

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KEMİK METASTAZLARININ GÖRÜNTÜ İŞLEME VE
YAPAY SİNİR AĞLARI YÖNTEMLERİ İLE TESPİTİ**

**DOKTORA TEZİ
ALİ ASLANTAŞ**

Enstitü Anabilim Dalı : ELEKTRONİK ve BİLGİSAYAR EĞİTİMİ

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Murat ÇAKIROĞLU

Şubat 2015

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KEMİK METASTAZLARININ GÖRÜNTÜ İŞLEME VE
YAPAY SİNİR AĞLARI YÖNTEMLERİ İLE TESPİTİ**

DOKTORA TEZİ

ALİ ASLANTAŞ

Enstitü Anabilim Dalı : ELEKTRONİK-BİLGİSAYAR EĞİTİMİ

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



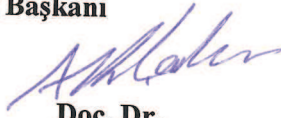
**Prof. Dr.
Abdullah FERİKOĞLU
Jüri Başkanı**



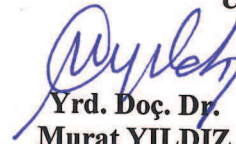
**Prof. Dr.
İsmail ERTÜRK
Üye**



**Doç. Dr.
Murat ÇAKIROĞLU
Üye**



**Doç. Dr.
Abdülkadir ÇAKIR
Üye**



**Yrd. Doç. Dr.
Murat YILDIZ
Üye**

TEŞEKKÜR

Doktora tez dönemim boyunca beni en güzel Şekilde yönlendiren, çalıŐmalarımı teŐvik eden ve her yönden destekleyen, değerli hocam Doç. Dr. Murat AKIROğLU'na, kemik sintigrafisi görüntülerini temin etmede ve yorumlamada yardımlarını esirgemeyen uzman Dr. Semahat SAğLAM'a, benim bu günlere gelmemde çok fazla emeği bulunan annem ve babama, bana hep destek olan ve beni sürekli motive eden her zaman maddi manevi desteğini esirgemeyen tüm arkadaşlarıma teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
TABLolar LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
SUMMARY	xii
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
1.1. Literatürde Yapılan Çalışmaların Özetleri	6
1.2. Tez Çalışmasının Amacı, İzlenen Çalışma Yöntemi ve Katkıları	9
1.3. Tez Organizasyonu.....	11
BÖLÜM 2.	
KEMİK METASTAZLARI İÇİN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	12
2.1. Giriş.....	12
2.1.1. Kemik yapısı	13
2.1.2. Kemik metastazları	15
2.2. Sintigrafi.....	18
2.2.1. Kemik sintigrafisi.....	18
2.2.1.1. Kemik sintigrafisinin istenme nedenleri.....	18
2.2.1.2. Kemik sintigrafisi çekim şekli.....	20
2.2.1.3. Kemik metastazları ve sintigrafideki belirtileri.....	21
2.3. Kemik Metastazlarını Değerlendirmede Kullanılan Diğer Görüntüleme Yöntemleri	22
2.3.1. Direkt grafi (Röntgen).....	22
2.3.2. BT (Bilgisayarlı Tomografi).....	24

2.3.3. MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme).....	25
2.3.4. PET (Pozitron Emisyon Tomografisi), PET / BT, PET/MRG	27
2.3.5. SPECT / BT (Single Photon Emission Tomography / BT)	29
2.4. Kemik Metastazları için Tanı Koymada Görüntüleme Türlerinin Birbirlerine Göre Üstünlükleri	30

BÖLÜM 3.

KEMİK SİNTİGRAFİSİ GÖRÜNTÜLERİ İÇİN BÖLÜTLEME

YÖNTEMLERİNİN BELİRLENMESİ VE BAŞARIM ANALİZİ	33
3.1. Giriş.....	33
3.2. Görüntü Bölütleme Algoritmalarının Sınıflandırılması	34
3.2.1. Eşikleme tabanlı bölütleme algoritmaları	35
3.2.2. Bölge tabanlı bölütleme algoritmaları.....	38
3.2.3. Kenar tabanlı bölütleme algoritmaları	39
3.2.4. Kümeleme tabanlı bölütleme algoritmaları.....	41
3.2.5. Yapay sinir ağları tabanlı bölütleme algoritmaları.....	41
3.2.6. Model tabanlı bölütleme algoritmaları.....	42
3.3. Kemik Sintigrafi Görüntüleri için Aday Bölütleme Yöntemleri.....	42
3.3.1. Fuzzy c-means (FCM)	42
3.3.1.1. Kemik sintigrafi görüntülerine uygulanan FCM tabanlı bölütlemenin akış şeması.....	44
3.3.2. Özörgütlemeli harita ağları (SOM)	47
3.3.3. Düzey kümeli aktif kontur (Level Set Active Contour).....	50
3.3.3.1. Aktif kontur modeli	51
3.3.3.2. Düzey kümesi metodu (Level Set Method-LSM)	53
3.3.3.3. LBF aktif kontur modeli ve düzey kümesi formülasyonu	56
3.4. Deneysel Sonuçlar	61

BÖLÜM 4.

KEMİK SİNTİGRAFİSİ GÖRÜNTÜLERİNDE METASTAZLARIN

BİLGİSAYAR TABANLI TESPİTİ.....	67
4.1. Giriş.....	67
4.2. Önerilen BDT Sisteminin Akış Şeması.....	67

4.2.1. Önişlem	68
4.2.2. Artan tutulum alanlarını bölütleme	70
4.2.3. Özellik çıkarımı ve seçimi	71
4.2.4. YSA kullanılarak görüntülerin sınıflandırılması.....	72
4.2.4.1. YSA'ların genel özellikleri.....	72
4.2.4.2. İleri beslemeli çok katmanlı YSA (FF-ANN)	73
4.3. Deneysel Sonuçlar	75
BÖLÜM 5.	
SONUÇLAR ve DEĞERLENDİRMELER.....	80
5.1. Sonuçlar.....	80
5.2. Tartışma ve Öneriler.....	81
KAYNAKLAR	83
ÖZGEÇMİŞ	92

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AAM	: Active Appearance Model
ANN	: Artificial Neural Network
ART	: Adaptive Resonance Theory
ASM	: Active Shape Model
ATP	: Adenozin trifosfat
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAD	: Computer Aided Detection
CD	: Competitive Diffusion
ÇKA	: Çok Katmanlı Ağ
CPFIS	: Charecteristic Point Based Interference System
CT	: Computed Tomography
FCM	: Fuzzy C-Means
FDG-PET	: Fludeoxyglucose-PET
FF-ANN	: Feed Forward ANN
FN	: False Negative
FP	: False Positive
FSHT	: Fuzzy Set Histogram Thresholding
HMM	: Hidden Markov Model
IEEE	: Institute of Electrical and Electronics Engineers
HMDP	: Hidroksimetilendifosfonat
LBF	: Local Binary Fitting
LSAC	: Level Set Active Contour
LSM	: Level Set Method
LVQ	: Linear Vector Quantization
MDP	: Metilendifosfonat
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRI	: Magnetic Resonance Imaging

MSRG	: Mode Seeking Region Growing
PCA	: Principal Component Analyze
PDM	: Point Distrubution Model
PET	: Positron Emission Tomography
PYP	: Pirofosfat
ROC	: Receiver operating characteristic
ROI	: Region of interest
SDF	: Signed Distance Function
SOM	: Self Organizing Map Network
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomograpy
SVM	: Support Vector Machine
Tc99m	: Technetium-99m
WHO	: World Health Organization

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Kanserin metastatik oluşumu	2
Şekil 2.1. Kemiğin yapısı	13
Şekil 2.2. Metastaz oluşumu	16
Şekil 2.3. Kemik metastazı ve kemik sintigrafisi örneği	19
Şekil 2.4. Uzun kol kemiği	21
Şekil 2.5. Uyluk kemiği	22
Şekil 2.6. Akciğerde yaygın metastaz olan röntgen görüntüsü.....	24
Şekil 2.7. Karaciğer ve böbrekde metastazları gösteren BT görüntüleri	24
Şekil 2.8. Kemik sintigrafisi ve MRG karşılaştırması	26
Şekil 2.9. Prostat kanseri bir hastanın kemik sintigrafisi ve MRG görüntüleri	26
Şekil 2.10. Kemik sintigrafisi ve karşılaştırmalı PET örneği.	27
Şekil 2.11. PET/BT ve PET/MRG karşılaştırması	28
Şekil 2.12. Kemik sintigrafisi ve SPECT/BT karşılaştırması	30
Şekil 2.13. Nükleer tıp yöntemlerinin Avrupa'daki kullanımı	31
Şekil 2.14. Görüntüleme metotlarının nükleer tıpta kullanılma sayıları	32
Şekil 3.1. Medikal görüntü bölütleme sınıflandırma şeması.	35
Şekil 3.2. İyi bir global eşikleme için olması gereken histogram.	36
Şekil 3.3. Kemik sintigrafisi görüntüsünün histogramı.	36
Şekil 3.4. Kemik sintigrafisi için histogram eşitleme ve uydurma sonucu.....	37
Şekil 3.5. Kemik sintigrafisi görüntüsünün Watershed yöntemi ile bölütlenmesi.	38
Şekil 3.6. Gradyantı hesaplanmış ve eşiklenmiş resim.....	39
Şekil 3.7. FCM temelli bölütleme algoritmasının akış şeması.	44
Şekil 3.8. FCM temelli algoritmanın kemik sintigrafisi sonuçları.....	46
Şekil 3.9. SOM algoritması giriş ve çıkış vektörleri.....	48
Şekil 3.10. SOM'da kullanılan komşuluk örnekleri	48
Şekil 3.11. Kemik sintigrafisinin SOM bölütlemesi örnekleri.	49
Şekil 3.12. Beyin MRG görüntüsünde düşük seviyeli bölütleme.....	51

Şekil 3.13. İki bölgeyi ayıran bir eğri .	53
Şekil 3.14. Sınırları değişen eğrilerin çevre takibi	54
Şekil 3.15. Düzey kümesi yaklaşımı.	55
Şekil 3.16. Düzey kümesi fonksiyonunun hareketi.	55
Şekil 3.17. Kemik sintigrafisi LSAC sonuçları.	61
Şekil 3.18. Tüm görüntüler için bölütlemenin ortalama doğruluk değeri.	64
Şekil 3.19. Sintigrafisi çekilmiş kalça kemiğinin SOM ile bölütlenmesi.	64
Şekil 4.1. BDT sistemin akış şeması.	68
Şekil 4.2. Laplasyan filtresi.	69
Şekil 4.3. Sobel filtresi.	69
Şekil 4.4. Önışlem sonucunu gösteren kemik sintigrafisi örnekleri.	70
Şekil 4.5. Artan tutulum alanlarının bölütlenmesi.	70
Şekil 4.6. Görüntü ızgaralama tekniği.	71
Şekil 4.7. Uygulanan sınıflandırma modelinin yapısı.	74
Şekil 4.8. ROC eğrisi.	78

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. Kanser türlerinin ana metastaz alanları	16
Tablo 2.2. Kanser türüne göre metastaz olasılığı	17
Tablo 3.1. Kenar bulma algoritması ile bölütleme sonuçları.	40
Tablo 3.2. Örnek piksellerin kümelere ait üyelik değerleri.	45
Tablo 3.3. Her kümenin ortalama piksel değeri.	45
Tablo 3.4. LSAC metodunun başlangıç parametreleri ve değerleri.	60
Tablo 3.5. Hasta sayıları ve demografik değerler.	62
Tablo 3.6. Bölütleme metotlarının karşılaştırılması.	63
Tablo 3.7. Bölütleme metotların avantajları ve dezavantajları.	65
Tablo 4.1. BDT sistem için kullanılan hastaların özellikleri.	75
Tablo 4.2. Hasta bazında değerlendirme sonuçları.	77
Tablo 4.3. Görüntü bazında değerlendirme sonuçları.	77
Tablo 4.4. Karşılaştırmalı performans değerlendirmesi.	77
Tablo 4.5. Bölütleme sonuçlarına göre BDT sistem başarımları.	78
Tablo 4.6. Farklı Sınıflandırıcılar ile BDT sistemin başarısı.	79
Tablo 4.7. Önerilen BDT sistemin benzerleri ile karşılaştırılması	79

ÖZET

Anahtar kelimeler: Bilgisayar Destekli Tespit, Bölütleme, Kemik Sintigrafisi, Medikal Görüntü İşleme, Metastaz.

Dünyada yapılan istatistikler, kanser ve kansere bağlı ölüm vakalarının 20 yıl içerisinde ciddi oranlarda artacağını göstermektedir. Birçok kanser türü için erken teşhis; daha kolay bir tedavi ve daha yüksek bir başarı ihtimali anlamına gelmektedir. Hekimler/Radyologlar görüntüleme yöntemleri ile elde edilen görüntüleri yorumlayarak erken dönemde kanser vakalarını teşhis etmeye çalışmaktalar. Ancak, artan kanser vakalarına kıyasla hekimlerin sayısı ülkemizde olduğu gibi tüm dünya genelinde sınırlı kalmaktadır. Bu da beraberinde hekimler için artan bir iş yükü demektir. İncelenecek vaka sayısının artması da beraberinde hatalı teşhis oranlarının artmasına yol açabilmektedir. Son yıllarda, bu gibi dezavantajları giderebilecek Bilgisayar Destekli Tespit (BDT) yöntemleri giderek önemli olmaya başlamıştır. Radyolojik görüntüler üzerinde şüpheli durumları daha belirgin hale getirerek hekimleri uyararak ve otomatik hastalık teşhisi yapan destek karar sistemleri hekimlerin hem hata oranlarını düşürmekte hem de daha az eforla teşhis gerçekleştirmelerine katkıda bulunmaktadır.

Bu tez çalışmasında, iskelet sistemi metastazlarının kemik sintigrafisi görüntülerinde otomatik olarak tespitine imkan sağlayan bir BDT sistemi geliştirilmiştir. Önerilen BDT sistemi, sintigrafi görüntülerini giriş olarak almakta ve bu görüntüler üzerindeki artan tutulum alanlarını işaretleyerek metastaz olup olmadığına karar vermektedir. Görüntülerdeki tutulumların hepsi kanser veya metastaz anlamına gelmemektedir. Mesane, dizler, dirsekler ve kafatasının bazı bölgelerinde kanser olmadığı halde artan tutulumlar gibi gözükmemektedir. Bu sebeple, önerilen yöntem bu gibi durumlar ile gerçek tutulumları doğru bir şekilde ayırabilmek için görüntü işleme ve görüntü tanıma tekniklerinden faydalanmaktadır. Öncelikle, alınan sintigrafi resimleri ön-işlem aşamalarından geçirilerek tutulum alanları daha belirgin hale getirilmekte daha sonra ise tutulum alanlarını tespit etmek için bölütleme yöntemi kullanılmaktadır. Çalışmada hangi bölütleme yönteminin kemik sintigrafilerinde artan tutulumları daha etkili bir şekilde bölütleyebileceğini araştırmak için çeşitli deneyler gerçekleştirilmiştir. 706 adet görüntü üzerinde yapılan detaylı deneylere göre seçilen Level Set Active Contour (LSAC), Self Organizing Maps (SOM) ve Fuzzy C-Means yöntemlerinden en başarılı bölütleme yönteminin LSAC olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında, bölütlenmiş sintigrafi görüntülerinden özellik çıkarımını gerçekleştirmek için basit olmasına karşın etkili bir özellik çıkarım yöntemi olan Görüntü Izgaralama yöntemi önerilmiştir. Yapay Sinir Ağları (YSA) kullanılarak yapılan metastaz ayırımında %92.3 doğruluk oranı, %94 duyarlılık oranı, %86,67 özgüllük oranı tespit edilebilmiştir. Böylece hekimlerin karar verme sürecine destek olacak bir ek araç geliştirilmiştir.

COMPUTER AIDED DETECTION OF BONE METASTASIS VIA IMAGE PROCESSING AND ARTIFICIAL NEURAL NETWORK

SUMMARY

Keywords: Bone Scintigraphy, Cancer, Computer Aided Detection, Medical Image Processing, Metastasis, Segmentation.

The statistics show that cancer and cancer-related deaths will increase significantly over the next 20 years. Early detection means easier treatment and higher probability of success for many types of cancer. Physicians/radiologists are trying to diagnose cancers early by using images obtained by imaging methods. However, the number of physicians are limited compared to the increasing cases of cancer all over the world. This also means an increased workload for physicians. Rapid growth of cancer cases to be examined can lead to an increased rate of false diagnoses. In recent years, Computer Aided Detection (CAD) methods are becoming of importance to resolve such disadvantages. Decision support systems which diagnose disease automatically and warn physicians for suspicious cases in the radiological images reduce the error rates of doctors and are beneficial with regards to using less effort to diagnose.

In this study, a CAD system is developed to allow the automatic diagnosis of skeletal metastasis for bone scintigraphy images. The proposed CAD system takes the scintigraphic images as input and provides a decision about suspicious areas by marking hot spots on these images. All of the hot spots found in the images do not mean cancer or metastasis. Although bladder, knees, elbows and even the some part of the skull do not have metastasis, hot spots can be seen in these parts of the body. The proposed method takes advantage of image processing and pattern recognition techniques to separate metastasis correctly. Pre-processing methods is used primarily to highlight the hot spots and then, segmentation method is performed for detection of hot spots. Various experiments were conducted to investigate the best segmentation method. LSAC was found the most successful segmentation method. Detailed experiments have been made on 706 images using Level Set Active Contour (LSAC), Self-Organizing Maps (SOM) and Fuzzy C-Means methods . Furthermore, easy but effective feature extraction method, Image Gridding, is proposed for the segmented scintigraphy images. Artificial Neural Networks (ANN) is used for classification of metastatic disease. The CAD system detected 92.3% accuracy, 94% sensitivity, 86.67% specificity. Thus, an additional tool has been developed to support the decision making process of physicians.

