şekil 3.5 (b)'de gösterilmiştir. Bu taramada CSF parlak, beynin gri ve beyaz maddeleri ise karanlık olarak görünür. Aynı zamanda, ödem ve lezyonların çoğu, kan ve yağ dokuları da parlak olarak görüntülenir.

3.3.1.3. T2*-ağırlıklı MRG (T2*-weighted MRI)

Bu taramada, gradient yankı sekansları UYZ ve TZ ile birlikte kullanılır. Gradient yankı sekansı ekstra odaklanmaya sahip olmadığından dolayı, T2-ağırlıklı taramaya

göre normalin üzerinde kayıplar yaşanabilir [91, 94]. Çekim yapılan dokunun sınırlarındaki kayıplardan dolayı hassaslık azalmasına rağmen, doku tipleri arasındaki kontrast farkını artırmaktadır [82]. Beyinden alınmış T2*-ağırlıklı MR görüntüsü Şekil 3.5 (e)'de gösterilmiştir. Bu tarama çeşidinde kan, kemik ve kalsiyum yapıları karanlık görülür. Bunun yanında, tüm patolojik yapılar da karanlık olarak görülür.

3.3.1.4. Proton yoğunluğu MRG (Proton density imaging)

Proton yoğunluğu taramaları aynı zamanda *spin yoğunluğu ağırlıklı* (proton density-weighted, PDw) taramalar olarakta isimlendirilir. Hem T1-ağırlıklı hem de T2 ağırlıklı taramalardan çok fazla kontrast farkına sahip değildir [92]. Bu taramada yalnızca spinlerin miktarındaki farklılıklardan dolayı bir sinyal değişikliği meydana gelir [82, 91]. Bu taramada bazen spin yankı bazen de gradient yankı sekansları KYZ ve uzun TZ şeklinde kullanılmaktadır. Beyinden alınmış PDw MR görüntüsü Şekil 3.5 (c)'de gösterilmiştir.

3.3.1.5. Difüzyon MRG (Diffusion tensor imaging MRI)

Difüzyon MRG (d-MRG), biyolojik dokulardaki su moleküllerinin dağılmasını ölçen bir tarama çeşididir [95, 96] ve *difüzyon tensör görüntüleme* (DTI) olarak da bilinir. Klinik olarak d-MRG, çarpma ve MS gibi nörolojik rahatsızlıkların gibi durumların teşhisi için kullanışlıdır. Aynı zamanda, bu teknik, beyaz madde aksonlarının merkezi sinir sistemine olan bağlantı yapısını anlamaya yardım amaçlı da kullanılabilir [97]. Su molekülleri, doğal olarak türbülans ve Brownian hareketine göre rastgele hareket ederler, yani difüzyon izotropiktir. Bunun aksine, biyolojik dokularda difüzyon an-izotropiktir. Böylece, moleküller prensip olarak sinirsel liflerinin ekseni boyunca hareket ederler. DTI'deki son gelişmeler difüzyonun farklı yönlerden ölçülebileceğini göstermiştir [98]. Beyinden alınmış difüzyon MR görüntüsü Şekil 3.5 (g)'de gösterilmiştir. Bu tarama çeşidinde, patolojik yapılar MR görüntüsü üzerinde parlak olarak görülür.

3.3.1.6. Manyetizasyon transfer MRG (Magnetization transfer MRI)

Manyetizasyon transfer (MT), boylamsal manyetizasyonun serbest su protonlarından su protonlarına doğru transferini gösterir [82, 99]. Protein çözeltileri gibi moleküler çözeltilerin manyetik rezonans görüntülenmesinde, su molekülleri serbest ve sulu bileşim biçiminde olmak üzere iki şekilde bulunur. Serbest su protonları daha hızlı bir dönme frekansına sahiptir. Bundan dolayı, lokal bir alan meydana gelir. Sonuçta, serbest su molekülleri 1.5T'de 63 MHz olan normal proton rezonans frekansının etrafında daha dar bir rezonans frekansına sahip olur. Aksine sulu bileşime sahip olan su molekülleri ise, daha geniş bir rezonans frekansına sahip olurlar. Sulu bileşim su moleküllerinden ölçülebilir bir sinyal olmamasına rağmen, onların boylamsal manyetizasyonu korunabilir ve oransal olarak düşük T1 dinlenme zamanı süresince iyileştirilebilir [82]. MT, beyinde MS gibi hastalıkların teşhisinde son zamanlarda sıklıkla kullanılmaktadır [99].

3.3.1.7. T1rho MRG

T1rho (T1 ρ) MRG, T2-dinlenme zamanında oluşan T2-ağırlıklı görüntüye benzer bir görüntü elde edilir [82]. Fakat farklı olarak daha yavaş iki kutuplu etkileşimler ile yeniden odaklanma sağlanır. Aynı zamanda sabit etkileşimler de meydana gelir. Bu zaman için T1 ρ ≥T2 eşitliği vardır [100]. Bu sekanstaki MRG görüntüleri genellikle beyin, göğüs ve kıkırdak bölgelerindeki normal ve hastalıklı dokuların birbirinden ayrılması için kullanılmaktadır [101].

3.3.1.8. FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery) MRG

FLAIR (FLuid Attenuated Inversion Recovery), sıvılardan sinyalleri boşaltmak için kullanılan ters geri kazançlı bir darbe sekansıdır [82, 102]. Örnek olarak, bu tarama beyinde CSF'yi bastırarak lezyonları ve MS lekelerini ortaya çıkarmak için kullanılabilir. Herhangi bir dokudan gelen sinyal bastırılabilmesi için tersine çevirme zamanı dikkatli seçilmelidir. Beyinden alınmış FLAIR MR görüntüsü Şekil 3.5 (d)'de gösterilmiştir. Bu taramada patolojilerin çoğunluğu parlak bir şekilde görüntülenir.

3.3.1.9. Manyetik rezonans anjiyografi (Magnetic resonance angiography)

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), atardamarlardaki anormal daralma, damar çapının genişlemesi gibi durumları değerlendirmek için görüntüler üretir [8]. MRA ile sıklıkla boyun, beyin, karın, göğüs, böbrek ve bacak atardamarları değerlendirilir. Görüntüleri elde etmek için gadolinyum benzeri bir kontrast madde kullanılır [103]. Anjiyografi, beyindeki kan damarlarının pozisyonlarını ve varlığını göstermek için kullanılır. Derin bir atardamara bir kontrast materyal enjekte edildikten sonra, X-ışınları beyindeki kan damarlarının akışını izler. MRA daha az invaziv olup, MRG'de kan akışı için daha hızlı başarımlar elde etmek için kullanılmaktadır. Beyinden alınmış MR anjiyografi görüntüsü Şekil 3.5 (f)'de gösterilmiştir.

Tümörün kan damarları ile bağlantısından şüphe duyulması veya kan damarlarının yoğun olduğu bölgelerde olması durumlarında, anjiyografinin beyin tümörleri için rolü genellikle bir tümörün ameliyat ile çıkarma planlaması ile sınırlıdır. Anjiyografi, ameliyatı daha kolay hale getirmek için çoğunlukla damar tıkanıklığını açma veya tümörü besleyen geniş kan damarlarını kapama aracılığıyla da kullanılmaktadır [8].

3.3.1.10. Fonksiyonel MRG (Functional MRI)

Fonksiyonel MRG (f-MRG), beyindeki sinirsel aktivitelerin değişimine bağlı olarak sinyal değişimlerini gösteren bir görüntüleme tekniğidir [82]. Bu taramada, beyin yüksek çözünürlükte hızlı bir şekilde taranır. Sinirsel aktivitelerdeki artışlar, MR sinyallerinde T2* zamanı aracılığıyla değişiklik meydana getirir [104]. Bu mekanizma BOLD (blood-oxygen-level dependent) olarak isimlendirilir [8]. Beyinde artan sinirsel aktivite, doğal olarak oksijen talebini artırır ve damar sistemi oksijenlenmiş hemoglobin miktarını artırarak bu talebi yerine getirir [8]. MR sinyalinde oksijenlenmemiş hemoglobin azaldığı için, damar sistemi sinirsel aktivitedeki artışa paralel olarak sinyal artışına neden olur.

f-MRG ameliyat öncesinde veya sırasında konuşma kontrolü, hareket ve hafıza gibi beynin özel alanlarını göstermek için kullanışlı olabilir. Böylece, bu kısımlarda

oluşabilecek sorunlar önlenabilir. Beyinden alınmış f-MRG görüntüsü Şekil 3.5 (h)'de gösterilmiştir.

3.3.1.11. Gerçek zamanlı MRG (Real time MRI)

Gerçek zamanlı MRG, gerçek zamanda hareketli nesnelere sürekli olarak görüntülenmesi ilkesine dayalıdır [8, 82, 105]. Bu konuda farklı stratejiler olmasına karşın, gerçek zamanlı MRG tekniği, 20-30 milisaniyelik sürelerde 1.5 mm ile 2 mm arasında görüntüler için, radyal flaş ve iteratif yeniden üretme tabanlıdır [82]. Daha çok kalpte oluşan hastalıklar hakkında bilgi elde etmek için kullanılmaktadır [105].

3.3.1.12. Manyetik rezonans perfüzyon (MR perfusion)

Bu tarama, aynı zamanda *Perfüzyon MRG* olarak da bilinir [82, 106]. Bir kontrast madde bir damardan hızlı bir şekilde enjekte edilir. Daha sonra beyin farklı bölümlerindeki ve tümördeki kan miktarına belirlemek için özel bir MR görüntüsü elde edilir. Tümör bölgeleri normal beyin dokularından daha fazla kan kaynağına ihtiyaç duyarlar. Perfüzyon MRG genel olarak hekimler tarafından hızlı büyüyen tümörlerin nedenini belirlemek ve biyopsi yapmak için en uygun konumun belirlenmesi için kullanılırlar [106]. Beyinden alınmış MR Perfüzyon görüntüsü Şekil 5 (i)'de gösterilmiştir.

3.3.1.13. Girişimsel MRG (Interventional MRI)

MRG'nin hasta üzerinde zararlı bir etkisinin olmaması nedeniyle, radyolojide girişimsel olarak kullanılmaktadır [82]. Bundan dolayı, bazı özel MRG sistemleri ameliyat sürecinde eş zamanlı görüntülemeye izin veren yapıda tasarlanmıştır [107]. Girişimsel MRG'de bu tarama çeşitlerinden birisidir. Tipik olarak, ameliyat süreci, elde edilen MR görüntülerini değerlendirmek ve başarıyı ölçmek için geçici olarak kesintiye uğratılmaktadır. Girişimsel MRG, hem ameliyat sırasında hem de ameliyat sonrasında MR görüntülerinin hekimler tarafından değerlendirilmesi için iyi bir rehberlik sunabilmektedir [82, 107]. Beyin ameliyatı sırasında, bazı vakalar için hekimler tarafından tercih edilmektedir.

3.3.1.14. Akış duyarlı MRG (Flow sensitive MRI)

Akış duyarlı MRG tarama tipi, f-MRG ile CSF akış görüntülerinin birleşiminden meydana gelmektedir [8, 82]. Bu MRG taraması omurilik ve karıncıklar boyunca CSF akışını göstermek için kullanılabilir. Kafatasında veya omurilikte oluşmuş bir tümörü ameliyat ile çıkarma aşamasının planlanmasında kullanışlı olabilir [8, 108].

3.3.1.15. Hassas ağırlıklı MRG (Susceptibility weighted imaging)

Hassas ağırlıklı MRG (Susceptibility weighted imaging, SWI) MRG'de spin yoğunluğu, T1 ve T2 görüntülemeye farklı yeni bir kontrast tipidir [82, 109]. Bu metot dokular arasındaki hız eşitlemeli, üç boyutlu, radyo frekans darbeleri, yüksek çözünürlüklü hassaslığı kullanır. SWI'da özel veri elde etme ve görüntü işleme ile yüksek kontrasta sahip çok hassas görüntüler elde edilir [109]. SWI tarama tümörlerin tespiti ve teşhisini artırmada, Alzheimer ve MS teşhisinde, çarpma, beyin yaralanmaları gibi durumlarda kullanılabilir [109, 110].

3.3.1.16. Manyetik rezonans spektroskopisi (Magnetic resonance spectroscopy)

Manyetik Rezonans Spektroskopisi, beyin tümörlerinin karakterizasyonuna yardımcı olmak amacıyla, manyetik rezonans görüntülemeye ek olarak önerilen ve metabolik sinyal spektrumları kullanan bir biyokimyasal metottur [14-16, 20, 48-50, 56, 58, 111-113]. MRS aynı zamanda çok agresif lezyonlar için klinik ortamda gereksiz ameliyat, ışın tedavileri gibi süreçlerin ortadan kaldırılması amacıyla da kullanılmaktadır.

MRG beyin tümörlerinin değerlendirilmesi için kullanılan önemli bir araçtır. Fakat tümörün tipinin ve evresinin belirlenmesi gibi bazı teşhisleri MRG kullanarak gerçekleştirmek oldukça zor bir işlemdir. Günümüzde bir beyin dokusunun patolojik olarak incelenmesi, operasyonel olduğu için bazı riskler barındırmasına karşın, tümör teşhisi için standart olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda ise, beyin hakkında metabolik bilgi veren MRS kullanımını invaziv olmayan bir teknik olduğu için beyinde yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. MRSG beynin bazı kimyasal metabolitlere

bağlı olarak haritasını çıkararak, tümör hakkında doğruya yakın bilgiler sunabilmektedir.

MRS, beynin kimyasal yapısının ölçülmesini sağlayan bir teknik olmasından dolayı, hücrelerde bulunan bazı atom çekirdeklerini kullanır. En yaygın kullanılan atom çekirdekleri ^1H (proton), ^{23}Na (sodyum) ve ^{31}P (fosfor) dur. Proton MRS sodyum ve fosfora göre kullanım açısından daha kolaydır ve daha iyi bir sinyal-gürültü hassaslığı sağlamaktadır [111, 112] ve ^1H MRS olarak bilinir. MRS 10-15 dakika içerisinde oluşturulabilir ve geleneksel MR görüntüleme protokollerine eklenebilir. MRS sinyallerinde meydana gelen biyokimyasal değişiklikler ile tümör, darbe, epilepsi, metabolik rahatsızlıklar, enfeksiyonlar ve psikolojik hastalıklar teşhis edilebilmektedir. MRS sinyali ile birlikte hastalığın ya da rahatsızlığın ne olduğu tanımlanamamaktadır. Son karar aşamasında bu spektrum sinyallerinin tecrübeli hekimler tarafından yorumlanması ve MR görüntüleri ile doğrulanması gerekmektedir.

Proton MRS (^1H MRS)'nin klinik uygulamaları teknik ve donanımsal açıdan son yıllarda gittikçe artmaktadır. Proton MRS, normal beyin dokusu ve beyin hakkında biyokimyasal ve metabolik bilgi sağlamaktadır. ^1H MRS'den elde edilen bilgiler, diğer MR görüntüleme teknikleri ile elde edilen bilgilerden bağımsız ve oldukça farklıdır. Tzika ve diğerleri [114] çalışmalarında, tümörün metabolik özellikleri ile diğer görüntüleme parametreleri arasında bir ilişki olmadığını göstermişlerdir.

^1H MRS konusundaki temel alt başlıklar aşağıdaki gibi açıklanabilir:

1. ^1H MRS'nin kimyasal temel prensipleri
2. ^1H MRS metabolit frekans spektrumu ve gözlenebilen metabolitler
3. Beyin tümörlerinin ^1H MRS spektrumunda oluşturdukları metabolit profilleri
4. Manyetik rezonans spektroskopisi görüntüleme

^1H MRS'nin kimyasal temel prensipleri: Temel olarak elementlerin çoğunda, radyo frekans enerjisinin emileceği bir nükleer manyetik alanda, uygun nükleer izotop

bulabileceğimiz için manyetik rezonans teknikleri ile çalışılabilir. Manyetik rezonansın genel denklemi rezonans koşullarında Larmor denklemi ile gösterilir (Denklem 3.1) [112]. Bu denklemde rezonans frekansı ν_0 (Hz), statik manyetik alan B_0 (T) ile doğru orantılıdır.

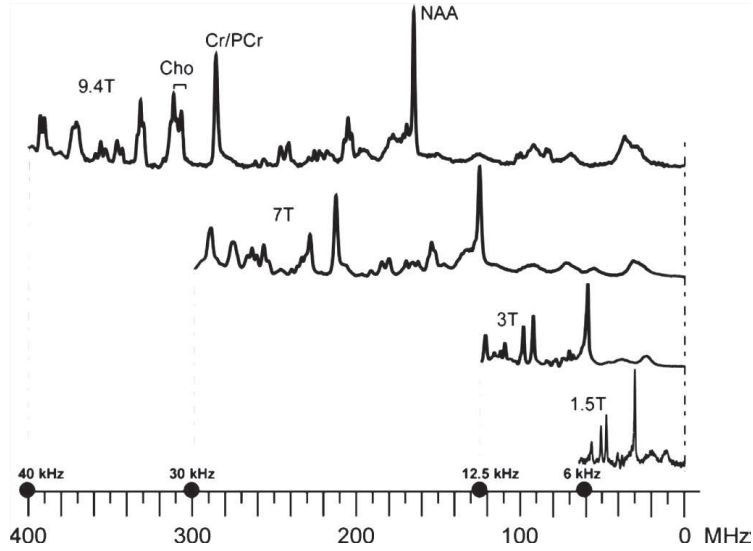
$$\nu_0 = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 \quad (3.1)$$

$$\omega = \gamma B_0 \quad \text{veya} \quad \omega = 2\pi f \quad (3.2)$$

Denklem 3.2'de ω açısal hız ve f frekanstır. Oransal sabit γ her izotop için sabit olan jromanyetik (gyromagnetic) orandır. ^1H için bu oran 42.58 Mhz/T'dir ve her çekirdek için farklıdır. 1T manyetik alanda bir protonun (^1H MRS) Larmor rezonans frekansı 63.8 MHz olarak hesaplanır. Proton için elde edilen rezonans frekansı karbon ve fosfor gibi diğer çekirdeklerden daha yüksektir. Yüksek manyetik alan daha yüksek frekans emileceğini gösterir. B_0 kolaylıkla değiştiği için, frekans ölçeğinde (Hz) çeşitli rezonans frekanslarının gösterilmesi pratik değildir. Bu yüzden ppm (particle per million, milyonda bir parçacık) kimyasal değişim ölçeği (δ ölçeği) kullanılır. Bir i çekirdeğinin rezonans frekansı (δ_i) ppm ölçeğinde i nin frekansı (ν_i) ile referans frekansının farkının (ν_{ref}) referans frekansı olarak bilinen spektrometre frekansına (ν_{spc}) bölünmesi ile yaklaşık olarak hesaplanır ve Denklem (3.3) ile gösterilir [112]:

$$\delta_i = \frac{10^6(\nu_i - \nu_{ref})}{\nu_{ref}} \approx \frac{10^6(\nu_i - \nu_{ref})}{\nu_{spc}} \quad (3.3)$$

10^6 değeri, milyonda bir parçacık sayısını belirtmektedir ve bu değer MRS spektrumunda ppm ile gösterilir. Denklem 3.3 olası en yüksek manyetik alan spektrumunda sinyallerin en iyi ayrılacağı anlamına gelmektedir. Şekil 3.6'da da görüldüğü gibi, yüksek alandaki sinyaller düşük alandakilere göre daha iyi ayrılmaktadır.

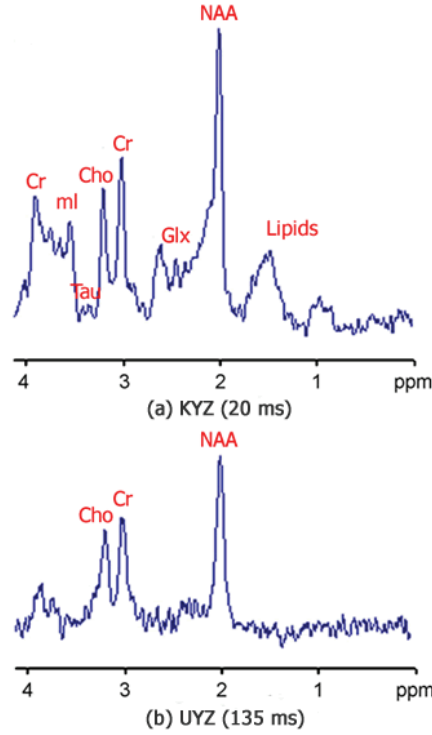


Şekil 3.6. Farklı manyetik alanlarda ölçülen *in vivo* ^1H MRS sinyal değerleri [112]

MRS sinyalleri tekli voksel (single-voxel) ya da çoklu voksel (multi-voxel) biçimlerinde alınabilir. Volüm seçimi için ise, STimulated Echo Acquisition Mode (STEAM) ya da Point-RESolved Spectroscopy Sequence (PRESS) olmak üzere iki farklı yaygın model kullanılmaktadır [115]. Kazanç (acquisition) zamanı olarak kısa yankı zamanı (short echo time ($\text{TE}=20\text{ms}$), KYZ) ve uzun yankı zamanı (long echo time ($\text{TE}=135\text{ ms}$), UYZ) olmak üzere iki farklı model bulunmaktadır [116]. Genel olarak KYZ verileri STEAM ile daha başarılı alınır, fakat harekete çok duyarlıdır. Bunun yanında, toplam YZ aynı olan durumlarda PRESS sinyali STEAM sinyalinden yaklaşık iki kat daha büyük elde edilmektedir ve aynı zamanda PRESS harekete daha az duyarlıdır. Günümüzde klinik uygulamalarda volüm seçimi için PRESS yaygın olarak tercih edilen yöntem haline gelmiştir.

^1H MRS metabolit frekans spektrumu ve gözlenebilen metabolitler: MRS vücuttaki dokular için canlı (*in vivo*) biyokimyasal bilgi sağlamaktadır. MRS spektrumu üzerindeki bulunan pikler çeşitli metabolitlerle ilişkilidir. MRS sonuçları, 2-boyutlu düzlemde, yatay x ekseninde *ppm* etiketiyle spektrum pikleri şeklinde görüntülenir. Dikey y ekseninde ise ilgili metabolitlerin metabolit miktarını yansıtan pik değerinin yüksekliğini gösteren sinyal genlikleri ya da yoğunlukları bulunmaktadır [111]. ppm ölçeği sağdan sola doğru okunur ve her metabolit özel bir pik değerinde ortaya çıkar. Bunların her birisi özel hücrel ve biyokimyasal işlemleri yansıtır [117]. Sağlıklı bir

gönüllüden alınan beyin beyaz maddesinin 1.5T de KYZ ve UYZ ^1H MRS sinyalleri ve metabolitler Şekil 3.7'de gösterilmektedir.



Şekil 3.7. Sağlıklı beyin beyaz maddesinin 1.5T KYZ ve UYZ metabolit sinyalleri [111]

Spektrumda gözlenebilir MR metabolitleri dokular hakkında güçlü bilgiler vermektedir. MRS sinyallerinde analiz edilen temel metabolitler *N-acetyl aspartate (NAA)*, *choline-containing compounds (Cho)*, *creatine / phosphocreatine (Cr)*, *glutamate / glutamine (Glx)*, *myo-inositol (ml)*, *lactate (Lac)*, *Ala (alanin)* ve *lipids (Lip)*'dir. Metabolitler YZ ile bağımlı olarak proton MRS ile tanımlanır. 1.5T UYZ'de NAA, Cho, Cr, Ala, La metabolitleri görüntülenir [48, 113]. KYZ'da ise bu metabolitlere ek olarak ml (myo), Glx, Glucose (Gc), Lip ve bazı makromoleküler proteinler görüntülenir [113]. İnsan beyinine ait ^1H MRS metabolitlerinin KYZ'de pik değerleri ve özellikleri Tablo 3.1'de sunulmuştur.

Tablo 3.1. İnsan beynine ait ¹H MRS metabolitlerinin pik değerleri ve özellikleri [111]

ppm aralığı/pik değeri(63 MHz)	Metabolit/spektral atama	KYZ	UYZ	Gözlenebilir özellikleri
0.9-1.3	Macromolecules, amino acids, lipids	X		Beyin hücrelerinin yıkımı
1.35	Lactate (Lac)	X	X	Anaerobik glikoz üretimi
1.47	Alanine (Ala)	X	X	Abscess, meningioma da oluşur
1.9	Acetate (Ace)	X	X	Abscess
2.02, 2.6	N-acetyl aspartate (NAA)	X	X	Sinirsel işaretçi
2.05/2.5	Glutamate+glutamine (Glx)	X		Nörotransmitter
2.4	Pyruvate (Pyr), succinate (Succ)	X	X	Pyojenik abscess
3.02, 3.9	Total creatine (Cr)	X	X	Enerji metabolizması
3.2	Total choline (Cho)	X	X	Hücre zarı işaretçisi
3.36	Scyllo-inositol ve taurine (Tau)	X		PNET, bazı gliomalarda
3.56, 4.06	Myo-inositol (mI), glycine (Gly)	X		Glial hücre işaretçisi

Normal beyinde metabolitlerin konsantrasyonu çok az değişiklik gösterir. Genel olarak 2 yaşından sonra bir çocuğun beyni için oluşacak metabolit spektrumları yetişkin bir insanla benzer olacaktır. Yaşlandıkça NAA konsantrasyonu artar ve Cho konsantrasyonu azalır. Yaşlılıkta NAA düzeyinde normal bir azalma olur. Metabolitlerin analizini yapmak için kullanılan en yaygın oranlar NAA/Cr, NAA/Cho ve Cho/Cr'dir [111].

N-Acetyl Aspartate (NAA): NAA çoğunlukla nöronlarda bulunan özel bir aminoasittir. Nöron yıkımı, yaralanma, sağlıklı nöronların yerini tümör gibi diğer hücrelerin alması gibi durumlarda NAA azalır. NAA normal beyin dokusunda en fazla miktarda bulunur ve bu yüzden normal spektrumda 2.02 ppm ile en yüksek pik değerine sahiptir. Eğer çözünürlük iyi olursa ikinci ve üçüncü pikleri 2.6 ppm ve 2.5 ppm frekans değerlerinde gözlemlenebilir. NAA nöronların mitokondrilerinde üretilir ve sitoplazma içerisine aktarılır. NAA'nın rolü tam olarak bilinmese de hücrel yoğunluk ve yaşayabilirlik işaretçisi olarak kullanılır [20, 117]. NAA hem gri maddede hem de beyaz maddede birbirine yakın miktarlarda bulunur. NAA'nın bir aksonal işaretçi olarak kullanılması ile birçok hastalığın takibi yapılabilir. NAA kaybı ile beyaz madde hastalıkları, lökodistrofi, MS, hipoksik ensefalopati gibi bazı beyinde oluşan hastalıklar gözlemlenebilir [118]. Kötü huylu tümörler nöron

yıkımına neden olur, bundan dolayı NAA kaybı oluşurken meningiom gibi lezyonlar NAA ile izlenemez [47]. NAA'nın artışı ile izlenebilen tek hastalık Canavan'nın lökodistrofi'sidir [48]. NAA, aynı zamanda tümör lezyonları ile metastazların ve sinir sistemine ait olmayan tümörlerin ayrımı için kullanışlı bir işaretçidir. Gliomlarda ise NAA düzeyi oldukça düşük bir düzeyde görülmektedir. Sonuç olarak, NAA seviyesi beyin tümörlerinin tahmininde ve sınıflandırılmasında yararlanılacak olan başlıca metabolittir [119].

Choline (tCho, Cho): Cho, fosfolipit sentezi bozulması gibi hücre bütünlüğünü ve yoğunluğunu gösteren metabolik bir işaretçidir. Cho bileşikleri çoğunlukla hücre zarı metabolizmalarının içerdiği moleküllerde tespit edilebilir. Çok hızlı hücre sel çoğalma / bölünme, iltihaplanma veya miyelin kaybı gibi durumlarda Cho seviyesi yükselmektedir. MRS spektrumunda genellikle 3.22 pikinde konumlanır. Bazı çalışmalarda belirtildiği üzere, gri ve beyaz maddelerde farklı düzeylerde bulunmaktadır [20, 52, 120]. Kötü huylu tümörler, Cho pikinde hücre sel yoğunluğa bağlı olarak artış ile görünürler. Cho'daki artış NAA ile Cr ile de ilişkilidir ve hücre sel damar tıkanıklığı, iltihaplanma ve MS gibi durumlarda da yükselebilir. Bu yüzden bazı lezyonların yorumlanmasında zorluk ortaya çıkar. Fakat tümörler dışında normal beyin dokusu ile kıyaslandığında, Cho pikinde bir azalma görülür. Gliomlar için Cho metaboliti önemli olanlarından bir tanesidir. Cho düzeyindeki artış, beynin gelişmesi veya iyi huylu lezyon durumlarında da yükseldiği için her zaman tümörler ile ilgili olmayabilir [121]. Bunun tersinde, hücre zarının yıkımının olduğu durumlarda ise, Cho düzeyi düşmektedir [122].

Creatine (tCr, Cre, Cr): Cr bir enerji metabolizması işaretçisidir ve özellikle karaciğer ve böbrekte sentezlenerek kan ile diğer organlara transfer edilir. Cr enerji depoları içeren metabolitlerdir. Cr ortalama hücre sel yoğunluğu gösteren bir işaretçidir ve diğer metabolitlerin değerlendirilmesi aşamasında oran almak için sıklıkla kullanılmaktadır. Spektrumda 3.02 piki kreatin ve fosfo-kreatinin toplamını temsil eder. Klinik uygulamalarda Cr, sabit olarak hesaba katılır ve metabolit oranlarının (Cho/Cr, NAA/Cr) hesaplanmasında kullanılır. Buna karşın, bölgesel ve yerel olarak Cr yoğunluğunda değişiklikler olmaktadır ve MRS spektrumunda normal beyin dokusuna göre genellikle artış eğilimi gösterir [20]. Cr'nin özellikle

yüksek evreli gliomlar olmak üzere, tümör varlığında tümörlerin metabolik aktivitelerinden dolayı azaldığı görülür [123]. Beyinde oluşmayan, fakat başka bölgelerde oluşan hastalıklar (böbrek hastalıkları) beyindeki Cr düzeyini etkilediği için, bu gibi durumlarda Cr değişikliğini izlemek yararlı olabilir. Aynı zamanda, yeni doğmuş bebeklerde proton spektrumunda Cr pikinin tam olarak görülmediği doğrulanmıştır [124].

Glutamate ve Glutamine (Glx): Glutamate (Glu), Glutamine (Gln) ve gamma-aminobutyric acid (GABA) genellikle 1.5T spektrumunda Glx olarak kabul edilir ve 2.05 ile 2.5 ppm frekans değerlerinde pikleri ortaya çıkar. Glx, destekleyici ve kısıtlayıcı nöron geçişlerinde oluşan metabolitlerdir. Glu, beyinde oldukça fazla bulunan uyarıcı bir nöro-transmitterdir. Glu ve Gln, nöro-transmitterlerin düzenlenmesinde rol oynarlar. 1.5T'de görmek zor olduğu için diğer metabolitler Glu ve Gln'nin kimyasal değişim işleminde katkı sağlarlar [117].

Lactate (Lac): Normal şartlarda, Lac beyinde çok az bulunur ve normal spektroskopik teknikler kullanarak görüntülenemez. Lac anaerobik glikozis (aktiviteler sırasında glikozun yıkılması ve enerji ortaya çıkması) durumunda üretilir. La sağlıklı beyinde sürekli olarak görüntülenemez. Fakat iskemi, oksijen yetmezliği, bayılma, nöbet, metabolik rahatsızlıklar ve iltihaplanma gibi glikoz yıkımı gerektiren durumlarda Lac düzeyi önemli ölçüde yükselmektedir [51, 117]. Lac aynı zamanda kist, tümör gibi dokularda da birikmektedir. Eğer ortaya çıkarsa, spektrumda 1.33 ppm frekans değerinde çift pik değeri oluşturur. Farklı elde etme YZ zamanlarında Lac farklı karakteristikler göstermektedir. 135 ve 144 YZ'de temel çizginin altında çift pik olarak, çok kısa (30 ms) veya çok uzun (288 ms) YZ'lerde ise temel çizgi (baseline)'nin üstünde çift pik olarak oluşur.

myo-inositol (Myo, ml): ml basit bir şekerdir ve spektrumda 3.56 ppm değerinde pik oluşturur. Nöronlarda bulunmaz ve beyinde glial hücrelerde sentezlenir [117]. Beynin gelişmesine ve bakımına katkı sağladığı muhtemeldir [125]. Glial hücre işaretçisi olarak kullanılır ve özellikle, astrositlerde çok bulunur. ml'daki bir artış glial hücre bölünmesine ve çoğalmasına veya iltihaplanma durumlarına işaret eder. ml glial hücreler zarar gördüğünde azalır ve glial hücrelerin çoğalması ve

aktivitelerinin artması durumlarında artar. Gliosis, astrotisosis ve Alzheimer hastalığı gibi durumlarda yükselir. ml aynı zamanda miyelin üretiminin bozulması anlamına da gelir. ml düzeyi, düşük evreli gliomlarda (GI ve GII), özellikle GIII ve GIV evrelerine göre daha yüksek seyredilmektedir [53].

Alanine (Ala): Ala 1.48 ppm frekansında çift pik oluşturan ve fonksiyonu tam olarak bilinmeyen bir metabolittir. Fakat ortaya çıkması 1.33 ppm de ortaya çıkan Lac tarafından bastırılabilir [117]. Ayrıca sitrik asit döngüsünde bir role sahiptir ve meningiom durumlarında görülebilmektedir.

Lipitler (Lip): Lipitler genellikle dokusal yıkım, nekroz, kangren durumlarıyla ilişkilidir. Zar lipitleri kısa dinlenme zamanına sahiptir ve genellikle orta ya da UYZ değerlerinde görüntülenemezler, fakat KYZ'de görülebilirler [126]. Lipitler spektrumda 0.8 ppm ve 1.5 ppm değerlerinde genellikle geniş biçimde iki ayrı pik oluştururlar [117]. Lipitlerin varlığı voksel kirliliğini gösterir.

Beyin tümörlerinin ¹H MRS spektrumunda oluşturdukları metabolit profilleri: Beyin tümörü varlığında MRS sinyallerinde analiz edilen temel metabolitler NAA, Cho, Cr, Glx, ml, Ala, Lac ve Lip'dir. Beyinde tümör durumunda metabolitlerde meydana gelen önemli değişiklikler vardır. Bu değişiklikler Tablo 3.2'de gösterilmiştir. Bunun yanında, MRS ile beyin tümörlerini diğer beyin lezyonlarından ayırmak için sıklıkla kullanılan kimyasal metabolit oranları Cho/Cr, Cho/NAA ve Lac/Cr'dir. Özellikle, Cho/NAA oranı 1 değerinden büyükse tümör varlığına işaret etmektedir [111].

Tablo 3.2. Beyin tümörlerinde ¹H MRS metabolitlerinde gözlemlenen önemli değişiklikler [111]

Tümör tipi	Önemli metabolit değişiklikleri					Diğer
	NAA	Cr	Cho	ml	Lip	
WHO II Glioma	↓↓	↓/=	↑↑	↑↑/=	-	
WHO III Glioma	↓↓	↓	↑↑	↑/=	+/-	
Glioblastoma (GBM)	↓↓↓	↓↓	↑↑	↓/=	++	
Lymphoma	↓↓↓	↓↓	↑↑↑	↓↓	++	
Metastasis (MET)	↓↓↓	↓↓↓	↑↑	↓↓↓	+++	
Gliomatosis	↓	↑↑	↑↑	↑↑↑	-	
Meningioma (MEN)	↓↓↓	↓↓	↑/↑↑	↓↓↓	+/-	Ala, Glx

WHO'nun sınıflandırmasına göre, beynin iç kısmında oluşan en yaygın tümörler I, II, III, IV şeklinde evrelere bölünen gliom, lipom ve metastazdır [127]. WHO'ya göre, Evre I ve II genellikle düşük evre ve iyi huylu olarak değerlendirilmesine karşın, evre III ve IV ise yüksek evre olarak düşünülür ve kötü huylu olarak değerlendirilir.

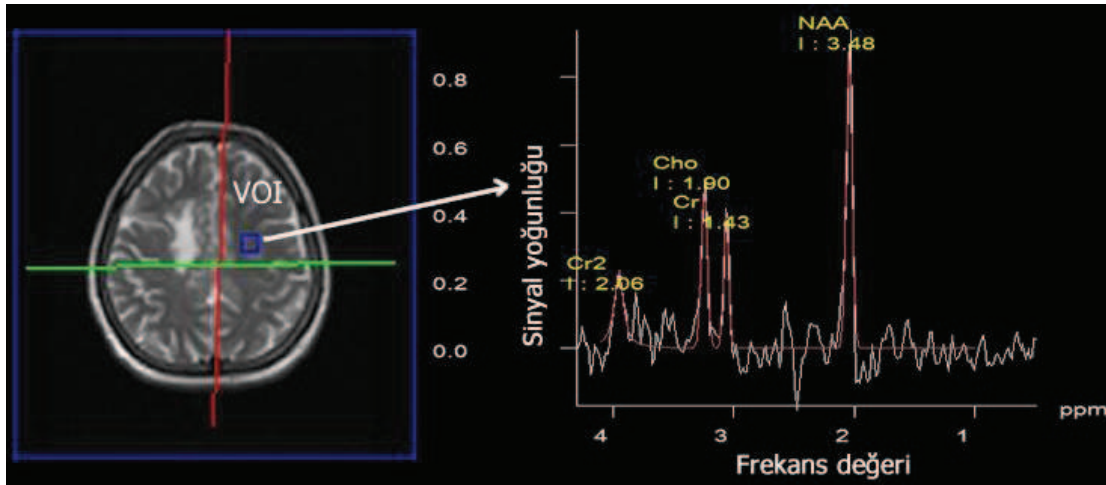
Normal beyin dokusu ile karşılaştırıldığında, tümör durumlarında karakteristik olarak NAA'da bir düşüş ve Cho'da bir artış gözlemlenir. NAA'nın azalması sinirsel yaralanma, sinirsel hücre yoğunluğunun azalması veya sinir hücrelerinin yerini tümör gibi başka hücrelerin aldığını gösterebilir. Cho'nun artması ise, hareketli fosfolipitlerin sentezini veya azalmasını, aşırı hücre bölünmesinden dolayı zarın içindeki bileşenlerin çoğalmasına işaret edebilir.

MRS metabolitlerindeki değişiklikler tümörün evresi hakkında bilgi sunabilmektedir [122]. Cho değerinin artışıyla ilgili olarak, fazla sayıda serbest lipit genel olarak nekroz durumlarını gösterir ve yüksek evreli tümörler ile metastazları işaret eder. ml özellikle düşük ve orta evreli (WHO evre II ve III) glioma varlığında artabilir. Tümörün derecesi arttıkça, glikoz yıkımına bağlı olarak Lac pikinin görülme olasılığı da artar. Meningiom, schwannoma gibi iyi huylu diğer beyin tümörleri genellikle açık bir şekilde MRG ile teşhis edilebilir. Bu tümörler beyin dokusunun dışında konumlandığı için, NAA spektrumdan kaybolur ve yalnızca diğer sinir sistemi organlarından dolayı oluşan doku kirliliği durumlarında görülebilir. Ala pikinin varlığı meningiom metabolizması olduğunu gösterebilir. Glx pikinin artışı enerji üretimine bağlı olarak diğer tümörlerle karşılaştırıldığında, meningiom da metabolik farklılıklar olduğundan olabilir [49]. Çoğunlukla çocuklarda ve bazen yetişkinlerde de görülebilen medulloblastom ve diğer PNET'ler beyin tümörlerinde, Tau pikinde bir artış görülmektedir ve bunların astrositomlardan ayrılmasını sağlar [128]. Düşük evreli gliomlar genel olarak yüksek oranda NAA yoğunluğu, düşük düzey Cho, Lac ve Lip piklerinin olması ile karakterize edilirler. Cr konsantrasyonundaki artış düşük düzey gliomlarda erken evreyi ve aynı zamanda kötü huyluluğa da gösterir. Gliomların evresindeki ilerleme, ml'de ve NAA'da GI'den GIII'e kadar azalma ve Cho'da, GI'den GIII'e kadar artış ile temsil edilir [20]. Glial tümörler, GIII ve GIV evreli kötü huyluya dönüştüğünde Lac ve Lip pikleri de ortaya çıkar. Metabolitlerdeki değişiklikler Tablo 3.3'de gösterilmiştir.

Tablo 3.3. Gliomların evrelerine göre metabolitlerdeki ve bazı oranlardaki değişimin izlenmesi [20]

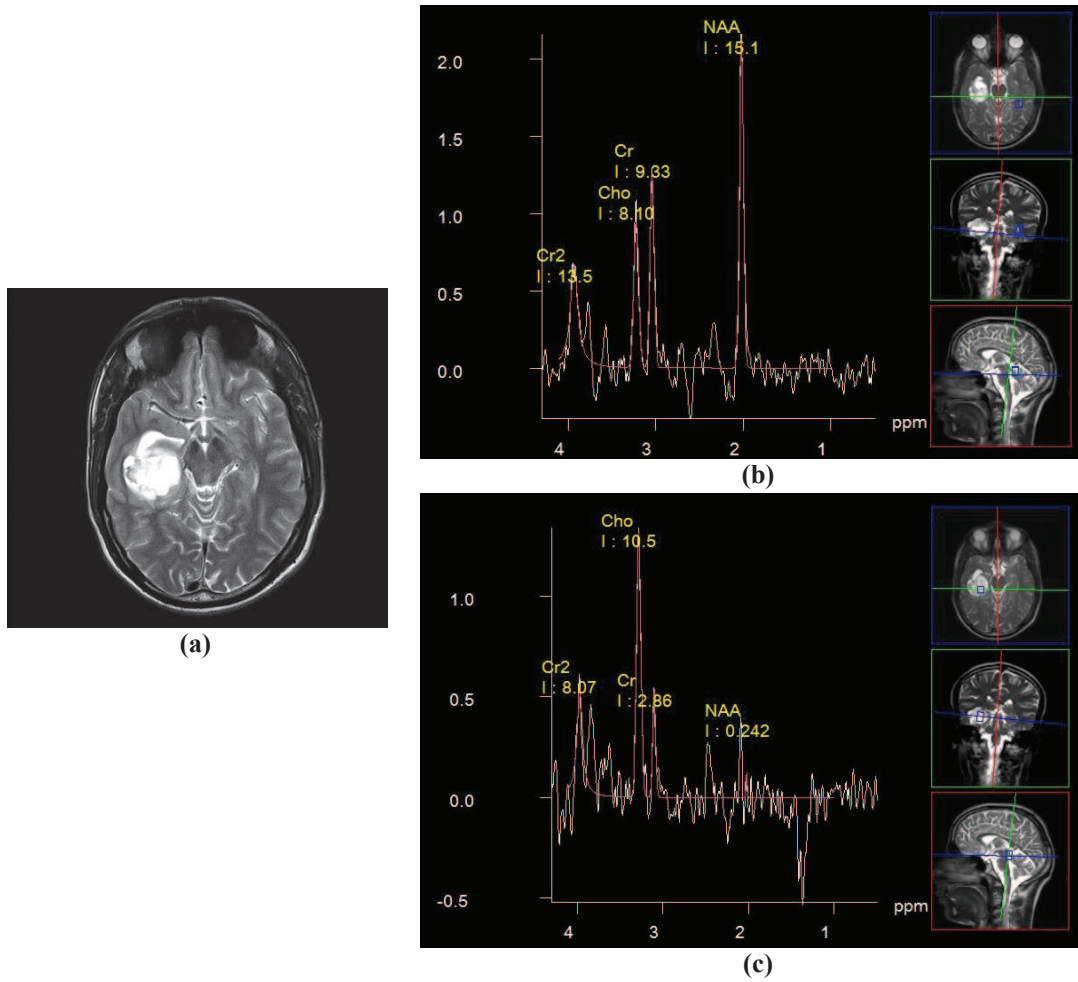
Evre	NAA	Cho	Cr	mI	Lip	Lac	Cho/NAA	Cho/Cr
Evre I	0	+	0	+	0	0/+	+	+
Evre II	-/--	0/+	-	++	0	0	++	0/+
Evre III	--	++	-/--	0	0/+	++	+++	++
Evre IV	---	-/+++	---	---	+++	+++	++/+++	+++

Manyetik rezonans spektroskopisi görüntüleme (MRSG): MRS insan ve hayvanlarda *in vivo* (canlı, yaşayan) çalışmalar şeklinde uygulanmaktadır. *In vivo* MRS'de ilk adım, hangi spektrumun ölçüleceğini gösteren ilgi volümü (volume of interest, VOI) pozisyonun seçilmesini sağlayan MR ile görüntüleme işlemidir [112]. MRS sonucunda MR spektrumunda bir dizi sinyal görüntülenir. Sinyallerin pozisyonu Şekil 3.8'de görüldüğü gibi iki eksenli biçimde gösterilir. Dikey eksen sinyal yoğunluğunu, yatay eksen ise ppm frekans ölçeğinde sinyal spektrumunda pozisyonunu göstermektedir.

Şekil 3.8. MR görüntülerinden elde edilen VOI'den ölçümü yapılan ¹H MRS spektrumu

Şekil 3.9'da 22 yaşında, biyopsi onaylı GBM beyin tümörüne sahip bir erkeğe ait MR görüntüsü ile beynin normal ve kitle olan dokularından alınan MRS spektrum sinyalleri görülmektedir. Şekil 3.9 (a)'da aksiyel T2-ağırlıklı MR görüntüsünde sol ön lobda bir kitle görülmektedir. Şekil 3.9 (b)'de beynin normal dokusundan alınan voksele ait proton MRS sinyalleri ve Şekil 3.9 (c)'de ise, beynin tümöre ait bölgeden alınan kitleye ait MRS sinyalleri görülmektedir. 2.02 ppm'de NAA

pikinde aşırı azalma ve 3.22 ppm'de Cho pikinde artış görülmektedir. Bunun yanında 1.33 ppm'de çift pik şeklinde görülen Lac pikinde ters yönde aşırı bir değişiklik açıkça görülmektedir. Bu bulgular, GBM olduğunun çok güçlü işaretleridir. Spektrumdaki bazı metabolitlerin oranı da tümörün tipi ve evresi hakkında bilgi vermektedir. Şekil 3.9 (b)'de GBM beyin tümör lezyonu için oluşan spektrum Şekil 3.9 (a)'da görülen normal beyin dokusunda oluşan spektruma göre incelendiğinde; Cho/Cr oranındaki artış, Cho/NAA oranındaki çok aşırı artış ve Lac/Cr oranındaki çok aşırı artış bulguları bize GBM olduğunun çok güçlü işaretlerini vermektedir. Bu bulgular yüksek evreli glioma olduğunun göstergeleridir.



Şekil 3.9. 22 yaşında biyopsi onaylı GBM beyin tümörüne sahip bir erkeğe ait MR görüntüsü ve MRS spektrum sinyalleri, (a) T2-ağırlıklı GBM MR görüntüsü, (b) normal beyin dokusuna ait spektrum sinyali, (c) tekli vokselle GBM beyin tümörüne ait spektrum sinyali

3.3.2. Bilgisayarlı tomografi (Computed tomography)

Bu tarama, bir X-ışını aygıtı ve bir bilgisayarın birleşmiş halidir. Tümör tiplerinin bazıları için, BT görüntüleri önemli ek bilgiler elde etmek için hem kontrast iyileştirme ile hem de kontrast iyileştirmesi olmadan kullanılabilir.

Eğer kontrast kullanılacaksa, genellikle birkaç görüntü alındıktan sonra uygulanmaktadır. Hasta kayan bir masaya yatırılmakta ve BT tarayıcı baş etrafında dönmektedir. Böylece X-ışınları birçok yönden beyinden içeri girmektedir. Emilen X-ışını, taranan dokuya göre değişiklik gösterebilmektedir. Tarayıcı, beyin etrafında dönüyorken bir görüntü yerine, seri olarak birçok görüntü elde edilir. Bilgisayar ile daha sonra bu görüntüler vücudun dilimleri şeklinde birleştirilir. Sıradan X-ışınının aksine, BT ile vücuttaki bir doku hakkında detaylı bilgi elde etmek mümkündür [8].

BT tarama, birçok dokudaki anormallikleri teşhis etmek için en rutin olarak kullanılan görüntüleme tekniğidir. Beyin ve omurilik için MRG kadar sık tercih edilmez. Genellikle MRG'nin bir seçenek olmadığı durumlarda tercih edilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre, BT tarama sırasında radyasyona maruz kalma sorunları yüzünden alternatif görüntüleme tekniklerinin tercih edilme sıklığı artmıştır.

3.3.3. Pozitron emisyon tomografisi (Positron emission tomography)

PET taramaları teşhis için rutin yapılan bir teknik değildir, fakat BT ve MRG için tümör evresinin belirlenmesinde ek görüntüleme olarak kullanılırlar. Aynı zamanda, tümör büyümeleri arasındaki farkları ortaya çıkarmak için de kullanılabilir. MRG ve BT'nin aksine, PET ölçülebilir bilgiler barındırır. Buna karşın, PET taramaları beyin anatomisinin detaylı görüntülerini sunmaz. Son gelişen teknolojiler ile MRG ve BT ile kombine olarak üretilmektedir ve kullanımı artarak devam etmektedir [8].

PET taramasında hastaya düşük dozda bir radyoaktif madde verilmektedir. PET tarayıcı, dönen dedektörü ile hastanın kafasında veya vücudunda bu radyoaktif maddelerin tutulduğu bölgeleri gösterir. PET taramada beynin veya beyin tümörünün

aktivitesinin ölçümü bir bilgisayara aktarılır. Oluşan görüntü beyin renkli olarak kodlanmış görüntülerini gösterir. Radyoaktif madde içermesi, donanımının pahalı olması gibi nedenlerden dolayı PET kullanımını sınırlı olarak yapılmaktadır.

3.3.4. Tek foton emisyon BT (Single photon emission CT)

SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), beyin tümörünün başlangıç teşhisi için sürekli yapılan bir teknik değildir, fakat diğer tarayıcılardan elde edilen bilgiler için tamamlayıcı rol oynamaktadır. PET yapısına benzer bir yapısı vardır. Bir kamera aracılığıyla beyinde radyoaktif maddelerin tutulma oranları görüntülenir. Bu oran bilgileri kullanılarak görüntüler elde edilir [8]. BT ve MRG taramalarından sonra, bu test ile yüksek evreli ve düşük evreli tümörlerin ayrımı, aynı zamanda tekrar eden ve nekroz olan tümörlerin tespit edilmesi için kullanılabilir.

3.3.5. Manyetoensefalografi (Magnetoencephalography)

Bir MEG (Magnetoencephalography) taraması ile, sinir hücreleri arasındaki aktarım için küçük elektrik akımları kullanması ile oluşan manyetik alanın ölçümü yapılmaktadır. Sinyallerin kayıt edilmesi için herhangi bir fiziksel teması gerek yoktur. Uzmanların yardımıyla oluşturulan görüntüler, beyindeki bölümlerin birbiriyle nasıl bir etkileşimde buldukları hakkında bilgiler içerir. Aynı zamanda beyin tümörlerinin yapısının, konumunun anlaşılması için de kullanılabilir [8]. Bu cihaz eski tip saç kurutma makinelerine benzemektedir. Hasta hareket ettiğinde, bir bilgisayar aracılığıyla oluşturulan görüntüler gösterilir. Böylece beyin hangi alanının hareket yönünden sorumlu olduğu anlaşılabilir. MEG görüntüleri ile beyin özel alanları hakkında bilgi elde etmek mümkün olabilir. Ancak günümüzde sınırlı sayıda donanım tarafından desteklenmektedir.

3.3.6. X-ışınları (X-rays)

X-ışınları kafatasında oluşan kireçlenme, taşlaşma gibi durumları belirlemek için kullanılabilir. Yavaş büyüyen tümörler bir kireçlenme oluşturabilir ve artan baskı

beyinde aşınmaya neden olabilir [8]. Bir X-ışını görüntüsü, kafatasında oluşan tümörler de kafatasının durumunu belirlemek için yararlı olabilir. Bir radyolog X-ışını taraması ile elde edilen bilgisayar görüntüsünü yorumlar. Görüntü tümörün teşhisi konusunda yardımcı bilgiler sunabilir, fakat bu bilgiler kesin değildir.

3.4. Laboratuvar Testleri

Bilimdeki son gelişmeler sayesinde, beyin tümörlerinin DNA yapısı hakkında laboratuvar testlerinden yararlanılmaktadır. Bu amaçla biyo-işaretçiler gibi değişik laboratuvar teknikleri ile araştırmalar yapılmaktadır. Bu teknikler ile kanda plazma, CSF, üre, tükürük gibi maddelerin ölçümü yapılır [8]. Bulgular hızlı bir şekilde değerlendirilerek, klinik uygulamalara başlanır.

3.5. Biyopsi

Biyopsi, tümörden küçük bir doku parçasının alınması ile gerçekleştirilen operasyonel bir süreçtir. Alınan doku, analiz çalışmaları için patoloğlara gönderilir. Biyopsi ameliyatın bir parçası olarak yürütülür. Rutin olarak alınan parçalar değerlendirilmek üzere patolojik teste gönderilir.

BÖLÜM 4. MR GÖRÜNTÜLERİ ÜZERİNDE BEYİN TUMÖRLERİNİN TESPİTİ İÇİN YENİ BİR BİLGİSAYAR DESTEKLİ YAKLAŞIM

4.1. Giriş

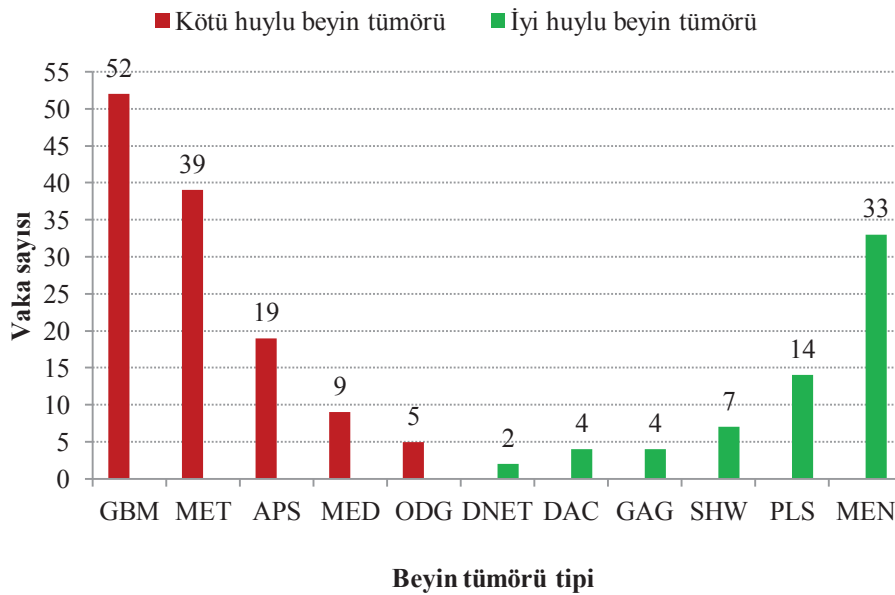
Beyinde büyüyen ve gelişen kötü huylu tümörler (beyin kanseri) son zamanlarda insan ölümlerinin en önde gelen nedenlerinden birisi olmaya başlamıştır. Beyin tümörleri için en uygun tedavi yönteminin belirlenmesi hekim tarafından tümörün kötü huylu olup olmadığının tam olarak ortaya çıkarılmasına bağlıdır. Bu yüzden radyolog ya da hekimlerin beyin tümörlerinin ayırımını yüksek oranda yapabilecek BDT sistemlerinden yararlanması oldukça önemlidir.

Bu bölümde YSA ve görüntü işleme teknikleri yardımıyla iyi huylu ve kötü huylu tümörlerin ayırımını yapabilen yeni bir BDT yaklaşımı önerilmiştir. Geliştirilen BDT yaklaşımı beş temel adımdan meydana gelmektedir:

Birinci adım görüntü ön-işleme teknikleri yardımıyla MR görüntülerinin iyileştirilmesini içermektedir. İkinci adımda ise önerilen yeni bir kafatası ayırma yöntemi ile beyin MR görüntülerinden kafatası kısmının çıkarılması sağlanmıştır ve bu kısımda kafatası çıkarma için yeni bir teknik önerilmiştir. Üçüncü adımda, s-FCM (spatial-FCM) yöntemi ile MR görüntüsündeki kitlelerin bölütlenmesi sağlanarak ilgi bölgelerinin belirlenmesi gerçekleştirilmiştir. Dördüncü adımda, beş farklı özellik çıkarım tekniği ile bölütlenmiş MR görüntülerinin özellikleri / öznitelikleri çıkarılarak, çıkarılan bu özellikler içerisinde en uygun olanları iki farklı yöntemle seçilmiştir. Son adımda, iyi ve kötü huylu beyin tümörleri ileri yönlü çok katmanlı YSA, SVM, Olasılıksal Sinir Ağları (PNN) ve Bayes Teorisi yöntemleri olmak üzere dört farklı yöntemle sınıflandırılarak ayırmaları yapılmıştır. Detaylı testlerden elde edilen bulgular incelendiğinde önerilen BDT sisteminin sınıflandırma doğruluk başarısı incelenmiştir.

4.2. Kullanılan Görüntü Veri Seti (Materyal)

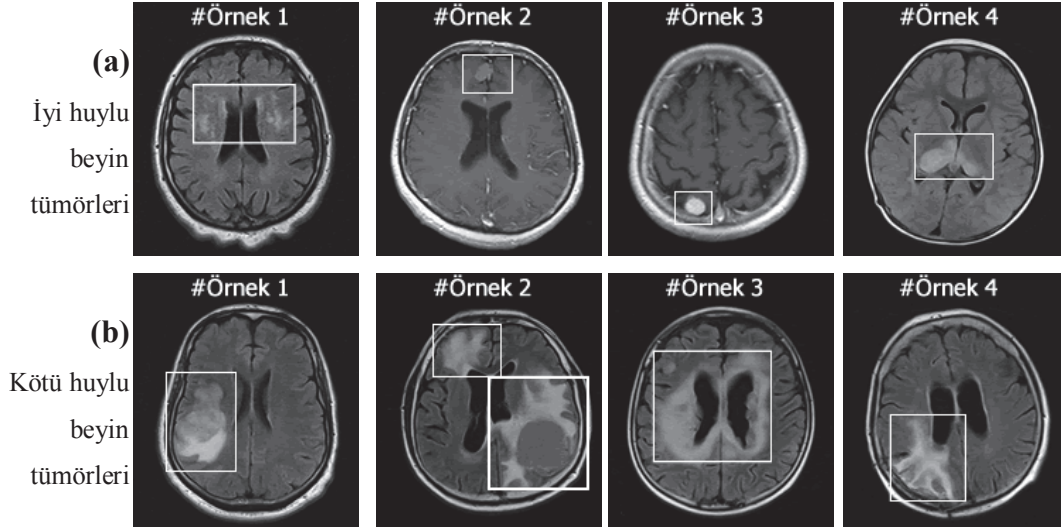
Tez çalışmasında önerilen BDT yaklaşımı için toplamda 188 T1-ağırlıklı ve T2-ağırlıklı MR görüntüsü ile bir görüntü veritabanı oluşturulmuştur. Bu görüntüler yaşları 4 ve 71 arasında değişen 17 kadın 50 erkek olmak üzere toplamda 67 gönüllü hastadan oluşmaktadır. Tüm görüntüler Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Bölümünden elde edilmiştir. Patolojik sonuçlara göre; bu 188 MR görüntüsünden 124 tanesi kötü huylu beyin tümörü, 64 tanesi ise iyi huylu beyin tümörü içermektedir. Tümör boyutları 3 ile 60 mm arasında değişiklik göstermektedir. Kötü huylu beyin tümörleri GBM, oligodendrogliom (ODG), anaplastik astrositom (APS), metastaz (MET), medulloblastom (MED)'dir. İyi huylu beyin tümörleri ise meningiom (MEN), gangliogliom (GAG), pilositik astrositom (PLS), schwannoma (SHW) ve DNET olarak belirlenmiştir. Veritabanında bulunan tümörlerin dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. MR veri setindeki görüntülerin beyin tümör tiplerine göre dağılımı

Bu tez çalışması için oluşturulan MR veritabanındaki görüntüler DICOM formatında elde edilmiştir ve daha sonra iki boyutlu JPEG formatına dönüştürülmüştür. Buna ek olarak, bazı MR görüntüleri ise JPEG formatında Medpix [88] veritabanından alınmıştır. Önerilen BDT yaklaşımının güvenilirliğini artırmak için tüm MR görüntüleri, 10-kat çapraz doğrulama yardımıyla hem eğitim hem de test aşamasında

kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan bazı iyi ve kötü huylu beyin MR görüntüleri Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

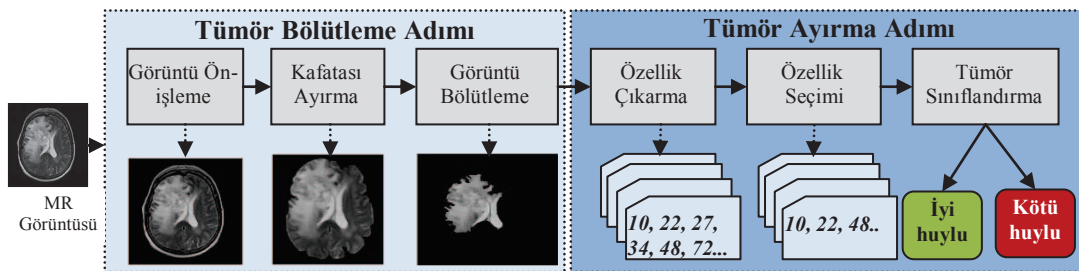


Şekil 4.2. İyi ve kötü huylu beyin MR görüntü örnekleri

4.3. Yöntemler

Önerilen BDT yaklaşımı *Tümör Bölütleme* ve *Tümör Ayırma* olmak üzere iki temel adımdan oluşmaktadır.

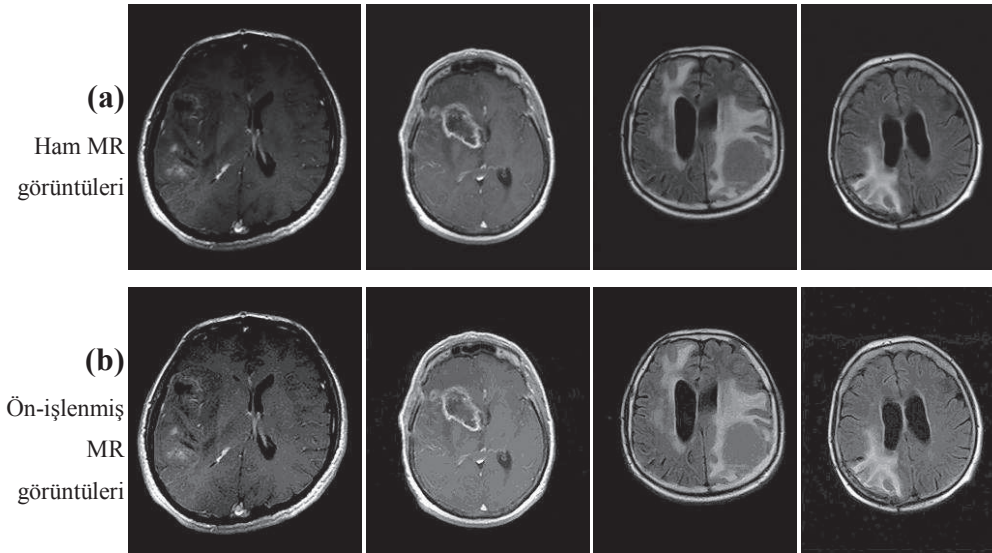
Tümör bölütleme adımı *görüntü ön-işleme ve iyileştirme, kafatası çıkarma ve beyin tümörünün bölütlenmesi* alt adımlarından oluşmaktadır. Tümör ayırma adımı ise yine *özellik çıkarımı, özellik seçimi / özellik azaltma ve beyin tümörünün sınıflandırılması* alt adımlarından oluşmaktadır. Önerilen BDT yaklaşımının blok diyagramı Şekil 4.3'de sunulmuştur.



Şekil 4.3. Önerilen BDT yaklaşımının blok diyagramı

4.3.1. Görüntü ön-işleme ve iyileştirme

Bu adımda, beyin MR görüntüleri, gürültülerin yok edilmesi ve görüntü kalitelerinin artırılması ile iyileştirilirler. Görüntü ön-işleme adımının temel amacı görüntü bölütleme ve sınıflandırma işlemlerinde ortaya çıkabilecek hatalı sonuçların önüne geçmektir. MR taramalarının neden olduğu gürültü ve istenmeyen kalıntılar sınıflandırma aşamasında BDT yaklaşımının tespit başarısını düşürebilir. Bu nedenle, bu tez çalışmasında öncelikle MR görüntülerinden gereksiz kalıntıların yok edilmesi ve görüntü kalitesinin iyileştirilmesi için aritmetik **Medyan Filtre** uygulanmıştır. Tümör sınırlarının keskinleştirilmesi tümörün tespiti için çok önemli bir adımdır. Medyan filtreden sonra ikinci işlem olarak literatürde en yaygın kullanılan keskinleştirme filtresinden birisi olan **Laplacian Filtresi** [1] bu tez çalışmasında kullanılmıştır. Bunlara ek olarak tarama sırasında oluşabilecek hatalarını ve kontrast (karşıtlık) farklılıklarını en aza indirmek için **Histogram Eşitleme Filtresi** kullanılmıştır. Şekil 4.4'de ön-işleme adımından geçirilmiş beyin MR görüntüleri gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Beyin MR görüntülerinin ön-işlenmesi (iyileştirilmesi)

4.3.2. Kafatası çıkarma

Kafatası çıkarma beyin tümör bölgesinin bölütlenmesinden önce yapılması gerekli bir adımdır. Bu işlem adımın temel amacı istenmeyen bölgeleri kaldırmak için tüm

beyin görüntüsünden kafatası kısmını tamamen yok etmektir [129]. Beyin tümörünün bölütlenmesi beyindeki ilgili bölgelere (ROI) göre yapıldığı için kafatası çıkarma işlemi çalışma için gerekli bir adımdır. Böylece, MR görüntüsünde beyaz görünen beyin kafatası bölgesi beyin MR görüntüsünden ayrılmalıdır. Literatürde, kafatası çıkarma işlemi için çeşitli çalışmalar bulunmaktadır [130, 131]. Buna karşın, bu yöntemler karmaşık ve daha fazla işlem yükü gerektirmektedir. Başka bir deyişle, kafatası çıkarma işlemi için Otsu, K-Means gibi genel amaçlı görüntü bölütleme ve eşikleme yöntemleri kullanılabilir. Fakat bu yöntemler bazı durumlarda tümör bölgesindeki gerekli bilgilerin ortadan kaldırılmasına neden olabilmekte ya da gürültü / kalıntılar bırakabilmektedir. Bu yüzden, bu çalışmada kafatası çıkarmak için daha az işlem gerektiren ve daha etkili bir yöntem önerilmiştir. Önerilen yöntemin sahte kodları Tablo 4.1'de görülmektedir.

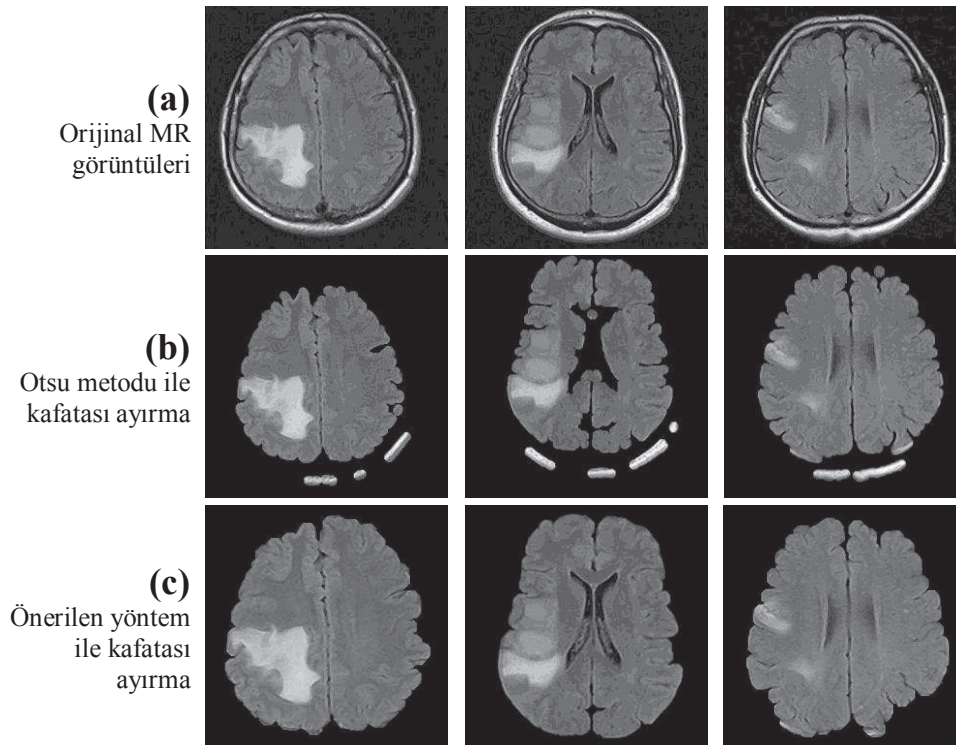
Tablo 4.1. Beyin MR görüntüleri üzerinde kafatası ayırma işlemi için önerilen algoritmanın sahte kodları

1:	procedure Skull_Eliminating(input image, low, high)	#kafatası ayırma algoritması
2:	I ← input image	# gri seviyeli giriş görüntüsü
3:	O ← ∅	# çıkış görüntüsü
4:	Lo ← low	#alt eşik değeri
5:	Hi ← high	#üst eşik değeri
6:	DIm ← Converting(I,double)	#görüntüyü double formata dönüştürme
7:	for (i ∈ row length of DIm)	#bölütleme işlemi başlangıcı
8:	for (j ∈ column length of DIm)	
9:	if DIm(i,j) ≥ Lo and DIm(i,j) ≤ Hi then	
10:	DIm(i,j) ← 1;	
11:	else	
12:	DIm(i,j) ← 0;	
13:	end if	
14:	end for	
15:	end for	#görüntüyü binary formata dönüştürme
16:	BI ← Converting(DIm,binary)	#eroding
17:	EI ← Eroding(BI, 3)	#dilating
18:	DI ← Dilating(EI, 3)	#filling
19:	FI ← Filling(DI)	
20:	GIm ← Converting(FI, gray-scale)	#görüntüyü gri seviyeye dönüştürme
21:	O ← GIm	#çıkış görüntüsü
22:	end procedure	

Önerilen bu algorithmada, gri seviyeli giriş görüntüsü öncelikle *double* formatında değerler içeren görüntü formatına dönüştürülür. Daha sonra *double* formatlı

görüntünün her pikseline verilen *üst ve alt eşik* değerlerine göre 1 ya da 0 atanır. Böylece önerilen yöntem ile beyin MR görüntülerinin kenarlarındaki parlak alanlar üst ve alt eşik değerleri arasında olduğu için kaldırılmış olur. Bu işlemden sonra görüntü ikili formata dönüştürülür ve sırasıyla *aşındırma (eroding)*, *yayma (dilating)* ve *doldurma (filling)* gibi morfolojik işlemleri uygulanır. Sonunda, görüntü yeniden gri seviyeli formata dönüştürülür. Böylece giriş görüntüsü için kafatası ayırma işlemi tamamlanmış olur. Sahte koddaki $DI_m(i,j)$ gri seviyeli görüntünün her bir pikselini ve $BI(i,j)$ ikili görüntünün her bir pikselini göstermektedir.

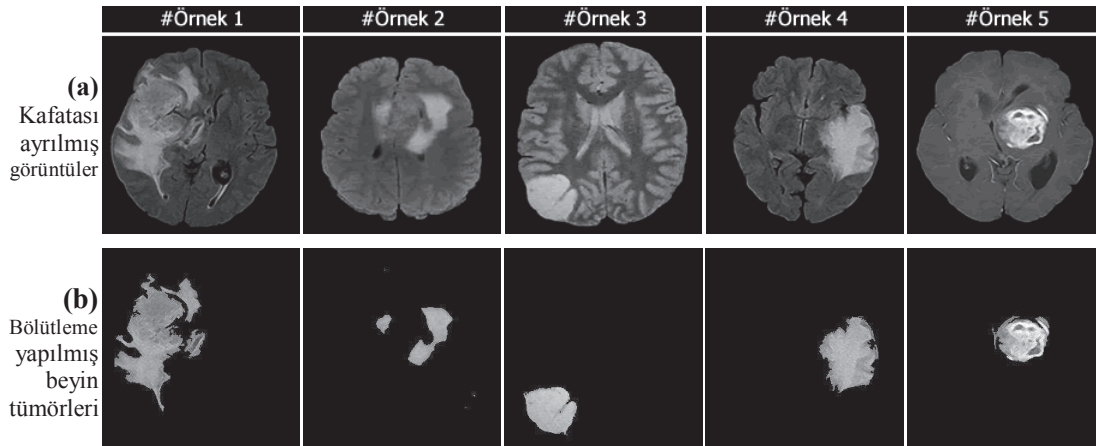
Ön-işleme ve kafatası kısmının ayrılması aşamasında beyin bölgesinin doğru ve sınırlarının hatasız belirlenmesi başarı oranının yüksek olması ve diğer aşamaların başarılı olarak ilerleyebilmesi açısından çok önemlidir. Kafatası ayırma adımı BDT sisteminin yanlış karar verme oranını önler. Şekil 4.5'de hem önerilen yöntem ile (Şekil 4.5 (c)) hem de Otsu yöntemi ile (Şekil 4.5 (b)) kafatası ayrıştırılmış MR görüntüleri verilmiştir.



Şekil 4.5. MR görüntülerinden kafatası ayırmak için önerilen metot ve Otsu metodunun sonuçları

4.3.3. Beyin tümörünün bölütlenmesi (segmentasyon)

MR görüntülerinde otomatik beyin tümör bölütlemesi son zamanlarda önemli bir araştırma alanı olmuştur. Beyin MR görüntüleri gürültü, kalıntı, kalite bozukluğu ve farklılıklar içerebilmektedir. Bu nedenle, beyin tümörünün büyüklüğü ve boyutunun doğru ve tam olarak belirlenmesi tedavi planlaması için çok önemli bir süreçtir. Tez çalışmasının bu adımında, beyin MR görüntülerine tümör bölütleme işlemi uygulanır. Bu işlem için spatial-Fuzzy C-Means (s-FCM) metodu [132, 133] kullanılmıştır. Geleneksel FCM metodu ile karşılaştırıldığında, s-FCM her bir pikselin diğer piksellerle olan uzaysal ilişkisini gösterir. Böylece, üyelik kümelerinden daha başarılı sonuçlar elde edilir ve kalıntılar, gürültüler daha başarılı olarak yok edilir. Çalışmada, s-FCM algoritması kullanılarak bölütleme için 3 farklı sınıf oluşturulmuştur. Bu sınıflar görüntünün *arka planı*, *tümör bölgesi* ve *görüntünün bunların dışında geriye kalan kısımlarıdır*. s-FCM ile bölütlenmiş beyin MR görüntüleri için örnek görüntüler Şekil 4.6'da gösterilmiştir.



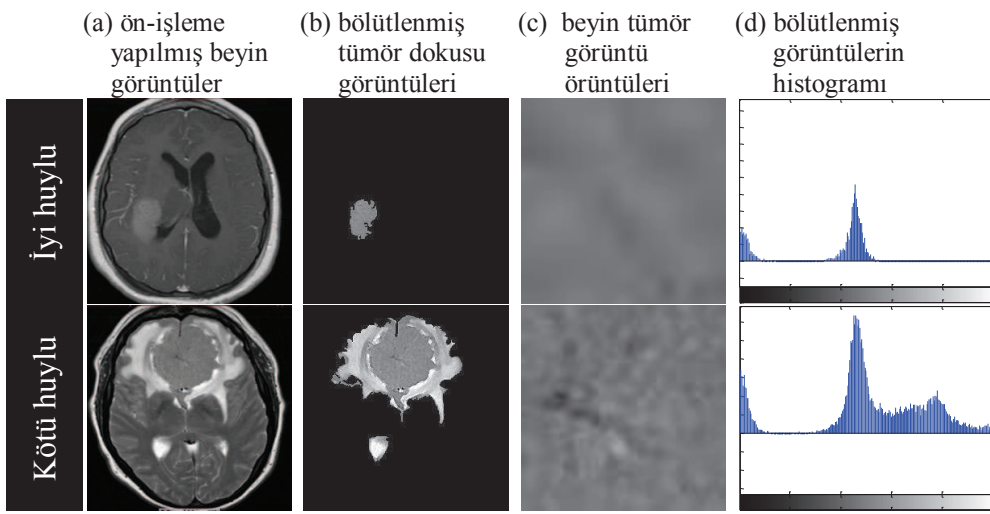
Şekil 4.6. MR görüntüleri üzerinde s-FCM yöntemi ile beyin tümörlerinin bölütlenmesi

4.3.4. Özellik çıkarma

Tümör bölütleme adımı tamamlandıktan sonra tümörün iyi huylu mu yoksa kötü huylu mu olduğuna karar verilmelidir. Bu karar bir sınıflandırma yöntemi tarafından verilmesine karşın, tümör üzerindeki bazı önemli özellikler karar verme sürecini

kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle, bölütlenmiş beyin MR görüntüsü üzerindeki karakteristik özelliklerin elde edilmesi gerekmektedir.

Şekil 4.7'de iyi ve kötü huylu tümörlerin tipi, şekli, örüntüsü ve histogram değerleri verilmiştir. Bu örneklerden de anlaşıldığı gibi iyi huylu tümörler daha yuvarlak ve daha yumuşak sınırlara sahipken, kötü huylu tümörler daha dağınık, tanecikli, keskin ve sert sınırlara sahiptir. Bu özellikler, iyi ve kötü huylu tümörlerin birbirinden ayrılması için kullanılan anahtar özelliklerdir.



Şekil 4.7. İyi ve kötü huylu tümör örüntüleri ve histogram değerleri

Beyin tümörleri genellikle geometrik şekillerine, gri seviye istatistiksel özellikleri ve enerji düzeyi özelliklerine göre belirlenirler. Bu nedenle bu tez çalışmasında iyi ve kötü huylu tümörlerin birbirinden ayrılması için önemli özellikler çıkarılmıştır.

İlk olarak, tümörün geometrik yapısının analizi için *şekil özellikleri* çıkarılmıştır. Tümör bölgesi hakkında istatistiksel bilgiler elde etmek için *histogram özellikleri* çıkarılmıştır. Dahası, tümörün gri seviye istatistiksel bilgileri için *doku özellikleri* kullanılmıştır. Ayrıca, tümör bölgesi hakkında aktiflik, enerji, hareketlilik gibi bilgileri elde etmek için *enerji özellikleri* çıkarılmıştır. Son olarak, tümörün kenarları ve sınırları hakkında bilgiler elde etmek için *sınır özellikleri*'nin çıkarılması sağlanmıştır.

4.3.4.1. Şekil özellikleri (SF)

Şekil özellikleri, bir görüntüden geometrik parametreler kullanılarak özelliklerin çıkarılmasını sağlar [134]. Şekil özellikleri, bir görüntü hakkında keskinlik, yuvarlaklık, konvekslik gibi bazı özellikler hakkında bilgiler verir. Bu tez çalışmasında, görüntü işleme çalışmalarında yaygın olarak kullanılan toplamda 13 şekil özelliği çıkarılmıştır. Bu özellikler, tümörün tipine karar verme aşamasında kolaylık sağlayacak ve sınıflandırmaya katkı sağlayacaktır. Çıkarılan şekil özellikleri hakkında daha detaylı bilgiler Tablo 4.2'de verilmiştir.

4.3.4.2. Histogram özellikleri (HF)

Bir görüntü üzerindeki standart istatistiksel özellikler görüntünün gri seviye histogram değerlerine göre hesaplanır [135]. Bu tez çalışmasında standart sapma, entropi, ortalama, skewness, kurtosis ve varyans olmak üzere toplamda yedi tane *histogram özelliği* beyin MR görüntüsünden hesaplanmıştır.

4.3.4.3. Doku özellikleri (TF)

Gri seviye dokusal istatistiksel özellikler Haralick tarafından önerilen GLCM (gray-level co-occurrence matrix) yardımıyla türetilir [136, 137]. GLCM farklı gri seviyelerindeki piksellerin arasındaki ilişkileri gösterir. Görüntü 2D olduğunda, farklı açılardan özellikler elde edilir. Bu yöntem GLCM matrisi ile oluşturulan özel bir açıdaki ve mesafedeki i ve j değerlerinin piksel yoğunluklarını hesaplar. Bu tez çalışmasında 0° , 45° , 90° ve 135° açı yönlerinden ve pikseller arasındaki $d=2$ mesafe değerinden GLCM ile 22 özellik çıkarımı yapılmıştır. Beyin MR görüntülerinden çıkarılan GLCM özelliklerinin detayları Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Çıkarılan özellik sayısı / tipleri, elde edilen en uygun sonuçların bulunduğu testlere göre belirlenmiştir.

4.3.4.4. Enerji özellikleri (EF)

Bir görüntünün farklı bölgelerindeki enerji özelliklerinin dağılımı, ayrık dalgacık dönüşümü (DWT) ile görüntülenebilir. Beyin MR görüntüsünün ilgi bölgesi iki

düzye dalgacık dönüşümü ile dört alt banda bölünür. 2-boyutlu DWT ile bir görüntü düşük frekanslarda üç görüntü oluşur ve yüksek frekanslarda bir görüntü oluşur [138]. Bu çalışmada toplam 13 özellik çıkarılmıştır. Bu özellikler Tablo 4.2'de açıklanmıştır. Burada çıkarılan özellik sayısı ve tipleri, elde edilen en uygun sonuçlar ve testlere göre belirlenmiştir.

4.3.4.5. Sınır özellikleri (BF)

Sınır fraktal özellikleri bir görüntünün kenarları ve sınırları hakkında bilgi verir. Bu yöntemle birlikte, görüntü üzerindeki karakteristik özellikler bir görüntüyü farklı bölgelere göre ayırarak çıkarılır [139]. Genelde, iyi huylu tümörler daha yuvarlak ve daha esnek sınırlara sahiptir. Buna karşın kötü huylu tümörler daha dağınık, keskin ve daha sert sınırlara sahiptir. Bu yüzden, sınır özelliklerinin kullanımı iyi huylu ve kötü huylu tümörlerin ayrımını yapabilmek için uygundur. Bu yöntem, Gabor ve GLCM gibi yöntemlere göre kıyaslandığında hesaplama süresi açısından daha avantajlıdır. BF fraktal boyutta bir giriş görüntüsünün bölgelerindeki ikili görüntülerin elde edilmesine dayanır. Bu tez çalışmasında BF ile beyin MR görüntülerinden toplamda 30 sınır özelliği çıkarılmıştır.

Tablo 4.2'de tüm özellik çıkarım yöntemleri ile çıkarılan özellikler, sayıları ve detayları hakkında bilgi verilmiştir.