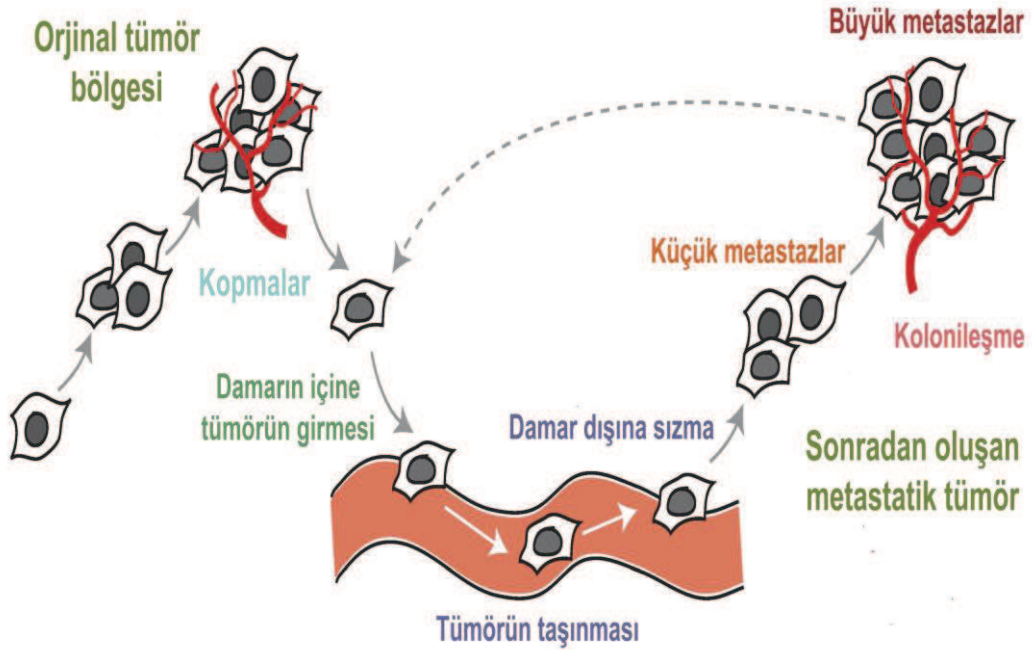
BÖLÜM 1. GİRİŞ

Kanser, belirli bir doku veya organdaki hasarlı hücrelerin kontrolsüz bir biçimde üreyerek bir kitle veya tümör oluşturmasıdır. Eğer tümör tedavi edilmezse vücutta beliren bazı problemlere sebep olabilirler. Bu tümörler normal dokuları sıkıştırabilirler, içine sızabilirler ya da tahrip edebilirler [1].

Kanser, yıllardır insan hayatını tehdit eden en önemli etkenlerden birisi olmaya devam etmektedir. Herkes kansere yakalanabilir. Kansere yakalanma riski yaşla beraber artmaktadır. Dünyada görülen vakaların büyük çoğunluğu orta yaş ve üstü insanlardan oluşmaktadır. Kanser vakalarının %77'si 55 yaş ve üzerindedir [1]. Dünya sağlık örgütü (World Health Organization-WHO) tarafından yayınlanan istatistikler 14,1 milyon yeni kanser vakalarının oluştuğu ve 8,2 milyon insanın kanserden öldüğünü göstermektedir. Yeni vakaların önümüzdeki 20 yıl içerisinde %70 artacağı ve ölüm nedenleri sıralamasında birinci sırada kanserin olacağı düşünülmektedir. 2012 yılında erkekler arasında görülen en yaygın kanser türleri akciğer, prostat, kolon, mide; kadınlar arasında görülen en yaygın kanser türleri ise göğüs, kolon ve akciğerdir. Günümüzde hala kanseri engellemenin etkili bir yöntemi yoktur. Ancak kanserin erken dönemlerde tespiti, ölüm oranlarını azaltmada önemli bir rol oynayabilir. Erken tanı durumlarında kanser vakalarının büyük bölümü ışın tedavisi, cerrahi operasyon veya kemoterapi ile tedavi edilebilmektedir. Sigara içmek gibi kansere sebep olduğu bilinen bazı faktörlerden uzak durarak da kanserden korunulabilir [2].

Gelecek yıllarda görüntüleme teknolojilerinin ilerlemesi, tedavi ve teşhis oranlarının artması ile kanserden hayatta kalanların sayısının giderek artması hedeflenmektedir. Fakat bu artan sayı beraberinde kanserin toplumlar üzerindeki ekonomik yükünü artıracaktır. Kanser ve onun tedavileri, toplumun tüm kesimleri için ekonomik bir kayıp olarak kabul edilmelidir [3].

Kanser tedavisinin başarısızlıklarında ve ölümlerde tümörün metastaz yapması birincil sebeptir. Kanser hücreleri oluştukları tümörden ayrılabilir ve kan ya da lenf dolaşımı aracılığı ile vücudun diğer bölgelerine gidebilirler. Şekil 1.1’de görüldüğü gibi gittikleri yerlerde tümör kolonileri oluşturur ve büyümeye devam ederler. Kanser bu şekilde vücudun diğer bölgelerine yayılması olayına metastaz adı verilir [4]. Bütün kanserlerin metastaz yapma kapasitesi vardır [5]. Kemik metastazları ise kanserin sık görülen bir yan etkisidir. Kemik metastazları birçok tümörde önemli bir faktör iken, erken tespit edilmesi ve uygun tedavisinin yapılması, hastanın sağ kalımı ve yaşam kalitesi için önemlidir [6]. Kanser hastalıklarının yaklaşık %30’unda kemik metastazı gelişmektedir. En sık prostat kanseri, meme kanseri ve akciğer kanseri iskelet sistemine metastaz yapmaktadır. Bu metastazların saptanması ve takibi kemik sintigrafisinin en sık uygulama alanını oluşturmaktadır.



Şekil 1.1. Kanser metastatik oluşumu [7].

Prostat ve göğüs kanseri olanların %70’inde akciğer, kolon, mide, böbrek, tiroit kanseri olanların ise %15-30’unda hastalığın bir döneminde kemik metastazı gelişmektedir. Hatta %35 vakada tanı anında kemik metastazı bulunmaktadır. Kemik metastazlarının tam olarak ortaya çıkış nedeni bilinmemektedir. Metastaz yapan

kanser hastalarının tedavisi zordur. Metastaz yapan göğüs kanseri hastalarının beş yıl sonra sadece %20'sinin yaşadığı görülmüştür [8]. Bu kanserlerin iskelet sistemine metastazının tespiti, metastaz varsa takibi (artması ya da azalması), tedavi protokolünü değiştirebilmesi ve hastanın sağ kalım süresi nedeniyle oldukça önemlidir.

İskelet sisteminin primer ve sekonder hastalıklarının tanısında, bilgisayarlı tomografi (Computed Tomography-CT), manyetik rezonans görüntüleme (Magnetic Resonance Imaging-MRI), kemik sintigrafisi ve histolojik incelemeler sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Bu görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra bu hastalıkların özellikle erken tanısı ve takibinde Pozitron Emisyon Tomografisi (Positron Emission Tomography- PET) de oldukça önemli bir yere sahiptir. Bu yöntemler hastalığın yaygınlığı hakkında bilgi vermesi dışında tedavi kararının belirlenmesinde de yol göstericidir. Kemik sintigrafisi, iskelet sistemi metastatik hastalığının araştırılmasında uzun yıllardır kullanılan, duyarlılığı yüksek bir yöntemdir. Kemik metastazlarının varlığını saptamada, sintigrafik uygulamadan daha hızlı ve maliyeti düşük başka bir yöntem yoktur. Kemik sintigrafisi kolay uygulanabilir, herhangi bir yan etkisi olmayan ve duyarlılığı yüksek bir görüntüleme yöntemidir. Metastatik odaklar kemik sintigrafisinde, artmış ya da azalmış aktivite tutulumu şeklinde bir görüntü oluşturmaktadır. Kemik sintigrafisinin duyarlılığı yüksek olmakla birlikte özgüllüğü düşüktür. Bu nedenle elde edilen bulguların röntgen veya diğer görüntüleme yöntemleri, ya da düzenli aralıklarla sonraki zamanlarda çekilen sintigrafiler ile kontrol edilmesi tanı koymak açısından çok önemlidir. Kemik sintigrafisi, metastazları henüz vücutta fiziksel değişiklikler oluşmadan önce saptayabilmesi, tek bir enjeksiyon ile, ek bir radyasyon riski taşımaksızın tüm vücudu tarama imkanı vermesi ve maliyetinin düşük olması nedeniyle, tümörlerin kemik metastazlarının araştırılmasında ilk tercih edilecek yöntemdir [9].

Kemik sintigrafisi temel, MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme), BT (Bilgisayarlı Tomografi), PET ise potansiyel olarak kemik metastazlarını görüntülemeye kullanılmaktadır. Gelişen görüntüleme teknolojilerine rağmen lezyonları belirleme ve değerlendirmede uzmanların üzerinde hem fikir olduğu kesin bir görüntüleme teknolojisi yoktur. Kemik metastazları tedavi edilebilmesine rağmen, mevcut

kriterlere göre tedaviye verdikleri yanıt ölçülemez olarak kabul edilmiştir. Bu yüzden, tedavi sürecine takip eden onkolojist veya radyologların değerlendirmelerinin gözden geçirilmeye ihtiyacı vardır [10]. Yukarıdaki değerlendirmeler dikkate alındığında tanı amaçlı kullanılacak resimlerin yorumlanmasının zor ve karmaşık bir süreç olduğu anlaşılmaktadır. Görüntülerin çift kişi tarafından yorumlandığı durumlarda koyulan tanıların daha ölçülü olduğu anlaşılmıştır. Aksi takdirde ortaya çıkan Yanlış Negatif (False Negative-FN) hatalar büyük bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır [11]. Yaşlanan nüfus arttıkça tanı koyulması gereken vaka sayısı da artmaktadır. Bundan dolayı, hekimler aşırı iş yükü ile karşı karşıya kalmaktadır. Buna rağmen, yine de tanı koyma işlemi sırasında çok dikkatli olmaya devam etmeli ve hastalığın seyrinde yanlış yönlendirmelerden kaynaklanan olumsuzluklara imkân vermemelidirler [12]. Kanseri olmadığı halde yanlış yorumlamalardan kaynaklanan sebeplerden dolayı birçok kadına meme kanserinde biyopsi yapıldığı bilinmektedir veya süreç içerisinde tedavi için gerekli olan en uygun zaman hastalar için kaçırılmaktadır. İki kere yorumlamak yanlış anlaşılmalara engelleyebilir. Fakat bu seferde aşırı iş yükü nedeni ile radyologların verimliliği azalacaktır [13].

Tanı doğruluğu medikal görüntüye bakan kişiye bağlıdır. Yorumlardaki farklılıklarda ortaya çıkan faktörler kişiye bağlı ve/veya rastgeledir. Kişiye bağlı olarak değişen farklılıklarda bir uzman diğerinden daha fazla normal olmayan bulgular ortaya çıkarabilmektedir. Bazı hekimler elindeki görüntülere baktığında bulguların önemini fazla hesaplarken bazı hekimler önemsiz olarak kabul edebilmektedir. Kişiye bağımlılık konusunda diğer farklılıklardan bir tanesi de kullandıkları kelimelerdir. Eğer tanıyı koyacak hekim veya radyolog emin değilse kemik metastazı olasılığı vardır veya kesinlikle göz ardı edilebilir derken başka bir fizikçi kemik metastazı yoktur veya kuşkusuz kemik metastazı gibi kelimeler kullanmaktadır. Rastgele hatalar ise yorulma ve yoğunlaşma eksikliğinden kaynaklanmaktadır [14].

Meydana gelen yanlışlıkları ve şaşırımları gidermede kullanılabilecek yöntemlerden birisi hekim veya radyologu şüpheli bulgulara karşı uyaracak bir bilgisayar sistemi geliştirmektir. Bilgisayar destekli tespit (BDT) tıpta gelişmekte olan bir alandır. BDT sistemleri kısaca görüntü işleme, örüntü tanıma, yapay zekâ teknolojileri ve

bilgisayar sistemlerinin bir işbirliğinin sonucu olarak düşünülebilir [15]. BDT sistemleri, görüntüleri inceleyecek uzmanların daha derinlemesine ve farklı uzmanlık alanındaki doktorların daha büyük bir güvenle görüntüleri inceleme olanağı sunabilmektedir. Bununla beraber tıp öğrencileri ve genç doktorlar içinde iyi bir öğrenme aracıdır [16]. BDT veya diğer bir deyişle karar destek sistemleri, gözden kaçan normal olmayan bulguların riskini minimize ederken, hekimlerin dikkatini de patolojik değişikliklere çekecektir.

BDT sistemler hakkındaki araştırmalar 1980'lerin başlarında Chicago Üniversitesi Radyoloji bölümü Kurt Rossman laboraturarında başlamıştır. Aslında geçmiş 1960'lı yıllara kadar gitmesine rağmen o dönemde yapılan çalışmalar çok başarılı değildir. Bu da o dönemlerde görüntü işleme ve görüntüleme alanındaki gelişmelerin yeterli olmamasından kaynaklanmaktadır. BDT sistemlerin başarısını değerlendirmede üç temel strateji dikkate alınmaktadır. Bunlardan birincisi BDT sistemin çözümü ile uzmanların olaya yaklaşımı arasındaki ilişkidir. Uzmanlar görüntüleri yorumlayan zor ve karmaşık bir görevi yerine getiren insanlardır. BDT sistemler için yazılacak algoritmalar, bir uzman lezyonu nasıl tespit eder, normal olmayan bir bulguyu nasıl gözden kaçırabilir veya iyi huylu ve kötü huylu bir lezyonu birbirinden nasıl ayırt edebilir düşüncesi temel alınarak geliştirilmelidir. BDT sistem uzmanın bakış açısı ile olaya yaklaşmalıdır. İkincisi, BDT sistemin günlük hayatta hastanelerde kullanımının mümkün olup olmadığı ve üçüncüsü ise bu alanda mümkün olduğunca çalışmaların sayısı ve BDT sistemlerin yaygınlığıdır. Bu üç parametre bir BDT sistemin başarısını değerlendirmede kullanılmaktadır [17].

BDT ile otomatik bilgisayarlı tanı (Automated Computer Diagnosis-ACD) farklı anlamlarda kullanılmaktadır. Otomatik bilgisayarlı tanı da sistem çıktısı doğrudan tanı koymak için kullanılırken, BDT sistemlerde sistemin verdiği karar ikinci bir görüş olarak kabul edilmektedir.

BDT sistemler, iki farklı şekilde kullanılır. Bunlardan birincisi, hekim BDT olmadan ilk kararı verir, ondan sonra BDT sisteminin önerisini dikkate alır ve son kararı verir. BDT sisteminin sonucunu kabul eder veya bilgisayarın verdiği tahminin doğru olmadığını düşünerek reddeder. Eğer tanıyı koyacak hekim sonuçtan emin değilse

son kararı BDT sistemin verdiği sonuçla birleştirebilir. Genel eğilim de bu yöndedir. Tabi ki BDT sistemin performansı ne kadar yüksekte tanı ile ilgili verilen son kararda o kadar iyidir. Yani sonuç olarak BDT sistemi, hekimlere yardımcı olacak bilgi vermekte ve lezyonlar konusunda uyarı yapmaktadır. İkincisi ise, ilk ya da eş zamanlı tanı koyucu olanıdır. BDT, ilk karar verici olarak doğrudan tanıyı koymakta ve hekimler BDT sisteminin sonucunu kabul ederek veya etmeyerek son yorumu yapmaktadır. Fakat bu uygulamada BDT sistem yüksek bir duyarlılık seviyesine ulaşmalıdır ki şüpheli lezyonları kaçırmamasın [14].

BDT sistem kullanılarak birçok farklı alanda medikal uygulamalar geliştirilmiş ve geliştirilmeye devam edilmektedir. BDT sistemin en çok yararlı olduğu alanlardan birisi göğüs kanserinin tespitidir. Fakat onda bile BDT sistem radyologların performansını artırmak için ikinci bir seçenek olarak sunulmaktadır. Yani hala herhangi bir tıp alanında tanı koymada kullanılabilir mükemmel bir BDT sistemi henüz yoktur. Ama yine de hekimlerin aşırı iş yükünü azaltacak ve kanserin erken dönemlerinde tespitine katkı sağlayabilecek, iki kere okumak yerine radyologlara ikinci bir çift göz olarak BDT sistemler ilerleyen zamanlarda mutlaka kullanılacaktır [18].

Yeni bir teknolojinin kullanılmaya başlanmasına karar vermek, kullanılan teknolojinin verimliliği ve hekimlerin bu sistemden ne kadar faydalanabildikleri ile doğru orantılıdır. Bu yüzden çalışmamızda sistemin doğruluk değeri ile birlikte hekimlerin BDT'li performansı da test edilmiştir.

1.1. Literatürde Yapılan Çalışmaların Özetleri

Yin ve diğerleri tarafından kemik sintigrafisi görüntülerini kullanarak metastazların tespitini yapan BDT sistemi geliştirilmiştir. Gerçekleştirilen BDT sistem, görüntü ön işleme ve devamında bulanık mantık teorisini temel almıştır. Görüntü ön işleme kısmında vücut çeşitli bölümlere ayrılarak, bulanık mantık kısmına giriş olarak kullanılacak asimetri ve parlaklık değerleri hesaplanmıştır. Bulanık mantık teorisi medikal görüntülerde bu çalışmaya kadar daha çok Bulanık C Kümeleme yöntemi (Fuzzy C Means-FCM) üzerinden uygulama alanı bulmuştur. Bu çalışma ise,

Zadeh'in klasik bulanık mantık kurallarını içeren modelini kullanmıştır. Çalışma, tanı işlemi için karakteristik nokta tabanlı bulanık sonuç çıkarma (Characteristic Point Based Fuzzy Inference System- CPFIS) metodu ve CPFIS sistemini sistematik bir şekilde eğitmek için ise üç aşamalı minimizasyon yaklaşımını önermektedir. Minimizasyon ile çok sayıdaki bulanık kurallar işlem sonucunda 3 veya 4'e düşürülmüştür. Kural sayısının az olması ise grafiksel temsili ve söz ile ifadesi radyologların tanı koyarken BDT sistemi kullanmasını kolaylaştırdığı iddia edilmiştir. Sistemin eğitilmesi bizzat radyolog tarafından her görüntüye noktalar ekleyerek, görüntüler bitinceye veya sistemden memnun kalıncaya kadar devam etmektedir. Sistemin doğruluk değeri %91,5 (248 resimde 227), ortalama yanlış pozitif (False Positive- FP) değeri ise %37,3 olarak ölçülmüştür [19].