Tablo 4.2. Beyin MR görüntülerinden farklı teknikler ile çıkarılan özellikler ve detayları

Yöntem	Çıkarılan özellikler	Özellik sayısı
HF	<i>standard deviation, mean, skewness, kurtosis, variance, minimum, maximum</i>	7
SF	<i>circularity, eccentricity, area, boundingbox, centroid, filled area, convex area, equivalent diameter, euler number, extent, perimeter, orientation, solidity</i>	13
TF	<i>angular second moment, entropy, dissimilarity, contrast, inverse difference, correlation, homogeneity, autocorrelation, cluster shade, cluster prominence, maximum probability, sum of squares, sum average, sum variance, sum entropy, difference variance, difference entropy, information measures of correlation, maximal correlation co-efficient, inverse difference normalized, inverse difference moment normalized</i>	4x22= 88
EF	<i>DWT sub-band coefficients</i>	13
BF	<i>threshold values with area, mean, fractal dimension</i>	6x5= 30
Toplam:		151

4.3.5. Özellik seçimi

Çok fazla özelliğin fazla işlem yükü oluşturabileceğinden dolayı, beyin MR görüntüleri için oluşturulan özellikler içerisinde en uygun olanları belirlenmelidir. Bu çalışmada, özellik çıkarma metotları ile toplamda 151 özellik çıkarımı yapılmıştır. Bu kadar fazla özellik sınıflandırma aşaması için çok fazla olduğu için, daha iyi tespit için ya azaltılmalı ya da en uygun olanları seçilmelidir. Çok büyük boyutlu veri setlerinin azaltılması için temelde iki farklı yaklaşım bulunmaktadır. Bunlardan birisi özellik seçimi diğer ise özellik dönüşümüdür. Özellik seçim adımında orijinal veri setinden yeni bir alt özellik veri seti seçilir. Özellik (boyut) azaltma adımında ise yüksek boyutlu veri uzayından daha düşük boyutta veri uzayına dönüşüm gerçekleştirilir. Bu tez çalışmasında sınıflandırma başarımlarını karşılaştırmak için her iki yaklaşımın katkısını araştırmak için sıralı ileri hareketli seçim (sequential floating forward selection) ve Relief-F yöntemleri ile çıkarılan 151 özellikten sıra (rank) değeri en yüksek 15 tane özellik seçimi (indirgenmesi) gerçekleştirilmiştir.

4.3.5.1. Sıralı ileri hareketli seçim (Sequential floating forward selection)

Sequential floating forward selection (SFFS) çok büyük boyutlu veri setleri içerisinde en uygun ve etkili özelliklerin seçimini önem düzeylerine göre sıralayarak seçim yapan genel amaçlı bir özellik seçim yöntemidir [140]. Bu tez çalışmasında, çıkarılan 151 özellik içerisinde SFFS ile en uygun 15 tanesi seçilmiştir. Seçilen özellik sayısı deneysel sonuçların yanında hesaplama süresi ve başarı performansına en fazla etki eden özelliklerin seçilmesine göre belirlenmiştir.

4.3.5.2. Relief-F (RF)

Çalışmada kullanılan bir diğer özellik seçim yöntemi ise Relief-F (RF) yöntemidir. RF özellikleri önem derecesine göre sıralamak için bir özelliği ve özel bir sınıf arasındaki ilişkiyi kullanarak her özellik için bir ağırlık değeri hesaplar [141]. RF örnekleri rastgele seçen ve özellik ağırlıklarını en yakın komşularına göre değiştiren bir yöntemdir [142]. SFFS'de olduğu gibi, RF ile 151 özellik arasından en uygun

olan 15 özellik seçimi gerçekleştirilmiştir. Seçilen özellik sayısı deneysel sonuçların yanında hesaplama süresi ve başarımlara en fazla etki eden özelliklerin seçilmesine göre belirlenmiştir.

Her bir özellik seçim yöntemi ile seçilen özellikler ve detayları Tablo 4.3'de listelenmiştir. Tablo 4.3 incelendiğinde, SFFS ile özellik seçimi yapıldığında, seçilen 15 özellikten 13 tanesi TF özelliği, 2'sinin ise HF olduğu görülmektedir. Aynı zamanda 15 özellikten 10 tanesi entropi ile ilgili olarak seçilmiştir. Diğer taraftan RF ile özellik seçimi yapıldığında seçilen 15 özellikten 12 tanesi TF ile ilgilidir. Yine burada da 6 tane özelliğin entropi ile ilgili olduğu görülmektedir.

Tablo 4.3. RF ve SFFS özellik seçim yöntemleri ile seçilen 15 özelliğin detayları

Önem Sırası	RF ile Özellik Seçimi			SFFS ile Özellik Seçimi		
	Sıra	Yöntem	Seçilen Özellik	Sıra	Yöntem	Seçilen Özellik
1	78	TF	Information measures of correlation (45 ⁰)	33	TF	Entropy (0 ⁰)
2	95	SF	Area	64	TF	Sum of entropy (90 ⁰)
3	79	TF	Information measures of correlation (90 ⁰)	62	TF	Sum of entropy (45 ⁰)
4	77	TF	Information measures of correlation (0 ⁰)	94	HF	Mean
5	69	TF	Difference entropy (0 ⁰)	72	TF	Difference entropy (135 ⁰)
6	71	TF	Difference entropy (90 ⁰)	70	TF	Difference entropy (45 ⁰)
7	72	TF	Difference entropy (135 ⁰)	40	TF	Homogeneity (135 ⁰)
8	39	TF	Homogeneity (90 ⁰)	38	TF	Homogeneity (45 ⁰)
9	110	SF	Solidity	90	HF	Variance
10	43	TF	Energy (90 ⁰)	42	TF	Energy (45 ⁰)
11	41	TF	Energy (0 ⁰)	35	TF	Entropy (90 ⁰)
12	91	HF	Maximum	61	TF	Sum of entropy (0 ⁰)
13	70	TF	Difference entropy (45 ⁰)	63	TF	Sum of entropy (90 ⁰)
14	61	TF	Sum of entropy (0 ⁰)	36	TF	Entropy (135 ⁰)
15	63	TF	Sum of entropy (90 ⁰)	34	TF	Entropy (45 ⁰)

4.3.6. Beyin tümörlerinin sınıflandırılması

Sınıflandırma metotları ile iyi huylu ve kötü huylu tümörlerin ayrımı tümör hakkındaki karar aşamasında önemli bir adım oluşturmaktadır. Bu tez çalışmasında SVM, YSA, PNN ve Bayes sınıflandırma yöntemleri iyi huylu ve kötü huylu tümörlerin ayrımının yapılması ve değerlendirilmesi aşamasında kullanılmıştır. Diğer

metotlarla karşılaştırıldığında en iyi sınıflandırma performans değerleri YSA ile elde edilmiştir.

4.3.6.1. Destek vektör makineleri (SVM)

Destek vektör makineleri (Support Vector Machine, SVM) sınıflandırma problemlerinde kullanılan etkili öğrenme yöntemlerinden birisidir [143]. SVM'ler giriş verilerini iki kategoriye ayırmak için geliştirilen başarılı sınıflandırıcılardır. Bir SVM sınıflandırıcı bir giriş veri setinin iki kategoriye ayrılması için en iyi ayırıcı lineer doğru denkleminin elde edilmesine yardım eder. SVM'ler daha büyük boyutlu verilerin sınıflandırılması için ise çekirdek fonksiyonları kullanırlar. SVM'lerin sınıflandırma başarısı en iyi çekirdek fonksiyonun seçilmesine bağlıdır [144]. SVM'ler az veri ile oluşturulmuş büyük boyutlu veri setlerinde daha başarılı sonuçlar elde etmektedir [145]. Bu tez çalışmasında SVM sınıflandırıcılar iyi huylu ve kötü huylu tümörlerin ayrımını yapabilecek yapıda oluşturulmuştur.

4.3.6.2. İleri beslemeli çok katmanlı yapay sinir ağları (YSA)

İleri beslemeli yapay sinir ağları (YSA) insan beyninin çalışma yapısından esinlenerek bilginin yeni bir sisteme aktarılmasını sağlayan yapay zeka yaklaşımlarından bir tanesidir [146, 147]. YSA sınıflandırma problemlerinde kullanılan etkili bir danışmanlı öğrenme metodudur. Bu tez çalışmasında, ileri beslemeli çok katmanlı yapıda, ağırlıkların ise geri yayılım algoritması ile belirleyen bir YSA modeli oluşturulmuştur. Geri yayımlı öğrenme kuralı ile çıkışta oluşan toplam hatanın minimum düzeyde hesaplanarak, ağırlıklar için en uygun değer bulunması sağlanır [148]. Geriye yayılım YSA ağırlıkların eğitilmesi için kullanılan düzenli bir algoritmadır [149]. Bu tez çalışmasında oluşturulan YSA yapısında çok katmanlı ileri beslemeli algılayıcı modeli kullanılmıştır. Geriye yayılım algoritması ağırlıkların eğitilmesi için, Levenberg-Marquardt metodu ise ağırlıkların öğrenmesi için kullanılmıştır. YSA ağı giriş katmanı, gizli katman ve çıkış katmanı olmak üzere üç katmanlı yapıda tasarlanmıştır. Giriş katmanı 15 nörona sahipken, çıkış katmanı ise 2 nörona sahiptir. Gizli katmanda ise 22 nöron kullanılmıştır. Bu

değer (nöron sayısı) YSA ağının en iyi performansı verdiği duruma göre belirlenmiştir.

4.3.6.3. Bayes kuralı

Bayes sınıflandırıcı, sınıflandırma problemlerine istatistiksel açıdan yaklaşan ve eşitliği Denklem 4.1'de verilen Bayes karar kuralına dayanmaktadır [150]. Bayes sınıflandırıcıda hangi verinin hangi sınıfa ait olduğu olasılıksal olarak belirlenir. (C_1, C_2, \dots, C_n) n tane sınıfı, $X_k = [x_1, x_2, \dots, x_k]$ k . özellik vektörünü göstermek üzere; X_k 'nin C_i sınıfına ait olma olasılığını $(p(C_i | X_k))$ gösteren Bayes kuralı Denklem 4.1'de görülmektedir.

$$p(C_i | X_k) = \frac{p(X_k | C_i) p(C_i)}{p(X_k)}, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (4.1)$$

Bu çalışmada kullanılan Bayes sınıflandırıcı yapısında Gauss dağılımı kullanılarak iyi huylu / kötü huylu beyin tümörü sınıflandırılması yapılmıştır.

4.3.6.4. Olasılıksal sinir ağları (Probabilistic neural network)

Olasılıksal Sinir Ağları (Probabilistic Neural Network, PNN) olasılıksal olarak sınıflandırma işlemlerinde kullanılan bir YSA modelidir [151]. Yapısında Bayes teorisi olduğundan ve kolay sınıflandırma yapabildiğinden birçok sınıflandırma uygulamasında etkili bir araç olmuştur [152]. PNN, ağın yapısını denetleme işlemlerinde bazı sınıflandırma yöntemlerinde de bulunan PDF (probability density function) biçimini kullanılır. Yapısında Parzen pencerelerinin kullanımı gerektiren *pdf* yapısı Bayes karar teorisine göre çalışmaktadır [153]. N sayıda örnek içeren bir eğitim setinde, d özellik boyutunu göstermek üzere, ve x_i , sınıf 1 için i 'nci eğitim örnek verisi ise; sınıf 1 için pdf Parzen hesabı Denklem 4.2 ile gösterilir.

$$p_i(x) = \frac{1}{(2\pi)^{d/2} \sigma^d} \sum_{i=1}^N \exp \left[-\frac{(x-x_i)^T (x-x_i)}{2\sigma^2} \right] \quad (4.2)$$

Bu eşitlikte σ , PNN yapısının hatasını gösteren yumuşatma parametresi, T ise eşitliğin transpozisini belirtmektedir.

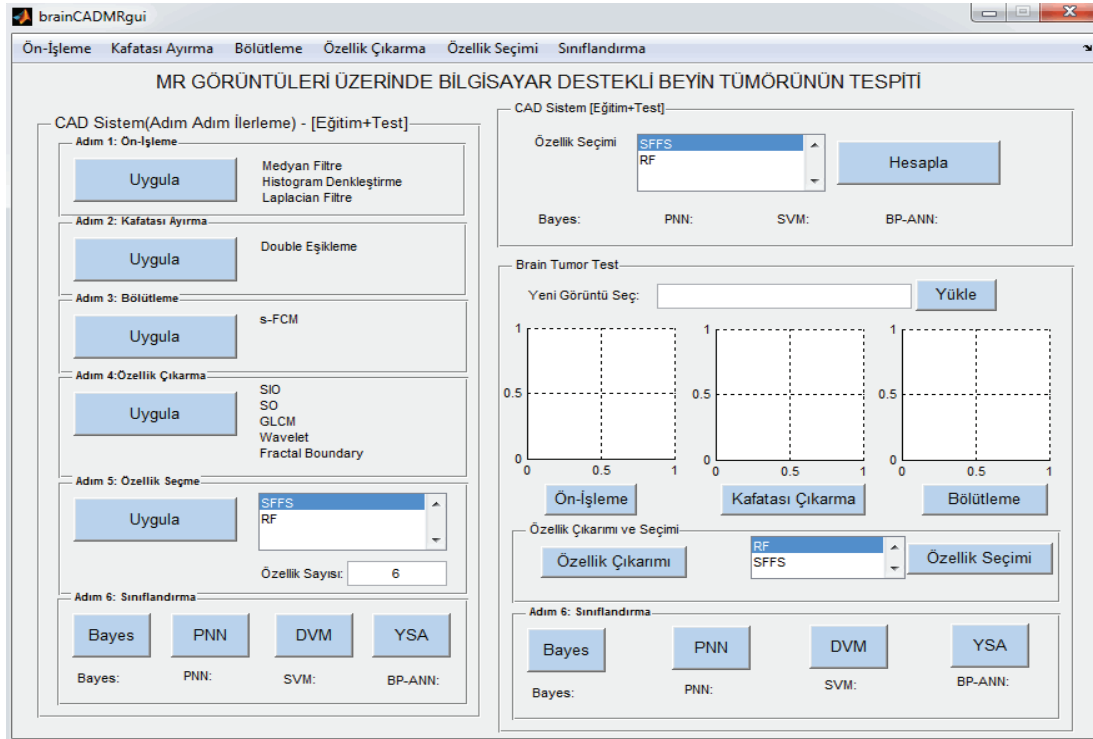
Bir PNN ağında giriş katmanı, örüntü katmanı, toplama katmanı ve çıkış katmanı olmak üzere dört temel katman bulunmaktadır. Giriş katmanı hiçbir hesaplama yapmadan giriş değerlerini doğrudan örüntü katmanına bağlar. Örüntü katmanı ile giriş katmanı tam bağlıdır. Örüntü katmanında nöron ağırlık vektörü ile giriş vektörü bir transfer fonksiyonuna göre işlem yapılarak, sonuçlar toplama katmanına aktarılır. Toplama katmanında temel Parzen *pdf* işlemlerinin yaptıktan sonra sonuçlar çıkış katmanına gönderilir. ıkış katmanında Denklem 4.3'deki temel Bayes karar kuralına göre nöronun çıkış değerini hesaplanır.

$$\hat{O}(x) = \arg \max\{p_i(x)\}, i = 1, 2, \dots, m \quad (4.3)$$

Denklem 4.3'deki $\hat{O}(x)$ değerini, x örüntüsünün hangi sınıfa daha yakın ise işlemleri yapılan örüntünün o sınıfa dahil olduğu gösterir. m değerini ise eğitim kümesinde kaç tane sınıf olduğunu belirtmektedir. PNN ağı için giriş katmanındaki nöron sayısı, seçilen özellik sayısı 15 olduğundan, bu şekilde ayarlanmıştır. PNN hatasını gösteren σ yumuşatma parametresi ise 1 olarak belirlenmiştir.

4.4. Deneysel sonuçlar

Bu bölümdeki, tüm uygulamalar MATLAB yazılımını ile gerçekleştirilmiştir. Tüm deneysel alışmalar 3.4 GHz i7 bir işlemci ve 8 GB belleğe sahip, Windows 7 işletim sistemi ile çalışan bir kişisel bilgisayar üzerinde yapılmıştır. Çalışma için tasarlanan yazılımın kullanıcı arayüzü (GUI) şekil 4.8'de gösterilmiştir. Veri setinde doğrulama yöntemi olarak 10-kat çapraz doğrulama kullanılmıştır. Böylece tüm veriler hem eğitim hem de test aşamasında kullanılarak sistemin güvenilirliği sağlanmıştır. Sınıflandırma sonuçları, öncelikle Bayes, YSA, PNN ve SVM yöntemleri ile beş farklı teknik kullanarak görüntülerden çıkarılan 151 özelliğe göre hesaplanmıştır. Daha sonra iki farklı metot ile bu özellikler arasından seçilen 15 özelliğin kullanılması ile aynı sınıflandırma yöntemleri yardımıyla elde edilmiştir.



Şekil 4.8. MR görüntüleri üzerinde beyin tümörü tespiti çalışmaları için tasarlanan kullanıcı arayüzü

Bu tez çalışmasında MR görüntüleri üzerinde beyin tümörlerinin tespit edilmesi amacıyla tasarlanan sistemin doğruluğu, iki farklı test işlemi ile değerlendirilmiştir. İlk test işleminde, bir özellik seçimi kullanmadan çıkarılan 151 özelliğin tamamı kullanılarak sınıflandırma performansları değerlendirilmiştir. İkinci test işleminde ise, SFFS ve RF yöntemleri ile ayrı ayrı seçilen 15 tane özelliğe göre sınıflandırıcıların performans değerlendirmeleri gerçekleştirilmiştir. Böylece, tez çalışmasında aynı zamanda özellik seçim yöntemi kullanmanın sınıflandırma başarısı üzerindeki etkisi de araştırılmıştır.

Önerilen BDT yaklaşımının başarımlarını değerlendirmeleri; eşleştirme matrisi sonuçları, başarı oranı değerlendirmesi ve tespit süresi analizi olmak üzere 3 kritere göre yapılmıştır.

4.4.1. Eşleştirme (confusion, karmaşıklık) matrisi sonuçları

Eşleştirme matrisi gerçek durumlar ile tahmin durumlar arasındaki doğru ve yanlış oranlarını göstermektedir. Bu matriste, Doğru Pozitif (True Positive, TP), Doğru

Negatif (True Negative, TN), Yanlış Pozitif (False Positive, FP) ve Yanlış Negatif (False Negative, FN) değerleri bulunur. Bu çalışmada, TP kötü huylu olarak sınıflandırılan kötü huylu tümörleri; FP kötü huylu olarak sınıflandırılan iyi huylu tümörleri; TN iyi huylu olarak sınıflandırılan iyi huylu tümörleri ve FN ise iyi huylu olarak sınıflandırılan kötü huylu tümörleri göstermektedir.

Her bir sınıflandırma metoduna göre elde edilen sonuçlar ve eşleştirme matrisi Tablo 4.4'de gösterilmiştir. Bu test işleminde, 151 özelliğin hepsi performans değerlendirmesi için kullanılmıştır. Tablodan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, tüm sınıflandırma metotları arasında en başarılı sonuçların YSA ile elde edildiği görülmüştür. Tablo 4.4'den de görülebileceği gibi, YSA ile 76 kötü huylu beyin tümörünün 67 tanesi kötü huylu (TP), fakat 9 tanesi ise yanlış tahmin edilerek iyi huylu olarak sınıflandırılmıştır (FN). Diğer taraftan, 18 tane iyi huylu beyin tümörünün 13 tanesi doğru tahmin edilerek iyi huylu (TN) ve 5 tanesi ise yanlış sınıflandırılarak kötü huylu olarak tahmin edilmiştir (FP). Diğer yöntemlerin de 151 özelliğin kullanılması ile bulunan sınıflandırma sonuçları incelendiğinde YSA ile daha başarılı sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Ancak, sınıflandırma sonuçlarındaki başarı oranının yine de çok yüksek olduğu söylenemez.

Tablo 4.4. Çıkarılan 151 özelliğe göre elde edilen eşleştirme matrisi sonuçları

Özellik sayısı	Sınıflandırma yöntemi	Eşleştirme matrisi			
		TP	FP	FN	TN
151	Bayes	62	7	14	11
151	PNN	63	5	13	13
151	SVM	64	5	12	13
151	YSA	67	5	9	13

Benzer şekilde, ikinci test işlemi için her bir sınıflandırma metodu ile elde edilen eşleştirme matrisi sonuçları gösterilmiştir. Bu test işleminde, 151 özelliğin tamamını kullanmak yerine önem derecesi en yüksek olan 15 tane özelliğin SFFS ve RF yöntemleri ile seçilmesi sağlanmıştır. Tablo 4.5'de de görüldüğü gibi, özellik seçimi yapıldığında yine en başarılı sonuçların YSA yöntemi ile elde edildiği görülmektedir. RF ile özellik seçimi yapıldığında, YSA ile 76 kötü huylu tümörün 73 tanesi kötü

huyly (TP), sadece 3 tanesi iyi huyly (FN) olarak tahmin edilmiştir. Öte yandan, 18 tane iyi huyly tümörün 16 tanesi iyi huyly (TN), yalnızca 2 tanesi kötü huyly (FP) olarak sınıflandırılmıştır. Eğer özellik seçim yöntemi SFFS olarak belirlenirse, elde edilen sonuçlar TP=74, FP=1, FN=2 ve TN=17 şeklindedir. Tüm bu testler değerlendirildiğinde, beyin tümörlerinin tespitinde YSA sınıflandırma metodu olarak SFFS ise özellik seçim yöntemi olarak belirlenirse, sınıflandırmada en başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

Tablo 4.5. Seçilen 15 özelliğe göre elde edilen eşleştirme matrisi sonuçları

Özellik sayısı	Yöntem	RF ile Özellik Seçimi				SFFS ile Özellik Seçimi			
		TP	FP	FN	TN	TP	FP	FN	TN
15	Bayes	68	5	8	13	70	6	6	12
15	PNN	68	2	8	16	74	5	2	13
15	SVM	69	1	7	17	72	1	4	17
15	YSA	73	2	3	16	74	1	2	17

4.4.2. Başarım oranı değerlendirmesi

Önerilen BDT yaklaşımının tespit performansını değerlendirmek için birçok test ve deneysel çalışma yapılmıştır. Bu amaçla, Doğruluk (Accuracy, ACC), Duyarlılık (Sensitivity, SEN), Özgüllük (Specificity, SPE), Pozitif Karar Değeri (Positive decision value, PDV), Negatif Karar Değeri (Negative decision value, NDV), Matthews'in Korelasyon Katsayısı (Matthews's correlation coefficient, MCC) ve F-skor (F-score, FSC) gibi performans parametrelerinin hesaplanması gerçekleştirilmiştir. Bu kriterlerin hesaplanması için kullanılan yöntemler aşağıdaki listede sunulmuştur:

- ACC : $\frac{TP+TN}{TP+TN+FN+FP}$
- SEN : $\frac{TP}{TP+FN}$
- SPE : $\frac{TN}{FP+TN}$
- PDV : $\frac{TP}{TP+FP}$
- NDV : $\frac{TN}{TN+FN}$

$$f. \text{ MCC} : \frac{TP \cdot TN - FP \cdot FN}{\sqrt{(TP+FP)(TP+FN)(TN+FP)(TN+FN)}}$$

$$g. \text{ FSC} : \frac{2TP}{(2TP+FP+FN)}$$

Tablo 4.6'da 151 özelliğe göre elde edilen eşleştirme matrisinin performans sonuçları görülmektedir. En başarılı performans sonuçlarının YSA yöntem ile elde edildiği görülmektedir.

Tablo 4.6. Çıkarılan 151 özelliğe göre elde edilen performans sonuçları

Özellik sayısı	Performans kriteri	Sınıflandırma yöntemlerinin sonuçları			
		Bayes	PNN	SVM	YSA
151	ACC	77.66	80.85	81.92	85.11
151	SEN	81.57	82.90	84.21	88.16
151	SPE	68.75	81.25	81.25	81.25
151	PDV	89.85	92.65	92.75	93.06
151	NDV	44.00	50.00	52.00	59.09
151	MCC	38.01	52.66	54.16	59.17
151	FSC	85.52	87.50	88.28	88.74

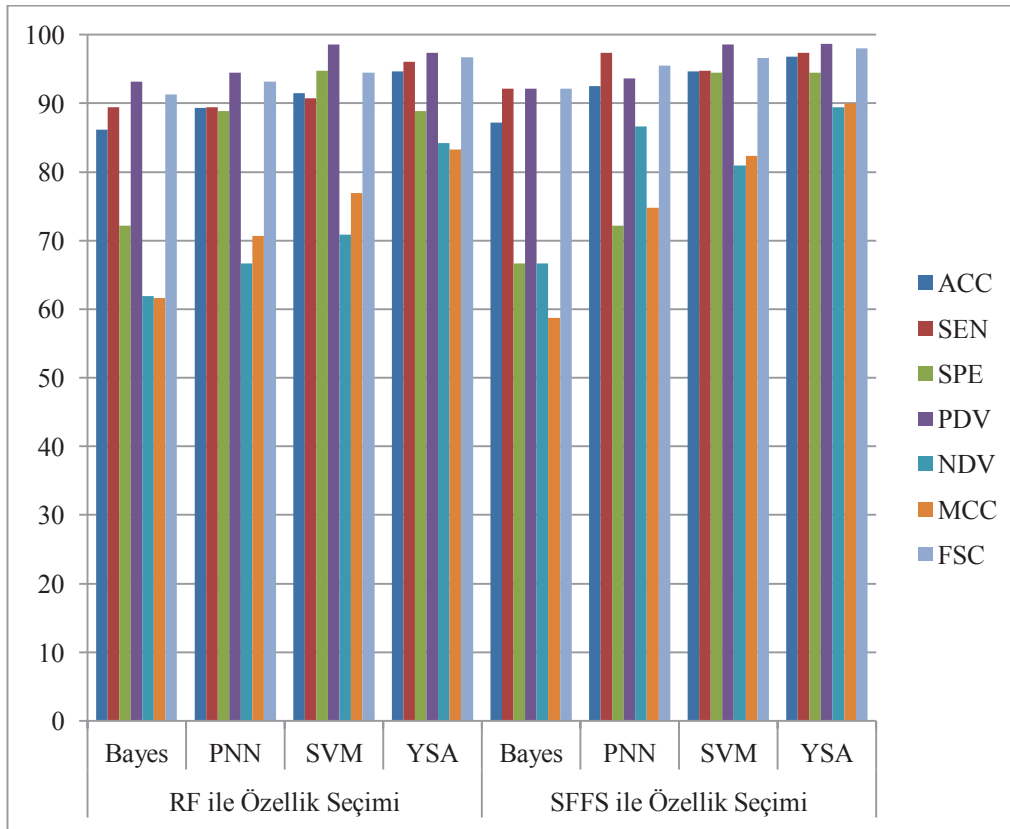
Tablo 4.7. SFFS ve RF yöntemleri ile seçilen 15 özelliğe göre elde edilen performans sonuçları

Özellik sayısı	Performans kriteri	RF ile Özellik Seçimi				SFFS ile Özellik Seçimi			
		Bayes	PNN	SVM	YSA	Bayes	PNN	SVM	YSA
15	ACC	86.17	89.36	91.49	94.68	87.23	92.55	94.68	96.81
15	SEN	89.47	89.47	90.79	96.05	92.11	97.37	94.74	97.37
15	SPE	72.22	88.89	94.74	88.89	66.67	72.22	94.44	94.44
15	PDV	93.15	94.44	98.57	97.33	92.11	93.67	98.63	98.67
15	NDV	61.90	66.67	70.83	84.21	66.67	86.67	80.95	89.47
15	MCC	61.64	70.72	76.92	83.26	58.77	74.75	82.36	89.96
15	FSC	91.28	93.15	94.52	96.69	92.11	95.48	96.65	98.01

Benzer olarak Tablo 4.7'de SFFS ve RF yöntemleri ile seçilen 15 özelliğe göre elde edilen performans sonuçları görülmektedir. Tablo 4.7'den de görülebileceği gibi özellik seçim yöntemi olarak SFFS kullanıldığında daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Özellik seçim yöntemi olarak SFFS ve sınıflandırma yöntemi olarak ise

YSA yöntemi belirlendiğinde %96.81 doğruluk, %97.37 hassaslık, %94.44 seçicilik, %98.67 pozitif karar değeri, %89.47 negatif karar değeri, %89.96 Matthews'in korelasyon katsayısı ve %98.01 F-skor sonuçları elde edilmiştir.

Tablo 4.7'deki her bir sınıflandırma yöntemi ve başarımlar ölçütlerine göre elde edilen performans sonuçları toplu olarak Şekil 4.9'da görülmektedir.



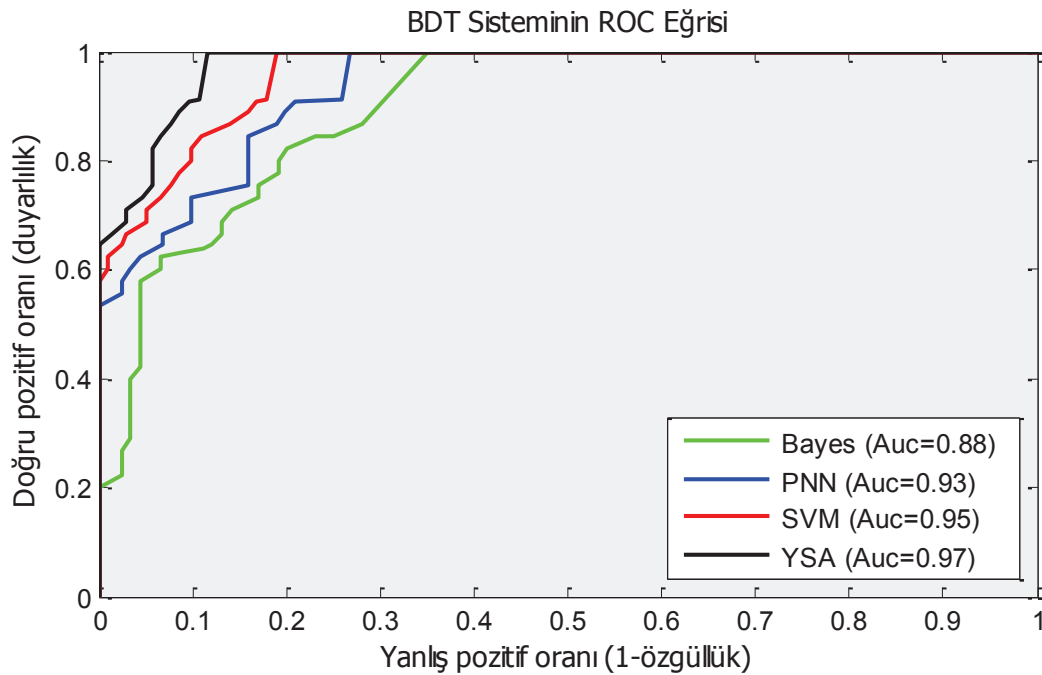
Şekil 4.9. Elde edilen performans sonuçlarının grafiksel analizi

Çalışmada önerilen BDT yaklaşımının doktorların karar verme sürecine katkısını değerlendirebilmek için çeşitli kıyaslamalar gerçekleştirilmiştir. Veritabanında test verisi olarak kullanılan görüntüler onkoloji alanında yeterli tecrübeye sahip bir hekim tarafından analiz edilmiş ve değerlendirilmiştir. Tablo 4.8'de görüldüğü gibi önerilen BDT sistemi, doktorun başarılı tespit yüzdesini artırmıştır. Ayrıca, önerilen BDT sisteminin tespit başarısı ile doktorun tespit başarısı arasında büyük bir fark olmadığı gözlemlenmiştir. Sadece BDT sisteminin başarısı %96.81 iken, sadece hekimin başarısı %97.87 ve BDT+hekimin başarısı ise %98.94 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.8. Önerilen sistem ve hekimin başarımlarının karşılaştırılması

Performans kriteri	BDT sistemi olmadan hekim sonuçları			BDT sistemi yardımıyla hekim sonuçları		
	İyi huylu	Kötü huylu	Toplam	İyi huylu	Kötü huylu	Toplam
Başarı oranı	17/18	75/76	92/94	18/18	75/76	93/94
Doğruluk		97.87			98.94	
Duyarlılık		94.44			100.00	
Özgüllük		98.68			98.68	

Önemli performans değerlendirme kriterlerinden bir tanesi de ROC (receiver operating characteristic) grafikleridir. ROC grafikleri üzerinden bir sınıflandırma sisteminin doğru pozitif oranı (sensitivity) ve yanlış pozitif oranları (1-specificity) ile performans analizi yapılabilir [154]. ROC eğrilerinin altında kalan alan (area under the ROC curve, AUC) ne kadar fazla ise sınıflandırma sisteminin başarısı o kadar yüksek olmaktadır [155]. Her bir sınıflandırma yönteminin sınıflandırma işlemi sonucunda oluşan ROC eğrisi ve altında kalan alan değerleri Şekil 4.10'da verilmiştir. Bu grafiğe göre, YSA metodunun doğru pozitif oranının diğerlerine göre daha yüksek ve ROC eğrisinin altında kalan alanın 0.97 ile daha büyük olduğu görülmektedir.

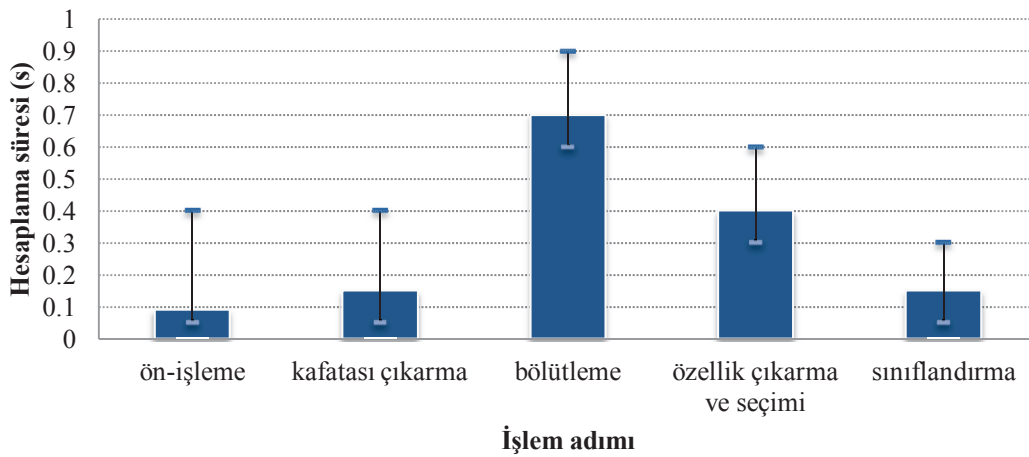


Şekil 4.10. Önerilen BDT sisteminin dört farklı sınıflandırma metodu için ROC eğrileri

4.4.3. Tespit süresi analizi

Tespit süresi, bir tümör vakası sınıflandırılıyorken önerilen BDT yaklaşımının harcamış olduğu zamanı göstermektedir. YSA ile yapılan sınıflandırma işlemlerine göre önerilen BDT yaklaşımının tespit süresi Şekil 4.11'de gösterilmektedir. Bu şekilden de açık bir şekilde görülebileceği gibi en uzun tespit süresi bölütleme aşamasında gerçekleşmektedir. İkinci olarak ise özellik çıkarımı ve özellik seçimi en uzun tespit süresine sahiptir. Sınıflandırma adımı, sadece tümörün iyi huylu ve kötü huylu ayırımında bir karar aşaması olduğu için en az tespit süresine sahiptir. YSA eğitim aşaması için hesaplanan zaman sınıflandırma tespit süresine dahil edilmemiştir.

BDT sistemi, ortalama 2 - 3 saniye arasında bir sürede beyin MR görüntüsünün iyi huylu / kötü huylu olarak sınıflandırma işlemini gerçekleştirmektedir. Bu süre bir BDT sisteminde, bir radyoloğun karar verme süresi ile kıyaslandığında makul bir zaman aralığı olarak görülebilir.



Şekil 4.11. Önerilen BDT yaklaşımının tespit süresi analizi

4.5. Sonuçlar

Tez çalışmasının bu bölümünde T1-ağırlıklı ve T2-ağırlıklı MR görüntüleri üzerinde beyin tümörlerinin iyi huylu ve kötü huylu olarak ayırımını başarılı olarak sağlayabilen otomatik yeni bir BDT yaklaşımı önerilmiştir. Tasarlanan BDT

içerisinde ön-işleme, kafatası ayırma, bölütleme, özellik çıkarımı ve seçimi, sınıflandırma gibi altyapıların olması *bütüncül* bir sistem olmasını sağlamıştır. Tasarlanan sistemde, MRG beyin görüntüleri üzerinde temel görüntü işleme teknikleri kullanılarak görüntü ön-işleme işlemleri gerçekleştirilmiştir. Bölütleme aşamasında beyin MR görüntülerinden kafatası ayırma için *yeni bir kafatası ayırma yöntemi* önerilmiştir. Ayrıca, s-FCM ile bölütleme yapılarak beyin tümörünün ayrıştırılması sağlanmıştır. Bölütleme işleminden sonra ise, beş farklı yöntemle özellik çıkarımı, RF ve SFFS yöntemleri ile de özellik seçimi gerçekleştirilmiştir. Sınıflandırma aşamasında ise PNN, Bayes, SVM ve YSA yöntemleri kullanılmıştır. Çalışmada birden fazla özellik çıkarım yöntemi ile bu sınıflandırma metotlarının başarısı karşılaştırılmıştır. Önerilen BDT yazılımının kapsamlı başarımlı değerlendirilmesi için toplam 188 adet MR görüntüsü kullanılmıştır. SFFS ile yapılan özellik seçimi ve YSA ile yapılan sınıflandırma işlemlerinde diğerlerine göre daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Sistemin YSA ile %96.81 doğruluk, %97.37 hassasiyet, %94.44 özgünlük, %98.67 pozitif karar değeri ve %89.47 negatif karar değeri, %89.96 Matthews's korelasyon katsayısı ve %98.01 F-skor sonuçları bulunmuştur. Yapılan test sonuçları değerlendirildiğinde önerilen yöntemin iyi huylu ve kötü huylu beyin tümörlerinin ayrımında sınıflandırma doğruluğunu arttırdığı görülmüştür. Sonuç olarak, bu tez çalışmasında önerilen BDT yaklaşımının beyin MR görüntüleri üzerinde iyi huylu ve kötü huylu beyin tümörlerinin ayrımı aşamasında hekimlerin karar verme süreçlerine katkı sağlayacağı ve ikincil bir araç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

BÖLÜM 5. MR SPEKTROSKOPİ VERİLERİ ÜZERİNDE BEYİN TUMÖRLERİNİN TESPİTİ VE EVRELEMESİ İÇİN YAPAY BAĞIŞIKLIK SİSTEMLERİ TABANLI YENİ BİR BİLGİSAYAR DESTEKLİ YAKLAŞIM

5.1. Giriş

Beyinde oluşan tümörlerin konumunun, sınırlarının, tipinin ve kötü huylu olup olmadığı bilgisinin hekim tarafından kesin olarak belirlenmesi, tümörün klinik ve tıbbi yönetimi açısından son derece önemli bir süreçtir ve tedavi başarısını doğrudan etkilemektedir [20]. Günümüzde, MRG, tümör varlığının saptanmasında ve tedavi sonrası gelişim sürecinin takip edilmesinde, tümörün tekrar edip etmediğinin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat tümör evrelerinin belirlenmesi, iyi / kötü huylu ayrımı, tümör ile tümör olmayan vakaların (sahte tümör, nekroz, kist, MS lezyonu vb.) ayrıştırılması gibi bazı işlemleri MRG kullanarak gerçekleştirmek oldukça zordur. MRG'nin yetersiz kaldığı bu gibi durumların tespiti için hala standart biyopsidir. Ancak, biyopsi invaziv bir yöntem olduğu ve özellikle beyin dokularına zarar verme risklerini taşıdığı için oldukça dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Bunun yanında, erişim imkanının kısıtlı olduğu beyin bazı bölgelerine biyopsi yapmak mümkün olmayabilmektedir. Bu sebeple, özellikle beyin bölgesi için yeni invaziv olmayan tekniklere ihtiyaç giderek artmaktadır.

Son yıllardaki çalışmalar, beyindeki metabolitlerin değişimi hakkında bilgi veren ve invaziv olmayan bir teknik olan MRS'nin, beyin ile ilgili rahatsızlıkların teşhisinde kullanılabileceğini göstermektedir [14]. MRS, beyin tümörlerinin karakterizasyonuna yardımcı olmak amacıyla MRG'ye ek olarak önerilen ve metabolik sinyal spektrumları kullanan bir biyokimyasal metottur [14]. ¹H MRS verilerinden elde edilen metabolit profilleri tümörün evresi, tipi ve metabolizması hakkında önemli bilgiler sağlayabilmektedirler. İlk MRS çalışmaları, ¹H MRS sinyallerinden yararlanarak beyin tümörlerinin ve normal beyin dokularının birbirlerinden

ayrılabilceğini göstermiştir [18]. MRS, beynin bazı kimyasal metabolitlere bağı olarak haritasını çıkararak, tümör hakkında doğruya yakın bilgiler sunabilmektedir. MRS aynı zamanda çok agresif lezyonların klinik pratiklerinde gereksiz ameliyat, ışın tedavileri gibi süreçlerin ortadan kaldırılması amacıyla da kullanılmaktadır. Son yıllarda, MRG ve MRS teknolojilerinin birlikte kullanımının sınıflandırma problemlerinde başarı oranını artırdığı görülmüştür.

MRS sinyalleri ile oluşturulan sinyallerin spektrumlarının görüntülenmesi ve analizi, özel uzman değerlendirmesine gerek duymaktadır. Klinik ortamın aksine, MRS verilerinin otomatik olarak işlenmesi ve değerlendirilmesi kolay ve hızlı olmaktadır. Bu da, gereksiz harcanan zamanın azaltılması anlamına gelmektedir. Bu noktada verilerin işlenmesi ve değerlendirilmesi için makine öğrenmesi ve örüntü tanıma teknikleri gibi bilgisayar destekli tespit yöntemleri kullanılmaktadır.