Klinik uygulamalarda, radyolog tarafından kemik sintigrafisi incelemesi gerçekleştirilirken birkaç tane patolojiye (lezyon, kötü huylu metastaz, dejenere değişiklikler, iltihap vb.) göre değerlendirme yapılır. Bazı bulgular net olup az deneyimli radyologlar tarafından bile gözlemlenebilirken, bunun tersi de mümkündür. Sajn ve arkadaşları bu çalışmada, kemik sintigrafisi görüntülerinin BDT sistemlerinde kullanılabilmesi için güçlü bir bölütleme metodu sunmuştur. Buna ek olarak, kemik sintigrafisi görüntülerinde belirlenen referans noktalarına göre elde edilen parametrelerin makine öğrenmesi metotları yardımı ile işlenmesi sonucunda yukarıda belirtilen patolojileri çıkış verecek şekilde otomatik bir sistem geliştirmiştir. Sistemin karar aşamasında destek vektör makinesi (Support Vector Machine- SVM) kullanılmıştır. Gerçekleştirilen sistem görüntülerin yorumlanmasında %86,6 doğruluk değeri vermiştir [20].

Guan ve arkadaşları florodeoksiglikoz-PET (Fludeoxyglucose/PET-FDG-PET) görüntülerinde otomatik artan tutulum alanlarını bulma ve bölütleme işlemi için yeni bir metot önerdi. Bu çalışmada, normal veya normal olmayan artan tutulum ayırımına dikkat edilmemiştir. Geliştirilen sistem, üç katmanlı bir yapıdan oluşmaktadır. Birincisi, vücudun anatomik parçalarını tanımlamayı sağlayan Saklı Markov Modelini (Hidden Markov Model- HMM) esas alan bir modüldür. İkinci modül ise artan tutulum alanlarını bulmayı sağlayan yarışmacı difüzyon (Competitive Diffusion- CD) bölütleme yaklaşımıdır. Son modül ise tek bir artan tutulum alanı

gibi kabul edilen birbirine yakın artan tutulumları tam olarak tespit edebilmek için kullanılan (Mode Seeking Region Growing- MSRG) algoritmasıdır. Metodun doğruluk değeri ile ilgili herhangi bir sonuç verilmemiştir [21].

Huang ve arkadaşlarının geliştirdikleri BDT sistem üç ana aşamadan oluşmaktadır. Birinci adım resmin iyileştirilmesi için gereken ön işleme adımlarını içermektedir. İkinci adım vücudun anatomik bölgelerinin belirlenebilmesi için referans noktaları tespit edilmesidir. Referans noktalarının tespit edilmesinde bulanık küme histogram eşik (Fuzzy Sets Histogram Thresholding- FSHT) metodu kullanılmıştır. Üçüncü adımda ise bu referans noktalarını kullanarak iskelet sistemi anatomik (boyun, omuzlar, omurga, alt karın ve kollar) bölgelere ayrılmış ve her bölge için gri düzey parlaklık değerinin standart sapmasını hesaplamıştır. Bu hesaplanan değerler, her anatomik bölge için farklı birer eşik değeri tespit etmede kullanılmıştır. Sistemin duyarlılığı %92,1 olarak ölçülmüştür [22].

Sadık ve arkadaşlarının yaptığı uygulama anahtar çalışmalardan birisidir. Görüntü işleme teknikleri ve yapay sinir ağlarını kullanarak metastazların tespiti için BDT sistem geliştirmişlerdir. Görüntü işleme teknikleri, aktif şekil modeli (Active Shape Model- ASM) kullanarak iskelet sisteminin otomatik olarak bölütlenmesi, artan tutulum alanlarının tespit edilmesi ve özelliklerinin çıkarılmasında kullanılmıştır. Çıkarılan özellikler iki aşamalı çok katmanlı ileri beslemeli yapay sinir ağı modeline giriş olarak sunulmuş ve artan tutulumların metastaz olup olmadığı tespit edilmiştir. Geliştirdikleri BDT sistemin duyarlılık oranı %90, özgüllük değeri ise %89 olarak ölçülmüştür [23].

Ohlsson ve arkadaşları çalışmalarında yapay sinir ağlarını kullanarak tam otomatik bir karar destek sistemi geliştirmiştir. Karar destek sistemi, ilk olarak artan tutulumları bulurak metastaz olup olmadığını tespit etmektedir. Daha sonra kullanılan ikinci tahmin sistemi ile hastanın metastaza sahip olup olmadığı tespit edilmektedir. Sadık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak iskelet sisteminin bölütlenmesinde Atlas kullanılmıştır. Yazarların geliştirdikleri BDT sistemin duyarlılık oranı %95, özgüllük değeri ise %64 olarak ölçülmüştür [24].

Horikoshi ve arkadaşları çalışmalarında, kemik metastazlarının tespitinde BDT sistemin Avrupa ve Japon veritabanlarına göre tanı doğruluk değerlerini karşılaştırmıştır. Metastaz tespiti için kullandıkları yöntemler Sadık ve arkadaşlarının kullandığı yöntemler ile aynıdır. Sadık ve arkadaşlarının oluşturduğu BDT sistemin Japonlar için olumlu sonuçlar vermediği, sistemin doğru sonuçlar vermesi için Japon veritabanı ile tekrar eğitilmesi gerektiğini söylemişlerdir. BDT sistemlerde irksal özelliklerin dikkate alınması gerektiği bu çalışma ile ortaya konmuştur [25].

Tokuda ve arkadaşları, gerçekleştirdikleri çalışmada metastazları bulan tam otomatik bir BDT sistemin tanı koyma yeteneğini incelemişlerdir. İnceleme işlemini “BONENAVI version 1” yazılımını kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Metastaz olup olmadığına karar veren sınıflandırma yöntemi olarak son zamanlarda çok fazla kullanılan yapay sinir ağları dışında kemik tarama indeksi (Bone Scan Index- BSI) metodunuda uygulamışlardır. Aynı zamanda sistemin kanser türlerine göre verdiği tepkileri de incelemişlerdir. Mevcut BDT sistemlerde FP oranların hala yüksek olduğunu ve geliştirilecek BDT sistemlerin bu oranı düşürecek bir yapıda olması gerektiğini belirtmişlerdir [26].

Bilgisayar destekli tespit sistemleri kanserin erken tespitinde önemli bir anahtar rol oynamaktadır. Uzun bir zamandır BDT sistemler ve bağlantılı yöntemler hem araştırmacı bilim adamlarının hem de radyologların dikkatini çekmektedir. Bu alanda birçok yeni teknik önerilmesine rağmen, yeni algoritmaların geliştirilmesi halen aktif ve büyük bir araştırma alanıdır.

1.2. Tez Çalışmasının Amacı, İzlenen Çalışma Yöntemi ve Katkıları

Bu tez çalışmasının asıl amacı, yeni gelişmekte olan bir alan olan BDT sistemler alanına katkı sağlayacak, kemik metastazlarının tespitinde kullanılacak daha yüksek doğruluk değerine sahip daha az hata oranına sahip, tanı koyan bir sistem geliştirmektir. Bu amaçlar doğrultusunda ilk olarak literatürde sunulan güncel BDT sistemlerinin etkinlikleri analiz edilerek klinik uygulamalarda kullanılabilirlikleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda literatürdeki bölütleme yöntemleri kemik sintigrafisi görüntüleri için detayları ile incelenmiştir. Görüntü ızgaralama

adını verdiğimiz özellik çıkarım yöntemi ile birleştirilerek karar için YSA'ya sunulmuştur.

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

1. Literatürdeki kemik sintigrafi görüntüleri üzerinde çalışan BDT sistemleri araştırılarak detaylı bir literatür taraması gerçekleştirilmiştir.
2. Kemik sintigrafi görüntülerindeki artan tutulumların tespit edilebilmesinde kullanılacak en uygun bölütleme yöntemini belirlemek için detaylı bir analiz gerçekleştirilmiştir. Detaylı başarımlarına göre Level Set Active Contour yönteminin kemik sintigrafi görüntülerindeki artan tutulumları en başarılı bölütleyen yöntem olduğu sayısal olarak gösterilmiştir.
3. Artan tutulum görüntülerinden özellik çıkarımını gerçekleştirmek için Izgaralama adını verdiğimiz bir özellik çıkarım yöntemi önerilmiştir. Literatürdeki yöntemler, özellik çıkarımını genelde vücudu anatomik olarak bölen karmaşık yöntemler ile gerçekleştirirken bu çalışmada basit olmasına karşın etkin bir yöntem geliştirilmiştir.
4. Kemik sintigrafi görüntülerinde kemik metastazlarını yüksek başarımla tespit eden yeni bir Bilgisayar Destekli Tespit yöntemi geliştirilmiştir. Önerilen yöntem, literatürdeki en güncel çalışmalarla kıyaslandığında daha yüksek doğruluk oranı ile metastaz durumlarını tespit edebilmektedir.

1.3. Tez Organizasyonu

Tez organizasyonu aşağıda özetlenen beş bölümden oluşmaktadış:

Bölüm 1: Giriş: Bu bölümde tez çalışmasına konu olan problemin tanımı, çalışmanın amacı, literatürde bu problemin zm üzerine yapılan çalışmaların zeti, tez çalışmasını literatürde yapılan çalışmalardan ayıran temel özellikler ile tez organizasyonu hakkında bilgi sunulmaktadır.

Bölüm 2: Kemik Metastazları için Görüntüleme Yöntemleri: Bu bölümde kemik metastazlarının tespitinde kullanılan medikal görüntüleme yöntemleri, uygulama alanları ve tez konusunun temel çalışma alanını oluşturan kemik sintigrafisi hakkında detaylı bilgi verilmektedir.

Bölüm 3: Bölütleme Yöntemleri: Medikal uygulamalarda daha çok kullanılan bölütleme yöntemleri incelenmiş, kemik sintigrafisi için uygun  yöntem karşılaştırmalı olarak detayları ile incelenmiş ve başarım analizleri elde edilmiştir.

Bölüm 4: Önerilen BDT Sistem: Bu bölümde bir önceki bölümde elde edilen bölütleme sonuçları işlemlerden geçirilip çeşitli sınıflandırıcı metotlar ile başarım analizleri yapılmıştır. BDT sistemin çalışma mantığı ve sonuçları verilmektedir.

Bölüm 5: Sonuçlar ve Değerlendirmeler: Son bölümde, yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar genel hatlarıyla değerlendirilerek çalışmanın bilime sağlayabileceği katkılar tartışılmaktadır. Daha sonra yapılabilecek çalışmalar için önerilerde bulunmaktadır.

BÖLÜM 2. KEMİK METASTAZLARI İÇİN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.1. Giriş

Tıbbi Görüntüleme, en basit hali ile insan vücudunun içyapısının çeşitli yöntemler ile görülebilir hale getirilmesidir. Teknolojik gelişmelerin en çok uyarlandığı ve ilerleme sağladığı alanlardan birisi tıbbi görüntülemedir. 20. yüzyılda bir önceki yüzyıla göre görüntüleme yöntemlerinde çok önemli gelişmeler olmuştur. Tıbbi görüntüleri teşhis ve tedavi için kullanan ve yorumlayan tıp dalına radyoloji denmektedir. Günümüzde tanısal ve girişimsel radyoloji olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Radyoloji her geçen gün daha da önemli bir dal haline gelmektedir [27]. Tanısal radyoloji; röntgen, MRG cihazları, nükleer tıp görüntüleme sistemleri, BT, ultrason olarak sıralanabilir. Kemik metastazlarını incelemek için kullanılan kemik sintigrafisi, bu tezin ilgi alanına giren nükleer tıp görüntüleme sistemlerinden birisidir.

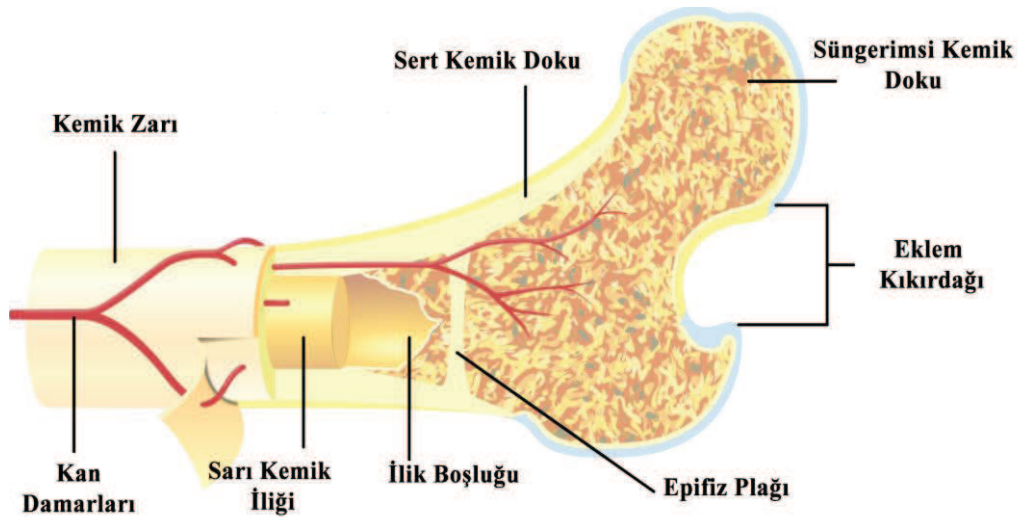
Nükleer tıp, uygulama yöntemine göre diğer radyoloji yöntemlerinden farklıdır. Radyofarmasötik adı verilen radyoaktif maddelerin vücuda verilerek hastalıkların teşhis ve tedavisinde kullanıldığı ana bilim dalıdır. Bu radyoaktif maddeler, vücuda damar yoluyla, solunum yoluyla, ağız yoluyla içirilerek veya tetkikin şekline göre çok daha özel yollarla uygulandıktan sonra ilacın hastalığın tipine ve yerine göre vücuttaki dağılımına bakıp fotoğrafları, filmleri çekilerek veya matematiksel analizleri yapılarak bu filmler ve sonuçlar üzerinden teşhis edilmesi sağlanır [28]. Radyofarmasötiklerin %95'i teşhis, ancak %5'i tedavi amacıyla kullanılmaktadır.

Radyofarmasötikler sadece radyonüklidten ibaret olabildiği gibi ($^{99m}\text{Tc O}_4$, I, Ga) kemik sintigrafisinde kullanılan teknesyum-99m metilendifosfonat ($^{99m}\text{Tc-MDP}$) maddesi gibi, radyonüklidin biyolojik olarak aktif olan bir madde ile birleştirilmesi ile de oluşturulabilir. Radyonüklid ile farmasötik maddenin birleştirilmesine

işaretleme denir. Radyofarmasötikteki farmasötik madde doku ya da organda toplanır. Radyonüklid kısmından yayılan gamma ışınları aracılığı ile bu birikmeler ve hareketler izlenir. Tanı amacıyla hastaya verilen radyofarmasötikler çok az miktardır ve organizmada bir etki meydana getirmezler [29].

2.1.1. Kemiğin yapısı

Kemik metastazlarını anlatmadan önce kemiğin yapısı ve nükleer tıpta kullanılan radyonükleid maddeler arasındaki ilişkiden kısaca bahsetmek gerekir. Kemik, iskelet sistemini oluşturan sert bir organdır. Vücuttaki organları korur, kırmızı, beyaz kan hücreleri üretir, mineralleri depolar ve vücudun hareketini sağlar. Kemikler durmaksızın değişim ve rejenerasyona uğrayan dinamik bir organdır. İnsan doğduğunda vücudunda 270 tane kemik vardır. İnsanın gelişmesiyle bu sayı 206'ya düşmektedir. Kemik hem yapısal hem de metabolik fonksiyonlara sahiptir. Metabolik fonksiyonu kalsiyum, fosfor ve karbonat gibi bileşiklerin deposudur. Kemiklerde %25 su, %45 inorganik madensel tuzlar (kalsiyum fosfat, kalsiyum karbonat, magnezyum fosfat az miktarda sodyum ve demir) ve %30 organik maddeler bulunmaktadır. Kemiğin sert yapısını inorganik maddeler, esnekliğini ise organik maddeler sağlar. Kemiğin yapısı Şekil 2.1'de görülmektedir [30].



Şekil 2.1. Kemiğin yapısı [30].

Sert kemik doku, iskeletin büyük bir kısmını oluşturur. Kemik yapısının, vücuda destek olmak, sertlik kazandırmak gibi görevlerini yerine getirir. Hemen her kemiğin dış kısımlarında sert kemik yapısı bulunmaktadır. Süngerimsi kemik yapısı vücudun sert dokuları arasındadır. Fakat sert kemik yapısına göre daha yumuşaktır. İçinde kırmızı kemik iliği bulunur.

Kemik zarı, kemik yapısının en dış ve en iç kısmında bulunur. Dışarıdaki kemik zarı, kemik yapısını diğer kısımlardan ayırır, madde akışını kontrol eder. Kemiklerin büyümesini ve kemik yapısının ilerleyen yaşa bağlı olarak gelişmesini sağlar. En içteki zar ise kemik dokusuyla kemik ilikleri arasında bulunur. Aynı şekilde madde geçişinden sorumludur ve kan üretimi, kan hücrelerinin vücuda dağıtımının düzenlenmesi sorumluluklarını yerine getirmektedir. Kan dolaşımı görevini kırmızı kemik iliği üzerine almıştır. Süngerimsi kemik yapısının içinde bulunur. Kanın en önemli bileşenlerinden olan alyuvarları üretmektedir.

Sarı kemik iliği, sert kemik dokuda bulunur. Vücuttaki yağların bir kısmı sarı kemik iliğinde depolanır. Zaman zaman kan hücresi de üretir. Kan damarları, kan hücrelerinin vücuda taşınmasında görevlidir. Kemik yapısının dış ortamla bağlantısını sağlayan kısımdır.

Eklemler kıkırdağı, kemiklerin uçlarında bulunur. Kemik yapılarının eklemlerle birbirine bağlanması, eklemlerin görevi olan hareket kabiliyetinin başarılı bir şekilde gerçekleştirilmesi gibi görevleri sağlamaktadır. Kemik yapısının vücudun hareket etmesini sağlamakla alakalı görevlerini eklem kıkırdağı yerine getirir. Ayrıca kemik yapısının uç kısımlarında bulunduğu için, kemik zarının enine büyümesini sağlamakla beraber, boyca gelişmesini sağlar [31].