MRS sinyalleri kullanarak beyin tümörünün teşhisinde önerilen ilk çalışmalar, genellikle frekans spektrumunda oluşan metabolitlerin pik değerlerinin birbirine oranı yapılarak elde edilen sonuçların değerlendirilmesine dayalı olarak gerçekleştirilmiştir [14, 18, 20, 47, 48, 50-53, 120, 123]. Bunun yanında gelişmelere bağı olarak makine öğrenmesi, yapay zeka yöntemleri ve yeni sınıflandırma yöntemlerinin ortaya çıkması ile daha kapsamlı çalışmalar yürütülmüştür [7, 15, 61].

Bu çalışmada, çok uluslu olarak farklı merkezlerden alınan MRS sinyalleri kullanarak, karşılaştırmalı bir bilgisayar destekli karar destek sistemi önerilmiştir. MRS veri seti AB (Avrupa Birliği) destekli INTERPRET projesi kapsamında geliştirilmiştir [60, 156]. Bu projenin bazı partnerleri, bu verileri kullanarak beyin tümörünün MRS sinyalleri kullanılarak teşhisi konusunda birçok çalışma yayınlamışlardır [7, 15, 61, 67]. Bu veri setinde KYZ ve UYZ MRS verileri bulunmaktadır. KYZ MRS verileri, klinik uygulamalarda hızlı olduğundan uygulamalarda rutin olarak yapılmaktadır [14]. MRS sinyallerini kullanarak beyin tümörünün değerlendirmesini yapmak isteyen birçok hastane günümüzde bu protokolleri uygulamaktadır. KYZ spektrum örüntüleri, UYZ spektrum verilerine göre daha fazla bilgi bulundurmaktadır [7, 61]. Beyin tümörüne ait bir KYZ MRS sinyalinin spektrumunda Cr (3.02, 3.92 ppm), Cho (3.21 ppm), NAA (2.01 ppm), ml

(3.55 ppm), mI/Tau (3.26 ppm), Glx (2.04, 2.46, 3.78 ppm), Lac (1.31 ppm), Ala (1.47 ppm) metabolitleri görülebilmektedir. Aynı zamanda bazı makromoleküller ve lipitleri de bu spektrumda görmek mümkündür [61]. UYZ spektrumunda ise, bu bilgilerinden bazılarında kayıplar yaşanmaktadır. UYZ ve KYZ ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, KYZ kullanmanın daha yararlı olduğu görülmüştür [67]. Bu çalışmada da KYZ MRS verileri üzerinde otomatik örüntü tanıma metodlarının kullanımı için YBS algoritmaları tabanlı yeni bir özellik çıkarım yöntemi önerilmiştir. Yapılan test işlemlerinde beyin tümörün tipinin belirlenmesi, evresinin ortaya çıkarılması, metastaz beyin tümörlerin belirlenmesi, normal beyin dokusu ile beyin tümörlerinin ayrımının yapılması ve sahte tümörlerin tespiti işlemleri yapılmıştır ve literatürde daha önce önerilen çalışmalar genişletilmiştir. Sınıflandırma sürecinde PNN, LDA, SVM, k-NN ve Bayes sınıflandırma metodları kullanarak başarımlar karşılaştırmaları yapılmıştır.

5.2. Yapay Bağışıklık Sistemleri (Artificial Immune Systems)

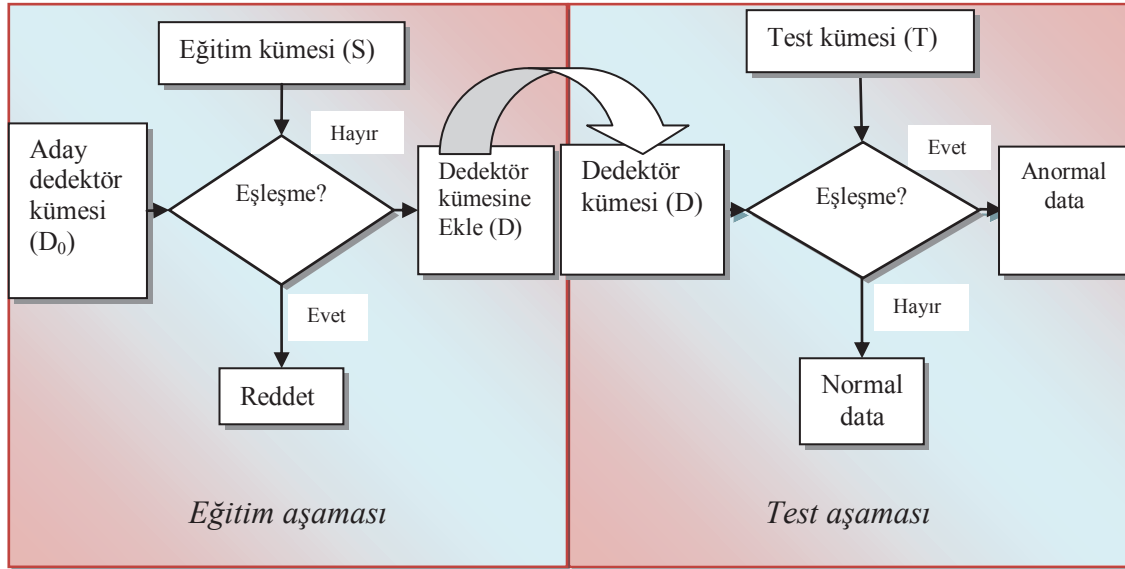
Bağışıklık sistemleri öğrenme, hafıza ve yeni durumların tespit edilmesi gibi özellikleri nedeniyle karmaşık bir yapıya sahiptirler. Bağışıklık sistemleri, vücudumuzu antijen denilen yabancı hücrelere karşı korumakla görevlidir. Bu antijenler vücudumuzda *bağışıklık tepkisi* denilen bir süreç ile tanınarak yok edilirler [157]. Yapay bağışıklık sistemleri (AIS, YBS), canlıların vücudunda bulunan doğal bağışıklık sisteminden esinlenerek geliştirilmiş bir teknik olup matematik, mühendislik ve bilgi teknolojileri alanındaki problemlerin çözümü için önerilmiştir [158].

YBS, öğrenme, hafıza ve yeni durumların tespit edilmesi gibi yetenekleri sayesinde hata tespiti, örüntü tanıma, anomali tespiti, sınıflandırma gibi birçok uygulama alanında kullanılmaktadır [159]. YBS'de geliştirilmiş birçok algoritma vardır. Ancak en sık kullanılan YBS algoritmaları, negatif seçim algoritması (NSA) ve klonal seçim algoritması (KSA)'dır. NSA genellikle anomali tespiti için kullanılırken, KSA ise optimizasyon problemlerinde kullanılmaktadır. Bazı çalışmalarda ise her ikisinin de birlikte kullanıldığı görülmüştür.

Tez çalışmasının bu bölümünde, YBS ile beyin tümörlerine ait MRS sinyallerindeki anormalliklerin tespit edilmesi sağlanmıştır. Önerilen yaklaşım kullanılarak normal MRS örüntüleri ile anormal durumların birbirinden ayrımı gerçekleştirilmiştir. Bu anormallikler, NSA ile dedektör üretim aşamasında, optimum dedektörlerin üretilmesini sağlayan KSA algoritmalarının birlikte kullanılması ile tespit edilmiştir. Daha sonra aktifleşen dedektörler ile MRS sinyalleri için bir özellik çıkarım metodu geliştirilmiştir. NSA'nın eğitim ve test aşamalarında sinyal örüntüleri arasında kullanılan eşik değerleri, KSA algoritması ile optimize edilerek sistemin hem adaptif olması sağlanmış hem de optimum dedektörlerin üretilmesi sağlanmıştır.

5.2.1. Negatif seçim algoritması (NSA)

İnsanın bağışıklık sistemindeki doğal negatif seçim özelliği kullanılarak geliştirilen NSA, temelde anormal ve değişiklik meydana gelen durumların tespit edilmesi için Forrest ve diğerleri [160] tarafından önerilmiştir. Bu algoritma ürettiği dedektörler sayesinde anormal verileri tespit edebilmektedir. Literatürde özellik gösterim şemaları, eşleme kuralı ve dedektör üretim işlemleri gibi değişik yapıda NSA yöntemleri önerilmiş ve karakterize edilmiştir [161]. NSA eğitim aşamasında aday dedektörler rastgele üretilir ve öz küme (self-set) kümesi ile eşleşme durumuna göre test edilir [162]. Eğer bir dedektör self-set kümesindeki bir örnek ile tanınırsa yok edilir. Tanınmayan dedektörler ise dedektör kümesine eklenir. Test aşamasında ise, bir giriş verisi dedektör kümesindeki her örnek ile karşılaştırılır ve test edilir. Bu aşamada veriler eşleşme durumlarına göre normal / anormal olarak kategorilere ayrılır. Şekil 5.1'de negatif seçim algoritmasının eğitim ve test aşamaları ve dedektör üretim aşamaları gösterilmiştir.



Şekil 5.1. Yapay bağışıklık negatif seçim algoritması akış şeması

NSA algoritmasının temel aşamaları aşağıda listelenmiştir:

1. NSA'da ilk adım olarak eğitim kümesi belirlenir (self set: S).
2. İkinci adımda rastgele dedektörlerin üretimi yapılır (aday dedektör seti: D_0).
3. Üretilen bu aday dedektörlerden öz hücreler ile belirlenen eşleme kuralına ve ϵ 'e (eşik değeri) göre (afinite ölçümü) eşleşenler aday dedektör kümesinden çıkarılır. Eşleşmeyenler ise dedektör kümesine atılarak eğitim aşaması gerçekleştirilir (D: Dedektör kümesi).
4. Test aşamasındaki ilk adım test kümesi / öz olmayan hücrelerin oluşturulmasıdır (T': Öz olmayan örüntü kümesi, nonself set).
5. Bu adımda oluşturulan dedektör kümesindeki her bir eleman, test kümesindeki her bir eleman ile ϵ baz alınarak afinite (uzaklık) ölçümüne tabii tutulur. Bu durumda bir eşleşme olduğunda anormal durum olduğu, eşleşme olmadığı durumunda ise normal durum olduğu tespit edilir. Böylece test aşaması da gerçekleşmiş olur.
6. Son aşamada ise test aşamasının sonuçları gösterilir.

Bu iki küme arasındaki afinite ölçümü için Euclidian, Hamilton ve Manhattan afinite ölçümleri bulunmaktadır. Bu çalışmada Hamilton afinite ölçümü kullanılmıştır (Denklem 5.1).

$$A = \sum_{i=1}^l |Ab_i - Ag_i| \quad (5.1)$$

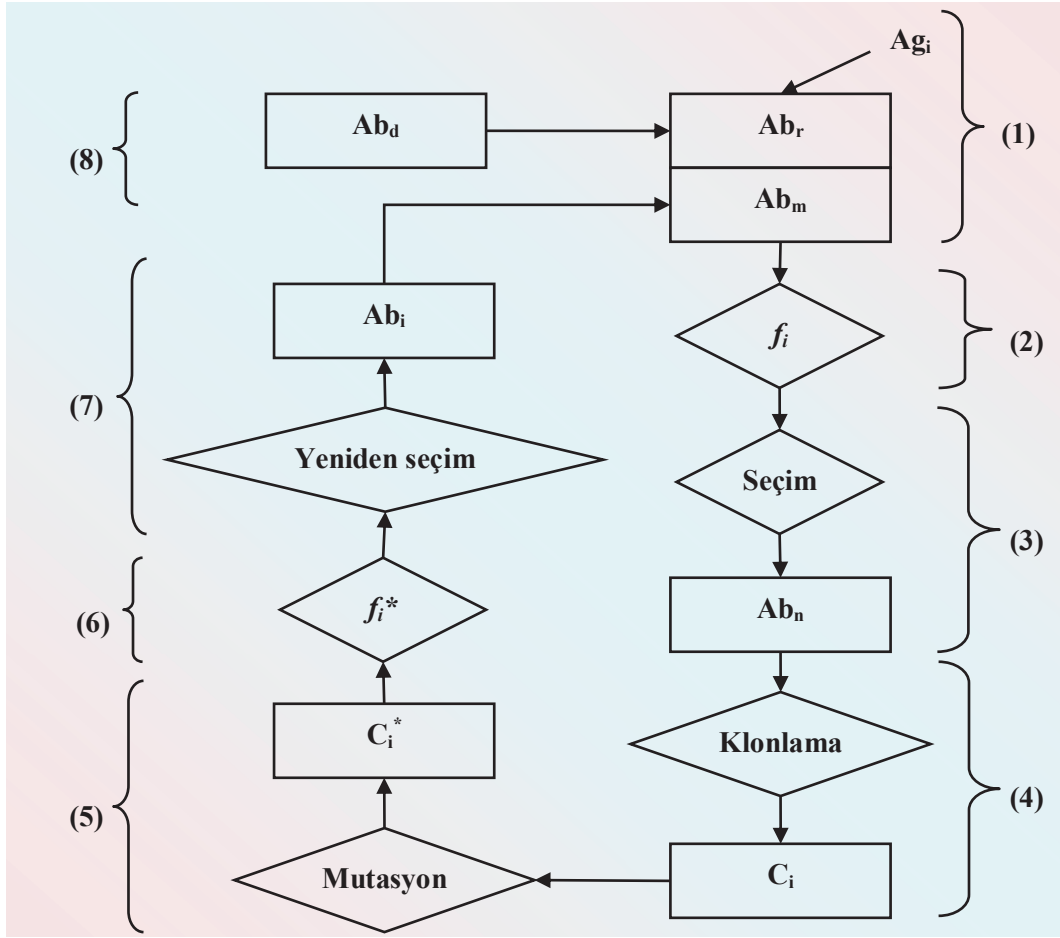
Denklem 5.1'de l örnek sayısını, Ab antikör kümesini, Ag antijen kümesini, A ise aradaki afinite ölçümünü göstermektedir. NSA algoritmasının genel işleyişi ve çalışma prensibini gösteren sahte kodlar Tablo 5.1'de gösterilmiştir.

Tablo 5.1. NSA algoritmasının genel işleyişi ve sahte kodları

Giriş: $Self_{set}$ = normal veri kümesi
Çıkış: D = üretilen dedektör kümesi
begin
while (durdurma kriteri sağlanıncaya kadar devam et)
Aday dedektörleri rastgele üret ve P kümesine ekle
P kümesindeki her bir örüntü ile $Self_{set}$ kümesindeki her bir örüntünün afinite ölçümünü gerçekleştir
Eğer P kümesindeki bir örüntü $Self_{set}$ kümesindeki bir örüntü tarafından belirlenen eşik değerine göre tanımlırsa;
Dedektör yok edilir,
Değilse dedektör D kümesine eklenir
end
end

5.2.2. Klonal seçim algoritması (KSA)

Klonal seçim prensibi, bağışıklık sisteminin bir antijenik uyarıya karşı bağışıklık cevabının temel özelliklerini tanımlamak amacıyla kullanılan bir prensiptir [163]. Bu prensip, sadece antijenleri tanıyan hücrelerin çoğaldığı, yani tanımayanlara göre seçildiği fikrini vurgular. Bu seçilmiş hücreler, afinite olgunlaşma işlemine maruz kalırlar ve bu işlem seçilmiş hücrelerin antijenlere benzerliğini geliştirir [164, 165]. KSA genellikle optimizasyon problemlerinde kullanılmaktadır. Şekil 5.2'de klonal seçim algoritmasının akış şeması ve işlem adımları gösterilmiştir.



Şekil 5.2. YBS klonal seçim algoritması akış diyagramı

Klonal seçim algoritmasının işlem adımları şu şekilde açıklanabilir. Ag antijen kümesini ve A antikor kümesini göstermek üzere;

1. Rastgele bir antijen kümesi (Ag_i) oluşturulur ve tamamı antikor kümesinde (Ab) temsil edilir. Burada $Ab = \text{hafıza hücreleri } (Ab_m) + \text{geriye kalan hücreler } (Ab_r) = Ag$ olduğu görülebilir.
2. Ab kümesindeki N tane Ab 'nin tamamının Ag kümesi ile aradaki afinite ölçümüne göre hesaplanan uygunluk değerlerinin matrisi (f_i) belirlenir.
3. Ab kümesinden n tane en yüksek afiniteye sahip Ab 'nin seçilmesi ve Ab_n kümesinin oluşturulması sağlanır.
4. Seçilen n tane Ab , antijenik uygunluklarına göre bağımsız olarak klonlanırlar (yeniden üretilirler) ve klonlanmış hücrelerin bulunduğu küme (C_i) oluşturulur. En yüksek antijenik uygunluğa sahip olan hücre daha fazla klonlanır.

5. Klonlanmış C_i kümesindeki hücreler, antijenik uygunluklarına göre ters orantılı olarak mutasyon işlemine tabii tutulurlar ve mutasyona uğramış hücrelerin bulunduğu kümeyi (C_i^*) oluştururlar. En yüksek uygunluğa sahip hücre, en küçük mutasyon oranına sahiptir. Böylece en az değişikliğe uğrayan hücre bu hücredir.
6. C_i^* klonlanmış hücrelerin kümesindeki her bir hücrenin Ag antijen kümesindeki hücrelerle ilişkili olarak afinite değerleri (f_i^*) hesaplanır.
7. Olgunlaşmış C_i^* kümesinden en yüksek uygunluğa sahip Ab yeniden seçilir. Eğer bu hücrenin uygunluğu Ab hafıza hücre kümesinde bulunan aynı sıradaki hücreden daha iyiyse yer değiştirilir.
8. Son olarak, Ab_r den d tane en düşük uygunluğa sahip hücre, Ab_d kümesindeki d tane yeni hücre ile değiştirilir ve çeşitlilik sağlanmış olur.

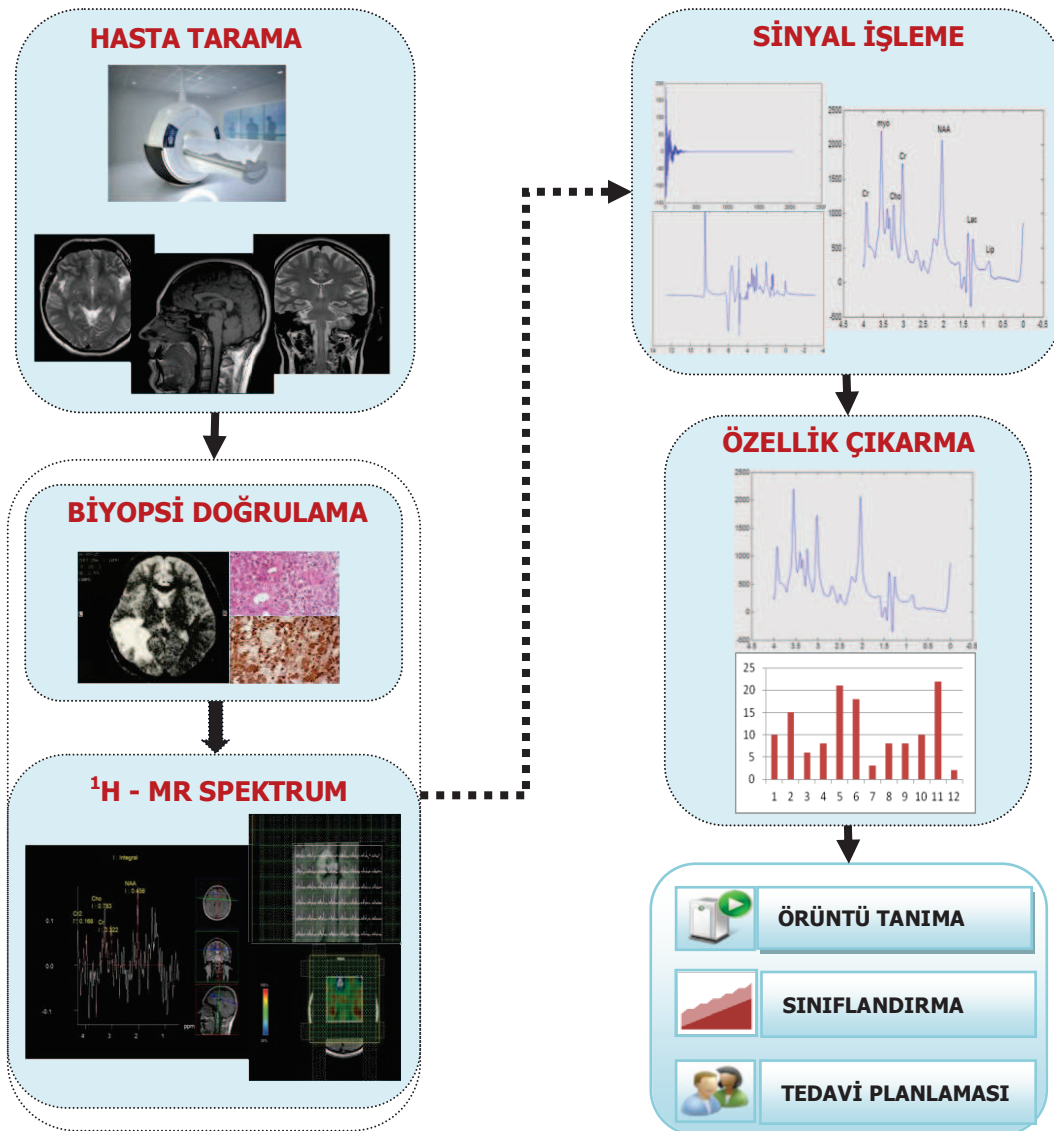
KSA algoritmasının genel işleyişi ve çalışma prensibini gösteren sahte kodlar Tablo 5.2'de gösterilmiştir.

Tablo 5.2. KSA algoritmasının genel işleyişi ve sahte kodları

<p>Giriş: S = Tanınan örüntülerin kümesi, n seçim işlemi için veri setinden kaldırılması gerekli en kötü bireylerin sayısı</p> <p>Çıkış : M = Hafızaya alınan örüntülerin kümesi</p> <p>begin</p> <p>Rastgele bir başlangıç antikör kümesi oluştur, A</p> <p>while (S kümesindeki tüm örüntüler tamamlanuncaya kadar devam et)</p> <p style="padding-left: 2em;">A kümesindeki her bir örüntünün afinite ölçümünü gerçekleştir</p> <p style="padding-left: 2em;">A içerisinde en yüksek afinite ölçümüne sahip antikörleri klonla ve bir alt küme oluştur</p> <p style="padding-left: 2em;">Her bir antikör için klonlanma sayısı afinite ölçümü ile orantılıdır</p> <p style="padding-left: 2em;">A kümesinden klonlanmış antikörleri mutasyona uğrat ve A kümesindeki en yüksek afinite ölçümüne sahip örüntüyü M hafıza kümesine ekle</p> <p style="padding-left: 2em;">A kümesindeki en düşük afiniteye sahip n tane örüntüyü rastgele üretilen yeni antikörlerle değiştir</p> <p>end</p> <p>end</p>

5.3. Materyal ve Yöntemler

Tasarlanan sistemin öbek şeması Şekil 5.3'de görülmektedir. Geleneksel MR görüntülemeye ek olarak, her hasta taraması için biyopsi onaylı MR spektroskopisi verileri de alınır. Sinyal işlendikten sonra, sinyalin özelliği çıkarılarak örüntü tanıma teknikleri ile sınıflandırma işlemi gerçekleştirilir. Geleneksel MR görüntülemeye ek olarak, her hasta taraması için biyopsi onaylı MR spektroskopisi verileri de alınır. Sinyal işlendikten sonra, sinyalin özelliği çıkarılarak, örüntü tanıma teknikleri ile sınıflandırma işlemi gerçekleştirilir.



Şekil 5.3. MRS sinyalleri kullanarak beyin tümörü tespiti için tasarlanan sistemin blok diyagramı

5.3.1. MRS veritabanı ve protokolleri

Bu çalışmada kullanılan MRS sinyal verileri International network for Pattern Recognition of Tumours Using Magnetic Resonance (INTERPRET) [60] veritabanından sağlanmıştır. Bu proje, çok merkezli bir proje olup, veriler CDP (Centre Diagno`stic Pedralbes, Barcelona, Spain), SGHMS (St. George's Hospital Medical School, London, UK), FLENI (Fundaci'on para la Lucha contra las Enfermedades Neurol'ogicas de la Infancia, Buenos Aires, Argentina), IDI (Institut de Diagno`stic per la Imatge, Barcelona, Spain), UMCN (University Medical Center Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands) ve MUL (Uniwersytet Medyczny w Lodzi, Lodzi, Poland) olmak üzere altı farklı merkezden alınmıştır. Hasta taramaları Siemens, General Electric (GE) ve Philips marka tarayıcılar ile gerçekleştirilmiştir. Veritabanına 1994 ile 2001 yılları arasında alınmış MRS sinyallerinden oluşan veriler kaydedilmiştir. Sinyaller, hem su baskılamalı hem de su baskılama olmadan 1.5T KYZ (20-32 ms) PRESS ve STEAM'de elde edilmiştir. Detaylı kazanç parametrelerine ait bilgiler Tablo 5.3'de gösterilmiştir. Veritabanında toplamda 211 tane KYZ MRS spektrum verisi bulunmaktadır. Spektral parametreler TZ = 1600 ms ve 2020 ms arasında, YZ = 20 ms ve 30-32 ms arasında, spektral genişlik (spectral width, SW) 1000 ile 2500 Hz arasında, 512, 1024 ve 2048 veri noktası şeklinde belirlenmiştir. Veritabanındaki MRS verilerinin hepsi WHO'nun merkezi sinir sistemi tümörleri belirleme prensiplerine göre sınıflandırılmıştır.

Tablo 5.3. Veri merkezlerinden alınan KYZ ¹H MRS için detaylı kazanç parametreleri

Merkez	Üretici	Sekans	YZ (ms)	TZ (ms)	SW (Hz)	N (veri sayısı)
CDP	GE	STEAM	20	1600,2000	2500	2048
SGHMS	GE	STEAM, PRESS	30 30	2000,2018,2020 2000,2018,2020	2500 2500	2048 2048
FLENI	GE	PRESS	30	2000	2500	2048
IDI	PHILIPS	PRESS	30,31,32	2000	1000	512
UMCN	SIEMENS	STEAM	20	2000	1000	512
MUL	SIEMENS	STEAM	20	2000	1000	512

Proje alt yapısında GBM, Meningiom, Metastaz, Diffüz Astrositom, Anaplastik Astrositom, Normal beyin dokusu, Schwannoma, Medulloblastom, Oligoastrositom,

Pilositik Astrositom, Ependimom, Lenfoma, Germinom, Haemangioblastom, Fibrosarkom, Abse, Kordom sınıflarına ait MRS sinyalleri bulunmaktadır. Bu çalışmada kullanılan Glioblastoma Multiforme (GBM), Meningiom (MEN), Metastaz (MET), Pilositik Astrositom (PAST), Diffüz Astrositom GII (DAST), Anaplastik Astrositom GIII (AAST), Normal beyin dokusu (NOR) ve Abse (ABC) için elde edilen ^1H MRS verileri hakkında bilgiler Tablo 5.4’de görülmektedir.

Tablo 5.4. Veri merkezlerinden alınan KYZ ^1H MRS için detaylı bilgiler

Veri merkezi	Kazanç çeşidi	GBM	MEN	MET	DAST	PAST	AAST	NOR	ABS	Toplam
CDP	STEAM	30	12	5	4	2	0	4	2	59
SGHMS	STEAM	12	4	5	6	0	4	5	0	36
	PRESS	6	8	11	4	0	3	7	0	39
FLENI	PRESS	2	0	0	1	0	0	0	1	4
IDI	PRESS	31	30	17	5	1	3	5	5	97
UMCN	STEAM	2	1	0	1	0	0	10	0	14
MUL	STEAM	4	2	1	1	0	0	0	0	8
Toplam		87	57	39	22	3	10	31	8	257

Bütün hastalarda VOI, seçimi MRS INTERPRET projesi komitesinde bulunan alanında tecrübeli uzmanlar tarafından gerçekleştirilmiştir ve sonuçlar doğrulanmıştır. Tüm spektrum analiz işlemleri MATLAB programı ortamında geliştirilen yazılım aracılığıyla yürütülmüştür. Ayrıca INTERPRET projesi ve veritabanı ile geniş ve detaylı bilgiler bir çalışma olarak yayınlanmıştır [166].

5.3.2. İstatiksel analiz

Nükleer MRS'de metabolitlerin yoğunluk miktarlarının değerini tam olarak belirlemek zordur. Bu nedenle, ilgili sinyalin yoğunluk değeri toplam spektrumun üzerinde metabolit sinyalinin integralinin bir oranı olarak tanımlanır. Böylece her sinyalin pik değeri toplam spektrum değerine göre normalize edilir. Oluşan bu son değer de istatiksel analiz değerlendirmesinde kullanılır.

Bu çalışmada, beyin tümörleri için MRS sinyalindeki önemli metabolitlerin 3.93 ppm'de oluşan Cr pikine göre oranları SPSS (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc., USA) 10.0 programı ile analiz edilmiş ve değerlendirilmiştir. Metabolit

düzeylerindeki önemli değişiklikler $p < 0.05$ olduğu durumlarda istatistiksel açıdan önemli olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca verilerin sınıflandırılması işleminde güvenilirlik testi için %95 Güven Aralığı (Confidence Interval, CI) analizi de yapılmıştır.

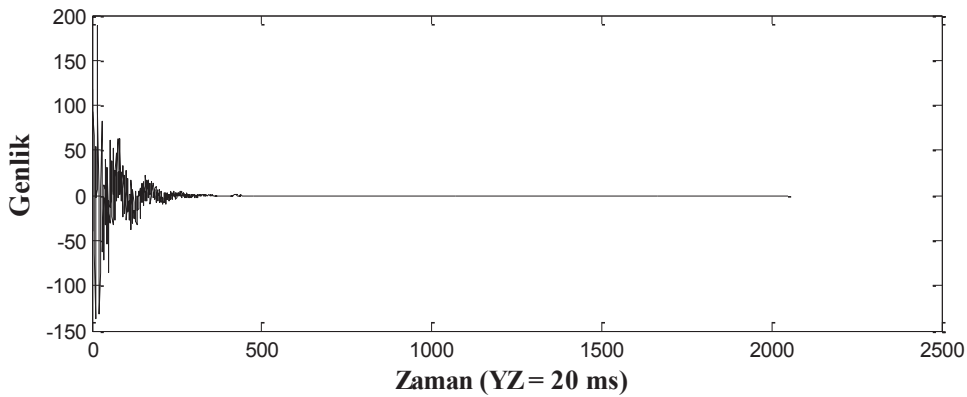
5.3.3. Sinyallerin ön-işlemesi

Tez çalışmasının bu bölümünde, INTERPRET veritabanından alınan farklı beyin tümörlerine ait olan tüm vakalarda, MRS sinyallerinin otomatik olarak ön-işlemesi için sırasıyla şu adımlar uygulanmıştır:

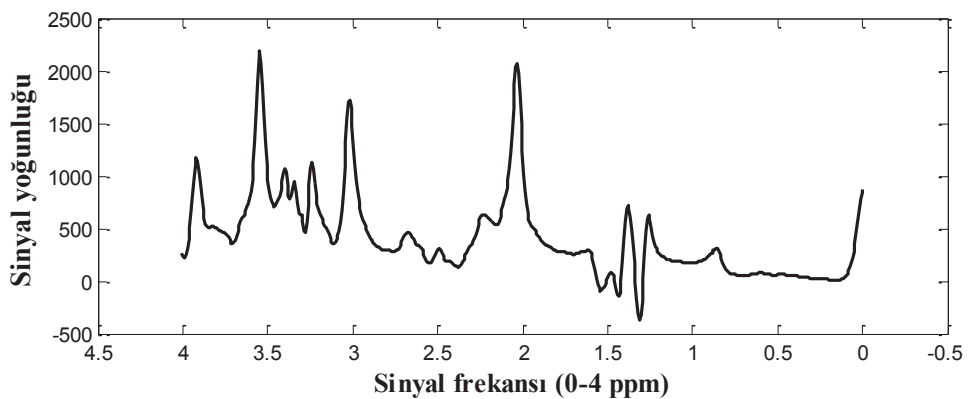
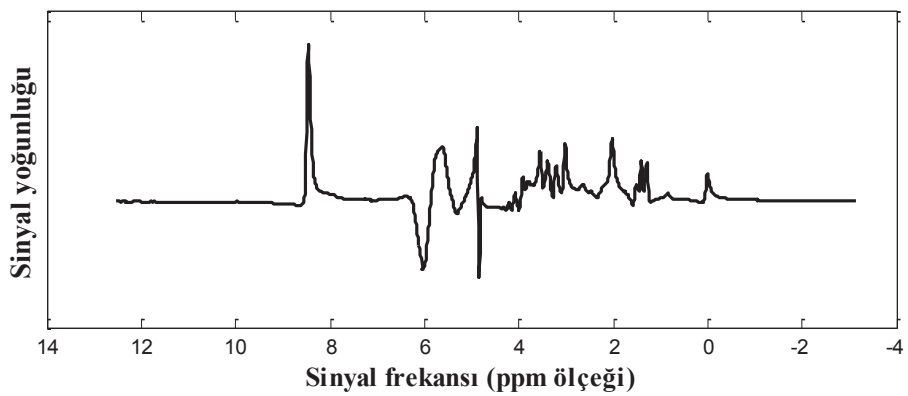
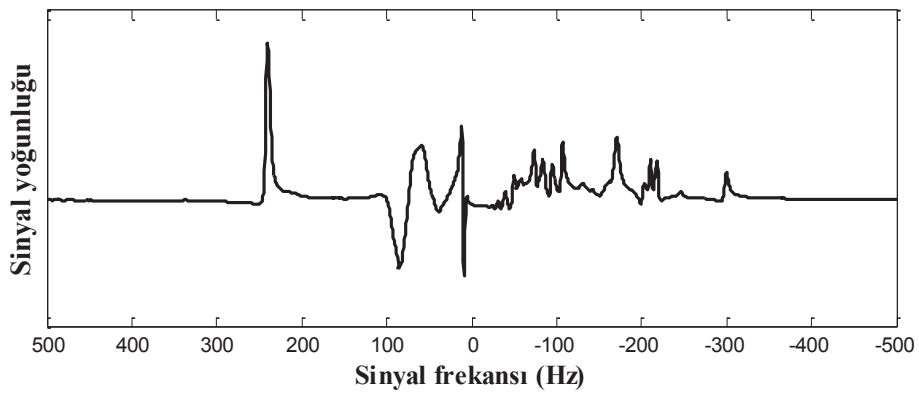
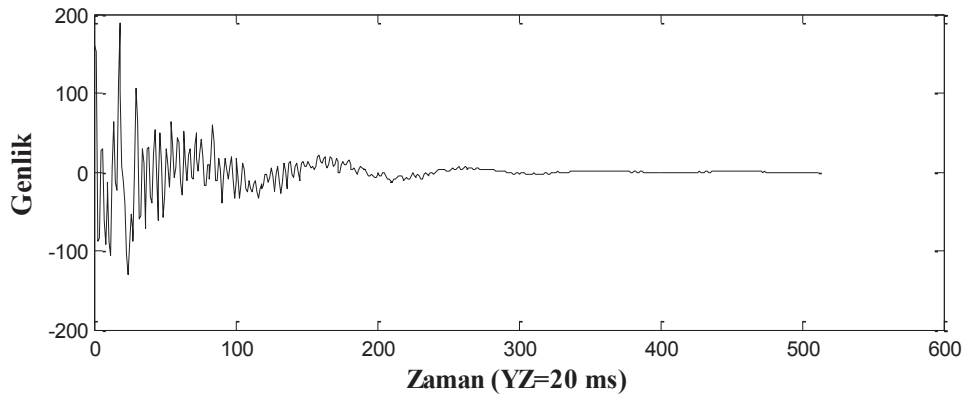
1. Her vakanın su baskılamalı serbest indüksiyon çözülmesi (water-suppressed free induction decay (FID)) için Kloze algoritması [50] kullanılarak Eddy akım doğrulaması uygulanmıştır.
2. Artık su rezonansı, zaman domaininde Hankel–Lanczos Tekil Değer Ayırışımı (Hankel–Lanczos Singular Value Decomposition, HLSVD) seçici filtresi kullanılarak 10 tekil değer ve [4.33, 5.07] ppm değerlerindeki bir su bölgesi yardımıyla yok edilmiştir.
3. 1 Hz düşürmeli Lorentzian fonksiyonu sinyaldeki düzensizlikleri ortadan kaldırmak için uygulanmıştır.
4. Sinyalin Hızlı Fourier Dönüşümü (Fast Fourier Transform, FFT) kullanılarak frekans düzlemine dönüşümünden önce, kullanılan kazanç protokollerinin maksimumu frekans çözünürlüğü için düşük çözünürlükteki spektrum değerlerinin frekans çözünürlüğünü artırmak için bir interpolasyon gereklidir. Bu işlem sıfır-doldurma (zero-filling) ile birlikte gerçekleştirilmiştir.
5. Daha sonra, [11, 9] μ [-2,-1] ppm ortalama değerlerinde oluşması tahmin edilen temel çizgi (baseline) ofset değeri spektrumdan çıkarılmıştır.
6. Spektrum veri vektörünün normalizasyonu, [-2.7, 4.33] μ [5.07, 7.1] ppm bölgelerindeki veri noktalarında gerçekleştirilmiştir.

7. Sinyal-gürültü oranı (Signal-to-Noise Ratio, SNR) ve tümör örüntüsüne bağlı olarak, spektrum kontrolü için ppm ekseninde tCr'ye 3.03 ve tCho'e 3.21 ppm veya ml'ye 1.29 ppm de bir ek frekans ayarlaması uygulanmıştır.
8. Son olarak, her spektrumda 190 noktadan oluşan bir vektör elde etmek için ilgi bölgesi (VOI) [0.5, 4.1] ppm değerlerinde kısıtlanmıştır.

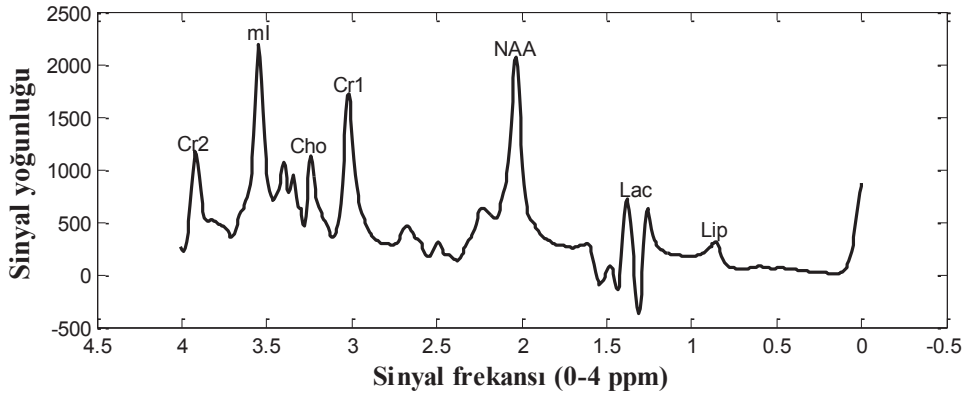
Şekil 5.5'de beyin dokusuna ait MRS sinyalinin ön-işleme adımları gösterilmiştir. Şekil 5.5 (a)'da YZ=20 ms ile alınan sinyalin zaman-genlik grafiği görülmektedir. Bu sinyal ham veridir ve 2048 adet örnek bulunmaktadır. Şekil 5.5 (b)'de ise, bu sinyal yeniden örneklenecek şekilde yeniden genlik-zaman grafiği çizilmiştir. Bu sinyalin Hz ölçeğinde frekans-genlik düzlemindeki grafiği Şekil 5.5 (c)'de görülmektedir. Bu sinyalin hızlı değişimler göstermesinden dolayı yorumlamak zor olduğundan, ppm frekans ölçeğinde yeniden örneklenecek şekilde Şekil 5.5 (d)'deki grafik elde edilmiştir. Sinyaldeki ilgili metabolitlerin 0-4 ppm arasında spektrum değerleri ortaya çıktığı için, sinyal Şekil 5.5 (e)'de 0-4 ppm ölçeğinde yeniden çizilmiştir. 0-4 ppm aralığında oluşan bu sinyal için ortaya çıkan spektrumda, metabolitlerin ortaya çıktığı ppm değeri ve sinyal yoğunlukları ise Şekil 5.5 (f)'de gösterilmiştir.



(a) Sinyalin genlik-zaman düzleminde gösterilmesi



Şekil 5.4. Normal beyne ait ^1H MRS sinyalinin zaman ve frekans düzlemlerinde gösterilmesi



(f) Metabolitlerin ppm frekans aralığında gösterilmesi

Şekil 5.5. Normal beyne ait ^1H MRS sinyalinin zaman ve frekans düzlemlerinde gösterilmesi (Devamı)

5.3.4. MRS sinyalleri için yapay bağışıklık sistemleri tabanlı yeni bir özellik çıkarım yöntemi

MR görüntüleri kullanılarak beyin tümörünün teşhisinde, bazı durumların net olarak ortaya çıkarılmasında zorluklar olabilmektedir. Örnek olarak, MR görüntüleri ile tümörün evresini kesin olarak belirlemek zordur veya tümör yapısına benzeyen sahte tümörlerin beyin tümörlerinden ayrımı tam olarak yapılamayabilir. Bu nedenle, beyin tümörlerinin teşhisinde son yıllarda MRS sinyallerinin kullanımı artarak yaygınlaşmıştır. MRS spektrum sinyallerinin ppm frekans değerlerinde, metabolitlerin oluşturmuş olduğu pikler değerlendirilerek beyin tümörünün teşhisi ile ilgili işlemler başarılı bir şekilde yapılabilmektedir.

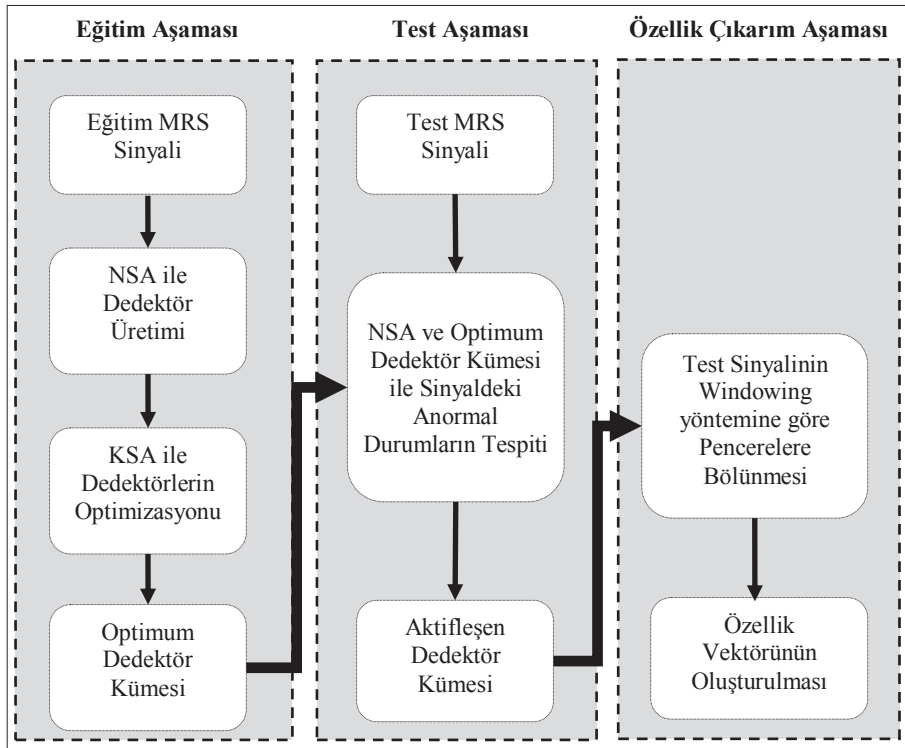
^1H MRS sağlam (robust) ve güvenilir sınıflandırma teknikleri ile birleştirildiğinde, hastalığın veya hastalığın aşamasının tespiti ve sınıflandırmasında, güçlü bir invaziv olmayan araç olarak kullanılabilir. Sınıflandırma stratejilerinin önemli bir adımı da giriş uzayının seçilmesidir. MRS veriler, göz önüne alındığında, örüntü tanıma teknikleri ile birlikte kullanılan giriş verileri, hem full spectra (spektrum) hem de spektrumdan çıkarılan özelliklerin kümesi olarak oluşturulabilir. İlgilenilen bir metabolik veri, sınıflandırma problemlerinde biyokimyasal ilişkiye dayalı çıkarılan özellikler olarak düşünülebilir. Özellik çıkarımı ve özellik seçimi veri içerisindeki en önemli bilgilerin elde edilmesini, gereksiz verilerin indirgenmesini ve spektrumdaki gürültü ve kalıntıların atılmasını sağlar. Özellik seçme ve çıkarma hesaplamaları kolaylaştırma, karmaşıklığın azaltılması ve veri setinin boyutunu azalttığı için daha avantajlıdır.

MRS sinyallerinde örüntü tanıma işlemi, sinyalin tüm spektrum değerlerine veya özellik çıkarma metotları ile bazı spektrum değerlerinin seçilmesi temeline dayanır. Ancak, spektrum bilgisinin tamamının kullanılması yerine, önemli frekans bölgelerinin özelliklerinin seçilmesi daha başarılı sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır. Literatürde, MRS sinyallerinden tümörlerin tespitini gerçekleştirmek için çeşitli özellik çıkarım yöntemleri kullanılmıştır. Bu metotlara örnek olarak İlgili Pik Noktalarının Seçimi (Peak Integration) [167-169], İlgili Pik Bölgelerinin Seçimi (Peak Region Selection) [59, 169], PCA [169-171], Bağımsız Bileşen analizi (Independent Component Analysis, ICA) [169, 172, 173] ve DWT [174] verilebilir. Bazı çalışmalarda ise, özellik olarak sinyalin tüm veri bölgeleri (full spectra) 190 veya 138 ppm noktası (0-4.17 ppm arası) kullanılmıştır [169, 175]. Bunun yanında bazı çalışmalarda [15, 66] ise Relief-F, Kruskal-Wallis, Fisher Criteria gibi özellik seçim metotları kullanılarak MRS sinyallerinin metabolit özellikleri çıkarılmıştır. Aynı zamanda MRS sinyallerinden özellik çıkarımı için AQSES, QUEST gibi model tabanlı metotlar da bulunmaktadır [66].

Bu çalışmada, MRS sinyallerinden beyin tümörünün evresinin belirlenmesi, sahte tümörlerin bulunması, iyi / kötü huylu tümörlerin ayrımının yapılması ve beyne metastaz yapmış tümörlerin birincil beyin tümörlerinden ayrımının yapılması için YBS tabanlı yeni bir özellik çıkarım yöntemi geliştirilmiştir. Yöntemde YBS'nin iki önemli algoritması olan NSA ve KSA'dan faydalanılmıştır. Önerilen yöntem, NSA algoritması ile MRS sinyallerindeki hataların bulunması ve aktifleşen dedektörlere göre de bir özellik çıkarımı yapılması esasına dayanmaktadır. Ayrıca YBS'nin optimizasyon problemlerinde kullanılan KSA algoritması kullanarak da NSA'da en uygun dedektörlerin ve eşik değerlerinin belirlenmesi sağlanmıştır. NSA ile sinyal üzerindeki anormallikler tespit edildikten sonra sinyal her birisi 10 noktadan oluşan eşit pencerelere bölünmektedir. Her bir pencerede üretilen dedektör sayısı özellik vektörünü oluşturmaktadır.

Önerilen yöntem, YBS'nin NSA ve KSA algoritmalarının birlikte kullanımına dayanmakta ve üç aşamada gerçekleştirilmektedir. Birinci aşama olan eğitim aşamasında, bir eğitim sinyali belirlenerek, bu kümeğe göre NSA algoritması ile dedektör kümesi oluşturulur. Dedektör kümesi daha sonra KSA ile optimize edilerek

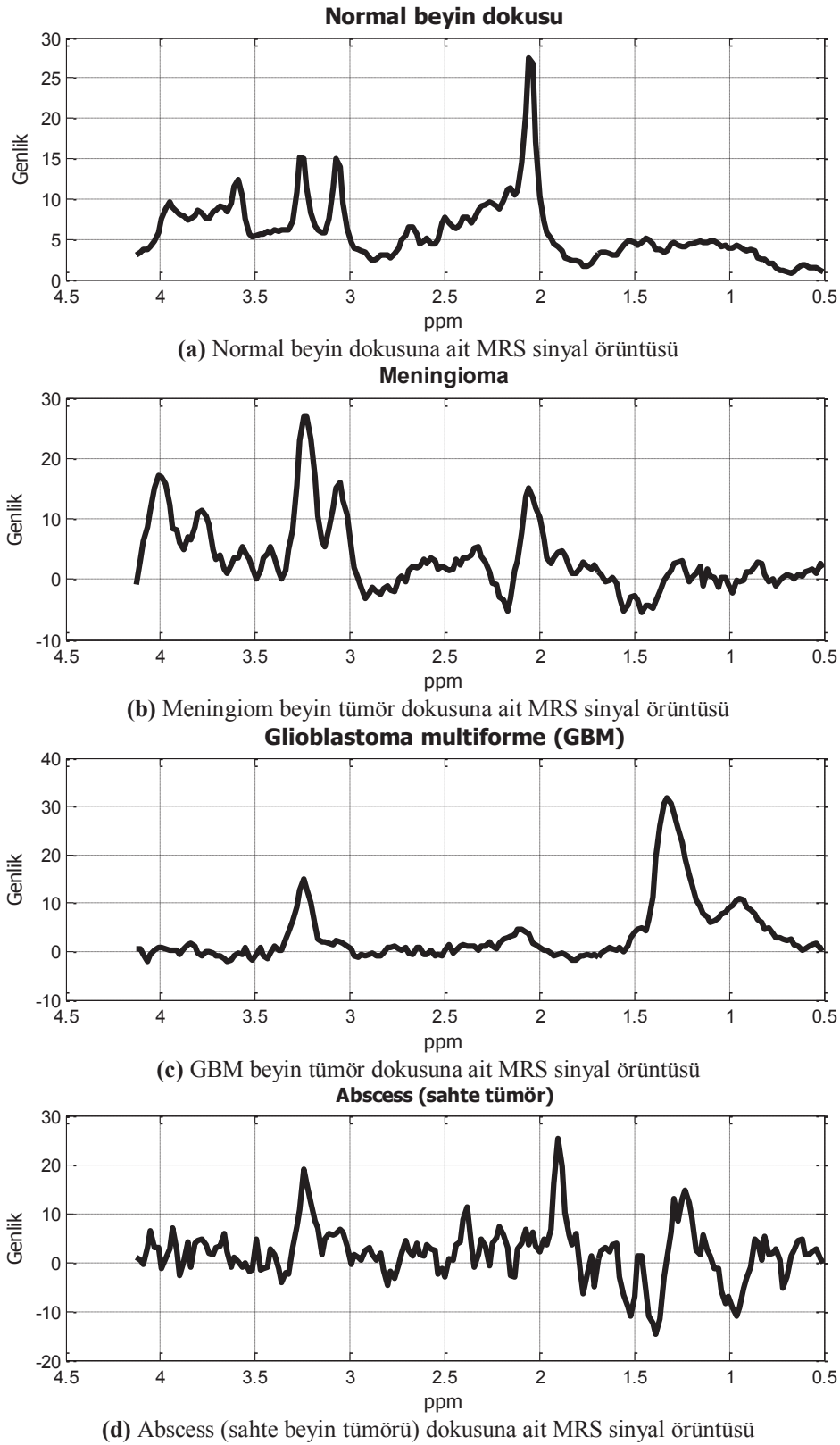
en uygun dedektör kümesinin seçilmesi sağlanır. İkinci aşamada ise, bir test sinyali belirlenerek optimum dedektör kümesi ile yine NSA algoritmasına göre aktifleşen dedektörler belirlenir. Son aşama olan özellik çıkarım aşamasında ise, aktifleşen dedektörler windowing (pencereleme) yöntemine göre pencerelere bölünmüş olan test sinyaline uygulanarak özellik vektörü oluşturulur. Bu vektör, daha sonra sinyallerin sınıflandırılması için kullanılacaktır. Şekil 5.6'de önerilen yöntemin akış şeması gösterilmektedir.



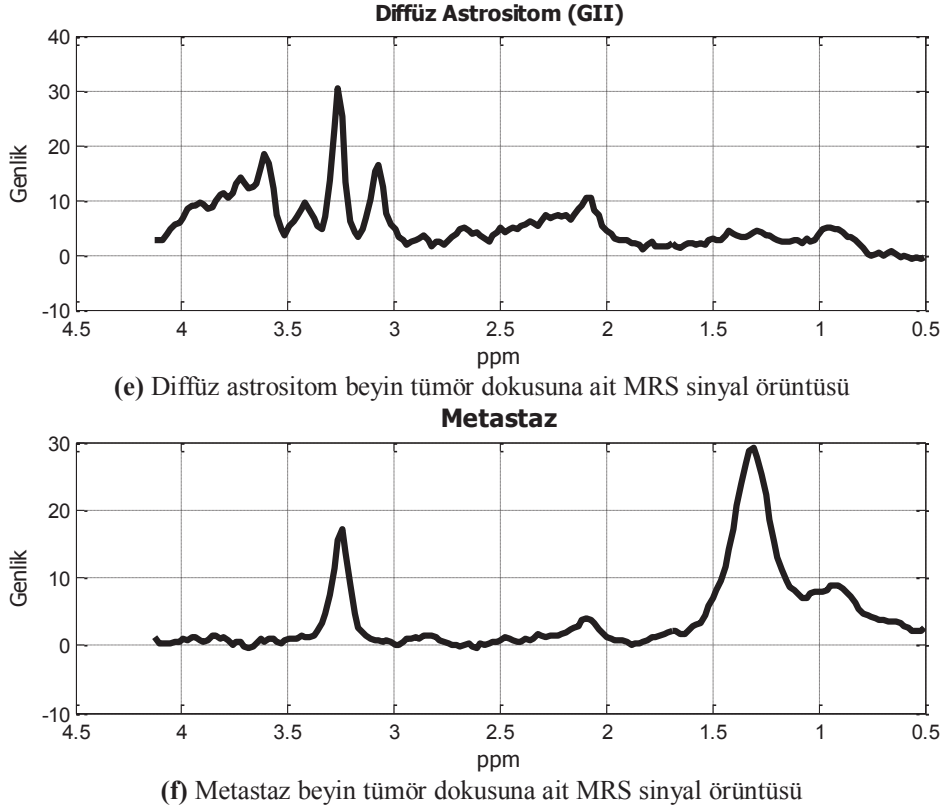
Şekil 5.6. YBS ile özellik çıkarım metodunun akış diyagramı

5.3.4.1. Eğitim sinyalinin belirlenmesi

MRS sinyallerindeki anormal durumların belirlenebilmesi için öncelikle eğitim işleminin yapılması gerekmektedir. Eğitim aşamasının ilk adımı ise, NSA'nın eğitim sinyallerinin belirlenmesidir. MRS eğitim sinyalleri tercihe göre, normal beyin dokusu, meningiom, GBM, astrositom gibi vakalara ait verilerden seçilmiştir. Şekil 5.8'da sinyal ön-işleme aşamasından geçirilmiş ve eğitim sinyali olarak kullanılacak bazı MRS sinyalleri görülmektedir. MRS eğitim sinyali belirlendikten sonra NSA algoritmasının kurallarına göre, bu sinyalin eğitim işlemi gerçekleştirilerek dedektör kümesi oluşturulur.



Şekil 5.7. Örnek eğitim MRS sinyalleri (a) normal beyin dokusu (b) meningiom (c) GBM (d) sahte tümör (e) diffüz astrozitom (Evre II) (f) metastaz beyin tümörlerine ait MRS sinyal örüntüleri

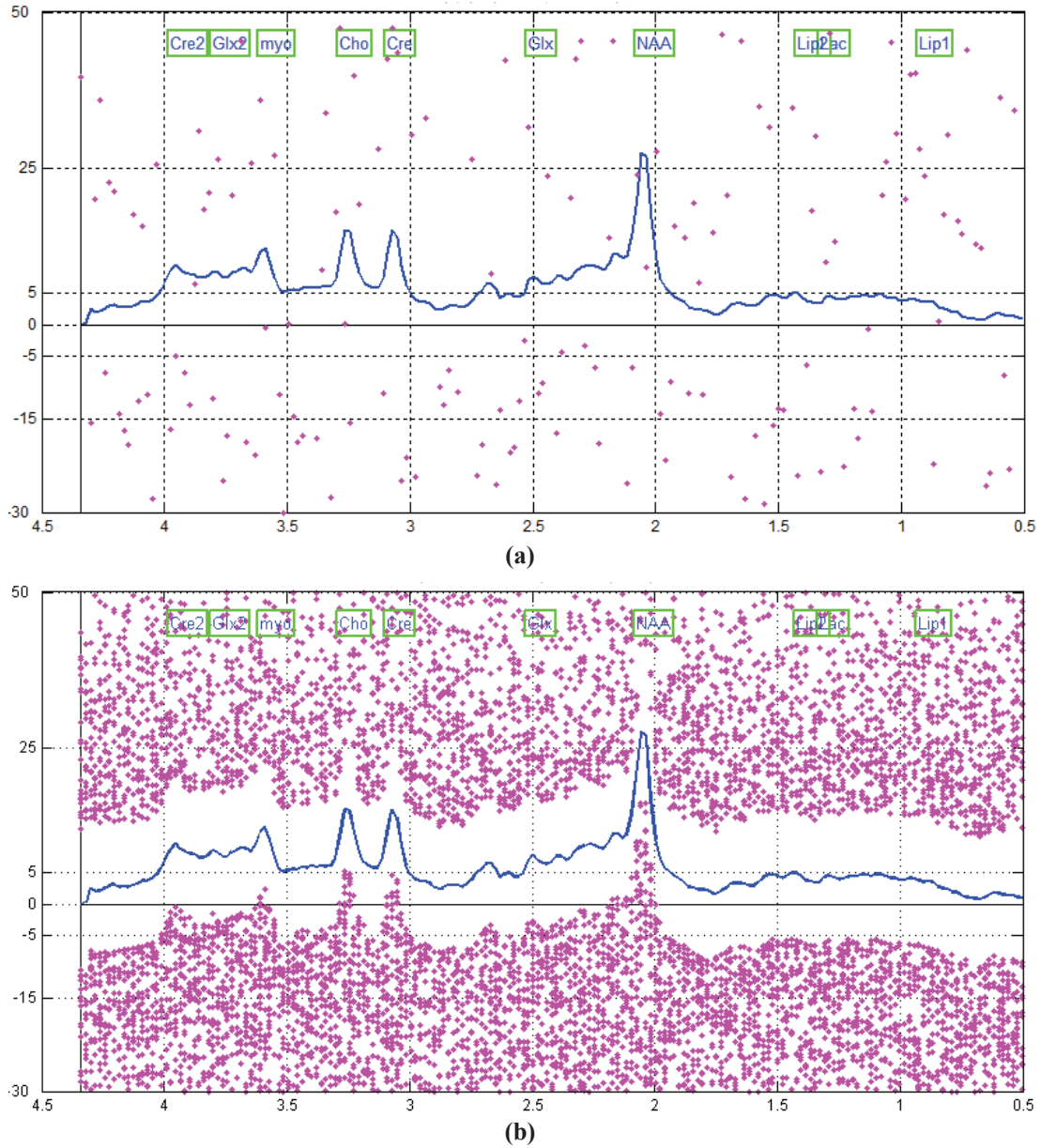


Şekil 5.8. Örnek eğitim MRS sinyalleri (a) normal beyin dokusu (b) meningiom (c) GBM (d) sahte tümör (e) diffüz astrozitom (Evre II) (f) metastaz beyin tümörlerine ait MRS sinyal örüntüleri (Devamı)

5.3.4.2. NSA ile dedektör üretimi

Eğitim aşamasının ikinci adımında, NSA algoritması kullanılarak bir dedektör kümesi oluşturulmuştur. Bunun için, öncelikle, giriş sinyaline göre, bir aday dedektör kümesi oluşturulmuş ve daha sonra ise, NSA algoritmasının öz / öz olmayan (self / nonself) ayırım ilkesi kullanılmıştır. Bu ilkeye göre, eğitim kümesi ile aday dedektör kümesindeki her bir örnek arasında, Hamming (Denklem 5.1) afinite ölçümü ile mesafe ölçümü yapılmıştır. Belirlenen bir eşik değerine göre, eğitim kümesi ile eşleşen aday dedektörler yok edilerek, yerlerine yenileri üretilmiştir. Eğitim kümesi ile eşleşmeyenler ise, dedektör kümesine eklenmiştir. Sistemde ne kadar dedektör üretilecekse, bu işlemler, o dedektör sayısına ulaşılan kadar devam etmektedir. Bu çalışmada, üretilen dedektör sayısı 50 ve iterasyon sayısı 500 olarak belirlenmiştir. Bu değerlere göre oluşturulan normal bir beyin dokusuna ait aday dedektörler ve dedektör kümesi Şekil 5.9'de gösterilmektedir. Şekil 5.9 (a)'da eğitim sinyali için kullanılan normal beyin dokusuna ait MRS sinyali için üretilen aday dedektörler ve

Şekil 5.9 (b)'de ise aynı eğitim sinyali için NSA tarafından üretilen dedektör kümesi gösterilmiştir.



Şekil 5.9. MRS sinyalleri için NSA ile aday dedektör üretimi ve dedektör kümesinin oluşturulması, (a) normal beyin dokusuna ait MRS sinyali için NSA ile üretilen aday dedektörler, (b) normal beyin dokusuna ait MRS sinyali için NSA ile üretilen dedektör kümesi

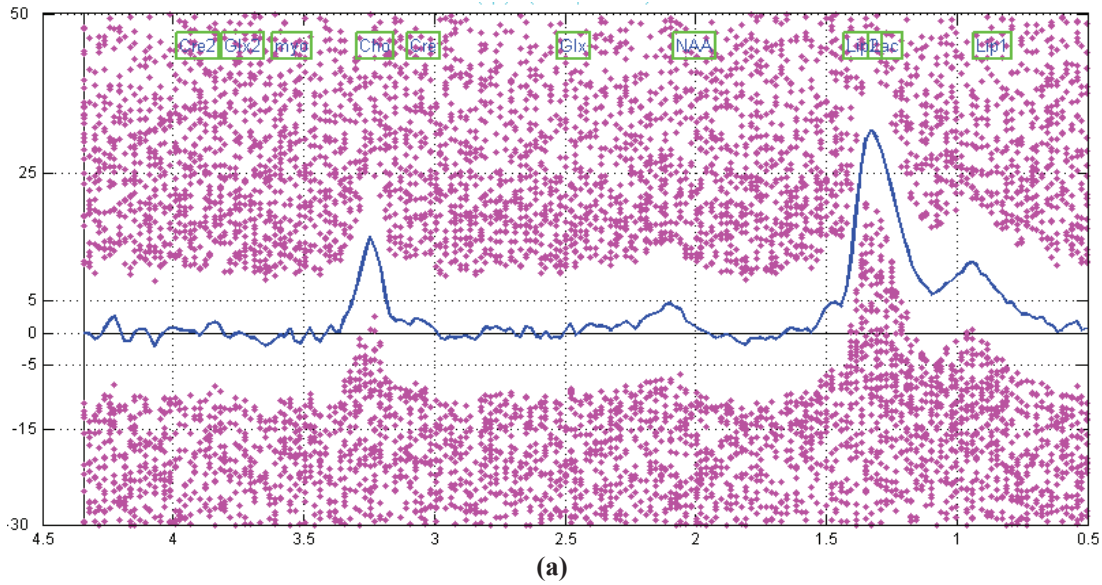
5.3.4.3. KSA ile optimum dedektör kümesinin belirlenmesi

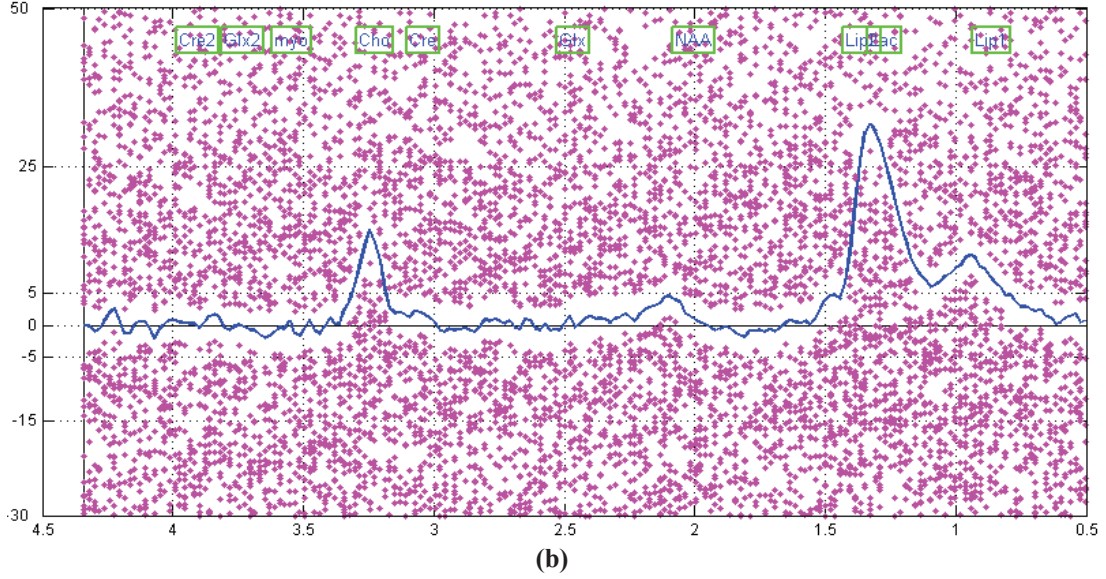
Klasik NSA algoritması ile üretilen dedektör kümesinin, sinyal ile tam olarak örtüşmediği görülmektedir. Yani, daha zayıf bir dedektör kümesi oluşmaktadır. Bu kısıtlayıcı durum, MRS sinyalinin sınıflandırılması aşamasında ve özellik çıkarım

aşamasında sonuçların hatalı çıkmasına yol açacaktır. Bu nedenle, üretilen dedektör kümesinin YBS'nin KSA algoritması ile optimize edilmesi ve en uygun dedektör kümesinin oluşması sağlanmıştır. Uygunluğu (fitness, f) hesaplamak için Denklem 5.2'de görülen eşitlik kullanılmıştır. Buna göre, KSA için uygunluk değeri olan f , bir dedektörün S eğitim kümesinin ortalaması ile T test kümelerinin ortalamaları arasındaki farka eşit ya da büyük olmasına göre hesaplanmaktadır.

$$f = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n S(i) - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n T(i) \quad (5.2)$$

f değeri KSA için uygunluk (fitness) değerini, S eğitim kümesini, T test kümesini ve n ise eğitim ve test kümelerindeki örnek sayısını göstermektedir. Şekil 5.10'de normal bir beyin dokusu için NSA ile üretilen dedektör kümesi (Şekil 5.10 (a)) ile KSA ile optimize edilmiş dedektör kümesi (Şekil 5.10 (b)) görülmektedir. Buna göre, KSA ile optimize edilen dedektörlerin MRS sinyali ile çok daha fazla örtüştüğü (eşleştiği) görülmektedir.

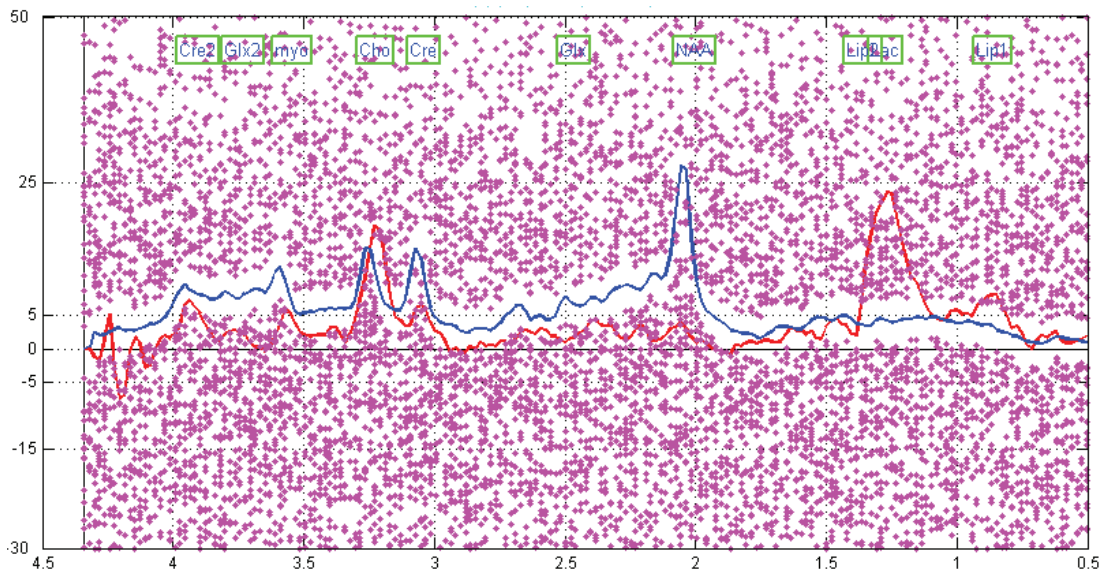




Şekil 5.10. KSA ile dedektör kümesinin optimize edilmesi ve optimum dedektör kümesinin oluşturulması, (a) Eğitim MRS sinyali için klasik NSA ile üretilen dedektör kümesi, (b) Eğitim MRS sinyali için KSA ile optimize edilmiş, NSA ile üretilen dedektör kümesi

5.3.4.4. Test sinyalinin belirlenmesi

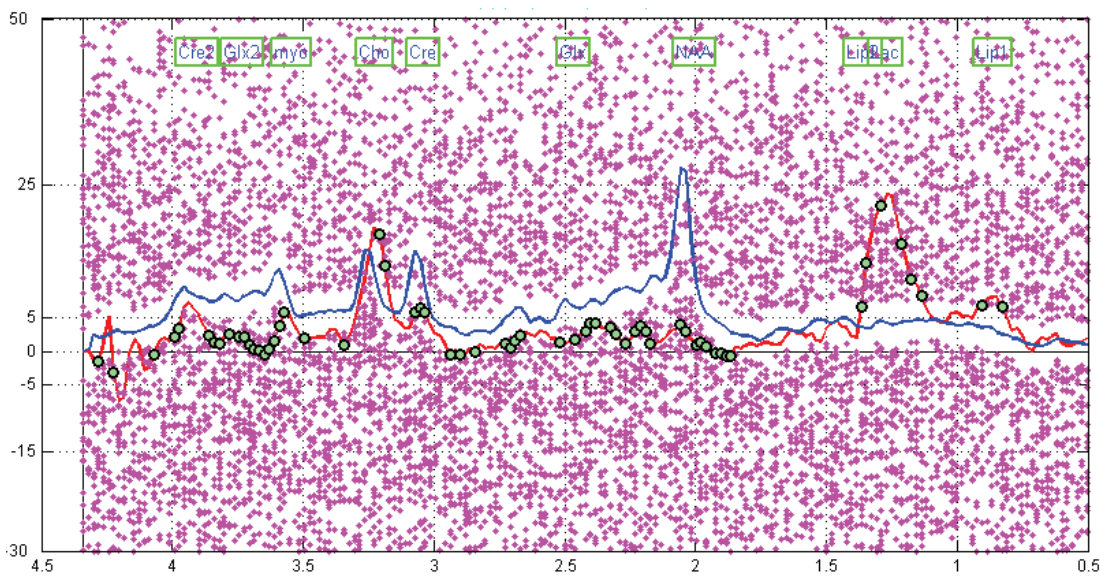
Test aşamasında ilk adım, test MRS sinyalinin belirlenmesidir. Tercihe göre, bir eğitim sinyali belirlendikten sonra, sinyalde oluşmuş hataları, anormallikleri, yükselen ya da düşen pikleri ortaya çıkarmak için bir de test sinyali seçilir. Şekil 5.11'da sisteme örnek olarak yüklenmiş normal beyin dokusuna ait bir eğitim sinyali ve GBM beyin tümörüne sahip hastaya ait bir test sinyali görülmektedir.



Şekil 5.11. Önerilen sistem için MRS test sinyalinin belirlenmesi (kırmızı renkli sinyal)

5.3.4.5. Sinyaldeki anormal durumların ve aktifleşen dedektörlerin belirlenmesi

Test sinyalinin belirlenmesinden sonraki adım, eğitim sinyalinin kullanarak, test sinyalindeki anormal durumların ortaya çıkarılmasıdır. Bunun için, NSA algoritmasının öz olmayan (non-self) örüntüleri belirleme prensibi kullanılır. NSA algoritması yardımıyla, KSA ile belirlenmiş optimum dedektör kümesi ve test kümeleri arasında, Hamming afinite ölçümüne ve belirlenen bir eşik değerine göre bir eşleşme yapılır. Bu eşleşme sonucunda, dedektör kümesi ile eşleşen test kümesindeki her bir örnek anormal olarak belirlenir. Test kümesindeki eşleşmeyi sağlayan dedektörler *aktifleşen dedektörler* olarak adlandırılırlar. Sinyalin değerlendirilmesi esnasında ne kadar dedektör aktifleşirse sinyalde o kadar hata olduğu düşünülür. Dolayısıyla, aktifleşen dedektörlerin oranı, sinyaldeki hatayı ölçmek için kullanılan temel ölçüttür. Şekil 5.12'da bir test sinyali üzerinde anormallikler görülmektedir. Bu anormallikler aktifleşen dedektörlere göre belirlenmiştir. Mavi ile gösterilen sinyal eğitim sinyali olup, normal bir beyin dokusuna ait MRS sinyalinin ve kırmızı renk ile gösterilen sinyal ise test sinyali olup, GBM beyin tümörüne sahip bir hastaya ait MRS sinyalinin göstermektedir. Test sinyali üzerinde yeşil olarak gösterilen yuvarlak noktalar ise, eğitim sinyaline göre test sinyalindeki anormal bölgeleri göstermektedir.

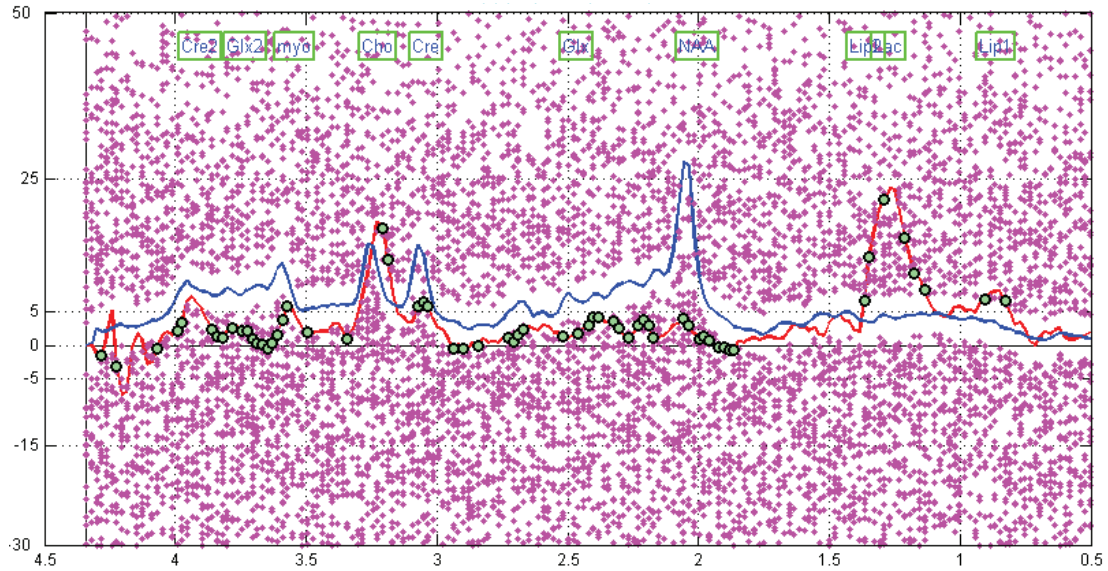


Şekil 5.12. Aktifleşen dedektörlere göre MRS test sinyalindeki hataların belirlenmesi

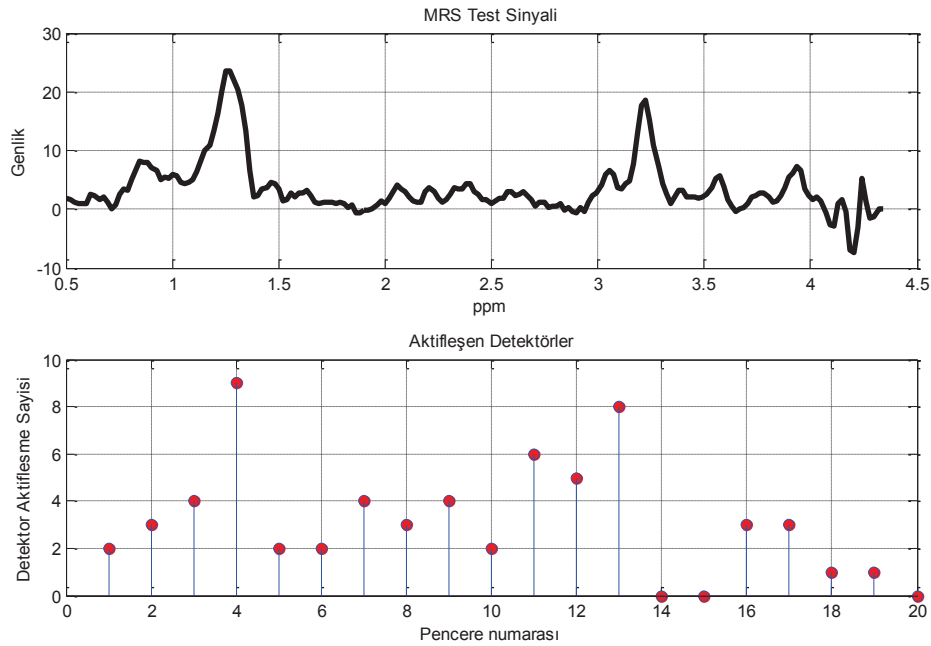
Test sinyali ve dedektör kümesi arasında yapılan afinite mesafe ölçümü sırasında kullanılan eşik değeri, yine KSA algoritmasına göre belirlenmektedir. Bu eşik değeri, test kümesi ile dedektör kümesi arasındaki afinite ölçümünün, test sinyalinin ortalama değerinden daha büyük yapacak ve test sinyaline en yakın olacak şekilde belirlenmektedir. Böylece bu eşik değeri adaptif olarak belirlenmiştir.

5.3.4.6. Test sinyalinin pencerelelere bölünmesi ve her bir penceredeki aktifleşen dedektörlerin tespiti

Bu aşamada özellik çıkarımının ilk adımı gerçekleştirilmektedir. Test sinyalindeki anormal durumlar belirlendikten sonra, sinyal pencerelelere bölünerek, her bir penceredeki aktifleşen dedektörler hesaplanır. 190 noktadan oluşan MRS sinyallerinin, tüm noktalara göre sınıflandırılması başarılı sonuçlar ortaya çıkarmayabilir. Bunun yerine MRS sinyalinin ppm frekans spektrumunda her bir metaboliti kapsayacak şekilde, özelliklerinin çıkarılması için sinyal 10 noktadan oluşan eşit pencerelelere bölünür. Böylece, her bir metabolitteki değişimin ölçümü gerçekleştirilmiş olacaktır. Daha sonra ise, pencereleler arasında kayma yapılarak, her bir pencerelelerdeki aktifleşen dedektörlerin toplamı belirlenerek özellik çıkarımı gerçekleştirilmiş olacaktır. Şekil 5.13'de bir test sinyalinin her bir penceresindeki aktifleşen dedektör sayıları görülmektedir. Şekil 5.13 (a)'da MRS test sinyalindeki hatalar, Şekil 5.13 (b)'de ise test sinyalinin her bir penceresindeki aktifleşen dedektörler ve sayıları verilmiştir.



(a)



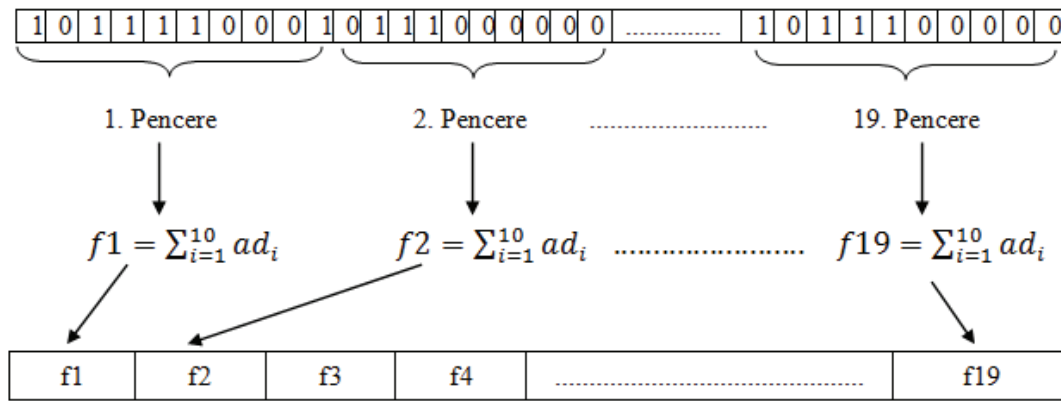
(b)

Şekil 5.13. Test MRS sinyalinin pencerelere bölünmesi ve her bir penceredeki aktifleşen dedektör sayıları, (a) MRS test sinyalindeki hataların belirlenmesi, (b) her bir penceredeki aktifleşen dedektör sayıları

5.3.4.7. Sinyalin özelliklerinin çıkarılması

Test sinyalindeki anormal durumların ve aktifleşen dedektörlerin belirlenmesinden sonraki aşama, özellik çıkarım aşamasıdır. Bu aşamada, 190 noktadan oluşan MRS sinyallerinin tüm değerlerini kullanmak yerine, aktifleşen dedektör sayılarına göre bir özellik çıkarımı yapılarak daha az sayıda giriş verisi kullanılmıştır. MRS sinyali,

windowing (pencereleme) adını verdiğimiz yönteme göre bazı aşamalardan geçirilmekte ve özellikler oluşturulmaktadır. Windowing yönteminde, Şekil 5.14'de görüldüğü gibi, ilk olarak test sinyalinin 190 adet noktasıyla eşleştirilmek üzere 190 bitlik bir binary (ikili) dizi oluşturulmaktadır. Böylece, test sinyalinin her bir noktasında dedektör aktifleşip, aktifleşmesine göre bu dizinin her bir elemanına sırasıyla 1 veya 0 değerleri atanmaktadır. Daha sonra, bu binary dizi, 10 adet noktadan oluşan toplam 19 eşit pencereye bölünmektedir. Bu işlemden sonra ise, her bir penceredeki toplam aktifleşen dedektör sayısı hesaplanarak elde edilen değerler 19 adet desimal değer içeren bir özellik dizisine $x = [f_1, f_2, \dots, f_{19}]$ atanmakta ve böylece her bir metabolitteki değişimin ölçümü gerçekleştirilmektedir.