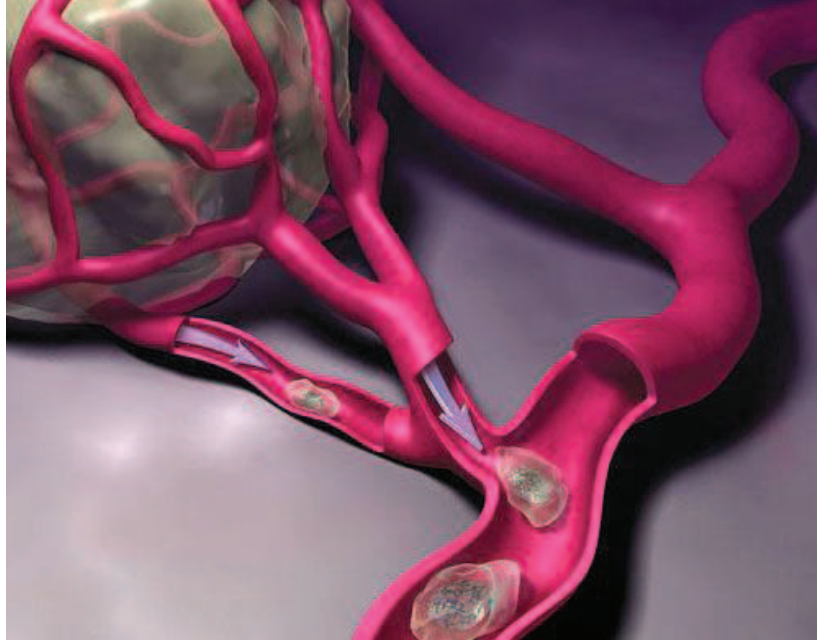
Kemik için kullanılan radyofarmasötikler, Tc-99m metilendifosfanat (Tc-99m-MDP), Tc-99m hidroksimetilendifosfanat (Tc-99m-HMDP), Tc-99m pirofosfat (Tc-99m-PYP)'dir. Bisfosfonatlar günümüzde kemik metabolizmasıyla ve kanser tedavisi ile ilgili çok sayıda hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bisfosfonatlar dokularda daha uzun süre kalabilme özelliğinden dolayı farmasötik madde olarak tercih edilmektedir. Bisfosfonatlar, merkezlerindeki karbon ile

kemikteki hidroksiapatite bağlanırlar. Kemik dokuya ulaştıkları zaman kemik hücreleri tarafından yakalanarak hücre içinde adenzin trifosfat (ATP)'ye dönüştürülürler. [32]. Hastaya radyoaktif madde enjekte edildikten sonra fosfat bileşikleri kandan hızla temizlenerek üçte ikisi kemikteki hidroksiapatit kristallerine, üçte biri ise kalsiyum fosfata bağlanırlar ve kemikte birikmeye başlarlar. Difosfonatların kemik dokuda tutulumunu etkileyen en önemli faktör kan akışıdır. İşaretli difosfonatların yaklaşık yarısı idrar yolu ile atılırlar. Kemik hastalıkları, ilerlemiş metastazlar gibi durumlarda idrar ile atılan madde miktarı azalır, kemik dokuda tutulan madde miktarı artar. Böbrek yetmezliği durumlarında da idrar atılımı azalır, vücut içindeki hareket ciddi oranda artar. Radyofarmasötik maddedeki teknesyumdan yayılan gamma ışınları, gamma kameraları ile izlenir [33].

2.1.2. Kemik metastazları

Kanser başladığı doku ya da organdan beden bir başka bölümüne kan yoluyla sıçradığında, burada da aynı tipte anormal hücreler gelişir ve ilk tümörle aynı adı taşımaya devam eder. Şekil 2.2 metastazın oluşumunu resmetmektedir. Tablo 2.1'de kanser türleri ve ana metastaz alanları gösterilmiştir. Tablo dikkatle incelendiğinde görülecektir ki birçok kanser türü kemiğe metastaz yapmaktadır. Kemik metastazı, tümörün ana kaynağından ayrılan kanser hücrelerinin kemiğe yerleşmesidir. Kemik hücreleri ile tümör hücrelerinin etkileşmesi sonucu kemik metabolizmasının yapısı bozulmaktadır. Çoğunlukla kemik dokusunu ortadan kaldıran kemik hücrelerinin artması şeklinde görülmektedir [34].

Hemen hemen her kanser türü kemik metastazı yapabilir de, en sık prostat, meme ve akciğer kanserlerinde kemik metastazları görülür. Tablo 2.2'de kanser türlerinin kemik metastazı olasılıkları ve metastazın tespitinden sonra geçen 5 yıllık süre içinde hayatta kalma oranları görülmektedir. Prostat ve göğüs kanseri tedavilerindeki başarıların hayatta kalma süresini ciddi anlamda uzattığı görülmektedir. En düşük hayatta kalma oranı ise mesane, akciğer ve cilt kanseri sonrası gelişen metastaz vakalarında olduğu görülmektedir. Kemikten gelişen primer kemik tümörleri de mevcuttur ve bu tümörler nadir görülen kanser türleri arasında yer alır. Bu sebeple kemik tümörleriyle kemik metastazları aynı şeyi ifade etmemektedir.



Şekil 2.2. Metastaz oluşumu [35].

Tablo 2.1. Kanser türlerinin ana metastaz alanları [36].

Kanser Türü	Ana metastaz alanları
Mesane	Kemik, karaciğer, akciğer
Göğüs	Kemik, karaciğer, akciğer, beyin
Kolon	Karaciğer, akciğer, karın zarı
Böbrek	Kemik, karaciğer, akciğer, beyin, böbreküstü bezi
Akciğer	Kemik, karaciğer, diğer akciğer, beyin, böbreküstü bezi
Cilt	Kemik, karaciğer, akciğer, beyin, deri/kas
Yumurtalık	Karaciğer, akciğer, karın zarı
Pankreas	Karaciğer, akciğer, karın zarı
Prostat	Kemik, karaciğer, akciğer, böbreküstü bezi
Mide	Karaciğer, akciğer, karın zarı
Tiroid	Kemik, karaciğer, akciğer

Tablo 2.2. Kanser türüne göre metastaz olasılığı [34, 37].

Kanser Türü	Metastaz Olasılığı %	Hayatta Kalma Oranı %
Miyelom	70-95	32
Böbrek	20-25	64
Cilt	14-45	16
Mesane	40	6
Tiroid	60	97
Akciğer	30-40	15
Göğüs	65-75	88
Prostat	65-75	99

Akciğer kanserli bir hastada, primer tümörden kopan kanser hücreleri kan dolaşımına girerek kemiğe ulaşabilir ve kemikte yeni (sekonder) bir tümör oluşturabilir. Bu sekonder tümör, kanser özelliği taşıyan anormal kemik hücrelerinden değil, akciğer kanseri hücrelerinden oluşmaktadır. Bu durumda akciğer kanseri kemiğe metastaz yapmış ya da bir başka deyişle metastatik akciğer kanseri meydana gelmiş olur. Bu duruma basitçe kemik metastazı adı verilmektedir [38].

İskelet sistemi metastazları tüm kötü huylu kemik lezyonlarının %70 ila 80'ini oluşturur. Doğrudan kemikte oluşan tümörler ile kıyaslandığında iskelet sistemi metastazları çok daha fazla görülür. Tanısı konan kanser hastalarının yaklaşık olarak 1/3'ü iskelet sistemi metastazı ile karşı karşıya kalmaktadırlar. Kemik, akciğer ve karaciğerden sonra en sık metastaz alan bölgedir [39]. Kemik metastazlarına erken tanı koyulması ve tedavisinin gerçekleştirilmesi hastanın ömrü ve yaşam kalitesini doğrudan etkilemektedir [6]. Kemik metastazına sahip hastaların hastanelerde fark edilmesi tümöre bağlı kırık veya dinlenmekle geçmeyen ve hızlı ilerleyen kemik ağrısı gibi şikâyetler sonucunda farkedilmektedir [40].

Kanserler üç tipe metastaz yaparlar. Birinci tip prostat, mesane ve mide gibi genelde ağrısız olan ve kırık az görülen, ikinci tip akciğer, böbrek ve tiroid gibi genelde ağrılı olan ve kırık riski fazla olan, üçüncü tip ise meme, testis ve bazı akciğer kanser

türlerinden görülen diğer iki tipin karışımı şeklinde olandır [41]. Kemik metastazlarının tespitinde ise genellikle direkt grafi, kemik sintigrafisi, FDG PET/BT, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, SPECT/BT sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir.

2.2. Sintigrafi

Sintigrafi, radyoaktif madde kullanılarak görüntüleme ve film çekimi olarak adlandırılmaktadır. Vücut üzerinde belirli rahatsızlıkların tespit edilmesi ve erken müdahale imkânı sintigrafi sayesinde mümkün olmaktadır. Karaciğer ve dalak, safra kesesi, mide ve bağırsak, akciğer, böbrek ve kemik sintigrafisi gibi çeşitleri bulunmaktadır.

2.2.1. Kemik sintigrafisi

Kemik sintigrafisi, nükleer tıp uygulamalarının yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır. Kemik sintigrafisi kemiğin kan akımı, kemik metabolizması gibi önemli fizyolojik bilgilere ulaşma olanağı sunmaktadır. Şekil 2.3’de örnek bir kemik sintigrafisi görülmektedir.

Duyarlılığının yüksek olmasının yanısıra, ek bir radyasyon riski olmaksızın tüm iskelet sisteminin görüntülenmesi klinik açıdan büyük bir avantaj sağlamaktadır. Genellikle diğer görüntüleme yöntemleri ile beraber kesin tanıya ulaşılabilmektedir.

2.2.1.1. Kemik sintigrafisinin istenme nedenleri

Kemik sintigrafisinin tıpta hastalardan istenme nedenleri;

- Tümör şüphesi bulunanlarda kemik metastazlarının aranması,
- Doğrudan kemikte oluşan tümörlerde evreleme ve takip, stres kırıkları da dâhil şüpheli kırıkların araştırılması, iyileşme sürecinin değerlendirilmesi,
- Kemik ve yumuşak doku enfeksiyonlarının değerlendirilmesi, üst bacak kemiğinin baş kısmında meydana gelen kemik erimelerinin ve travma bölgelerinin metabolik aktivitesinin belirlenmesi,
- Eklem romatizması, kemoterapi ve radyoterapiye yanıtın değerlendirilmesi,

- Ortopedik protezlerde gevşeme ya da enfeksiyonun araştırılması,
- İskelet sisteminin bir yerinden alınarak hastalıklı bölgenin iyileşmesi veya güçlenmesi için kullanılan kemik greftlerinin canlılığının değerlendirilmesi.
- Uygun biyopsi alanının lokalizasyonu,
- Nedeni bilinmeyen kemik ağrılarının değerlendirilmesi,
- Direkt grafide saptanan anormal, nonspesifik kemik patolojilerinin araştırılması,
- Metabolik kemik hastalıkları,
- Paget hastalığının tanısı ve aktivasyonunun değerlendirilmesi,
- Adli vakalarda geçirilmiş kemik ve yumuşak doku travmasının gösterilmesinde kemik sintigrafisi kullanılmaktadır [42].



Şekil 2.3. Kemik metastazı ve kemik sintigrafisi örneği [43].

Metastatik hastalıklar üç farklı şekilde doktorun karşısına çıkabilir;

- Kanser tanısı ile takipte olan bir hastada, kemik metastazı olasılığı dikkate alınarak bu amaçla yapılan kontroller sırasında, (kemik sintigrafisi gibi)
- Kanser tanısı bilinen bir hastada, ortaya çıkan ağrı, fonksiyon kayıpları veya patolojik kırık gibi şikâyetlerin değerlendirilmesi sonucunda kemik sintigrafisi çekilmesiyle,

- Hiçbir hastalığı bilinmeyen bir hastada birdenbire ortaya çıkan ağrı, fonksiyon kayıpları veya patolojik kırık gibi şikâyetlerin değerlendirilmesi ve kemik sintigrafisi çekilmesi sonucunda olayın esas kaynağının başka yerdeki bir kanser olduğunun tespit edilmesi ile [44].

2.2.1.2. Kemik sintigrafisi çekim şekli

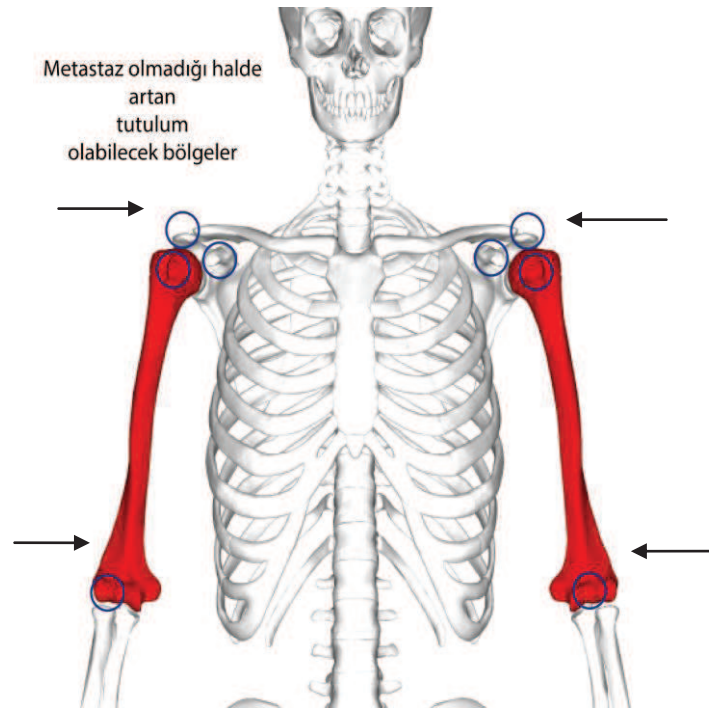
Kemiklerde biriken radyofarmasötikler, gamma kameraları tarafından yakalanma özelliği ile kemiğin sintigrafik olarak görüntülenmesine imkan sağlarlar. Verilen dozun yaklaşık olarak %50'si kemiklerde birikir. Maksimum değere en geç bir saat sonra ulaşılır ve bu değer yaklaşık 72 saat kalabilmektedir [45].

Çocuklara verilecek madde miktarı kiloya göre ayarlanır. Kemikte tutulmayan, yumuşak dokuya ve geri plana ait etkilerin düşmesi için 2-3 saat sonra görüntüleme yapılır. Ön ve arka tüm vücut görüntülemeye ek olarak lezyondan şüphelenilen alanların bölgesel görüntüleri alınır [46].

Kemik sintigrafisinin tüm vücut kemik sintigrafisi ve üç fazlı kemik sintigrafisi olmak üzere iki çeşidi bulunmaktadır. Buna ek olarak gerekirse üç boyutlu görüntülemeyi sağlayan SPECT görüntülemeye gerçekleştirilmektedir. Üç fazlı kemik sintigrafisinin ilk fazını kanlanma fazı oluşturur ve ilk 1 dakikalık sürede elde edilir. Lezyonlu bölgenin kanlanması hakkında bilgi verir. İkinci fazını kanlanma havuzu oluşturur ve 10 dakika devam etmektedir. Enfeksiyon şüphesi, kemik ağrısı, travma gibi durumlarda ilgili bölgelerdeki kılcak damarların geçirgenliklerine bağlı olarak enjeksiyon esnasında kan havuzu sıvı görüntülemesi yapılır. Son olarak ise geç statik faz değerlendirilir. 2-4 saat içinde yapılır. Amacı aktivitenin yumuşak dokulardan temizlenerek kemikte birikmesi için gereken zamanı sağlamaktır. Bu aşamadan sonra artık metastazları tespit etmek için tüm vücut kemik taraması gerçekleştirilebilir. SPECT özellikle omurganın incelenmesinde üç boyutlu görüntüleme yapılabildiği için kemik sintigrafisinin duyarlılığını artırmak amacı ile yapılır [42].

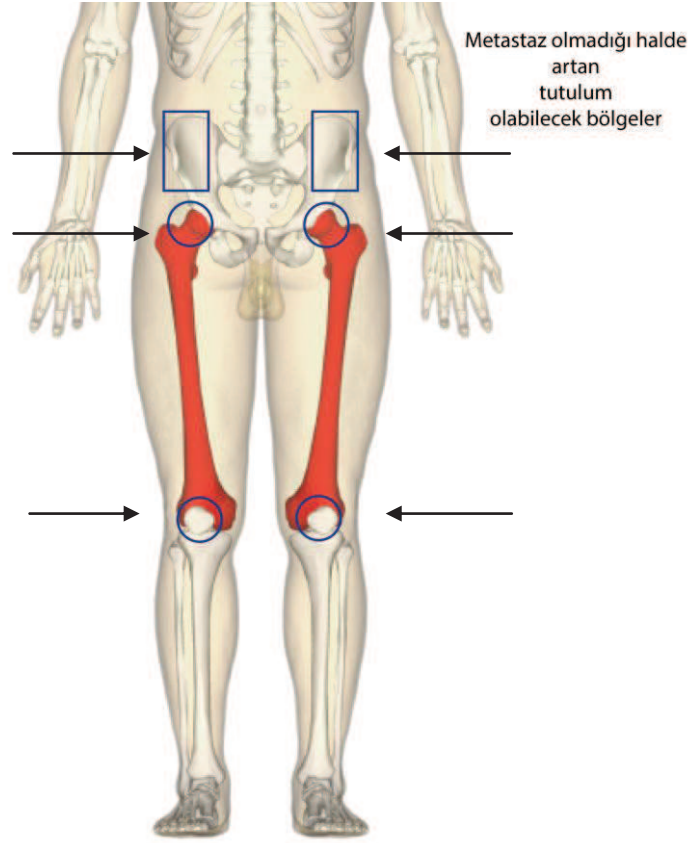
2.2.1.3. Kemik metastazları ve sintigrafideki belirtileri

Kemik metastazlarını taramada ilk tercih edilen yöntem kemik sintigrafisidir. Kemik metastazlarını tanımada daha ucuz ve daha hızlı başka bir yöntem yoktur. Kemik sintigrafisi %1 gibi az kemik kaybında bile metastazlı bölgeleri gösterebilmektedir. Bu oran diğer görüntüleme yöntemlerinde daha yüksekler çıkılmaktadır. Bu ise tanı koymada gecikmek anlamına gelmektedir.