Şekil 5.14. MRS sinyallerinden özellik çıkarımı

5.3.5. Örüntü tanıma ve sınıflandırma

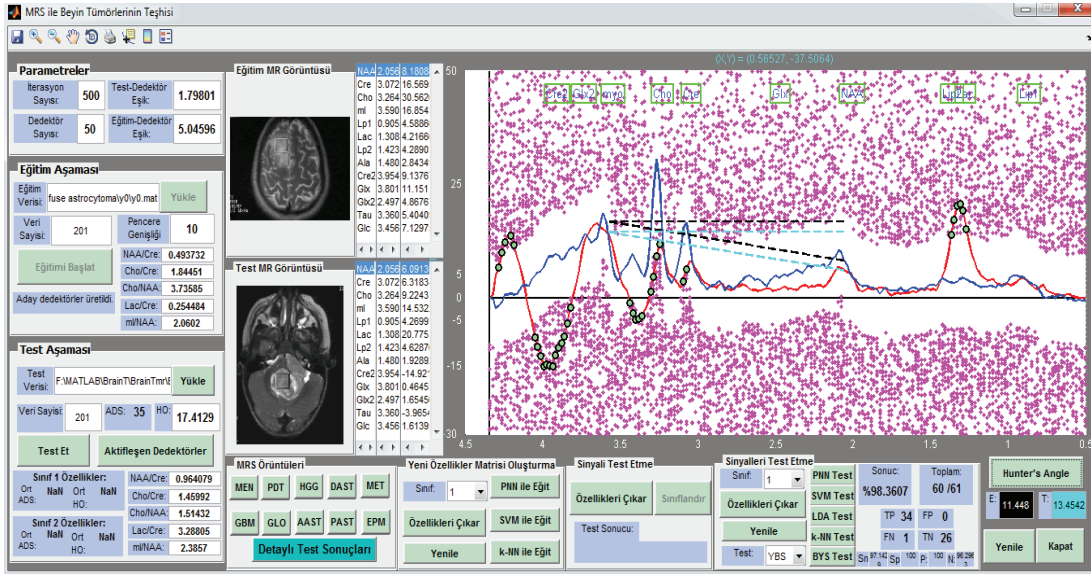
MRS sinyallerinin örüntü tanıma aşaması, iyi huylu ve kötü huylu tümörlerin ayrımı, tümörün evrelemesi, sahte tümörlerin belirlenmesi ve tümör hakkındaki karar verme aşamasında önemli bir adımı oluşturmaktadır. Sınıflandırma işlemlerinde SVM, PNN, k-NN, LDA ve Bayes sınıflandırma metotları kullanılmıştır. Bölüm 4'de SVM, Bayes ve PNN sınıflandırma metotlarından ve çalışma yapılarından detaylı olarak bahsedilmiştir. Tez çalışmasının bu bölümünde, MRS sinyallerinin sınıflandırma sürecinde, Bölüm 4'de kullanılan sınıflandırma metotlarına ek olarak LDA ve k-NN sınıflandırma metotlarından da yararlanılmıştır.

k-NN karar kuralı, parametrik olmayan danışmanlı bir örüntü sınıflandırma metodudur [176]. Bu yöntemde, sınıflandırılacak verilerin öğrenme kümesindeki normal veri kümelerine benzerlikleri hesaplanarak; en yakın olduğu düşünülen k tane verinin ortalamasının alınmasıyla elde edilen eşik değere göre sınıflandırma yapılır [177]. Sınıflandırma yapılmadan önce, her bir sınıfın özelliklerinin önceden net bir şekilde belirtilmiş olması gerekir.

LDA temel olarak, veriyi orijinal giriş uzayından tek boyutlu değişken haline dönüştüren ve bu değişkenleri kullanarak aralarındaki ayrımın yapılmasını sağlayan bir metottur. Yani, verileri yüksek boyutlardan daha düşük boyutlara indirgemede ve ayırmada kullanılır [178, 179]. Bu özelliğinden dolayı, verilerin sınıflandırılmasında tercih edilmektedir. Bu metot ikili sınıflandırma problemlerinde daha başarılı sonuçlar göstermektedir.

5.3.6. Deneysel sonuçlar

Gerçekleştirilen tez çalışmasının bu bölümünde, MRS sinyallerinin sınıflandırılması için kullanılacak YBA tabanlı özellik çıkarım metodunun başarımını ölçmek için 5 farklı test işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu testler, normal beyin dokusu ile tümörlü beyin dokularının ayrımı, iyi ve kötü huylu tümörlerin ayrımı, beyin tümörünün evresinin belirlenmesi, sahte tümörlerin teşhisi ve birincil beyin tümörleri ile metastaz beyin tümörlerinin ayrımının yapılmasıdır. Yapılan işlemleri gerçekleştirmek için Matlab ortamında tasarlanan yazılımın arayüzü Şekil 5.15'de gösterilmiştir.



Şekil 5.15. MRS sinyalleri kullanarak beyin tümörünün tespiti için tasarlanan yazılımın arayüzü

Sistemin test işlemlerinde öncelikle, MRS frekans spektrumundaki 190 noktanın tamamı kullanılarak sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra ise, tez çalışmasında önerilen YBS tabanlı özellik çıkarım metodu yardımıyla özellik çıkarımı yapılarak, sınıflandırma işlemleri gerçekleştirilmiştir. Ayrıca özellik çıkarım aşamasından sonra PNN, SVM, Bayes, LDA ve k-NN yöntemleri ile farklı sınıflandırma tekniklerinin de sonuçlar üzerinde karşılaştırmalı değerlendirilmesi yapılmıştır.

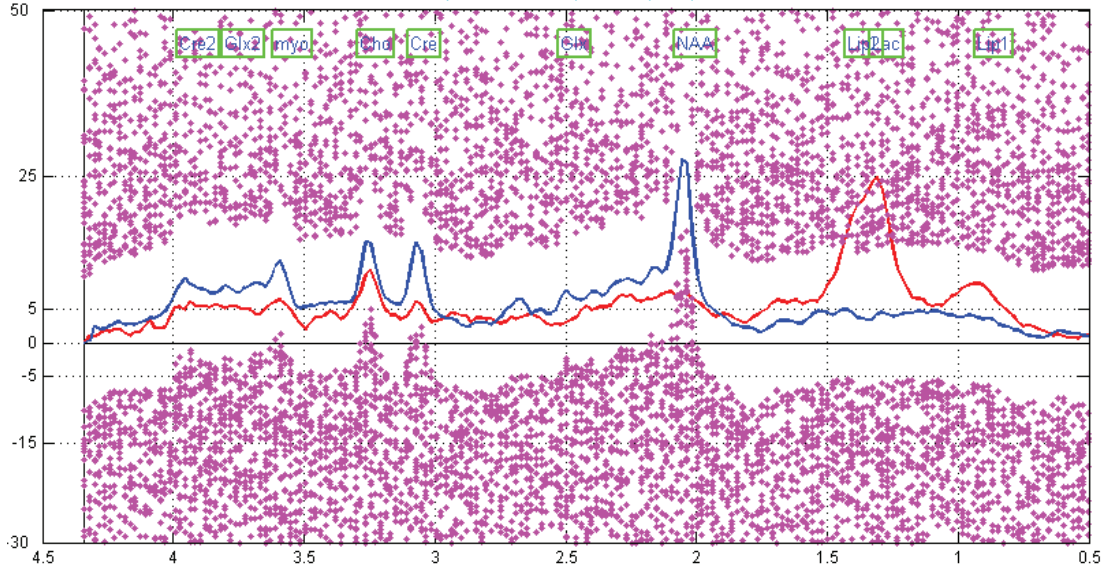
Çalışmasının bu bölümünde, önerilen yaklaşımın tespit performansını değerlendirmek için birçok test ve deneysel çalışma yapılmıştır. Bu amaçla ACC, SEN, SPE, PDV ve NDV performans ölçütleri hesaplanmıştır. Bu ölçütlerin hesaplanmasında TP (Doğru Pozitif), TN (Doğru Negatif), FP (Yanlış Pozitif) ve FN (Yanlış Negatif) değerlerine göre kullanılan eşitlikler aşağıdaki listede sunulmuştur:

- Doğruluk (ACC) : $\frac{TP+TN}{TP+TN+FN+FP}$
- Duyarlılık (SEN) : $\frac{TP}{TP+FN}$
- Özgüllük (SPE) : $\frac{TN}{FP+TN}$
- Pozitif Karar Değeri (PDV) : $\frac{TP}{TP+FP}$
- Negatif Karar Değeri (NDV) : $\frac{TN}{TN+FN}$

Önerilen sistemdeki tüm işlemler MATLAB yazılımı ortamında gerçekleştirilen uygulamalar ile sağlanmıştır. Tüm deneysel çalışmalar 3.4 GHz i7 işlemci ve 8 GB belleğe sahip, Windows 7 işletim sistemi ile çalışan bir kişisel bilgisayar üzerinde yapılmıştır. INTERPRET veritabanından alınan ham MRS sinyallerinin ppm frekans spektrum verilerine dönüştürülmesi için ise DSS yazılımı [180] kullanılmıştır. Diğer tüm işlemler için yürütülen yazılımlar bu çalışma için özel olarak geliştirilmiştir.

5.3.6.1. Normal beyin dokusu ve tümörlü beyin dokusunun ayrımı

Normal beyin dokusu ile beyin tümörlerinin MRS spektrum verileri ile ayrımının yapılması için bazı test işlemleri gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla, normal hastadan alınan bir beyin dokusuna ait MRS sinyali ve GBM beyin tümörüne sahip bir hastaya ait MRS sinyallerinin ayrımının yapılması sağlanmıştır. Öncelikle, normal bir beyin dokusuna ait MRS sinyali alınarak NSA algoritması ile eğitim kümesi olarak belirlenmiştir. Daha sonraki sinyaller ise, optimum dedektör kümesi eşleştirilmek üzere test sinyali olarak kullanılmıştır. Sinyaldeki anormal durumlar tespit edildikten sonra, bu tez çalışmasında önerilen özellik çıkarım yöntemi ile sinyalin sınıflandırılması için özelliklerinin çıkarımı gerçekleştirilmiştir. Şekil 5.16'de gerçekleştirilen sistemde normal bir beyin dokusuna ait eğitim sinyali ve GBM bir beyin tümörüne sahip hastaya ait test MRS sinyallerinin, optimum dedektör kümesi ile çizdirilmiş biçimleri görülmektedir. Şekilde mavi renk ile gösterilen sinyal normal beyin dokusuna ait eğitim sinyalini, kırmızı renk ile gösterilen sinyal GBM tümörüne ait test sinyalini ve küçük renkli noktalar ise optimum dedektör kümesinin örüntülerini göstermektedir.



Şekil 5.16. Normal beyin dokusu ile GBM beyin tümörlerinin ayrımı için oluşturulan eğitim / test MRS sinyalleri ve dedektör kümesi

Şekil 5.16'de görüldüğü gibi, GBM beyin tümörüne sahip bir hastaya ait MRS sinyalinde, normal beyin dokusuna ait MRS sinyaline göre bazı değişiklikler seyredilmektedir. Bu değişikliklerden en önemlileri, GBM sinyalinde 1.3 ppm - 1.4 ppm frekans aralıklarında Lac + Lip piklerinde aşırı bir yükselme; yaklaşık 2.02 ppm frekans değerinde NAA pikinde ise aşırı bir düşüş görülmektedir. Aynı zamanda NAA/Cr oranında düşme ve Cho/NAA oranında ise yükselme görülmektedir. Test işleminde normal beyin dokusuna ve GBM beyin tümörüne ait MRS sinyallerinin bazı parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 5.5'de sunulmuştur.

Tablo 5.5. Normal beyin dokusu ve GBM tümörlerinin ayrımı için ortalama parametre değişimleri

Parametre	Normal beyin dokusu	GBM
NAA/Cr	1.83±0.42	0.64±1.12
Cho/Cr	1.01±0.34	2.87±3.16
Cho/NAA	0.56±0.22	4.49±1.11
Lac/Cr	0.29±0.66	6.60±3.40
Aktifleşen dedektör sayısı	3.81±1.15	38.86±7.23
Hata oranı	1.90±0.82	19.33±5.17

Normal beyin dokusu ve GBM beyin tümörlerinin ayrımı için iki farklı test işlemi yürütülmüştür. İlk test işleminde herhangi bir özellik çıkarımı yapılmadan, MRS

sinyal spektrumundaki 190 verinin tamamı kullanılarak sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Sınıflandırma işleminde PNN, k-NN, Bayes, LDA ve SVM yöntemlerinin her birisinin başarımlarını değerlendirmesi yapılmıştır. Her bir sınıflandırma metodunda, normal beyin ve GBM için elde edilen eşleştirme matrisi sonuçları Tablo 5.6'da gösterilmiştir. Sınıflandırma işleminde normal beyin için 25 örnek, GBM için ise 31 örnek alınarak, toplamda 56 örnek MRS sinyal örüntüsü üzerinde test işlemi gerçekleştirilmiştir.

Tablo 5.6. Normal beyin dokusu ve GBM beyin tümörlerinin ayrımı için MRS sinyalinin tüm noktalarına göre yapılan sınıflandırma sonuçları

Özellik sayısı	Yöntem	Eşleştirme matrisi			
		TP	FP	FN	TN
190	Bayes	25	13	0	18
190	k-NN	25	12	0	19
190	PNN	25	11	0	20
190	SVM	25	9	0	22
190	LDA	25	7	0	24

Tablo 5.6 incelendiğinde, bu test işleminde en başarılı sınıflandırma sonuçlarının LDA yöntemi ile elde edildiği görülmektedir. Toplamda 56 vakanın 49 tanesi başarılı olarak sınıflandırılmıştır. SVM yöntemi ile ise, 56 vakanın 47 tanesi başarılı olarak ayrılmıştır. Yanlış sınıflandırılan örneklerde, GBM olan MRS sinyallerinin, normal MRS sinyali olarak sınıflandırıldığı görülmektedir. Genel olarak bakıldığında bir MRS sinyalindeki tüm noktalara göre yapılan sınıflandırma sonuçlarının çok yüksek olmadığı görülmektedir. Tüm noktalar (190 nokta) için yapılan sınıflandırma işleminde Tablo 5.6'daki sonuçlara göre elde edilen performans ölçümü verileri ise Tablo 5.7'de gösterilmiştir. ACC, SEN, SPE, PDV ve NDV performans kriterleri sonuçları bu tabloda gösterilmektedir.

Tablo 5.7. Normal beyin dokusu ve GBM beyin tümörlerinin ayrımı için MRS sinyalinin tüm noktalarına göre yapılan sınıflandırma sonuçlarının performans karşılaştırmaları

Özellik Sayısı	Performans kriteri	Sınıflandırma yöntemlerinin performans sonuçları				
		Bayes	k-NN	PNN	SVM	LDA
190	ACC	76.79	78.57	80.36	83.93	87.50
190	SEN	100	100	100	100	100
190	SPE	58.06	61.29	64.52	70.92	77.42
190	PDV	65.79	67.57	69.44	73.53	78.13
190	NDV	100	100	100	100	100

İkinci test işleminde ise, bu çalışmada önerilen özellik çıkarım yöntemi ile MRS sinyalinden özellik çıkarımı yapılarak sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir. NSA algoritması tabanlı yöntem ile, 190 noktanın hepsini kullanmak yerine, MRS sinyalinden 19 tane özellik çıkarılarak özellik vektörü oluşturulmuştur. Sınıflandırma işleminde yine daha önceki test işleminde olduğu gibi PNN, k-NN, Bayes, LDA ve SVM yöntemlerinin her birisinin başarımlarını değerlendirmesi yapılmıştır. Bu test işlemi için her bir sınıflandırma metodunda, normal beyin ve GBM için elde edilen eşleştirme matrisi sonuçları Tablo 5.8'de gösterilmektedir.

Tablo 5.8. Normal beyin dokusu ve GBM beyin tümörlerinin ayrımı için MRS sinyalinin önerilen özellik çıkarım metoduna göre yapılan sınıflandırma sonuçları

Özellik sayısı	Yöntem	Eşleştirme matrisi			
		TP	FP	FN	TP
19	Bayes	9	2	16	29
19	k-NN	25	2	0	29
19	PNN	25	0	0	31
19	SVM	25	0	0	31
19	LDA	25	5	0	26

İkinci test için oluşan Tablo 5.8 incelendiğinde, bu çalışmada önerilen yöntem ile özellik çıkarılıp LDA, PNN, k-NN, Bayes ve SVM sınıflandırma metodları ile sınıflandırıldığında SVM ve PNN metodları ile yüksek doğruluk oranında, 56 vakanın tamamı doğru olarak tahmin edildiği görülmüştür. Birinci test işleminde 56 vakanın 49 tanesini doğru olarak sınıflandıran LDA yöntemi, ikinci test işleminde 56 vakanın 51 tanesini doğru olarak sınıflandırmıştır ve başarımları yükselmiştir. Benzer

şekilde k-NN ile yapılan sınıflandırma sonucu, bu test işlemi için bir önceki test işleminde göre önemli derecede yükselerek 56 vakanın 54 tanesini doğru olarak sınıflandırmıştır. Ancak Bayes yöntemi ile birinci teste göre başarı oranının düştüğü gözlemlenmiştir.

Tablo 5.8'deki sınıflandırma sonuçlarına göre elde edilen performans ölçümü verileri ise Tablo 5.9'de gösterilmiştir. ACC, SEN, SPE, PDV ve NDV performans kriterleri sonuçları tablodan detaylı olarak görülebilir.

Tablo 5.9. Normal beyin dokusu ve GBM beyin tümörlerinin ayrımı için MRS sinyalinin önerilen yöntemle göre yapılan sınıflandırma sonuçlarının performans karşılaştırmaları

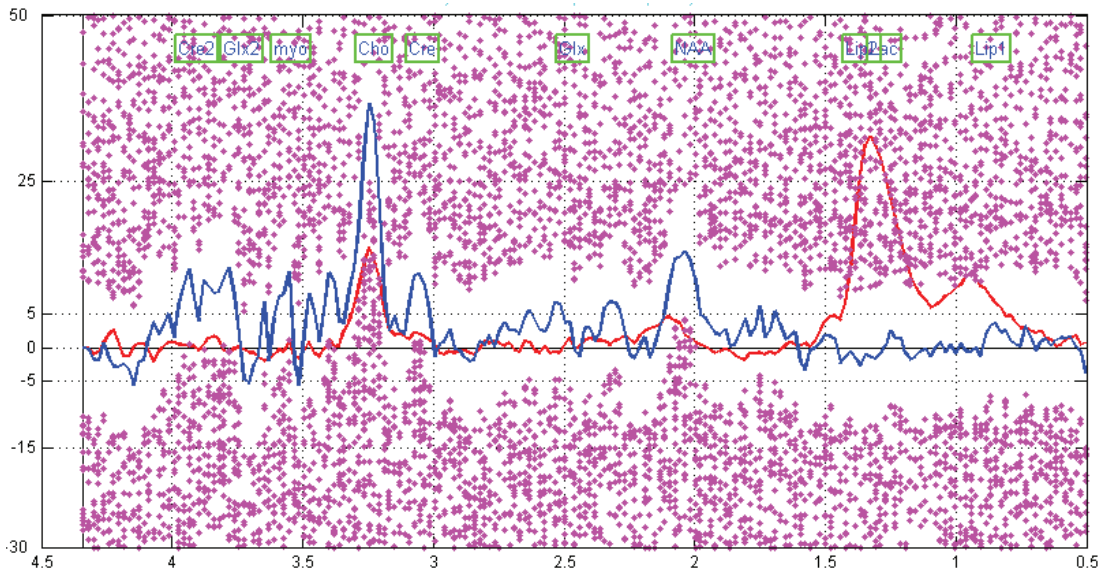
Özellik Sayısı	Performans kriteri	Sınıflandırma yöntemlerinin performans sonuçları				
		Bayes	k-NN	PNN	SVM	LDA
19	ACC	67.86	96.43	100	100	91.07
19	SEN	36.00	100	100	100	100
19	SPE	93.55	93.55	100	100	83.87
19	PDV	81.82	92.59	100	100	83.33
19	NDV	64.44	100	100	100	100

Normal beyin dokusu ve GBM beyin tümörlerinin birbirinden ayrımı için yapılan bu iki test sonuçları incelendiğinde, bu çalışmada önerilen yöntem ile özellik çıkarılıp, sınıflandırma işlemi yapıldığında çok başarılı sonuçların elde edildiği görülmüştür. Ek olarak, SVM ve PNN sınıflandırma metodu kullanıldığında, tüm vakaların başarılı bir şekilde birbirinden ayrıldığı gözlemlenmiştir.

5.3.6.2. İyi / kötü huylu beyin tümörlerinin ayrımı

İyi huylu beyin tümörü ile kötü huylu beyin tümörünün MRS spektrum verileri ile ayrımının yapılması için, normal beyin dokusu ve GBM beyin tümörlerinin ayrımında olduğu gibi iki farklı test işlemi gerçekleştirilmiştir. Test işlemlerinde öncelikle iyi huylu bir beyin tümörüne ait MRS sinyali alınarak, NSA algoritması için eğitim kümesi oluşturulmuştur. Daha sonraki sinyaller ise optimum dedektör

kümesi ile eşleşmek üzere test sinyali olarak kullanılmıştır. Sinyaldeki anormal durumlar tespit edildikten sonra, bu çalışmada önerilen özellik çıkarım yöntemi ile sinyalin sınıflandırılması için özelliklerinin çıkarımı gerçekleştirilmiştir. Şekil 5.17'de gerçekleştirilen sistemde iyi huylu meningiom beyin tümörüne ait eğitim sinyali ve GBM beyin tümörüne sahip hastaya ait test MRS sinyallerinin optimum dedektör kümesi ile çizdirilmiş biçimleri görülmektedir. Şekilde mavi renk ile gösterilen sinyal eğitim sinyalini, kırmızı renk ile gösterilen sinyal test sinyalini ve küçük renkli noktalar ise optimum dedektör kümesinin örüntülerini göstermektedir.



Şekil 5.17. İyi ve kötü huylu beyin tümörlerinin ayrımı için meningiom ve GBM MRS sinyallerine ait örüntüler

Şekil 5.17'de görüldüğü gibi, eğitim için kullanılan iyi huylu Meningiom beyin tümörüne sahip bir hastaya ait MRS sinyali ile, test için kullanılan GBM beyin tümörüne sahip bir hastanın MRS sinyali arasında bazı değişiklikler görülmektedir. Bunlardan en önemlileri, GBM sinyalinde 1.3 ppm - 1.4 ppm frekans aralıklarında Lac + Lip piklerinde aşırı bir yükselme; yaklaşık 2.02 ppm frekans değerinde NAA pikinde ise aşırı bir düşüş görülmektedir. GBM beyin tümörüne ait MRS sinyalleri ile Meningiom beyin tümörüne ait MRS sinyallerinin bazı parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 5.10'da sunulmuştur.

Tablo 5.10. İyi ve kötü huylu beyin tümörlerinin ayrımı için Meningiom ve GBM MRS sinyallerinin ortalama parametre değişimleri

Parametre	Meningiom	GBM
NAA/Cr	1.01±0.26	0.64±1.12
Cho/Cr	1.52±1.20	2.87±3.16
Cho/NAA	1.51±1.15	4.49±1.11
Lac/Cr	0.11±0.05	6.60±3.40
Aktifleşen dedektör sayısı	8.48±1.23	25.55±5.85
Hata oranı	4.22±0.75	12.71±2.35

Meningiom ve GBM beyin tümörlerinin ayrımı için, yine iki farklı test işlemi yürütülmüştür. İlk test işleminde herhangi bir özellik çıkarımı yapılmadan, MRS sinyal spektrumundaki 190 verinin tamamı kullanılarak sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Sınıflandırma işleminde PNN, k-NN, Bayes, LDA ve SVM yöntemlerinin her birisinin başarımı ölçülmüştür. Her bir sınıflandırma metodunda, normal beyin dokusu ve GBM için elde edilen eşleştirme matrisi sonuçları Tablo 5.11'de gösterilmiştir. Sınıflandırma işleminde meningiom için 11 örnek, GBM için ise 22 örnek alınarak, toplamda 33 örnek MRS sinyal örüntüsü üzerinde test işlemi gerçekleştirilmiştir.

Tablo 5.11. İyi ve kötü huylu beyin tümörlerinin ayrımı için Meningiom ve GBM MRS sinyallerinin tüm noktalarına göre yapılan sınıflandırma sonuçları

Özellik sayısı	Yöntem	Eşleştirme matrisi			
		TP	FP	FN	TN
190	Bayes	10	7	1	15
190	k-NN	10	5	1	17
190	PNN	11	10	0	12
190	SVM	11	5	0	17
190	LDA	10	4	1	18

Tablo 5.11 incelendiğinde, MRS sinyalinin tamamı kullanılarak yapılan test işlemlerinde, en başarılı sınıflandırma sonuçlarının LDA ve SVM yöntemleri ile elde edildiği görülmektedir. Bu sınıflandırma metotları ile toplamda 33 vakanın 28 tanesi başarılı olarak sınıflandırılmıştır. k-NN yöntemi ile de 33 vakanın 27 tanesi başarılı olarak ayrılmıştır. PNN yöntemi ile 33 vakanın sadece 23 tanesi başarılı olarak

ayrılarak, en düşük sınıflandırma başarısı elde edilmiştir. Genel olarak bakıldığında bir MRS sinyalindeki tüm noktalara göre yapılan sınıflandırma sonuçlarının istenilen düzeylerde olmadığı görülmektedir.

Tüm noktalara göre sınıflandırma işleminde Tablo 5.11'deki sonuçlara göre elde edilen performans ölçümü verileri ise Tablo 5.12'de gösterilmiştir. ACC, SEN, SPE, PDV ve NDV performans kriterleri sonuçları bu tabloda gösterilmektedir.

Tablo 5.12. İyi ve kötü huylu beyin tümörlerinin ayrımı için meningiom ve GBM MRS sinyallerinin tüm noktalarına göre yapılan sınıflandırma sonuçlarının performans karşılaştırmaları

Özellik Sayısı	Performans kriteri	Sınıflandırma yöntemlerinin performans sonuçları				
		Bayes	k-NN	PNN	SVM	LDA
190	ACC	75.76	81.82	66.67	84.85	84.85
190	SEN	90.91	90.91	100	100	90.91
190	SPE	68.18	72.27	54.55	72.27	81.82
190	PDV	58.82	66.67	52.38	68.75	71.42
190	NDV	93.75	94.44	100	100	94.74

GBM ve meningiom beyin tümörlerinin ayrımının yapılması için gerçekleştirilen ikinci test işleminde ise, bu çalışmada önerilen özellik çıkarım yöntemi ile, MRS sinyalinden özellik çıkarımı yapılarak sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir. NSA algoritması tabanlı yöntem ile 190 noktanın hepsini kullanmak yerine, MRS sinyalinden 19 tane özellik çıkarılarak özellik vektörü oluşturulmuştur. Sınıflandırma işleminde yine daha önceki test işleminde olduğu gibi PNN, k-NN, Bayes, LDA ve SVM yöntemlerinin her birisinin başarımı ölçülmüştür. Bu test işlemi için her bir sınıflandırma metodunda, meningiom ve GBM beyin tümörleri için elde edilen eşleştirme matrisi sonuçları Tablo 5.13'de gösterilmiştir.

Tablo 5.13. İyi ve kötü huylu beyin tümörlerinin ayrımı için Meningiom ve GBM MRS sinyallerinin önerilen yönteme göre yapılan sınıflandırma sonuçları

Özellik sayısı	Yöntem	Eşleştirme matrisi			
		TP	FP	FN	TN
19	Bayes	10	2	1	20
19	k-NN	11	4	0	19
19	PNN	11	3	0	19
19	SVM	11	1	0	21
19	LDA	11	4	0	18

Önerilen özellik seçim yönteminin, sınıflandırma başarısı üzerindeki etkisini göstermek için oluşturulan ikinci test işlemlerinin yapıldığı Tablo 5.13 incelendiğinde, bu çalışmada önerilen yöntem ile özellik çıkarılıp LDA, PNN, k-NN, Bayes ve SVM sınıflandırma metotları ile sınıflandırıldığında SVM metodu ile en yüksek sınıflandırma başarımı elde edilmiştir. Diğer bir deyişle 33 vakanın 32 tanesinin doğru olarak tahmin edildiği görülmüştür. Diğer sınıflandırma yöntemleri olan PNN, LDA, Bayes ve k-NN ile ikinci test işlemlerinde, birinci test işlemine göre sınıflandırma başarı oranının önemli derecede yükseldiği belirlenmiştir.

Tablo 5.13'deki sınıflandırma sonuçlarına göre elde edilen performans ölçümü verileri ise Tablo 5.14'de gösterilmiştir. ACC, SEN, SPE, PDV ve NDV performans kriterleri sonuçları bu tablodan detaylı olarak görülmektedir.

Tablo 5.14. İyi ve kötü huylu beyin tümörlerinin ayrımı için meningiom ve GBM MRS sinyallerinin önerilen yönteme göre yapılan sınıflandırma sonuçlarının performans karşılaştırmaları

Özellik Sayısı	Performans kriteri	Sınıflandırma yöntemlerinin performans sonuçları				
		Bayes	k-NN	PNN	SVM	LDA
19	ACC	90.91	87.88	90.91	96.97	87.88
19	SEN	90.91	100	100	100	100
19	SPE	90.91	81.82	86.36	94.45	81.82
19	PDV	83.33	73.33	78.57	91.67	73.33
19	NDV	95.24	100	100	100	100

Meningiom ve GBM beyin tümörlerinin birbirinden ayrımı için yapılan test sonuçları incelendiğinde, bu çalışmada önerilen yöntem ile özellik çıkarılıp, sınıflandırma işlemi yapıldığında oldukça başarılı sonuçların elde edildiği görülmüştür. Bunun yanında, SVM sınıflandırma metodu kullanıldığında, vakaların daha başarılı bir şekilde birbirinden ayrıldığı gözlemlenmiştir.

5.3.6.3. Beyin tümörünün evrenmesi

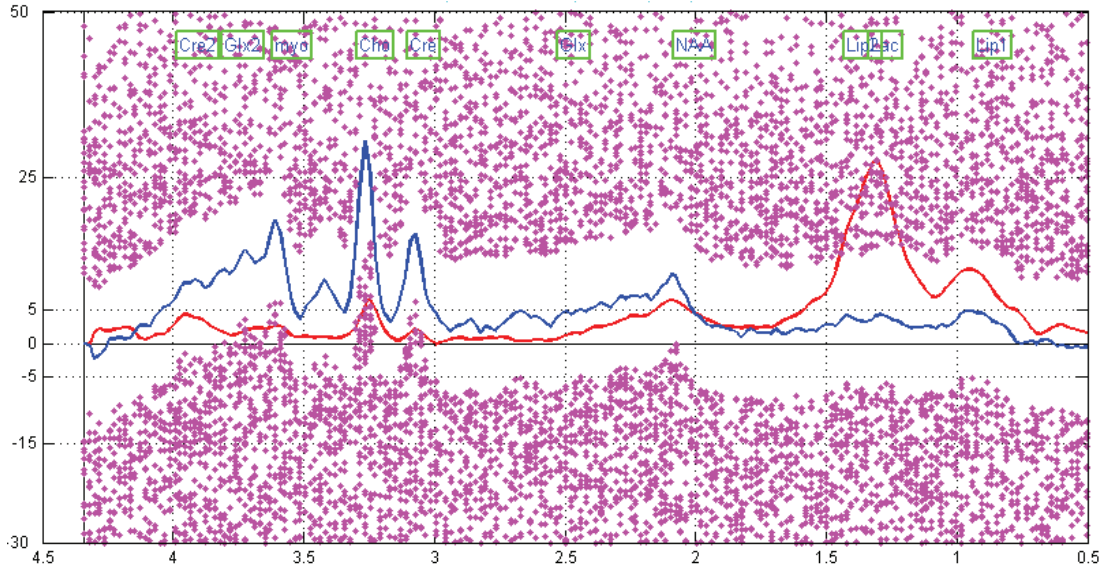
Beyin tümörünün evresinin kesin olarak belirlenmesi, beyin tümörüne sahip hastalar için hayati derecede öneme sahiptir. Çünkü tümörün evresine göre hastaya uygulanan tedavi planlaması değişmektedir. Bu durum hastanın ortalama yaşam süresi bakımından kritik öneme sahiptir. WHO kanserleri dört genel evreye ayırmıştır. GI ve GII düşük evreler olup; bu evrelerdeki tümörler *iyi huylu* olarak isimlendirilmiştir. GIII ve GIV evresindeki tümörler ise yüksek evreli olup *kötü huylu* tümörler olarak bilinmektedir. Doğal olarak, beyin tümörlerinde de tümörün evresinin belirlenmesi önemli bir süreçtir.

Tıbbi açıdan tümörün evresinin belirlenmesi için bir dizi test yapılmaktadır. Biyopsi, kan alma gibi uygulamalar invaziv olup hastanın yaşam kalitesini oldukça etkilemektedir. Bunun yerine invaziv olmayan bilgisayar destekli bir teşhis sistemi, bu alana klinik olarak olumlu katkılar sağlayacaktır.

Tümörün evresinin bilgisayar destekli olarak MR görüntüsü üzerinden yapılması, oldukça zor ve başarı oranı düşük bir yöntem olmaktadır. Çünkü, tümörün MR görüntüsündeki biçimi, şekli, sınırları, renk tonları gibi özellikleri tümörün evresi hakkında net bilgi sunamamaktadır. Bunun yerine alternatif olarak bu çalışmada, beyin tümörünün evresinin belirlenmesi için MRS sinyallerinin kullanılması önerilmektedir.

Beyin tümörünün MRS spektrum verileri ile evresinin belirlenmesi için, düşük evreli astrositom GI-GII ve yüksek evreli astrositom GIII-GIV evrelerindeki beyin tümörlerinin ayrımı şeklinde iki farklı test işlemi gerçekleştirilmiştir. Test işlemlerinde öncelikle GI veya GII evreli bir beyin tümörüne ait MRS sinyali

alınarak, NSA algoritması ile eğitim kümesi olarak belirlenmiştir. Daha sonraki belirlenecek sinyaller ise optimum dedektör kümesi ile eşleştirilmek üzere test sinyali olarak kullanılmıştır. Sinyaldeki anormal durumlar tespit edildikten sonra bu çalışmada önerilen özellik çıkarım yöntemi ile sinyalin sınıflandırılması için özelliklerinin çıkarımı gerçekleştirilmiştir. Şekil 5.18'da gerçekleştirilen sistemde GII evreli Diffüz Astrositom beyin tümörüne ait eğitim sinyali ve GBM beyin tümörüne sahip bir hastaya ait test MRS sinyallerinin optimum dedektör kümesi ile çizdirilmiş biçimleri görülmektedir. Şekilde mavi renk ile gösterilen sinyal eğitim sinyalini, kırmızı renk ile gösterilen sinyal test sinyalini ve küçük renkli noktalar ise optimum dedektör kümesinin örüntülerini göstermektedir.



Şekil 5.18. Beyin tümörünün evrelemesi için GII evreli astrositom ve GBM MRS eğitim ve test sinyalleri

Şekil 5.18'da görüldüğü gibi, eğitim için kullanılan GII evreli astrositom beyin tümörüne sahip bir hastaya ait MRS sinyali ile test için kullanılan GBM beyin tümörüne sahip bir hastanın MRS sinyali arasında bazı değişiklikler görülmektedir. Bunlardan en önemlileri, GBM sinyalinde 1.3 ppm - 1.4 ppm frekans aralıklarında Lac + Lip piklerinde aşırı bir yükselme; yaklaşık 2.02 ppm frekans değerindeki NAA pikinde ise aşırı bir düşüş görülmektedir. GBM beyin tümörüne ait MRS sinyalleri ile GII evreli astrositom beyin tümörüne ait MRS sinyallerinin bazı parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 5.15'de sunulmuştur.

Tablo 5.15. GII evreli astrositom ve GBM için ortalama parametre değişimleri

Parametre	Düşük evreli astrositom (GII)	Yüksek evreli astrositom (GIV GBM)
NAA/Cr	2.96±1.2	0.64±1.12
Cho/Cr	4.5±2.5	2.87±3.16
Cho/NAA	3.39±1.89	4.49±1.11
Lac/Cr	0.21±0.15	6.60±3.40
Aktifleşen dedektör sayısı	10.25±2.87	22.09±6.13
Hata oranı	5.09±1.03	10.99±2.17

GII evreli astrositom beyin tümörleri ile GIV evreli astrositom beyin tümörlerinin birbirinden ayrımı ile beyin tümörlerinin evrelemesi için yine iki farklı test işlemi yürütülmüştür. İlk test işleminde herhangi bir özellik çıkarımı yapılmadan, MRS sinyal spektrumundaki 190 verinin tamamı kullanılarak sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Sınıflandırma işleminde PNN, k-NN, Bayes, LDA ve SVM yöntemlerinin her birisinin başarımı değerlendirilmiştir. Her bir sınıflandırma metodunda, elde edilen eşleştirme matrisi sonuçları Tablo 5.16'da gösterilmiştir. Sınıflandırma işleminde GII evreli astrositom için 31 örnek, GBM için ise 23 örnek alınarak toplamda 54 örnek MRS sinyal örüntüsü üzerinde test işlemi gerçekleştirilmiştir.

Tablo 5.16. Beyin tümörünün evrelemesi için GII evreli astrositom ve GBM MRS sinyallerinin tüm noktalarına göre yapılan sınıflandırma sonuçları

Özellik sayısı	Yöntem	Eşleştirme matrisi			
		TP	FP	FN	TN
190	Bayes	27	9	4	14
190	k-NN	30	7	1	16
190	PNN	31	11	0	12
190	SVM	30	5	1	18
190	LDA	30	6	1	17

Tablo 5.16 incelendiğinde, MRS sinyalinin tamamı kullanılarak yapılan test işlemlerinde en başarılı sınıflandırma sonuçlarının SVM yöntemi ile elde edildiği görülmektedir. Bu sınıflandırma metodu ile toplamda 54 vakanın 48 tanesi başarılı olarak sınıflandırılmıştır. Bu sonuçların aksine, PNN yöntemi ile 54 vakanın sadece 43 tanesi başarılı olarak ayrılarak, en düşük sınıflandırma başarısı elde edilmiştir. Genel olarak bakıldığında, bir MRS sinyalindeki tüm noktalara göre yapılan sınıflandırma sonuçlarının, istenilen düzeylerde olmadığı görülmektedir.

Tüm noktalara göre sınıflandırma işleminde Tablo 5.16'daki sonuçlar için elde edilen performans ölçümü verileri ise Tablo 5.17'de gösterilmiştir. ACC, SEN, SPE, PDV ve NDV performans kriterleri sonuçları bu tabloda gösterilmektedir.

Tablo 5.17. Beyin tümörünün evrelemesi için GII evreli astrositom ve GBM MRS sinyallerinin tüm noktalarına göre yapılan sınıflandırma sonuçlarının performans karşılaştırmaları

Özellik Sayısı	Performans kriteri	Sınıflandırma yöntemlerinin performans sonuçları				
		Bayes	k-NN	PNN	SVM	LDA
190	ACC	75.92	85.18	79.63	88.89	87.03
190	SEN	87.09	96.77	100	96.77	96.77
190	SPE	60.87	69.57	52.17	78.26	73.91
190	PDV	75.00	81.08	73.81	85.71	83.33
190	NDV	77.78	94.11	100	94.74	94.44

Beyin tümörlerinin evrelemesinin yapılması için gerçekleştirilen ikinci test işleminde ise, bu çalışmada önerilen özellik çıkarım yöntemi ile MRS sinyalinden özellik çıkarımı yapılarak sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir. NSA algoritması tabanlı yöntem ile 190 noktanın hepsini kullanmak yerine, MRS sinyalinden 19 tane özellik çıkarılarak özellik vektörü oluşturulmuştur. Sınıflandırma işleminde yine daha önceki test işleminde olduğu gibi PNN, k-NN, Bayes, LDA ve SVM yöntemlerinin her birisinin başarımı ölçülmüştür. Bu test işlemi için her bir sınıflandırma metodunda elde edilen eşleştirme matrisi sonuçları Tablo 5.18'de gösterilmiştir.

Tablo 5.18. Beyin tümörünün evrelemesi için GII evreli astrositom ve GBM MRS sinyallerinin önerilen yönteme göre yapılan sınıflandırma sonuçları

Özellik sayısı	Yöntem	Eşleştirme matrisi			
		TP	FP	FN	TN
19	Bayes	30	0	1	23
19	k-NN	31	0	0	23
19	PNN	31	0	0	23
19	SVM	31	0	0	23
19	LDA	30	3	1	20

Önerilen özellik seçim yönteminin, beyin tümörünün evrelemesi için sınıflandırma başarısı üzerindeki etkisini göstermek için oluşturulan ikinci test işlemlerinin yapıldığı Tablo 5.18 incelendiğinde, bu çalışmada önerilen yöntem ile özellik çıkarımı yapıp sınıflandırıldığında SVM, PNN ve k-NN metotları ile en yüksek sınıflandırma başarımı elde edilmiştir. Diğer bir deyişle 54 vakanın tamamının doğru olarak tahmin edildiği görülmüştür. Diğer sınıflandırma yöntemleri olan Bayes ve LDA ile ikinci test işlemlerinde, birinci test işlemine göre kayda değer derecede sınıflandırma başarımlarının yükseldiği görülmüştür.

Tablo 5.18'deki sınıflandırma sonuçlarına göre elde edilen performans ölçümü verileri ise Tablo 5.19'da gösterilmiştir. ACC, SEN, SPE, PDV ve NDV performans kriterleri sonuçları bu tablodan detaylı olarak görülebilir.