Şekil 2.4. Uzun kol kemiği [47].

Kemik sintigrafisi simetriktir. Eklem bölgelerinde, özellikle uyluk kemiği ve uzun kol kemiği başlarında simetrik olarak artmış tutulumlar izlenir. Şekil 2.4 ve Şekil 2.5’de daire ve kare içinde çizilmiş kısımlar bu alanları göstermektedir. Fakat bu bölgeler metastaz olarak değerlendirilmezler. Tanı koyarken buna dikkat edilir. Bu bölgelerin dışında kırıkta artan tutulum alanlarına sebep olur. Dolayısıyla hekimler görüntüleri incelerken hastanın geçmişinide inceleyerek karar verirler. Sadece kemik sintigrafisi görüntülerine bakarak karar vermek teşhis koymada yanlıtır. Metastazlarda iskelet sisteminde artan tutulum gösterirler ve sıklıkla kemikte kırmızı iliğe yerleşirler. En sık omurga, kaburgalar, kalça kemiği, uzun kemikler de kemik metastazları oluşur.



Şekil 2.5. Uyluk kemiği [48].

2.3. Kemik Metastazlarını Değerlendirmede Kullanılan Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Kemik sintigrafisi ile iyi huylu-kötü huylu tümör, birincil-metastaz tümör ayrımı kesin olarak yapılamaz. Tanı koymak için kemik sintigrafisinin yeterli olmadığı durumlarda diğer konvansiyonel görüntüleme teknikleri de kullanılmaktadır. Röntgen, MRG, BT, PET, SPECT kemik metastazlarını görüntülemeye kullanılan ek yöntemlerdir.

2.3.1. Direkt grafi (Röntgen)

Radyolojik tanı yöntemlerinin içinde en eski olan direkt grafi veya halk içinde bilinen ismi ile röntgen, x-ışınlarının kullanıldığı görüntüleme yöntemidir. Bir projeksiyon makinesi, üzerine gelen bir şekil veya yazıyı perdeye nasıl yansıtırsa x-

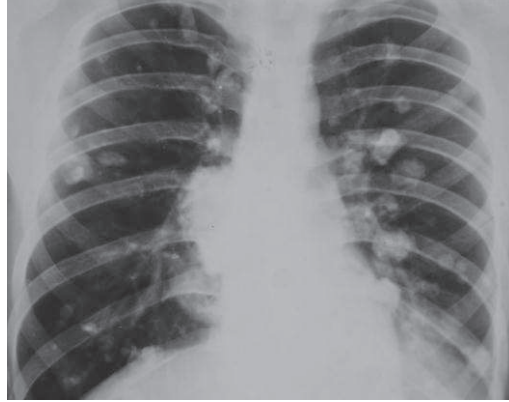
ışınları da bu şekilde vücudu geçtikten sonra vücudun iç yapılarını röntgen filmine yansıtır. X-ışınları dokulardan geçerken, enerjilerinin bir kısmı dokularda tutulur. İnsan vücudu değişik atom ağırlığında, değişik kalınlık ve yoğunlukta dokulardan oluştuğundan dolayı x-ışınının her dokudaki tutulma oranları aynı değildir. X-ışınının dokulardaki tutulma farklılıklarının bir röntgen filminde gösterilmesi ile röntgen görüntüsü meydana gelir. Röntgende görüntüler iki boyutludur. X-ışını önüne konulan insan vücudu ise üç boyutludur. İnsan vücudunun sadece boyu, eni değil derinliği de vardır ve bu derinlikteki bütün yapılar üst üste düşer. Bu duruma ‘süperpozisyon’ denir. Bu durumdan dolayı bir göğüs, omurga, kalp gibi yapılarda görüntüler üst üste düşer ve bu yapıların her birinin açık bir şekilde görüntülenmesi engellenir [49].

Metastazdan şüphelenilen hastadan, tümörün yerleşimi, büyüklüğü ve şeklinin değerlendirilmesi için istenecek ilk tetkiklerden birisi direkt grafidir. Kemik metastazları, röntgende büyük, düzensiz, sınırları belirsiz kitleler şeklinde görülürler. Bu sebeple ek bir incelemenin gerekli olup olmadığı hakkında bir fikir verir. Eğer hastada kemik tümörü saptanmış ise bir teşhis yanlışlığını önlemek ve tümörün yayılma derecesini saptamak için ek testlere geçilir [50]. Kemik metastazı olduğu bilinen hastalarda lokal lezyonların kemoterapiye verdiği cevabı değerlendirmede ve Multipl myelom hastalığının iskelet sistemi tutulumunun takibinde röntgen önerilmektedir.

Kanserli olduğu bilinen ya da şüphelenilen bir hastada kemik sintigrafisinde saptanan tek bir lezyonun metastaz olma olasılığını bulmada, kemik sintigrafisinde saptanan lezyonların metastatik odak olma olasılığını bulmada, bulguların direkt grafi ile korele edilmesi ayırıcı tanı için çok önemlidir [8]. İyi huylu lezyonlarda kemik taramalarında tutulum olabilir. Bu lezyonların röntgenle değerlendirilmesi gereksiz biyopsi uygulamalarını engeller. Fakat omurga, pelvis gibi üç boyutlu yapısı olan kemiklerin direkt grafi ile değerlendirilmesi zordur ve daha ileri görüntüleme teknikleri kullanılması gerekir [40].

Röntgen, ucuz ve kolay bir işlemdir. Direkt grafinin en önemli dezavantajlarından biriside küçük lezyonların görülme zorluğudur. Kemik yapısına göre %30 ile %50

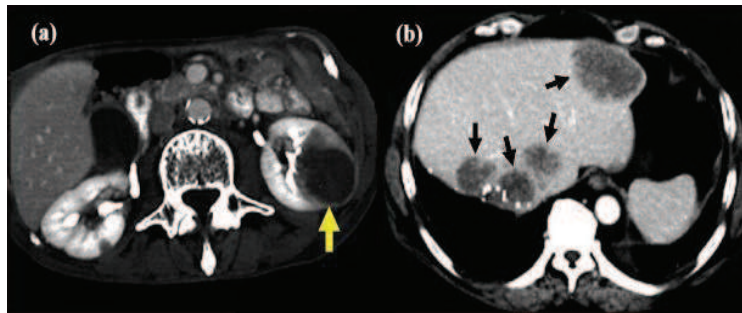
arasında değişen oranlarda bozulma olduktan sonra röntgende lezyonlar görülebilmektedir [51]. Şekil 2.6’ da akciğerinde metastaz tespit edilen bir hastanın röntgen filmi görülmektedir.



Şekil 2.6. Akciğerde yaygın metastaz olan röntgen görüntüsü.

2.3.2. BT (Bilgisayarlı Tomografi)

BT’de, x-ışını demetini vücuda röntgende olduğundan farklı olarak incelterek, çizgisel şekilde düşürerek, nesnenin değişik açılardan çok sayıda iki boyutlu görüntülerini alarak o nesnenin içyapısının üç boyutlu görüntüsü elde edilmeye çalışılır. BT’de x-ışınları vücuda gönderilirken ve vücudu geçip detektöre ulaştıktan sonraki miktar ölçülür. Aradaki fark, detektörlerin karşısına gelen dokunun x-ışını tuttuğu orandır. Direkt grafideki süperpozisyon (üst üste düşme) problemini ortadan kaldırmıştır [49]. Şekil 2.7(a)’ da karaciğere metastaz yapmış, Şekil 2.7(b)’de ise sol böbreğe metastaz yapmış bir hastanın BT ile çekilmiş görüntüleri gözükmemektedir. Özellikle organların yumuşak doku ve kemiklerin şekil ve yerleşimini oldukça net gösterir.

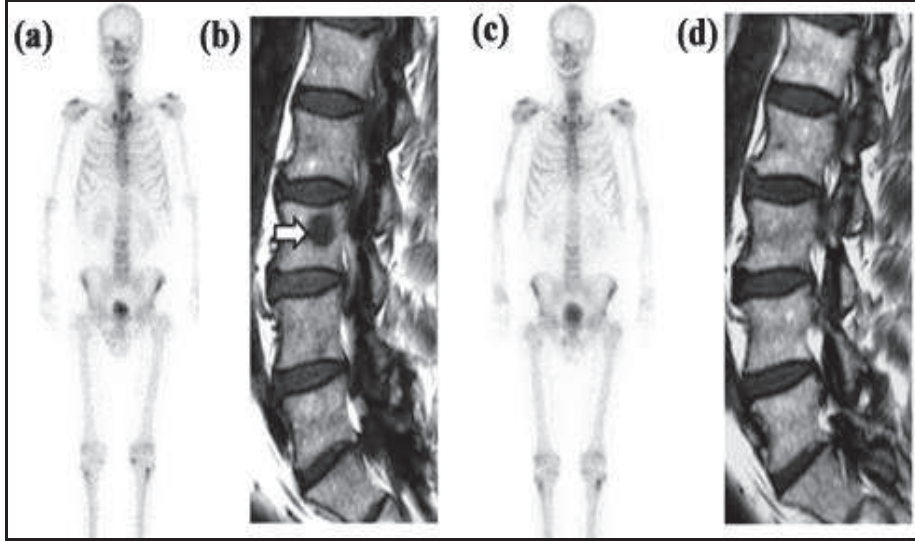


Şekil 2.7. Karaciğer ve böbrekte metastazları gösteren BT görüntüleri [52].

BT, röntgenden çok daha ayrıntılı görüntüler oluşturarak kanserlerin yayılımının değerlendirilmesinde yardımcı olur. Kansere yayılımı hakkında elde edilecek bilgiler doktorları kansere yönelik uygulanacak tedavi konusunda yönlendirerek kemoterapi, radyoterapi, cerrahi tedavi veya bunların belirli kombinasyonlarının kullanılıp kullanılmayacağıyla ilgili karar vermelerinde yardımcı olur. Böylece sağlam dokular, birçok faydaları olmakla birlikte ciddi yan etkileri olabilecek tedavi yöntemlerinin gereksiz müdahalelerinden korunmuş olur. BT, röntgende gösterilemeyen vücudun beyin gibi birçok kesiminin değerlendirilebilmesini mümkün kılmıştır. Ayrıca diğer görüntüleme yöntemlerinden daha erken ve doğru şekilde birçok hastalığın teşhisini sağlamıştır [53]. Bilgisayarlı Tomografi'nin sınırlılıklarından birisi de tüm iskelet sistemini görüntüleyememesidir. Bu yüzden kemik sintigrafisi iskelet sistemi metastazlarını değerlendirmede önemini uzun bir süre kaybetmeyecektir [54]. BT primer kemik tümörlerinin tanısında önemli bir yöntem olmasına rağmen metastatik kemik hastalıklarını değerlendirmede rutin olarak kullanılmaz. Ancak kemik sintigrafisinde tanımlanmış bir lezyonun kötü karakterli olup olmadığının belirlenmesinde, metastatik kemik hastalıklarına bağlı kırık tespitinde ve kemik biyopsisi için uygun bölgenin belirlenmesinde yardımcı olur [51].

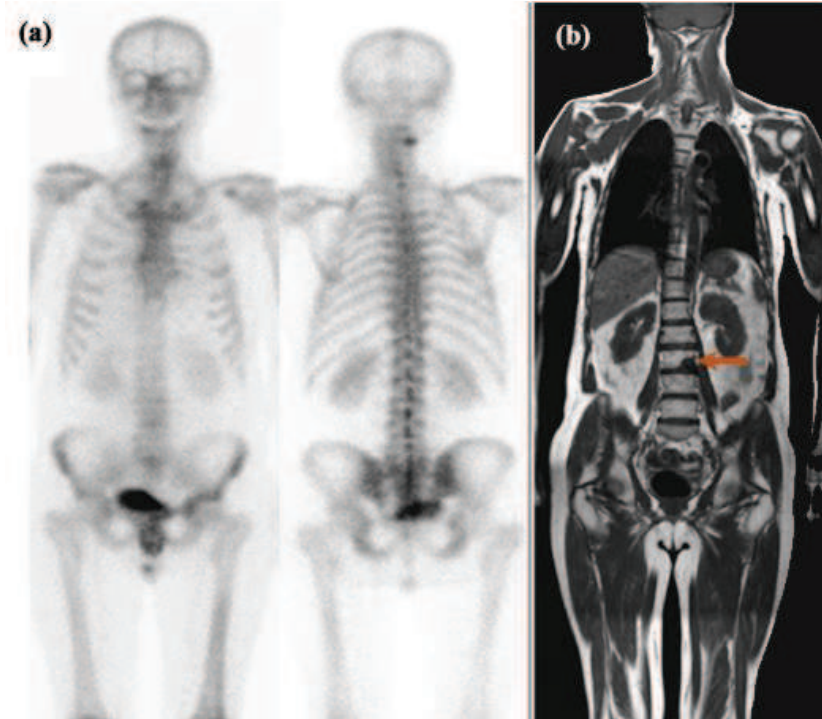
2.3.3. MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme)

Manyetik alana konulmuş vücuda radyo dalgaları gönderilerek istenilen bölgenin görüntüsünün bilgisayar ortamına aktarılması şeklinde ifade edilen MRG'de x-ışınları kullanılmadığından hastalara bir radyasyon uygulanmamaktadır. O yüzden vücudun hemen her kesiminde kullanılabilir. Özellikle yumuşak dokularda görüntülemeyi sağlayan bir yöntemdir [49]. Yüksek çözünürlüğe sahip, detaylı anatomik değerlendirmeye izin veren görüntüleme modelidir. Tüm vücuda yönelik MRG, kemik metastazı taramalarında, kanserin ilk çıkış noktasının belirlenemediği durumlarda, gebelikte metastaz taramasında, kemik iliği taramalarında kullanılmaktadır. Kemik sintigrafisinin kolay uygulanması yanında çözünürlüğünün düşük olması, iyi huylu ile kötü huylu tümörleri ayırt edememesi araştırmacıları sintigrafi ile birlikte anatomik detayları, tümör dokusunu direkt göstermesi ve çözünürlüğünün yüksek olmasından dolayı MRG kullanımına yöneltmiştir [55].



Şekil 2.8. Kemik sintigrafisi ve MRG karşılaştırması [56].

Şekil 2.8 kemiğe metastaz yapmış bir prostat kanseri hastasına aittir. Şekil 2.8(a)'da hastanın kemik sintigrafisi görüntüsünde bir şey gözükmemesine karşın Şekil 2.8(b)'de bu görüntü ile keşişen MRG görüntüsünde L3 kısmında düşük yoğunluklu metastaza uyan bir odak noktası tespit edilmiştir. Şekil 2.8(c) ve Şekil 2.8(d) görüntüleri ise 3 aylık terapi sonucunda çekilmiştir.

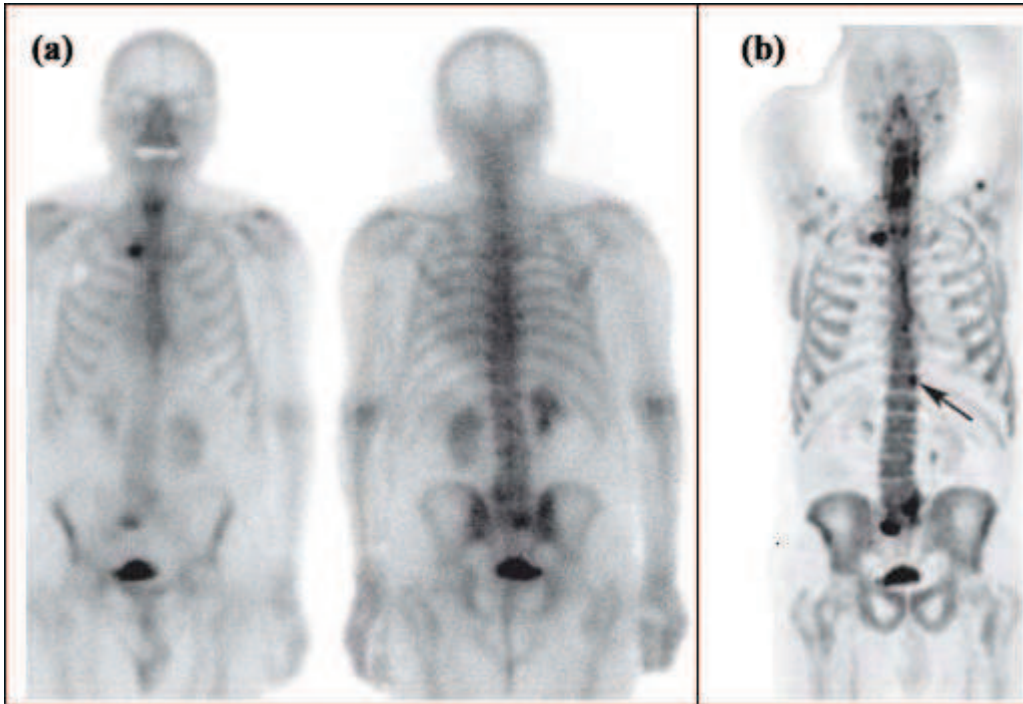


Şekil 2.9. Prostat kanseri bir hastanın kemik sintigrafisi ve MRG görüntüleri [57].

MRG görüntüsünde lezyonun kaybolduğu gözlemlenirken kemik sintigrafisi görüntüsünde bir değişiklik yoktur. Şekil 2.9(a)'da 65 yaşındaki bir hastanın kemik sintigrafisi ve Şekil 2.9(b)'de buna karşılık gelen MRG görüntüleri gözükmemektedir. Kemik sintigrafisinde bir lezyon belirtisi gözükmüyorken MRG görüntüsü kemik metastazı bulgusu olduğunu göstermektedir.

2.3.4. PET (Pozitron Emisyon Tomografi), PET / BT, PET/MRG

Damar yolu ile enjekte edilen radyoaktif maddelerden yayılan gama ışınlarını dışarıdan saptayarak, vücut içerisindeki dağılımlarını ölçen ve görüntüye çeviren cihaza Pozitron emisyon tomografi (PET) denir. PET çekimleri esnasında bir şeker türü olan Flor-18 gibi hızlı yarılan bir izotop ile glikoz birleştirilip FDG adı verilen radyoaktif hale getirilmiş bir madde kullanılır. Kanser hücrelerinin normal hücrelerden daha hızlı metabolizmaya sahip olması nedeniyle FDG, bu hücrelerde daha fazla tutulur ve tümör dokusunun yeri görüntülenebilir [58]. PET uygulamalarının %74'ü onkoloji, %17'si kardiyoloji ve %9'u nöroloji alanında gerçekleştirilmektedir [29]. Şekil 2.10(a)'da hastanın kuyruk sokumu kemiğinde ve sağ

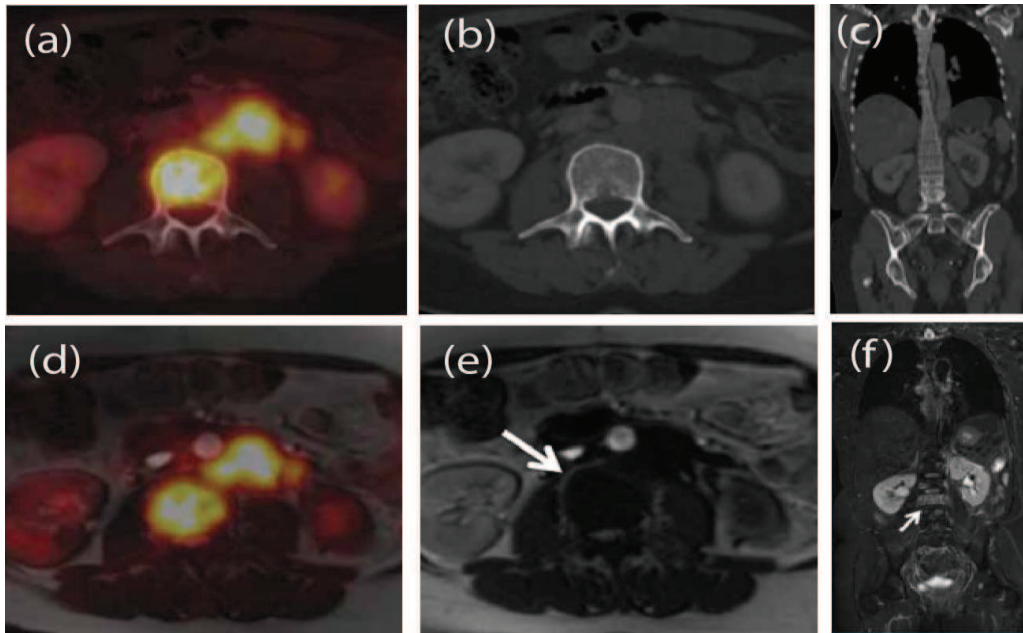


Şekil 2.10. Kemik sintigrafisi ve karşılaştırmalı PET örneği.

kürek kemiğinde tutulum gözükmemektedir. Şekil 2.10(b)'deki PET görüntüsünde ise okla gösterilen kısımda başka ek tutulumlarında olduğu ortaya çıkmıştır.

Cihaz görüntüyü oluştururken, radyoaktif özelliğe sahip maddenin, dokunun içerisinde hangi kimsayallarla reaksiyonlara girdiğini, hangi vücut bölgelerine gönderildiğini, hangi dokularda parçalandığı gibi fizyolojik doku bilgilerini üretir. PET yönteminin en önemli özelliği ve diğer görüntüleme yöntemlerinden farkı, henüz yapısal değişikliklerin gözlenmediği hastalığın erken dönemlerinde vücuttaki metabolik değişiklikleri saptayabilmesidir. Çünkü vücutta metabolik değişiklikler her zaman için gözle görülebilir değişikliklerden önce meydana gelir. PET en çok kanser tanısı konmasında, yayılımının belirlenmesinde ve tedavi sonrası değişiklikleri görme amaçlı kullanılır [59]. İskelet sistemi metastazlarının tespitinde de kullanılmaktadır.

PET görüntülerin anatomik görüntüleme noktasındaki eksikliklerini gidermek ve lezyonların konumunu tam olarak tespit edebilmek için PET görüntüleri BT ve MRG cihazlarında elde edilen görüntüler ile değerlendirilmelidir [60]. Gelişen teknoloji ile birlikte PET-BT ve PET-MR cihazları farklı görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanılmasına olanak vericek şekilde kullanılmaktadır.



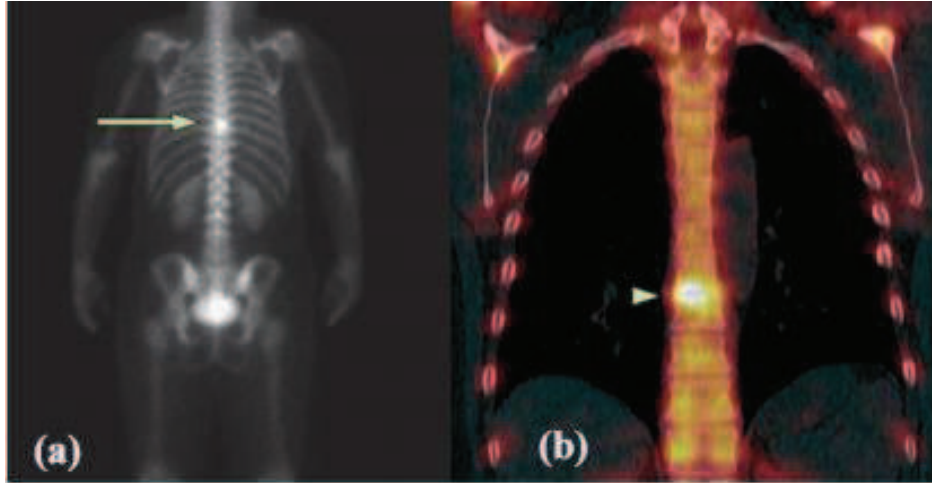
Şekil 2.11. PET/BT ve PET/MRG karşılaştırması [61].

PET-BT cihazı göğüs kanseri metastazları, akciğer kanserinin uzak metastazları, kolon kanseri, tiroid kanseri, boyun ve kafa kanserlerinin görüntülenmesinde etkilidir [62]. Yumuşak dokunun görüntülenmesinde MRG cihazının BT cihazına göre bir üstünlüğü vardır. Bu yüzden kanserin evrelendirilmesinde PET/MRG cihazının daha yararlı bilgiler sağlayacağı düşünülmektedir ve PET/MRG cihazları ile ilgili klinik çalışmalar sınırlı sayıda olup literatüre yeni eklenmektedir [61].

Şekil 2.11'de çıkış bölgesi ovarian kanseri olan kemik metastazlı bir hasta görülmektedir. PET/BT görüntülerinde sadece Şekil 2.11(a)'daki PET görüntüsünde bir hasar olduğu gözükürken Şekil 2.11(b) ve 2.11(c)'deki BT görüntülerinde bir anormallik gözükmemektedir. Buna karşın bu hasar Şekil 2.8(d)'deki PET ve Şekil 2.11(e) ve Şekil 2.11(f) MRG görüntülerinde metastaz gözükmemektedir. PET/MRG görüntülemenin PET/BT ye göre tüm vücut görüntüleme de daha avantajlı olduğu bu uygulamadan görülmektedir.

2.3.5. SPECT / BT (Single Photon Emission Tomography / BT)

SPECT kemik sintigrafisinde olduğu gibi radyoaktif madde olarak Tc-99 MD kullanılmaktadır. Fakat SPECT görüntüleme sisteminde görüntüler istenilen alan gama kamera altında odaklanarak, 128x128 matriks, 6 derece dönüş açısı, 15-30 sn'lik duruş süreleri ile düzlemsel olarak değil kesitsel olarak üç boyutlu elde edilir. Düzlemsel görüntüleme de süperpozisyon (üst üst binme) sınırlaması SPECT ile ortadan kalkmış olur. Planar sintigrafik çalışmalara SPECT ilave edilerek planar sintigrafinin doğruluk oranı artırılır [62]. Ancak patolojik aktivite tutulumunun gerçek anatomik lokalizasyonunun yapılması her zaman mümkün olmaz. SPECT/BT sistemlerde hem sintigrafik (fonksiyonel) ve hem de tomografik (anatomik) görüntüler birlikte değerlendirilir. SPECT/BT sistemi, BT'den elde edilen anatomik detayları kullandığından sintigrafide saptanan aktivite tutulumlarının gerçek anatomik lokalizasyonunu yapabilir [63]. Özellikle onkolojik hastalarda iyi huylu lezyonları kötü huylu lezyonlardan ayırıcı tanıda önemli katkılar sağlayarak sintigrafinin duyarlılık ve özgüllüğünü artırır [64].



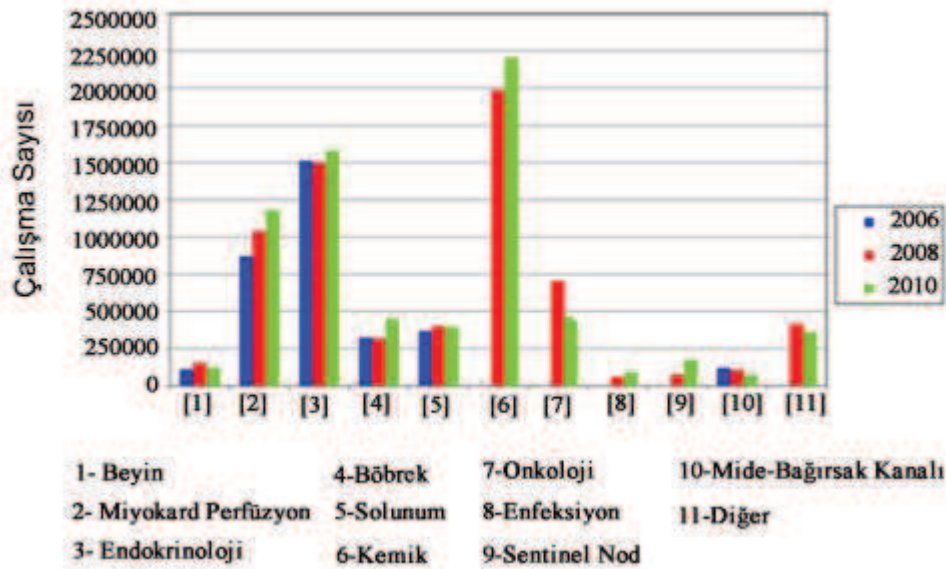
Şekil 2.12. Kemik sintigrafisi ve SPECT/BT karşılaştırması [62].

Şekil 2.12(a)'da kemik sintigrafisi görüntüsünde T9'da kemik metastazı görülmektedir. Şekil 2.12(b)'deki SPECT/BT görüntüsünde ise T8/9'da aynı lezyonu lokalizasyonunu tam ve doğru olarak göstermiştir. SPECT/BT her türlü nükleer onkolojik görüntüleme yönteminde planar çalışmalara ek olarak anatomik lokalizasyon avantajlarından yararlanarak daha doğru ve kolay yorumlama yapma için uygulanabilir. SPECT uygulamalarında xSPECT adı verilen yeni bir teknolojiye son zamanlarda kullanılmaya başlanmıştır.

2.4. Kemik Metastazları için Tanı Koymada Görüntüleme Türlerinin Birbirlerine Göre Üstünlükleri

Kemik metastazları taramasında yaygın olarak geleneksel kemik sintigrafisi kullanılmaktadır. Diğer görüntüleme yöntemlerinin bu amaçla kullanımında bazı kısıtlamalar vardır. Direkt grafilerde kemik mineral yoğunluğunun %50'den fazla artması veya azalması durumunda anormallik izlendiğinden geç bulgu vermekte ve tüm yapıyı görüntülemek için birçok grafi almak ve dolayısıyla yüksek radyasyon vermek gerekir. BT ise bir organ ya da yapının dış tabakasındaki harabiyeti erken dönemde göstermekte ancak organ ve dokularda meydana gelen yapısal ve fonksiyonel bozuklukları göstermede sınırlı kalmaktadır. Her iki tekniğe göre daha duyarlı olduğu için sintigrafik incelemeler kemik metastazı taramasında rutin olarak kullanılmaktadır [55]. BT ve MRG anatomik değişiklikleri kemik sintigrafisinden daha detaylı incelemeyi sağlamaktadır. MRG kemik metastazlarını değerlendirmede

BT'ye göre yumuşak doku ve kemik iliklerini sahip olduğu yüksek kontrast özelliğinden dolayı daha görsel olarak gösterdiği için tercih edilebilir. BT ise kaburga kemiklerini değerlendirirken tercih edilmesi gereken bir yöntemdir. Eğer ikisi de tespit edemiyorsa PET-BT, PET-MR kullanımı önerilebilir [62]. Kemik sintigrafisi sonucu şüpheli çıkan vakalarda diğer görüntüleme yöntemleri de ek olarak tercih edilmelidir. Kemiğe ilişkin metastatik hastalığın boyut ve varlığını saptama konusundaki duyarlılığı kemik sintigrafisini metastatik hastalık kararı vermek için önemli bir kriter haline getirmiştir. Radyografik olarak kemikte %50 demineralizasyon halbuki kemik sintigrafisinde %2'ye inmekte ve çok erken dönemde pozitif bulgu vermektedir. İlk tespit edilen dışında başka bölgelerde tümör olup olmadığını belirlemek için en sık tercih edilen yöntemler kemik sintigrafisi ve pozitron emisyon tomografisidir (PET). Mevcut metastazın boyutları, yerleşimi, kırık oluşma riski ve buna bağlı cerrahi tedavinin belirlenmesi için MRG ve BT tetkikleri yapılmalıdır. Primerin metastazdan sonra belirlendiği durumlarda bunun tedavisinin öncelikli olarak yapılıp yapılmayacağı ve ne şekilde yapılacağı, ilgili dal uzmanları ile tartışılmalı, onkolojik tedavi yöntemleri (kemoterapi ve radyoterapi) belirlenmelidir.

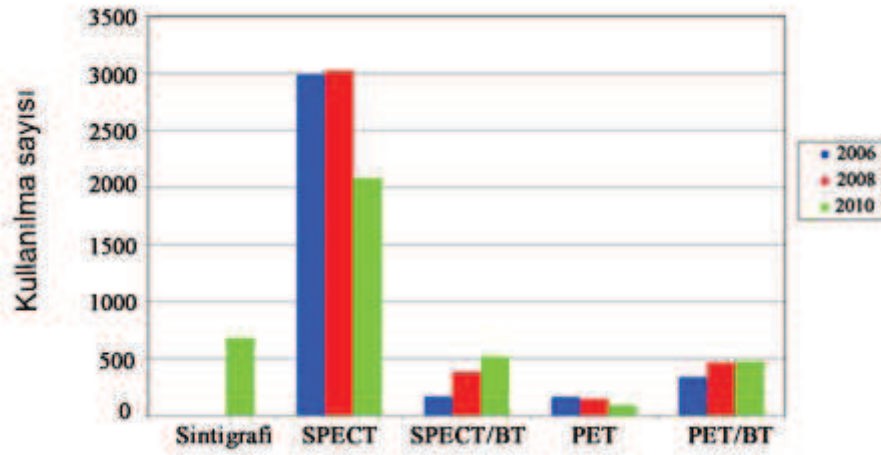


Şekil 2.13. Nükleer tıp yöntemlerinin Avrupa'daki kullanımı [65].

Bahsedilen çalışmalardan da anlaşılacağı gibi her kanser türü ve uzak metastazları için en iyisi budur diyebileceğimiz rutin bir görüntüleme metodu yoktur. Şekil 2.13

Avrupada yapılan çalışmaların çoğunluğunun kemik üzerine olduğunu göstermektedir.

Şekil 2.14 ise görüntüleme metotlarının kullanılma sayısını göstermektedir. Bütün bu teknolojik gelişmelere ve yeni görüntüleme sistemlerine rağmen, kemik sintigrafisi özgüllüğü düşük, tek başına tanı koymada yeterli olmasada ilk istenecek tetkiklerden birisi olmaya devam etmektedir. Şüpheli bulgular durumunda ise diğer görüntüleme yöntemleri ek destek olarak kullanılmaktadır.



Şekil 2.14. Görüntüleme metotlarının nükleer tıpta kullanılma sayıları [65].

BÖLÜM 3. KEMİK SİNTİGRAFİSİ GÖRÜNTÜLERİ İÇİN BÖLÜTLEME YÖNTEMLERİNİN BELİRLENMESİ VE BAŞARIM ANALİZİ

3.1. Giriş

Medikal görüntü cihazlarının çözünürlüğündeki ve hızındaki ilerlemeler klinik uygulamalar için doktorlara tedavinin belirlenmesinde farklı bakış açısı, daha fazla detay ve çok sayıda veri sağlamaktadır. Bu gelişmeyle birlikte, görüntülerin yorumlanmasında bilgisayar teknolojilerinin katkısı da her geçen gün artmaktadır. Görüntü işleme uygulamaları ölçeklendirme, bölütleme, sıkıştırma, iyileştirme, özellik çıkarma gibi konuları içermektedir. Bunların en önemlilerinden birisi ve bu tezin ilgi alanına giren konu ise bölütlemedir.

Literatürde bölütleme için birçok tanım kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları; özel bir uygulama alanına göre görüntüyü grilik seviyesi, şekil, renk, doku bilgisi, bir model veya süreklilik gibi özelliklere göre anlamlı bölgelere ayırmak [66], bir resmi daha anlamlı ve yorumlaması kolay bir formata dönüştürmek ve basitleştirmek [67, 68], bir görüntüdeki kenarları ve nesnelere bulmak ve konumlarını belirlemek ve belirli özellikleri temel alarak resmi alt parçalara ayırmak için kullanılmaktadır [69]. Literatürde farklı görüntü türleri ve uygulama alanları için pek çok bölütleme yöntemleri önerilmiştir. Ancak her türlü bölütleme problemine karşı çözüm üretebilecek olan tek bir bölütleme yöntemi yoktur. Uygun olan bölütleme yöntemi görüntünün yapısal özellikleri ve çözülmesi gereken problemin karakteristik özelliklerine bağlı olarak belirlenmektedir [70].