Tablo 5.19. Beyin tümörünün evrelemesi için GII evreli astrositom ve GBM MRS sinyallerinin önerilen yönteme göre yapılan sınıflandırma sonuçlarının performans karşılaştırmaları

Özellik Sayısı	Performans kriteri	Sınıflandırma yöntemlerinin performans sonuçları				
		Bayes	k-NN	PNN	SVM	LDA
19	ACC	98.15	100	100	100	94.44
19	SEN	96.77	100	100	100	100
19	SPE	100	100	100	100	86.96
19	PDV	100	100	100	100	91.18
19	NDV	95.83	100	100	100	100

GII evreli astrositom ve GBM beyin tümörlerinin birbirinden ayrımı için yapılan test sonuçları incelendiğinde, bu çalışmada önerilen yöntem ile özellik çıkarılıp,

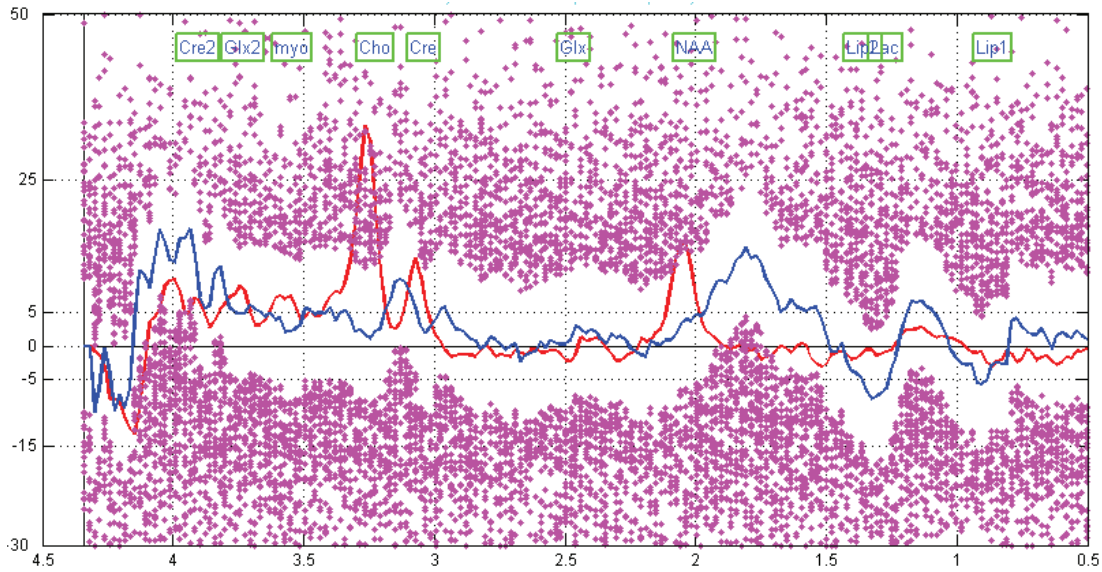
sınıflandırma işlemi yapıldığında oldukça başarılı sonuçların elde edildiği görülmüştür. Bunun yanında, SVM, PNN ve k-NN sınıflandırma metotları kullanıldığında, vakaların daha başarılı bir şekilde birbirinden ayrıldığı gözlemlenmiştir.

5.3.6.4. Sahte (pseudo) tümörlerin teşhisi

Beyinde oluşan bazı anormal durumlar, beyin MR görüntüsünde tümör gibi görülebilmektedir. Özellikle beyin ameliyatı sonrası oluşan ödemler, beyin görüntülerinde nükseden beyin tümörü gibi davranmaktadır. Bunun yanında abse (abcess), MS, damar tıkanıklıkları (infarct) gibi bazı beyin hastalıkları da beyinden alınan MR görüntülerinde radyolojik tanı olarak tümör gibi belirlenebilmektedir. Bu nedenle beyne yeniden bir operasyon yapmadan bu hastalıkların ve tümörlerin birbirinden ayrımı, hastanın tedavi planlaması ve yaşam kalitesi için son derece önemli bir süreçtir.

Beyinde oluşan sahte tümörlerin tespiti için genellikle klinik teknikler uygulanmaktadır. Bu uygulamaların çoğunluğu da invaziv olduğu için, hem hasta yaşamını olumsuz etkilemektedir hem de bir dizi prosedür gerektirdiği için hastalığın erken bir aşamada tespitinde aksaklıklar yaratmaktadır. Bu sebeplerden ötürü, beyinde oluşan ve tümörle radyolojik olarak benzer özellikler gösteren sahte tümörlerin bilgisayar destekli yeni bir yöntemle teşhisi, birçok açıdan zorunlu bir gereklilik olmaktadır. Günümüzde bu amaçla kullanılan önemli tekniklerden birisi, MRS spektrum sinyalleri kullanılarak beyinde oluşan sahte tümörlerin belirlenmesidir. Abse, damar tıkanıklığı, MS, ödem gibi sahte tümörler ve beyin tümörleri MRS spektrum sinyalinin ppm frekans değerlerinde metabolitlerin oluşturduğu pik değerlerinde farklı davranışlar göstermektedir. Örnek olarak, tümör varlığında genellikle NAA pikinde düşme, Cho pikinde yükselme gibi karakteristik değişiklikler izlenmektedir. Fakat sahte tümörlerde bu değişiklikler görülmez ve sinyalde periyodik olarak aynı değişiklikleri gösterme durumu yoktur. Bu çalışmada da sahte tümörler ve beyin tümörlerinin birbirinden ayrımı için MRS sinyalleri kullanılarak bilgisayar destekli yeni bir yöntem önerilmektedir.

Sahte tümörler ile beyin tümörünün MRS spektrum verileri ile ayırımının yapılması için Abscess (abse) ve GI (pilositik astrositom), GII (diffüz astrositom), GIII (anaplastik astrositom) ve GIV (GBM) evreli astrositom beyin tümörlerinin sınıflandırılması sağlanmıştır. Bu amaçla iki farklı test işlemi gerçekleştirilmiştir. Test işlemlerinde öncelikle abse hastalığı olan sahte tümörlü beyin dokusuna ait MRS sinyali alınarak NSA algoritması ile eğitim kümesi olarak belirlenmiştir. Daha sonraki sinyaller ise optimum dedektör kümesi ile test sinyali olarak kullanılmıştır. Sinyaldeki anormal durumlar tespit edildikten sonra bu çalışmada önerilen özellik çıkarım yöntemi ile sinyalin sınıflandırılması için özelliklerinin çıkarımı gerçekleştirilmiştir. Şekil 5.19'de gerçekleştirilen sistemde abscess hastalıklı bir beyin dokusuna ait eğitim sinyali ve GIII evreli Anaplastik Astrositom bir beyin tümörüne sahip hastaya ait test MRS sinyallerinin optimum dedektör kümesi ile çizdirilmiş biçimleri görülmektedir. Şekilde mavi renk ile gösterilen sinyal eğitim sinyalini, kırmızı renk ile gösterilen sinyal test sinyalini ve küçük renkli noktalar ise optimum dedektör kümesinin örüntülerini göstermektedir.



Şekil 5.19. Sahte tümör tespiti için abse ve GIII evreli astrositom MRS eğitim ve test sinyalleri

Şekil 5.19'de görüldüğü gibi, eğitim için kullanılan mavi renkle gösterilmiş abse sahte tümörüne sahip bir hastaya ait MRS sinyali ile test için kullanılan GIII evreli Anaplastik Astrositom beyin tümörüne sahip bir hastanın MRS sinyali arasında bazı değişiklikler görülmektedir. Bunlardan en önemlileri, abscess sahte tümör sinyalinde

1.3 ppm - 1.4 ppm frekans aralıklarında Lac + Lip piklerinde aşırı bir yükselme; GIII evreli test sinyalinde yaklaşık 3.56 ppm frekans değerinde Cho pikinde ve 3.02 ppm frekans değerinde Cr pikinde ise yükselme görülmektedir. Sahte tümöre ait MRS sinyalleri ile GIII evreli astrositom beyin tümörüne ait MRS sinyallerinin bazı parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 5.20'de sunulmuştur.

Tablo 5.20. Sahte tümör tespitinde abse ve GIII evreli astrositom için ortalama parametre değişimleri

Parametre	Sahte tümör (abse)	GI, GII, GIII ve GIV evreli astrositom tümörler
NAA/Cr	1.78±0.94	0.95±0.38
Cho/Cr	1.44±0.26	2.73±0.35
Cho/NAA	2.67±1.87	3.56±1.13
Lac/Cr	15.87±4.98	3.80±2.13
Aktifleşen dedektör sayısı	9.91±1.56	21.70±2.87
Hata oranı	4.93±0.96	10.80±1.54

Tablo 5.20'den de görüldüğü gibi, astrositom beyin tümörlerinde, sahte tümörlere göre ortalama aktifleşen dedektör sayısı ve ortalama hata oranları yaklaşık olarak iki katı yükselmiştir. Diğer taraftan, tümör hakkında belirleyici bilgiler sunabilen bazı metabolitlerin oranlarında da önemli değişiklikler görülmektedir. Tablo 5.20'de görüldüğü gibi NAA/Cr oranında azalma, Cho/Cr oranında artma, Cho/NAA oranında artma ve Lac/Cr oranında azalma görülmektedir.

Sahte tümör (abse) ile GI, GII, GIII ve GIV evreli astrositom beyin tümörlerinin birbirinden ayrımı ile beyin tümörlerinin evrelemesi için yine iki farklı test işlemi yürütülmüştür. İlk test işleminde herhangi bir özellik çıkarımı yapılmadan, MRS sinyal spektrumundaki 190 verinin tamamı kullanılarak sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Sınıflandırma işleminde PNN, k-NN, Bayes, LDA ve SVM yöntemlerinin her birisinin başarımı ölçülmüştür. Her bir sınıflandırma metodunda, elde edilen eşleştirme matrisi sonuçları Tablo 5.21'de gösterilmiştir. Sınıflandırma işleminde sahte tümör için 19 örnek, astrositomlar için ise 45 örnek alınarak, toplamda 64 örnek MRS sinyal örüntüsü üzerinde test işlemi gerçekleştirilmiştir.

Tablo 5.21. Sahte tümör tespitinde abse ile GI, GII, GIII ve GIV evreli astrositom için MRS sinyallerinin tüm noktalarına göre yapılan sınıflandırma sonuçları

Özellik sayısı	Yöntem	Eşleştirme matrisi			
		TP	FP	FN	TN
190	Bayes	18	6	1	39
190	k-NN	14	2	5	43
190	PNN	19	14	0	31
190	SVM	18	5	1	40
190	LDA	18	8	1	37

Tablo 5.21 incelendiğinde, MRS sinyalinin tamamı kullanılarak yapılan test işlemlerinde en başarılı sınıflandırma sonuçlarının SVM yöntemleri ile elde edildiği görülmektedir. Bu sınıflandırma metotları ile, toplamda 64 vakanın 58 tanesi başarılı olarak sınıflandırılmıştır. Bayes ve k-NN yöntemleri ile 64 vakanın 57 tanesi başarılı olarak ayrılmıştır. En düşük sınıflandırma başarısı PNN yöntemi ile, 64 vakada 54 tanesinin doğru olarak sınıflandırılması ile elde edilmiştir. Genel olarak bakıldığında, bir MRS sinyalindeki tüm noktalara göre yapılan sınıflandırma sonuçlarının istenilen düzeylerde olmadığı görülmektedir.

Tüm noktalara göre sınıflandırma işleminde Tablo 5.21'deki sonuçlara göre elde edilen performans ölçümü verileri ise Tablo 5.22'de gösterilmiştir. ACC, SEN, SPE, PDV ve NDV performans kriterleri sonuçları tablodan görülebilir.

Tablo 5.22. Sahte tümör tespitinde abse ile GI, GII, GIII ve GIV evreli astrositom için MRS sinyallerinin tüm noktalarına göre yapılan sınıflandırma sonuçlarının performans karşılaştırmaları

Özellik Sayısı	Performans kriteri	Sınıflandırma yöntemlerinin performans sonuçları				
		Bayes	k-NN	PNN	SVM	LDA
190	ACC	89.06	89.06	78.12	90.63	85.94
190	SEN	94.74	73.68	100	94.74	94.74
190	SPE	86.67	95.56	68.89	88.89	82.22
190	PDV	75.00	87.50	57.58	78.26	69.23
190	NDV	97.50	89.58	100	97.56	97.37

Sahte beyin tümörlerinin ve beyin tümörlerinin birbirinden ayrılması için gerçekleştirilen ikinci test işleminde ise, bu çalışmada önerilen özellik çıkarım yöntemi ile MRS sinyalinden özellik çıkarımı yapılarak sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir. NSA algoritması tabanlı yöntem ile 190 noktanın hepsini kullanmak yerine, MRS sinyalinden 19 tane özellik çıkarılarak özellik vektörü oluşturulmuştur. Sınıflandırma işleminde yine daha önceki test işleminde olduğu gibi PNN, k-NN, Bayes, LDA ve SVM yöntemlerinin her birisinin başarımı ölçülmüştür. Bu test işlemi için her bir sınıflandırma metodunda, elde edilen eşleştirme sonuçları Tablo 5.23'de gösterilmiştir.

Tablo 5.23. Sahte tümör tespitinde abse ile GI, GII, GIII ve GIV evreli astrositom için MRS sinyallerinin önerilen yöntemle göre yapılan sınıflandırma sonuçları

Özellik sayısı	Yöntem	Eşleştirme matrisi			
		TP	FP	FN	TN
19	Bayes	13	4	6	41
19	k-NN	18	7	1	38
19	PNN	19	1	0	44
19	SVM	19	2	0	43
19	LDA	19	6	0	39

Önerilen özellik seçim yönteminin, beyin tümörünün sahte beyin tümörlerinden ayrılması için sınıflandırma başarısı üzerindeki etkisini göstermek için oluşturulan ikinci test işlemlerinin yapıldığı Tablo 5.23 incelendiğinde, bu çalışmada önerilen

yöntem ile özellik çıkarım yöntemi kullanılarak sınıflandırma yapıldığında, PNN sınıflandırma metodu ile en yüksek sınıflandırma başarımı elde edilmiştir. Diğer bir deyişle 64 vakanın 63 tanesinin doğru olarak tahmin edildiği görülmüştür. SVM yöntemi ile ise, 64 vakanın 62 tanesi doğru olarak sınıflandırılmıştır. Diğer sınıflandırma yöntemleri olan Bayes, k-NN ve LDA ile ikinci test işlemlerinde, birinci test işlemine göre sınıflandırma başarımlarının önemli derecede arttığı görülmüştür.

Tablo 5.24. Sahte tümör tespitinde abse ile GI, GII, GIII ve GIV evreli astrositom için MRS sinyallerinin önerilen yöntemlere göre yapılan sınıflandırma sonuçlarının performans karşılaştırmaları

Özellik Sayısı	Performans kriteri	Sınıflandırma yöntemlerinin performans sonuçları				
		Bayes	k-NN	PNN	SVM	LDA
19	ACC	84.34	87.50	98.44	96.88	90.63
19	SEN	68.42	94.74	100	100	100
19	SPE	91.11	84.44	97.78	95.56	86.67
19	PDV	76.47	72.00	95.00	90.48	76.00
19	NDV	87.23	94.44	100	100	100

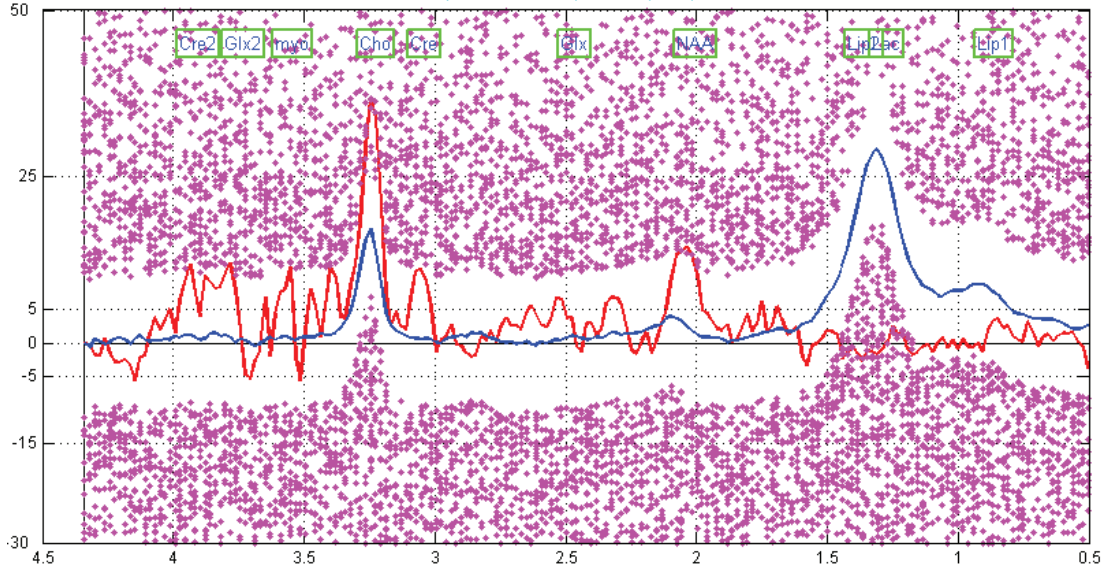
Tablo 5.23'deki sınıflandırma sonuçlarına göre elde edilen performans ölçümü verileri ise Tablo 5.24'de gösterilmiştir. ACC, SEN, SPE, PDV ve NDV performans kriterleri sonuçları bu tabloda detaylı olarak gösterilmektedir.

GI, GII, GIII ve GIV evreli beyin tümörlerinin ve sahte tümörlerin birbirinden ayrımı için yapılan yukarıdaki test sonuçları incelendiğinde, bu çalışmada önerilen yöntem ile özellik çıkarılıp, sınıflandırma işlemi yapıldığında çok başarılı sonuçların elde edildiği görülmüştür. Ek olarak, PNN ve SVM sınıflandırma metotları kullanıldığında, vakaların daha başarılı bir şekilde birbirinden ayrıldığı gözlemlenmiştir.

5.3.6.5. Birincil ve metastaz beyin tümörlerinin ayrımı

Birincil beyin tümörleri, vücudun değişik bölgelerinde gelişip, büyüyen ve çevresindeki bölgeleri de etkileyebilen tümörlerdir. Metastaz beyin tümörleri ise akciğer, karaciğer ve böbrek gibi başka organlarda gelişip büyüyen ve kan yoluyla beyne yayılan, yani beyne metastaz yapan tümörlerdir. Beyinde oluşan bir tümör için, beyinde oluşan bir tümör mü, yoksa başka bir organdan metastaz yapmış bir tümör mü olduğu uygulanacak tedavi yöntemi ve planlaması için oldukça önemli bir durumdur. Bu çalışmada bu doğrultuda, birincil beyin tümörleri ve metastaz beyin tümörlerinin birbirinden ayrımının yapılması için MRS sinyalleri kullanılarak tespit yapan bilgisayar destekli bir teşhis sistemi önerilmiştir.

Birincil beyin tümörü olan meningiom'a ile metastaz beyin tümörlerinin ayrımı için iki farklı test işlemi gerçekleştirilmiştir. Test işlemlerinde öncelikle metastaz beyin tümörüne ait MRS sinyali alınarak NSA algoritması ile eğitim kümesi olarak belirlenmiştir. Daha sonraki belirlenecek sinyaller ise, optimum dedektör kümesi ile test sinyali olarak kullanılmıştır. Sinyaldeki anormal durumlar tespit edildikten sonra, bu çalışmada önerilen özellik çıkarım yöntemi ile sinyalin sınıflandırılması için özelliklerinin çıkarımı gerçekleştirilmiştir. Şekil 5.20'de gerçekleştirilen sistemde mavi renk ile gösterilen MRS sinyali metastaz yapmış bir beyin tümörüne ait eğitim sinyalini ve kırmızı renkli MRS sinyali ise Meningiom beyin tümörüne sahip hastaya ait test MRS sinyallerinin optimum dedektör kümesi ile çizdirilmiş biçimleri görülmektedir.



Şekil 5.20. Meningiom ve metastaz beyin tümörlerine ait MRS eğitim ve test sinyalleri

Şekil 5.20'de görüldüğü gibi, eğitim için kullanılan metastaz beyin tümörüne sahip bir hastaya ait MRS sinyali ile, test için kullanılan meningiom beyin tümörüne sahip bir hastanın MRS sinyali arasında bazı değişiklikler görülmektedir. Bunlardan en önemlileri, metastaz beyin tümörünün MRS sinyalinde 1.3 ppm - 1.4 ppm frekans aralıklarında Lac + Lip piklerinde aşırı bir yükselme; yaklaşık 2.02 ppm frekans değerinde NAA pikinde ise aşırı bir düşüş görülmektedir. Meningiom beyin tümörüne ait MRS sinyalleri ile metastaz beyin tümörüne ait MRS sinyallerinin bazı parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 5.25'de sunulmuştur.

Tablo 5.25. Meningiom ve metastaz beyin tümörlerinin ayrımı için ortalama parametre değişimleri

Parametre	Metastaz beyin tümörü	Meningiom
NAA/Cr	3.25±1.78	1.15±0.34
Cho/Cr	12.74±8.97	1.78±0.99
Cho/NAA	3.22±1.23	1.88±0.83
Lac/Cr	22.35±10.57	0.22±0.7
Aktifleşen dedektör sayısı	3.75±1.23	28.54±10.13
Hata oranı	1.86±0.92	14.20±5.87

Tablo 5.25'de görüldüğü gibi, meningiom beyin tümörlerinde, metastaz tümörlerine göre ortalama aktifleşen dedektör sayısı ve ortalama hata oranlarında aşırı artışlar

görülmektedir. Diğer taraftan, tümör hakkında belirleyici bilgiler sunabilen bazı metabolitlerin oranlarında da önemli değişiklikler görülmektedir. Tablo 5.25'de görüldüğü gibi NAA/Cr oranında azalma, Cho/Cr oranında azalma, Cho/NAA oranında azalma ve Lac/Cr oranında yine çok aşırı azalma görülmektedir.

Metastaz beyin tümörleri ile birincil beyin tümörü olan meningiom beyin tümörlerinin birbirinden ayrımı ile beyin tümörlerinin evrelemesi için yine iki farklı test işlemi yürütülmüştür. İlk test işleminde herhangi bir özellik çıkarımı yapılmadan, MRS sinyal spektrumundaki 190 verinin tamamı kullanılarak sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Sınıflandırma işleminde PNN, k-NN, Bayes, LDA ve SVM yöntemlerinin her birisinin başarımı ölçülmüştür. Her bir sınıflandırma metodunda, elde edilen eşleştirme matrisi sonuçları Tablo 5.26'da gösterilmiştir. Sınıflandırma işleminde Meningiom için 26 örnek, metastaz beyin tümörleri için ise 34 örnek alınarak toplamda 60 örnek MRS sinyal örüntüsü üzerinde test işlemi gerçekleştirilmiştir.

Tablo 5.26. Meningiom ve metastaz beyin tümörlerinin ayrımı için MRS sinyalinin tüm noktalarına göre yapılan sınıflandırma sonuçları

Özellik sayısı	Yöntem	Eşleştirme matrisi			
		TP	FP	FN	TN
190	Bayes	29	4	5	22
190	k-NN	30	4	4	22
190	PNN	31	4	3	22
190	SVM	31	4	2	22
190	LDA	31	4	3	22

Tablo 5.26 incelendiğinde, MRS sinyalinin tamamı kullanılarak yapılan test işlemlerinde en başarılı sınıflandırma sonuçlarının SVM yöntemi ile elde edildiği görülmektedir. Bu sınıflandırma metodu ile toplamda 60 vakanın 54 tanesi başarılı olarak sınıflandırılmıştır. LDA ve PNN yöntemleri ile 60 vakanın 53 tanesi başarılı olarak ayrılmıştır. En düşük sınıflandırma başarısı Bayes yöntemi kullanılarak 60 vakada 51 tanesinin doğru olarak sınıflandırılması ile elde edilmiştir. Genel olarak bakıldığında bir MRS sinyalindeki tüm noktalara göre yapılan sınıflandırma sonuçlarının istenilen düzeylerde olmadığı görülmektedir. Tüm noktalara göre

sınıflandırma işleminde Tablo 5.26'daki sonuçlara göre elde edilen performans ölçümü verileri ise Tablo 5.27'da gösterilmiştir. ACC, SEN, SPE, PDV ve NDV performans kriterlerinin sonuçları bu tabloda gösterilmektedir.

Tablo 5.27. Meningiom ve metastaz beyin tümörlerinin ayrımı için MRS sinyalinin tüm noktalarına göre yapılan sınıflandırma sonuçlarının performans karşılaştırmaları

Özellik Sayısı	Performans kriteri	Sınıflandırma yöntemlerinin performans sonuçları				
		Bayes	k-NN	PNN	SVM	LDA
190	ACC	85.00	86.67	88.33	90.00	88.33
190	SEN	85.29	88.24	91.18	91.18	91.18
190	SPE	84.62	84.62	84.62	84.62	84.62
190	PDV	87.88	88.24	88.57	88.57	88.57
190	NDV	81.48	84.62	88.00	91.67	88.00

Metastaz beyin tümörlerinin ve meningiom birincil beyin tümörlerinin birbirinden ayrılması için gerçekleştirilen ikinci test işleminde ise, bu çalışmada önerilen özellik çıkarım yöntemi ile MRS sinyalinden özellik çıkarımı yapılarak sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir. NSA algoritması tabanlı yöntem ile 190 noktanın hepsini kullanmak yerine, MRS sinyalinden 19 tane özellik çıkarılarak özellik vektörü oluşturulmuştur. Sınıflandırma işleminde yine daha önceki test işleminde olduğu gibi PNN, k-NN, Bayes, LDA ve SVM yöntemlerinin her birisinin başarımları ölçülmüştür. Bu test işlemi için her bir sınıflandırma metodunda, elde edilen eşleştirme matrisi sonuçları Tablo 5.28'de gösterilmiştir.

Tablo 5.28. Meningiom ve metastaz beyin tümörlerinin ayrımı için MRS sinyalinin önerilen yöntemlere göre yapılan sınıflandırma sonuçları

Özellik sayısı	Yöntem	Eşleştirme matrisi			
		TP	FP	FN	TN
19	Bayes	32	1	2	25
19	k-NN	33	1	1	25
19	PNN	33	0	1	26
19	SVM	33	1	1	25
19	LDA	33	1	1	25

Önerilen özellik seçim yönteminin, metastaz ve birincil beyin tümörlerinin ayrılmasında, sınıflandırma başarısı üzerindeki etkisini göstermek için oluşturulan ikinci test işlemlerinin yapıldığı Tablo 5.28 incelendiğinde, bu çalışmada önerilen yöntem ile özellik çıkarım yöntemi kullanılarak sınıflandırma yapıldığında, PNN sınıflandırma metodu ile en yüksek sınıflandırma başarımı elde edilmiştir. Diğer bir deyişle 60 vakanın 59 tanesinin doğru olarak tahmin edildiği görülmüştür. SVM, LDA ve k-NN yöntemleri ile ise 60 vakanın 58 tanesi doğru olarak sınıflandırılmıştır. Tüm sınıflandırma yöntemleri ile ikinci test işlemlerinde, birinci test işlemine göre sınıflandırma başarımlarının kayda değer derecede yükseldiği görülmüştür.

Tablo 5.28'deki sınıflandırma sonuçlarına göre elde edilen performans ölçümü verileri ise Tablo 5.29'da gösterilmiştir. ACC, SEN, SPE, PDV ve NDV performans kriterleri sonuçları tablodan detaylı olarak görülebilir.

Tablo 5.29. Meningiom ve metastaz beyin tümörlerinin ayrımı için MRS sinyalinin önerilen yöntemle göre yapılan sınıflandırma sonuçlarının performans karşılaştırmaları

Özellik Sayısı	Performans kriteri	Sınıflandırma yöntemlerinin performans sonuçları				
		Bayes	k-NN	PNN	SVM	LDA
19	ACC	95.00	96.67	98.33	96.67	96.67
19	SEN	94.12	97.06	97.06	97.06	97.06
19	SPE	96.15	96.15	100	96.15	96.15
19	PDV	96.97	97.06	100	97.06	97.06
19	NDV	92.60	96.15	96.30	96.15	96.15

Metastaz ve birincil beyin tümörlerinin birbirinden ayrımı için yapılan yukarıdaki test sonuçları incelendiğinde, bu çalışmada önerilen yöntem ile özellik çıkarılıp, sınıflandırma işlemi yapıldığında önemli derecede başarılı sonuçların elde edildiği görülmüştür. Ek olarak, sınıflandırma metotları kullanıldığında, vakaların daha başarılı bir şekilde birbirinden ayrıldığı gözlemlenmiştir.

5.4. Sonuçlar

Tez çalışmasının bu bölümünde, MRS sinyalleri kullanılarak beyin tümörlerinin tespit edilmesi, evresinin ortaya çıkarılması, sahte tümörlerinin belirlenmesi, birincil ve metastaz beyin tümörlerinin ayırımının yapılması, iyi / kötü huylu beyin sınıflandırılması gerçekleştirilmiş ve bu doğrultuda bir tespit sistemi yazılımı tasarlanmıştır. Yapılan test işlemlerinde, tasarlanan sistemin yüksek sınıflandırma başarısı ile bu işlemleri gerçekleştirdiği görülmüştür. Bu yazılım, MRS sinyallerinin analizi için klinik ortamlarda kullanılabilcek yapıda geliştirilmiştir.

KYZ ¹H MRS sinyalleri üzerinde yeni bir özellik çıkarım yöntemi önerilerek, örüntü tanıma teknikleri ile karşılaştırmalı bir çalışma önerilmiştir. Çalışmada kullanılan ham veriler INTERPRET veritabanından alınmıştır. Daha sonra, bu MRS sinyalleri bir dizi n-işlemeden geçirilerek tasarlanan sistem için kullanılabilcek hale getirilmiştir. MRS sinyalleri için nerilen YBS algoritmaları tabanlı yeni bir özellik çıkarım algoritması ile MRS spektrum sinyallerinden özellikler çıkarılmıştır. rnt tanıma aşamasında ise, çıkarılan bu zellikler PNN, LDA, SVM, Bayes ve k-NN sınıflandırma metotları ile sınıflandırılmıştır. Çalışmada normal beyin dokusu ile tümör ayırımı, metastaz tümörlerin belirlenmesi, beyin tümörünün evrelemesi, iyi / kötü huylu tümör ayırımı ve sahte tümörlerin belirlenmesi işlemleri için test işlemleri gerçekleştirilmiştir. Çalışmada gerçekleştirilen tüm uygulamalar otomatik olarak yürütülmüştür.

Önerilen yöntemin katkısını vurgulamak için, iki farklı test işlemi yürütülmüştür. İlk test işlemlerinde bir özellik çıkarımı yapılmadan, sinyalin ppm frekans değerindeki ilgi bölgesindeki 190 noktanın tamamı alınarak sınıflandırma yapılmıştır. İkinci test işlemlerinde ise, önerilen özellik çıkarım yöntemi ile 19 tane özellik çıkarımı yapılarak sınıflandırma işlemi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, ilk test işlemindeki sonuçlara göre, önerilen yöntemle özellik çıkarımı yapılıp sınıflandırma işlemi yapıldığında daha başarılı sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Çalışmada gerçekleştirilen test işlemlerinde genel olarak başarım oranı %96 ve daha üzerinde elde edilmiştir. Test işlemlerinde SVM ve PNN sınıflandırma yöntemleri ile daha başarılı sınıflandırma başarılarının sağlandığı da ortaya konulmuştur.

BÖLÜM 6. SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRMELER

6.1. Sonuçlar

Bu tez çalışmasında, hem MR görüntüleri hem de MRS sinyal verileri üzerinde beyin tümörlerinin tespitini yapan bilgisayar destekli yaklaşımlar önerilmiştir. MR görüntüleri üzerinde iyi huylu ve kötü huylu beyin tümörlerinin ayrımı, MRS verileri üzerinde ise beyin tümörünün evrelemesi, sahte tümörlerin tespit edilmesi, metastaz beyin tümörleri ile birincil beyin tümörlerinin ayrımının yapılması gibi, MR görüntüleri üzerinde teşhisi zor olan işlemler gerçekleştirilmiştir. Geniş veritabanları üzerinde yapılan detaylı test işlemlerinden elde edilen bulgulara göre, bu tez çalışmasında önerilen BDT sistemlerinin; radyologlara ve hekimlere, beyin tümörünün teşhisinde nihai karar aşamasında katkı sağlayan ikincil bir yardımcı araç olarak faydalı olabileceği görülmüştür.

Bu tez çalışmanın birçok katkısı bulunmaktadır. Çalışma kapsamında elde edilen sonuçların özetleri aşağıdaki gibi sıralanmıştır;

1. MR görüntüleri üzerinde çalışan ve beyin tümörünün iyi / kötü huylu ayrımını yüksek başarımla gerçekleştirebilen yeni bir bilgisayar destekli yaklaşım önerilmiştir.
 - a. Beyin MR görüntülerindeki tümörlerin ayrımını gerçekleştirebilmek için, öncelikle kafatası kısımlarının otomatik olarak çıkarılmasını sağlayan yeni bir ön-işleme metodu önerilmiştir. Bu işlem için literatürde birçok metot bulunmasına karşın bu metotlar fazla işlem yükü gerektirmektedir. Önerilen yöntem, temel görüntü işleme tekniklerine dayalı olduğu için daha az işlem gerektirmesine rağmen etkili bir bölütleme yöntemidir. Bu metot sayesinde MR görüntülerindeki kafatası görüntüsü diğer klasik

bölütleme yöntemlerine göre daha yüksek başarımla çıkartılabilmektedir. Ayrıca önerilen yöntem kafatasının çıkarılması için tasarlanmış olsa da, küçük değişikliklerle başka organların bölütlenmesi için de kullanılabilir.

- b. MRG tabanlı tümör sınıflandırma yaklaşımı ön-işleme, bölütleme, özellik çıkarma ve seçme, sınıflandırma aşamaları ile bütüncül bir sistem olarak tasarlanmıştır. Ayrıca, sınıflandırma aşamasında YSA, PNN, SVM, LDA, k-NN ve Bayes gibi önemli sınıflandırıcıların başarımları beyin tümörünün ayrımı için karşılaştırılmıştır. Bu özellik, beyin tümörünün ayrımı için kullanılan sınıflandırma metotları için bir rehberlik sağlayacaktır.
- c. 188 beyin MR görüntüsü üzerinde yapılan kapsamlı ve karşılaştırmalı test işlemlerine göre, iyi huylu ve kötü huylu tümörlerin %96.81 doğruluk oranı ile ayrılabilirdiği görülmüştür. Önerilen yaklaşımın sonuçları güncel olarak yayınlanmış benzer çalışmaların performanslarıyla kıyaslandığında, Tablo 6.1'de görüldüğü gibi literatürdeki birçok çalışmadan daha yüksek doğruluk elde edilmiştir. Bunun yanında, önerilen yaklaşım tam otomatik bir yapıda olduğu için kullanımı kolaydır ve Tablo 4.8'de sunulduğu gibi hekimlerin karar verme süreçlerini kolaylaştırmaktadır.
- d. Önerilen yaklaşım kullanıcı dostu bir arayüze sahiptir ve bu sayede klinik ortamlarda kullanılabilir.

Tablo 6.1. Önerilen BDT yaklaşımı ile literatürdeki BDT yaklaşımlarının başarımlarının karşılaştırması

BDT yaklaşımları	Doğruluk (%)
Herlidou-Meme ve diğerleri [32]	76.0
Zöllner ve diğerleri [45]	87.0
Zacharaki ve diğerleri [41]	88.0
Garcia-Gomez ve diğerleri [37]	92.0
Patino-Correa ve diğerleri [30]	92.2
Georgiadis ve diğerleri [39]	95.24
Sachdeva ve diğerleri [46]	96.67
Önerilen yaklaşım	96.81

2. MR spektroskopi verilerinden beyin tümörlerinin tespiti, türünün ve evresinin belirlenmesi için YBS tabanlı yeni bir özellik çıkarımı önerilmiştir.

- a. MR görüntülemenin çoğu durumda yetersiz kaldığı, sahte tümörlerin tespiti, metastaz tümörler ile birincil tümörlerinin ayrımı ve tümörün evresinin belirlenmesi gibi işlemlerin invaziv olmayan yöntemlerle gerçekleştirilebilmesi önemli bir ihtiyaçtır. Son yıllarda, bu işlemleri gerçekleştirmek için MRS'nin kullanılabileceği ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Ancak MRS hala klinik ortamda rutin olarak kullanılan bir araç / yöntem değildir. Bunun sebebi, MRS cihazlarından verilerin toplanması, spektrumun analizi, verilerin basit ve görsel bir şekilde sunulabilmesi için çeşitli yöntemlerin geliştirilmesi gerekliliğidir. Ayrıca, çok-merkezli ve kanıt tabanlı araştırmalar ile MRS'nin kullanılabilirliği ispat edilmelidir. Bu ihtiyaçları giderebilmek için bu tez çalışmasında, Yapay Bağışıklık Sistemi tabanlı yeni bir özellik çıkarım yöntemi geliştirilmiştir. Çalışmada kullanılan veriler, çok uluslu / çok merkezli bir AB projesi (INTERPRET) veritabanından alınmıştır. Farklı tarayıcılar ile elde edilen geniş bir veritabanı üzerinde yapılan detaylı testler, beyin tümörünün teşhisinde başarımlarının, önerilen bu yaklaşım ile oldukça yükseldiğini göstermiştir.

- b. Gerçekleştirilen detaylı test sonuçlarına göre; normal beyin dokuları ile tümörlü beyin dokuları %100 doğruluk oranı ile, iyi / kötü huylu tümörler %96.97 başarı ile, birincil ve metastaz tümörler %98.33 doğruluk ile, sahte tümörler ile gerçek tümörler %98.44 doğruluk ile ve tümör evreleri %100 başarı ile tespit edilebilmiştir. Dolayısıyla MRS'nin beyin tümörleri hakkında ikincil bir araç olarak kullanabileceği gösterilmiştir.
- c. Önerilen özellik çıkarım yöntemi ile tümörlerin evrelenmesi, ayrımı ve sınıflaması gibi işlemlerin hepsini yapılabilmektedir. Bu açıdan bakıldığında, gerçekleştirilen çalışma literatürdeki ilk çalışmadır.
- d. Önerilen MRS tabanlı tümör tespit ve sınıflama yöntemi tüm sınıflama ve tespit işlemlerini normal bir bilgisayar üzerinde 2-3 saniye sürede gerçekleştirmektedir. Geliştirilen metodun hesaplama süresinin oldukça kısa olması klinik ortamda kullanılabilirliğini arttırmaktadır.
- e. MRS tabanlı tümör tespit ve sınıflama yaklaşımı aynen MRG tabanlı sınıflama metodunda olduğu gibi kullanıcı dostu bir arayüze sahiptir. Bu arayüzde MR ve o MR'a ait MRS sinyalleri kolaylıkla görülebilmektedir. Sinyaldeki metabolitlerin değerleri ve oranları izlenebilmektedir. Sınıflama sonuçları gibi birçok detay görsel olarak arayüzden izlenebilmektedir.

6.2. Tartışma ve Öneriler

Bu tez çalışmasında, beyin tümörlerinin tespitine yönelik hem MR görüntüleri hem de MRS verilerini kullanılarak bilgisayar destekli yaklaşımlar önerilmiştir. Bu tezden elde edilen sonuçlar ve katkılar doğrultusunda kısıtlamalar ve gelecekte yapılabilecek çalışmalar şunlardır:

1. Önerilen MR tabanlı tümör sınıflama yaklaşımının en önemli kısıtlarından birisi, sistem performans ölçümleri yalnızca aksiyel açıdaki T1 ve T2 ağırlıklı MR görüntüleri üzerinde yapılmış olmasıdır. Koronal ve sagittal açıdan MR

görüntülerinin de kullanılması sistemin güvenilirliğine önemli katkılar sağlayacaktır.

2. Bunlara ek olarak, önerilen yaklaşım 3-boyutlu volümlerden elde edilen 2-boyutlu dilimler (sliceler) aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada oluşturulan görüntü veritabanındaki dilimler için, tümörün tam olarak görüntülenemediği vakalar seçilmemiştir. Tüm volümdeki dilimlerin yerine uygun olanların kullanılması ile daha başarılı bir teşhis işleminin yapılacağı açıktır.
3. Önerilen bu çalışma için bahsedilebilecek bir diğer dezavantaj ise geleneksel sınıflandırma ve bölütleme tekniklerinin kullanılmış olması olabilir. Fakat YSA ve FCM bu alandaki önemli metotlar olarak kabul edilmektedirler. Bu yüzden bu çalışmada yeni bir sınıflandırma ya da bölütleme tekniği önerilmemiştir.
4. Diğer kısıtlama ise, bu çalışmada MR görüntülerinin yalnızca tek bir hekim tarafından değerlendirilmesidir. Eğer görüntüler daha fazla hekim tarafından değerlendirilmiş olsaydı, daha gerçekçi bir değerlendirme yapılmış olurdu.
5. MRS tabanlı tümör sınıflama ve evreleme yaklaşımında taramalar tek-voksel ve kısa yankı zamanlarına göre yapılmış ve bu verilere göre tespit işlemleri gerçekleştirilmiştir. Diğerlerine ek olarak, çoklu-voksel ve uzun yankı zamanlarının da tümör tespitinde başarımları değerlendirilebilir.
6. MRS tabanlı yaklaşımda kullanılan sinyaller, 1.5T bir tarayıcı ile elde edilmiştir. 3T veya 7T tarayıcılardan elde edilen MRS sinyallerinin değerlendirilmesi önemli bir çalışma olabilir.
7. Yeni nesil 3-boyutlu MRS tarayıcıların tümörlerin sınıflanması ve evrenmesi üzerindeki başarımları araştırılabilir.
8. Tez çalışmasında önerilen iki yaklaşımın da kullanıcı arayüzü MATLAB yazılımı ile gerçekleştirilmiştir. Geliştirilen yazılımların, klinik ortamda daha efektif bir

şekilde kullanılabilmesini sağlamak için ITK [181] ve OpenCV [182] gibi açık kaynak kodlu platformlara taşınması, yazılımların kullanılabilirliğine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- [1] ARAKERI, M. P., REDDY, G. R. M., Computer-aided diagnosis system for tissue characterization of brain tumor on magnetic resonance images. Signal, Image and Video Processing: 1-17, 2013.
- [2] Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Dairesi Başkanlığı, Türkiye' de Kanser İnsidansları, <http://www.kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html>, Erişim Tarihi: 01.10.2013.
- [3] American Society of Clinical Oncology (ASCO), Cancer facts&figures 2013, <http://www.asco.org/>, Erişim Tarihi: 30.12.2014.
- [4] World Health Organization (WHO) World health organization cancer fact sheets 2013, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>, Erişim Tarihi: 30.12.2014.
- [5] JAYA, J., THANUSHKODI, K., K. certain investigation on mri segmentation for the implementation of cad system. WSEAS Transactions on Computers, (6), 2011.
- [6] CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States), 2014 CBTRUS Fact Sheet, <http://www.cbtrus.org/factsheet/factsheet.html>, Erişim Tarihi: 30.12.2014.
- [7] LUKAS, L., DEVOS, A., SUYKENS, J. A., VANHAMME, L., HOWE, F. A., MAJÓS, C., MORENO-TORRES, A., VAN DER GRAAF, M., TATE, A. R., ARÚS, C., Brain tumor classification based on long echo proton MRS signals. Artificial intelligence in medicine, 31(1): 73-89, 2004.
- [8] AMERICAN BRAIN TUMOR ASSOCIATION (ABTA), About Brain Tumors (A Primer for Patients and Caregivers), <http://www.abta.org/secure/about-brain-tumors-a-primer.pdf>, Erişim Tarihi: 30.12.2014.
- [9] National Cancer Institute, Brain Tumor, <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/brain>, Erişim Tarihi: 02.01.2015.
- [10] JOHN, P., Brain Tumor Classification Using Wavelet and Texture Based Neural Network. International Journal of Scientific & Engineering Research, 3(10), 2012.