Görüntü bölütleme, farklı disiplinlere bağlı görüntü işleme uygulamalarında temel işlemlerinden birisi olarak kabul edilir. Medikal görüntüler tedavi belirlenmesinde hayati bir rol oynamaktadır. Medikal uygulamalarda farklı görüntü türlerinin bileşenlerinin otomatik bölütlenmesi anatomik yapı ve doku türlerinin analizinde, doktorlara ve radyologlara tümörlerin ve diğer patolojilerin yerinin bulunmasında,

hastalıkların tanısının yapılmasında, terapi sürecinde, bilgisayar destekli cerrahi operasyonlarda, tedavi planlamada, kas, kan damarları, kemik gibi bölgelerin yapısının ortaya çıkarılmasında yardımcı olmaktadır [71]. Bölütleme sonucunun görüntü analizindeki tüm alt süreçleri etkilediği düşünüldüğünde önemi daha iyi anlaşılmaktadır [72]. Bu sebeple, bu bölümde popüler görüntü bölütleme algoritmaları incelenmiş, daha kolay analiz edebilmek için sınıflandırılmış ve kemik sintigrafi görüntülerinin bölütlenmesi için en uygun olan bölütleme yönteminin belirlenebilmesi adına çeşitli başarımlar değerlendirilmiştir.

3.2. Görüntü Bölütleme Algoritmalarının Sınıflandırılması

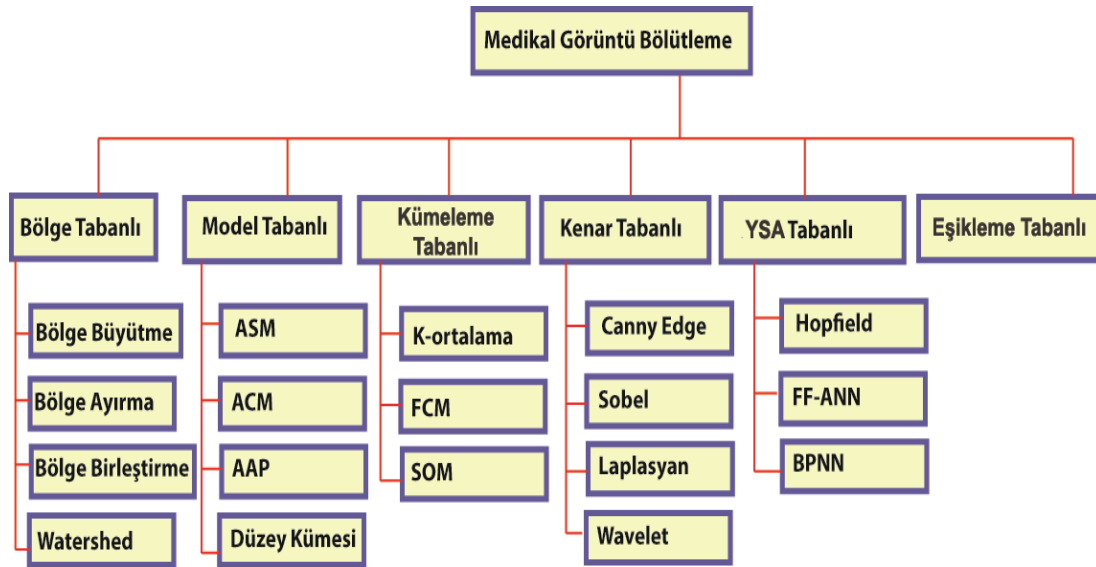
Görüntüleme yöntemlerindeki farklılıklar, görüntülenecek nesnelere çok çeşitli olması ve vücudun organlarının anatomik ve metabolik yapılarının birbirinden farklı olması ve buna bağlı olarak etken maddelere verdikleri tepkilerinde değişmesi gibi birçok faktörden dolayı çok sayıda görüntü bölütleme algoritmaları geliştirilmiştir ve geliştirilmeye devam edilmektedir. Bir uygulamada çok iyi sonuçlar üreten bir algoritma, farklı bir uygulamada kötü sonuçlar üretmektedir [73]. Bir organ ve hatta organın farklı dilimleri için bile görüntülerin yapısı değişmektedir. Birde buna görüntüleme türlerindeki farklılıkları eklediğimizde farklı algoritmalar geliştirmek gerektiği ortadadır [74]. Ayrıca görüntüler cihazların sebep olduğu gürültü, renk yoğunluk dağılımının homojen olmaması, kısmi hacim etkisi (özellikle PET görüntüleme) gibi artefaktlerden de etkilenmektedir. [75]. Bu yüzden bir görüntü için bölütleme metodunun seçimi temel sorunlardan biridir.

Bölütleme, görüntü analizi ile hedeflenen sonuca ne kadar yaklaşıldığının ipucunu veren zor ve bir o kadar da dikkatle üzerinde çalışılması gereken bir süreçtir [76]. Karmaşık anatomik yapılar ve organlar arasındaki karşılıklı bağlantılar bölütleme işlemini zorlaştırıcı bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır [74]. Hızlı görüntü bölütleme algoritmaları medikal görüntü işlemede daha yararlı ve değerlidir. Biyomedikal alanında görüntü bölütlemenin uygulama alanlarına, tümör ve diğer patolojilerin yerini belirleme, organların büyüklüklerini ölçme, bilgisayar destekli cerrahi, tedavi planlama, tanı koyma gibi işlemler örnek verilebilir [70].

Bölütleme algoritmalarının sınıflandırılmasında standart bir şema bulunmamaktadır. Birçok farklı yönden sınıflandırılabilir:

- Manuel, yarıotomatik, otomatik [77],
- Piksel tabanlı (yerel metotlar), bölgesel tabanlı (global metotlar) [78],
- Manuel çizme, düşük düzeyli bölütleme (eşikleme, bölge büyütme vb), model tabanlı bölütleme [79],
- Klasik (eşikleme, kenar tabanlı, bölgesel tabanlı), istatistiksel, bulanık ve yapay sinir ağları teknikleri [80],

Fakat bölütleme yöntemleri temelde iki özelliğe göre sınıflandırılırlar. Bu özellikler, önceden belirlenen kriterlere göre bölgeleri seçen ve keskin değişimleri esas alan algoritmalar olarak tanımlanabilir [81]. Şekil 3.1’de bölütleme yöntemlerinin genel kabul gören şekliyle eşikleme, kenar tabanlı, bölge tabanlı, kümeleme tabanlı, yapay sinir ağı tabanlı ve model tabanlı olarak sınıflandırılması görülmektedir.

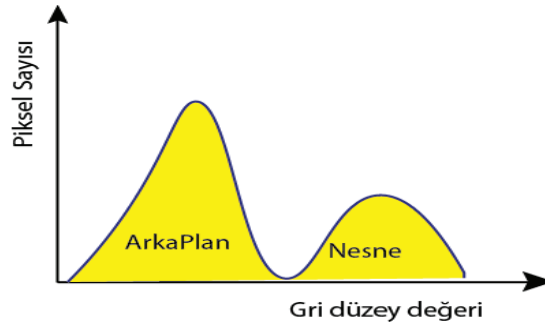


Şekil 3.1. Medikal görüntü bölütleme sınıflandırma şeması.

3.2.1. Eşikleme tabanlı bölütleme algoritmaları

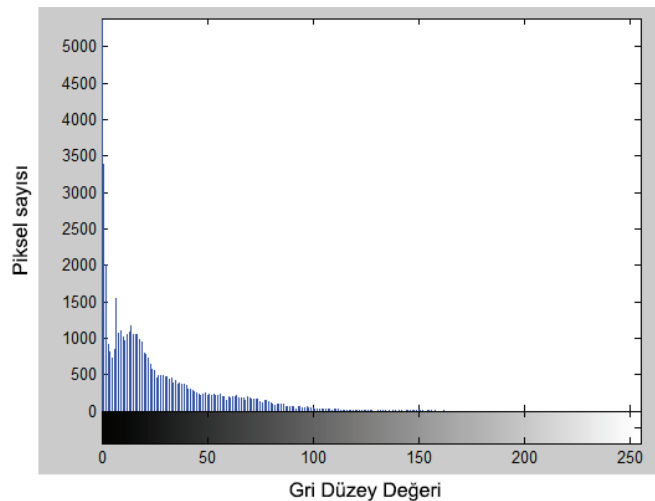
Literatürde temel görüntü işleme fonksiyonlarını gerçekleştirmek için histogram, ortalama değer, standart sapma veya gradyant gibi yerel özellikleri esas alan birçok eşikleme tekniği geliştirilmiştir. Bu yaklaşımlardan en etkilisi ise tüm görüntü için

tek bir eşik değeri seçen global eşikleme yaklaşımıdır. Belirli bir bölge için yerel özellikler tanımlanarak eşikleme yapılmasına ise yerel eşikleme adı verilmektedir. Global eşikleme, görüntünün iki modlu histograma (nesneler ve arka plan) sahip olduğu ve bundan dolayı nesnelerin arka plandan basit bir operasyonla çıkartılabileceği görüşünü temel almaktadır. Bir görüntüde iyi bir eşik değeri seçebilmek Şekil 3.2’de görüldüğü gibi histogramın uzun, dar, simetrik ve derin vadilerle birbirinden ayrılmış olmasına bağlıdır. $f(x,y)$ fonksiyonu ile ifade edilen Şekil 3.2’de gösterilen bir histograma sahip bir görüntümüz olduğunu farzederseniz, bu iki vadinin alt noktalarının kesiştiği yerler arasında bir T değeri belirlemek yeterli olacaktır [82].



Şekil 3.2. İyi bir global eşikleme için olması gereken histogram.

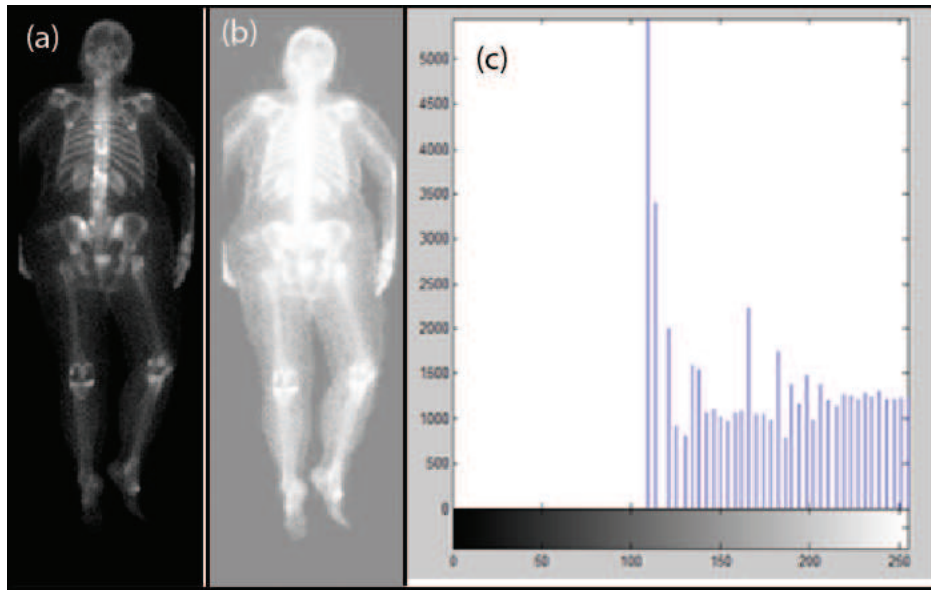
Arka planı farklı gri düzeylerinden oluşan resimler ya da büyük arka plan üzerindeki küçük nesnelerin olduğu görüntülerde düşük karşıtlık olmaktadır. Dolayısıyla böyle görüntüler için global bir eşik değeri belirlemek mümkün değildir.



Şekil 3.3. Kemik sintigrafisi görüntüsünün histogramı.

Şekil 3.3’de görülen histogramdan kemik sintigrafisi görüntülerinde siyah piksellerin yoğun olduğu görülmektedir. Böyle bir sintigrafi resminde klasik eşikleme yöntemini kullanarak artan tutulum alanlarını bölütleme çoğu durumda mümkün olamamaktadır. Çoğu medikal görüntü düşük kontrastlık ve bulanık kenarlar içermektedir. Dolayısıyla eşikleme yöntemlerinin uygulanabilmesi için histogramın iyileştirilmesi gerekmektedir ve bu da görüntü işleme teknikleri kullanılarak gerçekleştirilebilir. Örneğin literatürde eşikleme kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalardan birinde keskinleştirme filtresi ile medyan filtresinin birlikte kullanılması sonucu mikroskopla görülebilen kan hücreleri bölütlenebilmiştir. Başla bir çalışmada ise adaptif filtreleme yöntemleri kullanılarak BT ile çekilmiş kemik resimlerinde başarılı eşik değerleri elde edilebilmiştir [83].

Histogram eşitleme ve uydurma gibi iyileştirme yöntemlerinde görüntüdeki pikseller gri-seviye aralığına eşit şekilde dağıtılmaktadır. Ancak, bu durum kemik sintigrafisi görüntüleri için istenmeyen bir duruma yol açabilmektedir. Ayrıştırılması istenen ve daha parlak olarak gözükten artan tutulum alanları iskelet sisteminin diğer alanlarından ayırt edilemez hale gelmektedir. Şekil 3.4(a)’da bir kemik sintigrafisi görüntüsü, 3.4(b)’de histogramı eşitlenmiş sintigrafisi görüntüsü ve 3.4(c)’de eşitlenmiş histogram görülmektedir.



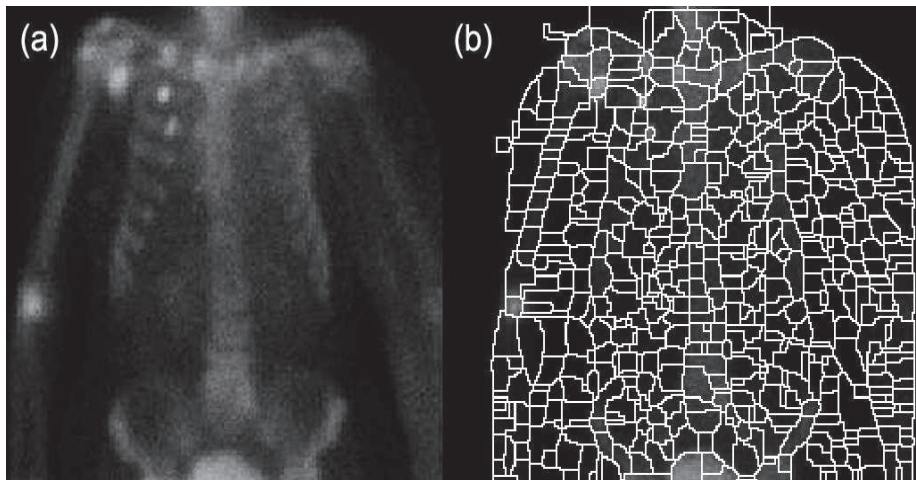
Şekil 3.4. Kemik sintigrafisi için histogram eşitleme ve uydurma sonucu.

Şekil 3.4'de görüldüğü üzere piksel tabanlı histogram eşitleme ve uydurma yöntemleri kemik sintigrafi görüntülerinde veri kaybı olmaktadır. Bu görüntülerden de anlaşılacağı gibi kemik sintigrafi görüntülerinde yapılması gereken histogramın piksel dağılımını bozmayacak şekilde sadece kuvvetli kenarları daha da güçlendiren bir yöntem geliştirmek olmalıdır.

3.2.2. Bölge tabanlı bölütleme algoritmaları

Eşikleme metotları piksel değerlerindeki farklılıkları esas alırken bölgesel tabanlı bölütleme metotları piksellerin benzerliğini esas alan ve bağlantılı bölgeleri bulan bir yöntem izlerler. Amaç mümkün olduğu kadar büyük bağlantılı bileşenler, mümkün olduğunca az bölge elde etmektir [84]. Bölge büyütme [81], ayırma ve birleştirme [81], Watershed [85] en çok bilinen bölgesel tabanlı algoritmalarıdır.

Bölge büyütme, medikal uygulamalarda anjiyografide kan damarlarının kalp karıncığının bölütlenmesinde, Watershed algoritması, BT resimlerinde lenf nodlarının bölütlenmesinde, mamografi cihazlarında kütlelerin tespiti gibi birçok uygulamalarda kullanılmıştır [82]. Ancak, bu yöntemleri kemik sintigrafi görüntülerinin bölütlenmesinde kullanmak oldukça zordur. Bunun en önemli nedeni kemik sintigrafi görüntülerinin çözünürlüğünün düşük, gürültü oranının yüksek olmasına karşın bölgesel tabanlı bölütleme metotlarının gürültüye karşı duyarlı bir yapıya sahip olmasıdır.



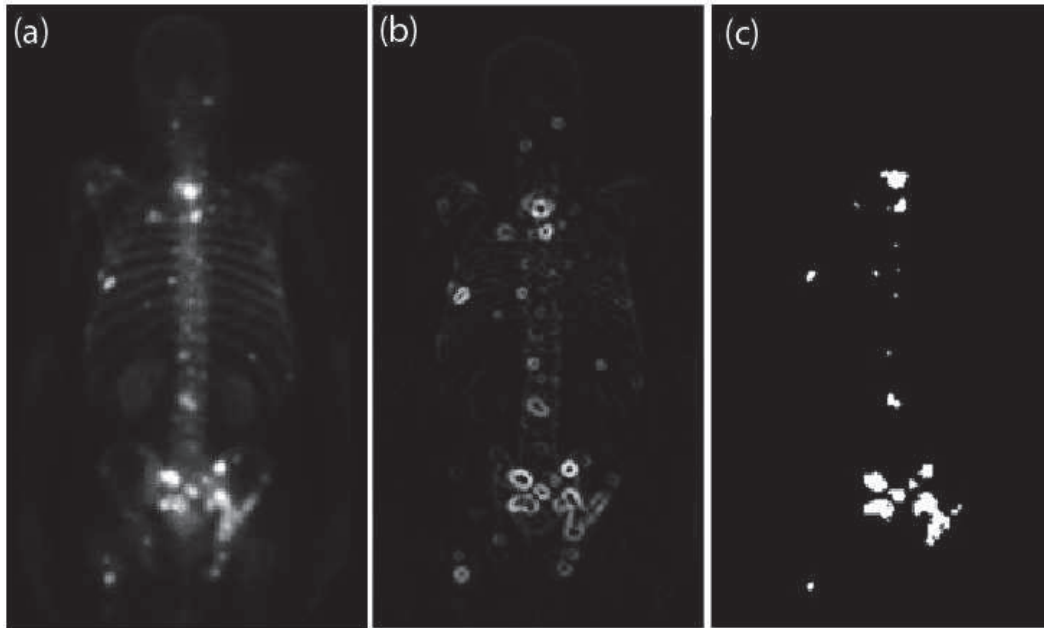
Şekil 3.5. Kemik sintigrafisi görüntüsünün Watershed yöntemi ile bölütlenmesi.