- [11] National Brain Tumor Society, FACTS ABOUT BRAIN TUMORS IN THE UNITED STATES, <http://braintumor.org/brain-tumor-information/facts-about-brain-tumors-in-the-us/>, Erişim Tarihi: 02.01.2015.
- [12] HUO, J., OKADA, K., KIM, H. J., POPE, W. B., GOLDIN, J. G., ALGER, J. R., BROWN, M. S., CADrx for GBM brain tumors: predicting treatment response from changes in diffusion-weighted MRI. *Algorithms*, 2(4): 1350-1367, 2009.
- [13] GEORGIADIS, P., Computer assisted diagnosis of brain tumors based on statistical methods and pattern recognition techniques. PhD Thesis, School of Health Sciences Faculty of Medicine, University of Patras, 2010.
- [14] HOWE, F. A., OPSTAD, K. S., 1H MR spectroscopy of brain tumours and masses. *NMR in Biomedicine*, 16(3): 123-131, 2003.
- [15] LUTS, J., HEERSCHAP, A., SUYKENS, J. A., VAN HUFFEL, S., A combined MRI and MRSI based multiclass system for brain tumour recognition using LS-SVMs with class probabilities and feature selection. *Artificial Intelligence in Medicine*, 40(2): 87-102, 2007.
- [16] WANG, Q., LIACOURAS, E. K., MIRANDA, E., KANAMALLA, U. S., MEGALOOIKONOMOU, V. Classification of brain tumors using MRI and MRS data. in *Medical Imaging*, International Society for Optics and Photonics, pp. 65140S-65140S-8, 2007.
- [17] GARCÍA-GÓMEZ, J. M., LUTS, J., JULIÀ-SAPÉ, M., KROOSHOF, P., TORTAJADA, S., ROBLEDO, J. V., MELSSEN, W., FUSTER-GARCÍA, E., OLIER, I., POSTMA, G., Multiproject-multicenter evaluation of automatic brain tumor classification by magnetic resonance spectroscopy. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 22(1): 5-18, 2009.
- [18] ROSS, B., MICHAELIS, T., Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy. *Magnetic resonance quarterly*, 10(4): 191-247, 1994.
- [19] GEORGIADIS, P., KOSTOPOULOS, S., CAVOURAS, D., GLOTSOS, D., KALATZIS, I., SIFAKI, K., MALAMAS, M., SOLOMOU, E., NIKIFORIDIS, G., Quantitative combination of volumetric MR imaging and MR spectroscopy data for the discrimination of meningiomas from metastatic brain tumors by means of pattern recognition. *Magnetic resonance imaging*, 29(4): 525-535, 2011.
- [20] BULIK, M., JANCALEK, R., VANICEK, J., SKOCH, A., MECHL, M., Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading. *Clinical neurology and neurosurgery*, 115(2): 146-153, 2013.
- [21] DANDIL, E., ÇAKIROĞLU, M., EKŐI, Z., Computer-Aided Diagnosis of Malign and Benign Brain Tumors on MR Images, in *ICT Innovations 2014*, Springer. p. 157-166, 2015.

- [22] DOI, K., Computer-aided diagnosis in medical imaging: historical review, current status and future potential. *Computerized medical imaging and graphics*, 31(4-5): 198-211, 2007.
- [23] SUZUKI, K., A review of computer-aided diagnosis in thoracic and colonic imaging. *Quantitative imaging in medicine and surgery*, 2(3): 163, 2012.
- [24] KOLEN, J. F. H., TIM, Reducing the time complexity of the fuzzy c-means algorithm. *Fuzzy Systems, IEEE Transactions on*, 10(2): 263-267, 2002.
- [25] MURUGAVALLI, S., RAJAMANI, V., A high speed parallel fuzzy c-mean algorithm for brain tumor segmentation. *BIME Journal*, 6(1): 29-33, 2006.
- [26] FLETCHER-HEATH, L. M., HALL, L. O., GOLDFOF, D. B., MURTAGH, F. R., Automatic segmentation of non-enhancing brain tumors in magnetic resonance images. *Artificial intelligence in medicine*, 21(1): 43-63, 2001.
- [27] JUANG, L.-H., WU, M.-N., MRI brain lesion image detection based on color-converted K-means clustering segmentation. *Measurement*, 43(7): 941-949, 2010.
- [28] AMBROSINI, R. D., WANG, P., O'DELL, W. G., Computer-aided detection of metastatic brain tumors using automated three-dimensional template matching. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 31(1): 85-93, 2010.
- [29] POPURI, K., COBZAS, D., MURTHA, A., JÄGERSAND, M., 3D variational brain tumor segmentation using Dirichlet priors on a clustered feature set. *International journal of computer assisted radiology and surgery*, 7(4): 493-506, 2012.
- [30] PATINO-CORREA, L. J., POGREBANYAK, O., FELIPE-RIVERON, E. M., White matter hyper-intensities automatic identification and segmentation in magnetic resonance images. *Expert Systems with Applications*, 2014.
- [31] WU, W., CHEN, A. Y., ZHAO, L., CORSO, J. J., Brain tumor detection and segmentation in a CRF (conditional random fields) framework with pixel-pairwise affinity and superpixel-level features. *International journal of computer assisted radiology and surgery*, 9(2): 241-253, 2014.
- [32] HERLIDOU-MEME, S., CONSTANS, J., CARSIN, B., OLIVIE, D., ELIAT, P., NADAL-DESBARATS, L., GONDRY, C., LE RUMEUR, E., IDY-PERETTI, I., DE CERTAINES, J., MRI texture analysis on texture test objects, normal brain and intracranial tumors. *Magnetic resonance imaging*, 21(9): 989-993, 2003.
- [33] ZOOK, J. M., IFTEKHARUDDIN, K. M., Statistical analysis of fractal-based brain tumor detection algorithms. *Magnetic resonance imaging*, 23(5): 671-678, 2005.

- [34] IFTEKHARUDDIN, K. M., ZHENG, J., ISLAM, M. A., OGG, R. J., Fractal-based brain tumor detection in multimodal MRI. *Applied Mathematics and Computation*, 207(1): 23-41, 2009.
- [35] VIJAYAKUMAR, C., DAMAYANTI, G., PANT, R., SREEDHAR, C., Segmentation and grading of brain tumors on apparent diffusion coefficient images using self-organizing maps. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 31(7): 473-484, 2007.
- [36] ISCAN, Z., DOKUR, Z., ÖLMEZ, T., Tumor detection by using Zernike moments on segmented magnetic resonance brain images. *Expert systems with applications*, 37(3): 2540-2549, 2010.
- [37] GARCÍA-GÓMEZ, J. M., VIDAL, C., MARTÍ-BONMATÍ, L., GALANT, J., SANS, N., ROBLES, M., CASACUBERTA, F., Benign/malignant classifier of soft tissue tumors using MR imaging. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 16(4): 194-201, 2004.
- [38] CHAPLOT, S., PATNAIK, L., JAGANNATHAN, N., Classification of magnetic resonance brain images using wavelets as input to support vector machine and neural network. *Biomedical Signal Processing and Control*, 1(1): 86-92, 2006.
- [39] GEORGIADIS, P., CAVOURAS, D., KALATZIS, I., DASKALAKIS, A., KAGADIS, G. C., SIFAKI, K., MALAMAS, M., NIKIFORIDIS, G., SOLOMOU, E., Improving brain tumor characterization on MRI by probabilistic neural networks and non-linear transformation of textural features. *Computer methods and programs in biomedicine*, 89(1): 24-32, 2008.
- [40] JENSEN, T. R., SCHMAINDA, K. M., Computer-aided detection of brain tumor invasion using multiparametric MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 30(3): 481-489, 2009.
- [41] ZACHARAKI, E. I., WANG, S., CHAWLA, S., SOO YOO, D., WOLF, R., MELHEM, E. R., DAVATZIKOS, C., Classification of brain tumor type and grade using MRI texture and shape in a machine learning scheme. *Magnetic Resonance in Medicine*, 62(6): 1609-1618, 2009.
- [42] EL-DAHSHAN, E.-S. A., HOSNY, T., SALEM, A.-B. M., Hybrid intelligent techniques for MRI brain images classification. *Digital Signal Processing*, 20(2): 433-441, 2010.
- [43] ZHANG, Y., WANG, S., WU, L., A novel method for magnetic resonance brain image classification based on adaptive chaotic PSO. *Progress In Electromagnetics Research*, 109: 325-343, 2010.
- [44] ZHANG, Y., DONG, Z., WU, L., WANG, S., A hybrid method for MRI brain image classification. *Expert Systems with Applications*, 38(8): 10049-10053, 2011.

- [45] ZÖLLNER, F. G., EMBLEM, K. E., SCHAD, L. R., SVM-based glioma grading: optimization by feature reduction analysis. *Zeitschrift für medizinische Physik*, 22(3): 205-214, 2012.
- [46] SACHDEVA, J., KUMAR, V., GUPTA, I., KHANDELWAL, N., AHUJA, C. K., Segmentation, feature extraction, and multiclass brain tumor classification. *J Digit Imaging*, 26(6): 1141-50, 2013.
- [47] BRUHN, H., FRAHM, J., GYNGELL, M. L., MERBOLDT, K. D., HÄNICKE, W., SAUTER, R., HAMBURGER, C., Noninvasive differentiation of tumors with use of localized H-1 MR spectroscopy in vivo: initial experience in patients with cerebral tumors. *Radiology*, 172(2): 541-548, 1989.
- [48] CASTILLO, M., KWOCK, L., SCATLIFF, J., MUKHERJI, S. K., Proton MR spectroscopy in neoplastic and non-neoplastic brain disorders. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*, 6(1): 1-20, 1998.
- [49] HOWE, F., BARTON, S., CUDLIP, S., STUBBS, M., SAUNDERS, D., MURPHY, M., WILKINS, P., OPSTAD, K., DOYLE, V., MCLEAN, M., Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Magnetic Resonance in Medicine*, 49(2): 223-232, 2003.
- [50] KLOSE, U., In vivo proton spectroscopy in presence of eddy currents. *Magnetic Resonance in Medicine*, 14(1): 26-30, 1990.
- [51] López-Villegas, D., Lenkinski, R. E., Wehrli, S. L., Ho, W. Z., Douglas, S. D., Lactate production by human monocytes/macrophages determined by proton MR spectroscopy. *Magnetic resonance in medicine*, 34(1): 32-38, 1995.
- [52] POUWELS, P. J., FRAHM, J., Regional metabolite concentrations in human brain as determined by quantitative localized proton MRS. *Magnetic resonance in medicine*, 39(1): 53-60, 1998.
- [53] CASTILLO, M., SMITH, J. K., KWOCK, L., Correlation of myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas. *American Journal of Neuroradiology*, 21(9): 1645-1649, 2000.
- [54] PORTO, L., KIESLICH, M., FRANZ, K., LEHRNBECHER, T., ZANELLA, F., PILATUS, U., HATTINGEN, E., MR spectroscopy differentiation between high and low grade astrocytomas: a comparison between paediatric and adult tumours. *Eur J Paediatr Neurol*, 15(3): 214-21, 2011.
- [55] SERVER, A., KULLE, B., GADMAR, Ø. B., JOSEFSEN, R., KUMAR, T., NAKSTAD, P. H., Measurements of diagnostic examination performance using quantitative apparent diffusion coefficient and proton MR spectroscopic imaging in the preoperative evaluation of tumor grade in cerebral gliomas. *European journal of radiology*, 80(2): 462-470, 2011.

- [56] MAJOS, C., AGUILERA, C., ALONSO, J., JULIA-SAPE, M., CASTANER, S., SANCHEZ, J., SAMITIER, A., LEON, A., ROVIRA, A., ARUS, C., Proton MR spectroscopy improves discrimination between tumor and pseudotumoral lesion in solid brain masses. *American Journal of Neuroradiology*, 30(3): 544-551, 2009.
- [57] TSOLAKI, E., SVOLOS, P., KOUSI, E., KAPSALAKI, E., FOUNTAS, K., THEODOROU, K., TSOUGOS, I., Automated differentiation of glioblastomas from intracranial metastases using 3T MR spectroscopic and perfusion data. *International journal of computer assisted radiology and surgery*, 8(5): 751-761, 2013.
- [58] DE EDELENYI, F. S., RUBIN, C., ESTÈVE, F., GRAND, S., DÉCORPS, M., LEFOURNIER, V., LE BAS, J.-F., RÉMY, C., A new approach for analyzing proton magnetic resonance spectroscopic images of brain tumors: nosologic images. *Nature Medicine*, 6(11): 1287-1289, 2000.
- [59] LEBLANC, R., OLIVIER, A., POKRUPA, R., ARNOLD, D. L., Accurate, noninvasive diagnosis of human brain tumors by using proton magnetic resonance spectroscopy. *Nature medicine*, 2(3), 1996.
- [60] International network for pattern recognition of tumours using magnetic resonance, <http://gabrmn.uab.es/interpret/>, Erişim Tarihi: 30.12.2015.
- [61] Tate, A. R., Underwood, J., Acosta, D. M., Julià-Sapé, M., Majós, C., Moreno-Torres, À., Howe, F. A., van der Graaf, M., Lefournier, V., Murphy, M. M., Development of a decision support system for diagnosis and grading of brain tumours using in vivo magnetic resonance single voxel spectra. *NMR in Biomedicine*, 19(4): 411-434, 2006.
- [62] eTumour Database Portal, <http://solaria.uab.es/eTumour/>, Erişim Tarihi: 01.01.2015.
- [63] MAJÓS, C., JULIÀ-SAPÉ, M., ALONSO, J., SERRALLONGA, M., AGUILERA, C., ACEBES, J. J., ARÚS, C., GILI, J., Brain tumor classification by proton MR spectroscopy: comparison of diagnostic accuracy at short and long TE. *American Journal of Neuroradiology*, 25(10): 1696-1704, 2004.
- [64] DEVOS, A., SIMONETTI, A., VAN DER GRAAF, M., LUKAS, L., SUYKENS, J., VANHAMME, L., BUYDENS, L., HEERSCHAP, A., VAN HUFFEL, S., The use of multivariate MR imaging intensities versus metabolic data from MR spectroscopic imaging for brain tumour classification. *Journal of Magnetic Resonance*, 173(2): 218-228, 2005.
- [65] NACHIMUTHU, D. S., BALADHANDAPANI, A., Multidimensional texture characterization: on analysis for brain tumor tissues using MRS and MRI. *J Digit Imaging*, 27(4): 496-506, 2014.

- [66] LUTS, J., Classification of brain tumors based on magnetic resonance spectroscopy. PhD thesis, Faculty of Engineering, KU Leuven, Leuven, Belgium, 2010.
- [67] GARCÍA-GÓMEZ, J. M., TORTAJADA, S., VIDAL, C., JULIÀ-SAPÉ, M., LUTS, J., MORENO-TORRES, À., VAN HUFFEL, S., ARÚS, C., ROBLES, M., The effect of combining two echo times in automatic brain tumor classification by MRS. *NMR in Biomedicine*, 21(10): 1112-1125, 2008.
- [68] FAVRE, J., TAHA, J. M., BURCHIEL, K. J., An analysis of the respective risks of hematoma formation in 361 consecutive morphological and functional stereotactic procedures. *Neurosurgery*, 50(1): 48-57, 2002.
- [69] FIELD, M., WITHAM, T. F., FLICKINGER, J. C., KONDZIOLKA, D., LUNSFORD, L. D., Comprehensive assessment of hemorrhage risks and outcomes after stereotactic brain biopsy. *Journal of neurosurgery*, 94(4): 545-551, 2001.
- [70] HALL, W. A., The safety and efficacy of stereotactic biopsy for intracranial lesions. *Cancer*, 82(9): 1749-1755, 1998.
- [71] NOLTE, J., The human brain. Mosby-Year Book Inc. St. Louis, 1993.
- [72] DEARMOND, S. J., FUSCO, M. M., DEWEY, M. M., Structure of the human brain: A photographic atlas. Oxford University Press, 1989.
- [73] Explore Brain and Mind, <http://www.brainfacts.org/>, Erişim Tarihi: 02.01.2015.
- [74] Mayo Clinic, Brain Tumor, <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/brain-tumor/home/ovc-20117132>, Erişim Tarihi: 02.01.2015.
- [75] MedicineNet, Brain Tumor, http://www.medicinenet.com/brain_tumor/article.htm, Erişim Tarihi: 02.01.2015.
- [76] WebMD, Brain Cancer, <http://www.webmd.com/cancer/brain-cancer/default.htm>, Erişim Tarihi: 02.01.2015.
- [77] Medspace, <http://www.medscape.com/>, Erişim Tarihi: 02.01.2015.
- [78] LOUIS, D. N., OHGAKI, H., WIESTLER, O. D., CAVENEE, W. K., BURGER, P. C., JOUVET, A., SCHEITHAUER, B. W., KLEIHUES, P., The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica*, 114(2): 97-109, 2007.
- [79] John Hopkins Medicine, Johns Hopkins Comprehensive Brain Tumor Center http://www.hopkinsmedicine.org/neurology_neurosurgery/centers_clinics/brain_tumor/, Erişim Tarihi: 04.01.2015.

- [80] LAUTERBUR, P. C., Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, 242(5394): 190-191, 1973.
- [81] DAMADIAN, R., Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science*, 171(3976): 1151-1153, 1971.
- [82] Magnetic resonance imaging, http://en.wikipedia.org/wiki/Magnetic_resonance_imaging, Erişim Tarihi: 01.12.2014.
- [83] Magnetic Resonance Imaging (MRI Scan), http://www.medicinenet.com/mri_scan/article.htm, Erişim Tarihi: 01.12.2014.
- [84] QIAN, C., MASAD, I. S., ROSENBERG, J. T., ELUMALAI, M., BREY, W. W., GRANT, S. C., GOR'KOV, P. L., A volume birdcage coil with an adjustable sliding tuner ring for neuroimaging in high field vertical magnets: Ex and in vivo applications at 21.1 T. *Journal of Magnetic Resonance*, 221: 110-116, 2012.
- [85] NOVELLINE, R. A., SQUIRE, L. F., *Squire's fundamentals of radiology*. La Editorial, UPR, 2004.
- [86] DIFFEN (Compare Anything), CT Scan vs. MRI, http://www.diffen.com/difference/CT_Scan_vs_MRI, Erişim Tarihi: 30.12.2014.
- [87] HENDEE, W. R., MORGAN, C. J., Magnetic resonance imaging Part I—Physical principles. *Western Journal of Medicine*, 141(4): 491, 1984.
- [88] Department Of Radiology and Radiological Sciences, <http://rad.usuhs.edu/medpix>, Erişim Tarihi: 01.12.2014.
- [89] KARIMI, S., PETROVICH, N. M., PECK, K. K., HOU, B. L., HOLODNY, A. I., Advanced MR techniques in brain tumor imaging. *Applied Radiology*, 35(5): 9, 2006.
- [90] ESSIG, M., SHIROISHI, M. S., NGUYEN, T. B., SAAKE, M., PROVENZALE, J. M., ENTERLINE, D., ANZALONE, N., DÖRFLER, A., ROVIRA, À., WINTERMARK, M., Perfusion MRI: the five most frequently asked technical questions. *AJR. American journal of roentgenology*, 200(1): 24, 2013.
- [91] Albert Einstein College of Medicine Structural NMR Resource, http://www.bioc.aecom.yu.edu/labs/girvlab/nmr/course/COURSE_2012/chapter5.pdf, Erişim Tarihi: 01.02.2015.
- [92] Basic Principles of MR Imaging, <http://spinwarp.ucsd.edu/neuroweb/Text/br-100.htm>, Erişim Tarihi: 01.02.2015.

- [93] Magnetic Resonance - Technology Information Portal, T1 Weighted, <http://www.mr-tip.com/serv1.php?type=db1&db=T1%20Weighted>, Erişim Tarihi: 30.12.2014.
- [94] CHAVHAN, G. B., BABYN, P. S., THOMAS, B., SHROFF, M. M., HAACKE, E. M., Principles, Techniques, and Applications of T2*-based MR Imaging and Its Special Applications. *Radiographics*, 29(5): 1433-1449, 2009.
- [95] LE BIHAN, D., BRETON, E., LALLEMAND, D., GRENIER, P., CABANIS, E., LAVAL-JEANTET, M., MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*, 161(2): 401-407, 1986.
- [96] SCHAEFER, P. W., GRANT, P. E., GONZALEZ, R. G., Diffusion-weighted MR imaging of the brain 1. *Radiology*, 217(2): 331-345, 2000.
- [97] MILLER, K. L., PAULY, J. M., Nonlinear phase correction for navigated diffusion imaging. *Magnetic resonance in medicine*, 50(2): 343-353, 2003.
- [98] FILLER, A. G., The history, development and impact of computed imaging in neurological diagnosis and neurosurgery: CT, MRI, and DTI. *Nature Precedings*, 7(1): 1-69, 2009.
- [99] HENKELMAN, R., STANISZ, G., GRAHAM, S., Magnetization transfer in MRI: a review. *NMR in Biomedicine*, 14(2): 57-64, 2001.
- [100] BORTHAKUR, A., MELLON, E., NIYOGI, S., WITSCHHEY, W., KNEELAND, J. B., REDDY, R., Sodium and T1 ρ MRI for molecular and diagnostic imaging of articular cartilage. *NMR in Biomedicine*, 19(7): 781-821, 2006.
- [101] BORTHAKUR, A., CHARAGUNDLA, S. R., WHEATON, A., REDDY, R., T1 ρ -weighted MRI using a surface coil to transmit spin-lock pulses. *Journal of Magnetic Resonance*, 167(2): 306-316, 2004.
- [102] DE COENE, B., HAJNAL, J. V., GATEHOUSE, P., LONGMORE, D. B., WHITE, S. J., OATRIDGE, A., PENNOCK, J., YOUNG, I., BYDDER, G., MR of the brain using fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequences. *American journal of neuroradiology*, 13(6): 1555-1564, 1992.
- [103] HAACKE, E. M., BROWN, R., THOMPSON, M., VENKATESAN, R., *Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design*. New York: A John Wiley and Sons, 1999.
- [104] THULBORN, K. R., WATERTON, J. C., MATTHEWS, P. M., RADDA, G. K., Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 714(2): 265-270, 1982.

- [105] UECKER, M., ZHANG, S., VOIT, D., KARAS, A., MERBOLDT, K. D., FRAHM, J., Real-time MRI at a resolution of 20 ms. *NMR in Biomedicine*, 23(8): 986-994, 2010.
- [106] KWONG, K. K., CHESLER, D. A., WEISSKOFF, R. M., DONAHUE, K. M., DAVIS, T. L., OSTERGAARD, L., CAMPBELL, T. A., ROSEN, B. R., Mr perfusion studies with t1-weighted echo planar imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(6): 878-887, 1995.
- [107] JOLESZ, F. A., NABAVI, A., KIKINIS, R., Integration of interventional MRI with computer-assisted surgery. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 13(1): 69-77, 2001.
- [108] STALDER, A. F., FRYDRYCHOWICZ, A., RUSSE, M. F., KORVINK, J. G., HENNIG, J., LI, K., MARKL, M., Assessment of flow instabilities in the healthy aorta using flow-sensitive MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 33(4): 839-846, 2011.
- [109] HAACKE, E. M., Susceptibility weighted imaging, Google Patents. p., 2003.
- [110] FRAZZINI, V. I., KAGETSU, N. J., JOHNSON, C. E., DESTIAN, S., Internally stabilized spine: optimal choice of frequency-encoding gradient direction during MR imaging minimizes susceptibility artifact from titanium vertebral body screws. *Radiology*, 204(1): 268-272, 1997.
- [111] CALLOT, V., GALANAUD, D., LE FUR, Y., CONFORT-GOUNY, S., RANJEVA, J.-P., COZZONE, P. J., 1H MR spectroscopy of human brain tumours: a practical approach. *European journal of radiology*, 67(2): 268-274, 2008.
- [112] HAJEK, M., DEZORTOVA, M., Introduction to clinical in vivo MR spectroscopy. *European journal of radiology*, 67(2): 185-193, 2008.
- [113] KWOCK, L., Localized MR spectroscopy: basic principles. *Neuroimaging Clinics of North America*, 8(4): 713-731, 1998.
- [114] TZIKA, A. A., ZARIFI, M. K., GOUNNEROVA, L., ASTRAKAS, L. G., ZURAKOWSKI, D., YOUNG-POUSSAINT, T., ANTHONY, D. C., SCOTT, R. M., BLACK, P. M., Neuroimaging in pediatric brain tumors: Gd-DTPA-enhanced, hemodynamic, and diffusion MR imaging compared with MR spectroscopic imaging. *American journal of neuroradiology*, 23(2): 322-333, 2002.
- [115] SKOCH, A., JIRU, F., BUNKE, J., Spectroscopic imaging: basic principles. *European journal of radiology*, 67(2): 230-239, 2008.
- [116] SIBTAIN, N., HOWE, F., SAUNDERS, D., The clinical value of proton magnetic resonance spectroscopy in adult brain tumours. *Clinical radiology*, 62(2): 109-119, 2007.

- [117] SOARES, D., LAW, M., Magnetic resonance spectroscopy of the brain: review of metabolites and clinical applications. *Clinical radiology*, 64(1): 12-21, 2009.
- [118] ROSEN, Y., LENKINSKI, R. E., Recent advances in magnetic resonance neurospectroscopy. *Neurotherapeutics*, 4(3): 330-345, 2007.
- [119] WARREN, K. E., FRANK, J. A., BLACK, J. L., HILL, R. S., DUYN, J. H., AIKIN, A. A., LEWIS, B. K., ADAMSON, P. C., BALIS, F. M., Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in children with recurrent primary brain tumors. *Journal of clinical oncology*, 18(5): 1020-1020, 2000.
- [120] WANG, Y., LI, S. J., Differentiation of metabolic concentrations between gray matter and white matter of human brain by in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Magnetic resonance in medicine*, 39(1): 28-33, 1998.
- [121] VENKATESH, S. K., GUPTA, R. K., PAL, L., HUSAIN, N., HUSAIN, M., Spectroscopic increase in choline signal is a nonspecific marker for differentiation of infective/inflammatory from neoplastic lesions of the brain. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 14(1): 8-15, 2001.
- [122] MÖLLER-HARTMANN, W., HERMINGHAUS, S., KRINGS, T., MARQUARDT, G., LANFERMANN, H., PILATUS, U., ZANELLA, F., Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology*, 44(5): 371-381, 2002.
- [123] Lowry, O., Berger, S., Chi, M. Y., Carter, J., Blackshaw, A., Outlaw, W., DIVERSITY OF METABOLIC PATTERNS IN HUMAN BRAIN TUMORS—I. HIGH ENERGY PHOSPHATE COMPOUNDS AND BASIC COMPOSITION¹. *Journal of neurochemistry*, 29(6): 959-977, 1977.
- [124] HANEFELD, F., HOLZBACH, U., KRUSE, B., WILICHOWSKI, E., CHRISTEN, H.-J., FRAHM, J., Diffuse white matter disease in three children: an encephalopathy with unique features on magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuropediatrics*, 24(05): 244-248, 1993.
- [125] ISAACKS, R. E., BENDER, A. S., KIM, C. Y., PRIETO, N. M., NORENBURG, M. D., Osmotic regulation of myo-inositol uptake in primary astrocyte cultures. *Neurochemical research*, 19(3): 331-338, 1994.
- [126] KAMINOGO, M., ISHIMARU, H., MORIKAWA, M., OCHI, M., USHIJIMA, R., TANI, M., MATSUO, Y., KAWAKUBO, J., SHIBATA, S., Diagnostic potential of short echo time MR spectroscopy of gliomas with single-voxel and point-resolved spatially localised proton spectroscopy of brain. *Neuroradiology*, 43(5): 353-363, 2001.
- [127] KLEIHUES, P., CAVENEE, W. K., Pathology and genetics of tumours of the nervous system. International Agency for Research on Cancer, 2000.

- [128] MORENO-TORRES, Á., MARTÍNEZ-PÉREZ, I., BAQUERO, M., CAMPISTOL, J., CAPDEVILA, A., ARÚS, C., PUJOL, J., Taurine detection by proton magnetic resonance spectroscopy in medulloblastoma: contribution to noninvasive differential diagnosis with cerebellar astrocytoma. *Neurosurgery*, 55(4): 824-829, 2004.
- [129] GAMBINO, O., DAIDONE, E., SCIORTINO, M., PIRRONE, R., ARDIZZONE, E., Automatic skull stripping in MRI based on morphological filters and fuzzy c-means segmentation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011: 5040-3, 2011.
- [130] SÉGONNE, F., DALE, A., BUSA, E., GLESSNER, M., SALAT, D., HAHN, H., FISCHL, B., A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage*, 22(3): 1060-1075, 2004.
- [131] GALDAMES, F. J., JAILLET, F., PEREZ, C. A., An accurate skull stripping method based on simplex meshes and histogram analysis for magnetic resonance images. *Journal of neuroscience methods*, 206(2): 103-119, 2012.
- [132] CHUANG, K.-S., TZENG, H.-L., CHEN, S., WU, J., CHEN, T.-J., Fuzzy c-means clustering with spatial information for image segmentation. *computerized medical imaging and graphics*, 30(1): 9-15, 2006.
- [133] IYER, N. S., KANDEL, A., SCHNEIDER, M., Feature-based fuzzy classification for interpretation of mammograms. *Fuzzy Sets and Systems*, 114(2): 271-280, 2000.
- [134] YANG, M., KPALMA, K., RONSIN, J., A survey of shape feature extraction techniques. *Pattern recognition*: 43-90, 2008.
- [135] DING, S., ZHU, H., JIA, W., SU, C., A survey on feature extraction for pattern recognition. *Artificial Intelligence Review*, 37(3): 169-180, 2012.
- [136] HARALICK, R. M., SHANMUGAM, K., DINSTEN, I. H., Textural features for image classification. *Systems, Man and Cybernetics, IEEE Transactions on*, (6): 610-621, 1973.
- [137] CLAUSI, D. A., An analysis of co-occurrence texture statistics as a function of grey level quantization. *Canadian Journal of remote sensing*, 28(1): 45-62, 2002.
- [138] VAN DE WOUWER, G., SCHEUNDERS, P., VAN DYCK, D., Statistical texture characterization from discrete wavelet representations. *Image Processing, IEEE Transactions on*, 8(4): 592-598, 1999.
- [139] COSTA, A. F., HUMPIRE-MAMANI, G., TRAINA, A. J. M. An efficient algorithm for fractal analysis of textures. in *Graphics, Patterns and Images (SIBGRAPI)*, 2012 25th SIBGRAPI Conference on, IEEE, pp. 39-46, 2012.
- [140] PUDIL, P., NOVOVIČOVÁ, J., KITTLER, J., Floating search methods in feature selection. *Pattern recognition letters*, 15(11): 1119-1125, 1994.

- [141] TAHIR, F., FAHIEM, M. A., A Statistical-Textural-Features Based Approach for Classification of Solid Drugs Using Surface Microscopic Images. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2014, 2014.
- [142] KIRA, K., RENDELL, L. A. The feature selection problem: Traditional methods and a new algorithm. in *AAAI*, pp. 129-134, 1992.
- [143] VAPNIK, V., *The nature of statistical learning theory*. springer, 2000.
- [144] KHAN, T., WESTIN, J., DOUGHERTY, M., Classification of speech intelligibility in Parkinson's disease. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 34(1): 35-45, 2014.
- [145] SHEN, J., PEI, Z., FISHER, G., LEE, E., Modelling and analysis of waviness reduction in soft-pad grinding of wire-sawn silicon wafers by support vector regression. *International journal of production research*, 44(13): 2605-2623, 2006.
- [146] DANDIL, E., ÇEVİK, K. K., Yapay sinir ağları için. net platformunda görsel bir eğitim yazılımının geliştirilmesi. *INTERNATIONAL JOURNAL OF INFORMATICS TECHNOLOGIES*, 5(1): 19-28, 2012.
- [147] KAHRAMANLI, H., ALLAHVERDI, N., Design of a hybrid system for the diabetes and heart diseases. *Expert Systems with Applications*, 35(1): 82-89, 2008.
- [148] HAYKIN, S., NETWORK, N., A comprehensive foundation. *Neural Networks*, 2(2004), 2004.
- [149] FRANKLIN, S. W., RAJAN, S. E., Computerized screening of diabetic retinopathy employing blood vessel segmentation in retinal images. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 34(2): 117-124, 2014.
- [150] AGRAWAL, R., BALA, R., Incremental Bayesian classification for multivariate normal distribution data. *Pattern Recognition Letters*, 29(13): 1873-1876, 2008.
- [151] SPECHT, D. F., Probabilistic neural networks. *Neural networks*, 3(1): 109-118, 1990.
- [152] MAO, K. Z., TAN, K.-C., SER, W., Probabilistic neural-network structure determination for pattern classification. *Neural Networks, IEEE Transactions on*, 11(4): 1009-1016, 2000.
- [153] KUMAR, S. S., MONI, R. S., RAJEESH, J., An automatic computer-aided diagnosis system for liver tumours on computed tomography images. *Computers & Electrical Engineering*, 39(5): 1516-1526, 2013.
- [154] FAWCETT, T., An introduction to ROC analysis. *Pattern recognition letters*, 27(8): 861-874, 2006.

- [155] BRADLEY, A. P., The use of the area under the ROC curve in the evaluation of machine learning algorithms. *Pattern recognition*, 30(7): 1145-1159, 1997.
- [156] PÉREZ-RUIZ, A., JULIÀ-SAPÉ, M., MERCADAL, G., OLIER, I., MAJÓS, C., ARÚS, C., The INTERPRET Decision-Support System version 3.0 for evaluation of Magnetic Resonance Spectroscopy data from human brain tumours and other abnormal brain masses. *BMC bioinformatics*, 11(1): 581, 2010.
- [157] AYDIN, I., KARAKOSE, M., AKIN, E. Artificial immune inspired fault detection algorithm based on fuzzy clustering and genetic algorithm methods. in *Computational Intelligence for Measurement Systems and Applications*, 2008. CIMSIA 2008. 2008 IEEE International Conference on, IEEE, pp. 93-98, 2008.
- [158] DASGUPTA, D., *Artificial immune systems and their applications*. 1: Springer, 1999.
- [159] ÇALIŞ, H., ÇAKIR, A., DANDIL, E., Artificial immunity-based induction motor bearing fault diagnosis. *Turkish Journal of Electrical Engineering & Computer Sciences*, 21(1): 1-25, 2013.
- [160] FORREST, S., PERELSON, A. S., ALLEN, L., CHERUKURI, R. Self-nonsel discrimination in a computer. in *2012 IEEE Symposium on Security and Privacy*, IEEE Computer Society, pp. 202-202, 1994.
- [161] DE CASTRO, L. N., TIMMIS, J., *Artificial immune systems: a new computational intelligence approach*. Springer, 2002.
- [162] GONZALEZ, F., DASGUPTA, D., *A study of artificial immune systems applied to anomaly detection*. University of Memphis Memphis, 2003.
- [163] DE CASTRO, L. N., VON ZUBEN, F. J., Learning and optimization using the clonal selection principle. *Evolutionary Computation*, *IEEE Transactions on*, 6(3): 239-251, 2002.
- [164] GAO, X. Z., OVASKA, S. J., WANG, X., CHOW, M.-Y., Clonal optimization-based negative selection algorithm with applications in motor fault detection. *Neural Computing and Applications*, 18(7): 719-729, 2009.
- [165] ADA, G. L., NOSSAL, G., The clonal-selection theory. *Scientific American*, 257(2): 62, 1987.
- [166] JULIÀ-SAPÉ, M., ACOSTA, D., MIER, M., ARÚS, C., WATSON, D., A multi-centre, web-accessible and quality control-checked database of in vivo MR spectra of brain tumour patients. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 19(1): 22-33, 2006.
- [167] HOCH, J. C., STERN, A. S., *NMR data processing*. Wiley, 1996.

- [168] GOVINDARAJU, V., YOUNG, K., MAUDSLEY, A. A., Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. *NMR in Biomedicine*, 13(3): 129-153, 2000.
- [169] DEVOS, A., LUKAS, L., SUYKENS, J., VANHAMME, L., TATE, A., HOWE, F., MAJOS, C., MORENO-TORRES, A., VAN DER GRAAF, M., ARUS, C., Classification of brain tumours using short echo time 1H MR spectra. *Journal of Magnetic Resonance*, 170(1): 164-175, 2004.
- [170] BURGESS, C. J., Geometric methods for feature extraction and dimensional reduction, in *Data mining and knowledge discovery handbook*, Springer. p. 59-91, 2005.
- [171] FUKUNAGA, K., Introduction to statistical pattern recognition. Academic press, 1990.
- [172] COMON, P., Independent component analysis, a new concept? *Signal processing*, 36(3): 287-314, 1994.
- [173] CARDOSO, J.-F., SOULOUMIAC, A. Blind beamforming for non-Gaussian signals. in *IEE Proceedings F (Radar and Signal Processing)*, IET, pp. 362-370, 1993.
- [174] DAUBECHIES, I., Ten lectures on wavelets. 61: SIAM, 1992.
- [175] OPSTAD, K., LADROUE, C., BELL, B., GRIFFITHS, J., HOWE, F., Linear discriminant analysis of brain tumour 1H MR spectra: a comparison of classification using whole spectra versus metabolite quantification. *NMR in Biomedicine*, 20(8): 763-770, 2007.
- [176] COVER, T., HART, P., Nearest neighbor pattern classification. *Information Theory, IEEE Transactions on*, 13(1): 21-27, 1967.
- [177] MITCHELL, H., SCHAEFER, P., A "soft" K-nearest neighbor voting scheme. *International journal of intelligent systems*, 16(4): 459-468, 2001.
- [178] RIPLEY, B. D., Pattern recognition and neural networks. Cambridge university press, 1996.
- [179] DUDA, R. O., HART, P. E., STORK, D. G., Pattern classification. John Wiley & Sons, 2012.
- [180] Grup d'Aplicacions Biomèdiques de la Ressonància Magnètica Nuclear (GABRMN), INTERPRET DSS, <http://gabrmn.uab.es/dss>, Erişim Tarihi: 27.01.2015.
- [181] Insight Segmentation and Registration Toolkit (ITK), <http://www.itk.org/>, Erişim Tarihi: 30.12.2014.
- [182] OpenCV, <http://opencv.org/>, Erişim Tarihi: 30.12.2014.

ÖZGEÇMİŞ

Emre DANDIL Osmaniye ilinin Kadirli ilçesinde doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Kadirli'de tamamladı. 2002 yılında Kadirli Şehit Öğretmen Orhan Gök Lisesi Fen Bilimleri bölümünden mezun oldu. 2003 yılında başladığı lisans eğitimini, Süleyman Demirel Üniversitesi Teknik Eğitim Fakültesi Bilgisayar Sistemleri Öğretmenliği bölümünde 2007 yılında tamamladı. 2007-2010 yılları arasında Milli Eğitim Bakanlığı'na bağlı olarak Burdur ATL ve TL'de Bilişim Teknolojileri Öğretmenliği ve Bölüm Şefliği yaptı. 2008-2010 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektronik ve Bilgisayar Eğitimi ABD'den Yüksek Lisans (MSc) derecesi aldı. 2009-2010 yılları arasında Yedek Subay olarak askerlik görevini tamamladı. 2010 yılında Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Bilgisayar ve Bilişim Mühendisliği Anabilim Dalı'nda Doktora (PhD) eğitimine başladı. Aynı zamanda, 2010 yılından bu yana Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Meslek Yüksekokulu Bilgisayar Teknolojileri Bölümü Bilgisayar Programcılığı Programı'nda Öğretim Görevlisi olarak çalışmaktadır. Çalışma konuları biyomedikal, radyolojik görüntü işleme, MR spektroskopisi, yapay zeka uygulamaları, örüntü tanıma, makine öğrenmesi ve bilgisayarlı görmedir. Evli ve 1 çocuk babasıdır.