Şekil 3.5’de bir kemik sintigrafi görüntüsünün bölgesel tabanlı metotlardan Watershed yöntemine göre bölütlenmesi görülmektedir. Şekilde görüldüğü gibi görüntülerde gürültü olarak kabul edilen yumuşak doku kısımları aşırı bölütlemeye yol açmış ve başarısız bir bölütleme gerçekleşmesine neden olmuştur.

3.2.3. Kenar tabanlı bölütleme algoritmaları

Kenar tabanlı bölütleme yöntemi daha çok gri düzey görüntüler için kullanılmakta ve görüntüdeki keskin değişimleri kullanarak gri düzey renklerdeki süreksizliği esas almaktadır. Temelde kenar bulma operatörleri eş zamanlı olarak tüm resme uygulanabilmekte ve genelde bölütlemenin sonucu ikili resim olmaktadır. Popüler kenar bulma operatörleri olarak Gradyant, Sobel, Prewitt, Canny ve Laplasyan sayılabilir [76].

Gradyant bir görüntünün birinci dereceden türevi, laplasyan ise ikinci dereceden türevi olarak tanımlanabilir. Gradyantın maksimum değeri ise iki bölge arasındaki muhtemel keskin geçiş bölgesini vermektedir [70]. Kenar tabanlı tekniklerin genel itibari ile hesaplaması hızlı ve ön bilgi gerektirmeyen teknikler olduğu söylenebilir.



Şekil 3.6. Gradyantı hesaplanmış ve eşiklenmiş resim.

Laplasyan ve gradyan operatörlerine bağlı bütün kenar bulma teknikleri gürültüye karşı çok duyarlıdır. Bazı uygulamalarda gürültü, yumuşatılmış laplasyan (LOG) operatörü kullanılarak elimine edilebilir. Medikal görüntülerin karmaşık yapıları olduğunu düşünürsek, basit görüntüler için tercih edilen kenar tabanlı bölütleme algoritmalarının medikal görüntü analizindeki uygulamalarında sınırlı kaldığı söylenebilir. Şekil 3.6'da orijinal, gradyanı hesaplanmış ve eşiklenmiş bir kemik sintigrafisi görüntüsü görülmektedir. Eşiklenmiş resme baktığımızda metastaz sayılabilecek zayıf kenarlara sahip bölgelerin yakalanamadığı görülmektedir. Zaten gradyant operatörünün yapısında da güçlü kenarları yakalamak vardır. Enjekte edilen maddeye ve hastanın kemik yapısına bağlı olarak tanı koyması daha zor olan görüntüler olduğu düşünülürse kemik sintigrafisi için en uygun bölütleme yöntemi olmadıkları söylenebilir. Daha önce yapmış olduğumuz bir çalışmaya göre [86] kenar tabanlı bölütleme yöntemi ile kemik sintigrafi görüntülerinin hangi oranda bölütlenebildiği Tablo 3.1'de gösterilmektedir. Bu uygulamada uzmanın belirlediği artan tutulum alanları, gradyant operatörü kullanılarak elde edilen bölütleme sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde olumlu olmadığı net olarak görülmektedir. Bu yüzden kenar tabanlı algoritmaların kemik sintigrafi görüntülerinin bölütlenmesi için en uygun yöntemler olmadığı söylenebilir.

Tablo 3.1. Kenar bulma algoritması ile bölütleme sonuçları.

Görüntü Adı	Doğruluk Değeri (%)
Hasta-1	45
Hasta-2	50
Hasta-3	69
Hasta-4	44
Hasta-5	45
Hasta-6	90
Hasta-7	50
Hasta-8	69
Hasta-9	66
Hasta-10	54
Hasta-11	60
Hasta-12	42

3.2.4. Kümeleme tabanlı bölütleme algoritmaları

Kümeleme, N boyutlu öklit uzayında, verilen n adet veriyi, benzerlikleri veya farklılıklarına bağlı olarak K adet gruba ayırma işlemi olarak tanımlanır. Kümeleme tabanlı yöntemler bir tür denetimsiz (unsupervised) öğrenme işlemidir ve iteratif olarak çalışmaktadır. Bu yöntemde, pikseller arasında benzerlik kriterleri belirlenir ve bu kriterlere uyan pikseller grup haline getirilerek kümeler oluşturulur. Algoritmanın temel mantığında her iterasyonda küme içi değişimlerin minimize edilmesi amaçlanmaktadır. Etiketlenmeyen pikseller küme merkezine uzaklıklarına göre en yakın kümeye atanır ve küme merkezi tekrar güncellenir. Algoritma bütün pikseller etiketleninceye kadar devam etmektedir. En yaygın kullanılan kümeleme algoritmaları K -ortalama ve FCM yöntemleridir [70]. Bu yöntemlerden FCM, medikal görüntü bölütleme işlemlerinde özellikle de nükleer tıpta sıklıkla tercih edilmektedir [74]. Bulanık teori ve K -ortalama algoritmasını birleştiren FCM, kemik sintigrafi görüntülerinde kullanılabilmesi muhtemel bir bölütleme tekniğidir. Bu sebeple, kemik sintigrafi görüntülerinin bölütlenmesi için aday bölütleme tekniği olarak seçilmiş ve bir sonraki bölümde ayrıntı olarak ele alınmıştır.

3.2.5. Yapay sinir ağları tabanlı bölütleme algoritmaları

Biomedikal görüntü işleme çalışmalarının çoğunun temelinde bölütleme bulunmaktadır. Yapay sinir ağları (Artificial Neural Network-ANN) tabanlı bölütleme algoritmaları da medikal görüntü bölütlemesinde kullanılan yöntemlerden birisidir. Denetimli (supervised) öğrenme ismi de verilen bu yöntem geleneksel bölütleme algoritmalarından farklı bir metolojiye dayanmaktadır. YSA tabanlı yöntemler; sınıflandırma, kümeleme ve özellik çıkartımı gibi desen tanıma problemleri için uygundur ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Örneğin, MRG beyin görüntülerinde tümörlü bölgelerin sınıflandırılması, patolojik değişiklikleri işaret eden damar çeperlerinin karakterize edilmesi gibi birçok medikal uygulamada kullanılmaktadır [82]. YSA tabanlı algoritmaların en popülerlerinden birisi de Self Organizing Maps (SOM) yöntemidir. SOM'da FCM yöntemi gibi kemik sintigrafi görüntülerinin bölütlenmesinde kullanılması muhtemel bir yöntem olduğu için aday

bölütleme yöntemi olarak seçilmiş ve detaylı analizleri bir sonraki bölümde sunulmuştur.

3.2.6. Model tabanlı bölütleme algoritmaları

Şimdiye kadar bahsedilen bölütleme teknikleri yerel bilgi elde etmek için çok faydalı olmasına karşın bu yöntemlerin medikal görüntülerde kullanılabilmesi için önemli derecede uzman bilgisi gerektirmektedir. İnsanın görme sistemi bir nesneyi tanıma özelliğine sahiptir ancak yerel komşuluk operatörlerini kullanarak bu işlemi dijital görüntülerde yapmak oldukça güçtür. Çünkü tanımak istenilen nesnenin geometrik şeklinin bilinmesine ihtiyaç vardır. Bu ihtiyaç beraberinde model tabanlı bölütleme algoritmalarının geliştirilmesine sebep olmuştur [87]. Bu yaklaşım, ilgilenilen nesnenin veya organın tekrar eden bir geometrik yapısı olduğunu farzetmektedir. Şekildeki değişimi hesaplamak için ise çoğunlukla probabilistik metotlar kullanılmaktadır. Aktif kontur (Active Contour), düzey kümeleri, aktif şekil modeli (ASM, Active Shape Model), aktif görünüş modeli (Active Appearance Model-AAM) gibi literatürde iyice yerleşmiş birçok model tabanlı bölütleme yöntemleri bulunmaktadır. Bu yöntemlerden ASM ve AAM yöntemleri başarılı olmalarına karşın son derece işlem yükü fazla ve karmaşık yöntemlerdir. Bu sebeple, Düzey kümeleri ve aktif kontur yöntemleri kemik sintigrafi görüntüleri için aday bölütleme yöntemi olarak seçilmiş ve detaylı analizleri Bölüm 3.4’de incelenmiştir.

3.3. Kemik Sintigrafi Görüntüleri için Aday Bölütleme Yöntemleri

3.3.1. Fuzzy c-means (FCM)

Bulanık c-ortalama (FCM) algoritması, bulanık bölünmeli kümeleme tekniklerinden en iyi bilinen ve yaygın kullanılan yöntemdir. Bulanık c-ortalama algoritması, 1973 yılında Dunn tarafından ortaya atılmış ve 1981’de Bezdek tarafından geliştirilmiştir. Bulanık c-ortalama algoritması amaç fonksiyonu tabanlı bir metottur. Bulanık c-ortalama metodu nesnelere iki veya daha fazla kümeye ait olabilmesine izin verir. Bulanık mantık prensibi gereği her veri, kümelerin her birine $[0,1]$ arasında değişen birer üyelik değeri ile aittir. Bir verinin tüm sınıflara olan üyelik değerleri toplamı

“1” olmalıdır. Nesne hangi küme merkezine yakın ise o kümeye ait olma olasılığı diğer kümelere ait olma olasılığında daha büyük olacaktır. Amaç fonksiyonun belirlenen minimum ilerleme değerine yakınsaklaşmasıyla kümeleme işlemi tamamlanır. Algoritma, en küçük kareler yönteminin genellemesi olan U üyelik matrisini temsil etmek üzere J_m amaç fonksiyonunu öteleyerek minimize etmek için çalışır. (Denklem 3.1)

$$J_m = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^C U_{ij}^m \|X_i - C_j\|^2, 1 \leq m \leq \infty. \quad (3.1)$$

U üyelik matrisi rasgele atanarak algoritma başlatılır. İkinci adımda ise merkez vektörleri hesaplanır. (Denklem 3.2)

$$C_j = \frac{\sum_{i=1}^N u_{ij}^m X_i}{\sum_{i=1}^N u_{ij}^m} \quad (3.2)$$

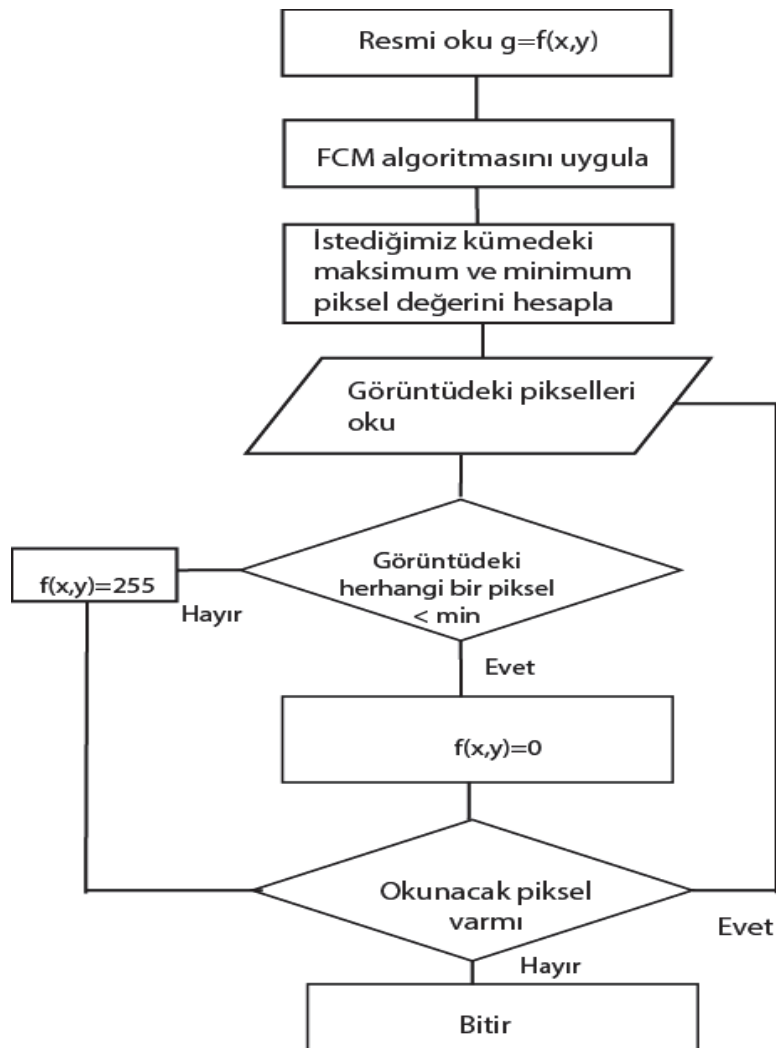
Hesaplanan küme merkezlerine göre, U matrisi yeniden hesaplanır. (Denklem 3.3)

$$u_{ij} = \frac{1}{\sum_{k=1}^C \left(\frac{\|X_i - C_j\|}{\|X_i - C_k\|} \right)^{2/(m-1)}} \quad (3.3)$$

Eski U matrisi ile yeni U matrisi karşılaştırılır ve fark, hata oranı ε 'dan küçük olana kadar işlemler devam eder. Kümeleme işlemi sonucunda bulanık değerler içeren U üyelik matrisi kümelemenin sonucunu yansıtır. İstenirse, berraklaştırma yapılarak bu değerler yuvarlanıp 0 ve 1'lere dönüştürülebilir [88].

3.3.1.1. Kemik sintigrafi görüntülerine uygulanan FCM tabanlı bölütlemenin akış şeması

Kemik sintigrafisi görüntülerine uygulanan FCM tabanlı bölütlemenin akış şeması Şekil 3.7’de görülmektedir. Kemik sintigrafi görüntüsünün okunmasının ardından FCM yöntemi ile görüntü 4 farklı kümeye ayrılmıştır. Piksellerin kümelere göre aitlik değerini gösteren sayısal değerler her piksel için bir değişkende tutulmaktadır.



Şekil 3.7. FCM temelli bölütleme algoritmasının akış şeması.

Tablo 3.2’de 3 adet örnek pikselin her bir kümeye ait olma olasılıkları gösterilmektedir. Satırlar kümeleri, sütunlar ise görüntüdeki herhangi bir pikseli ifade etmektedir. Sütündeki maksimum değer olduğu satıra karşılık gelen küme, o pikselin ait olduğu kümeyi göstermektedir. Dört kümeden hangisinin artan tutulum

alanlarını temsil ettiğini bulmak içinse her bir kümenin ortalama değeri hesaplanmıştır.

Tablo 3.2. Örnek piksellerin kümelere ait üyelik değerleri.

Küme Numarası	Herhangi bir pikselin kümelere ait olma olasılığı		
	Örnek piksel1	Örnek piksel2	Örnek piksel3
Küme-1	0.0029	0.7729	0.0029
Küme-2	$3.3360 \cdot 10^{-5}$	$2.4560 \cdot 10^{-5}$	$3.3280 \cdot 10^{-5}$
Küme-3	$2.8161 \cdot 10^{-4}$	$2.8161 \cdot 10^{-4}$	0.8884
Küme-4	0.9968	$3.6578 \cdot 10^{-4}$	$1.2567 \cdot 10^{-5}$

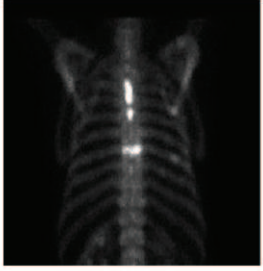

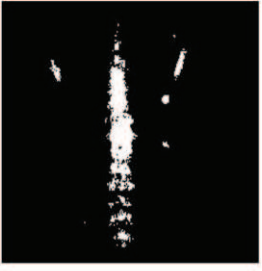

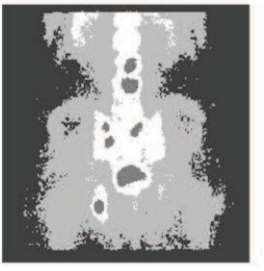

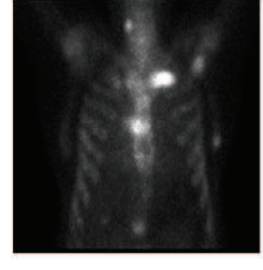



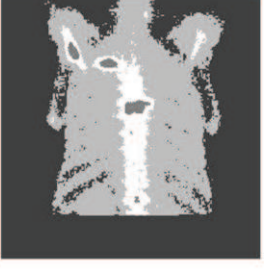

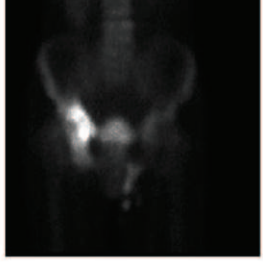
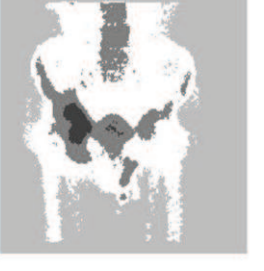
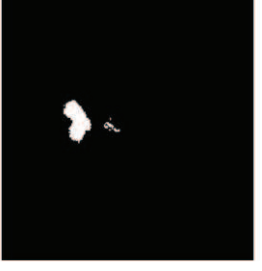
En yüksek ortalama değerine sahip küme artan tutulum bölgelerini temsil etmektedir. Tablo 3.3'de her bir kümenin ortalama değerleri verilmiştir. Bu tablodan, üçüncü kümenin en büyük değere sahip olduğu (en parlak) yani artan tutulumları gösterdiği görülmektedir.

Tablo 3.3. Her kümenin ortalama piksel değeri.

Küme adı	Ortalama değer
Küme-1	58.60
Küme-2	18.23
Küme-3	169.19
Küme-4	0.99

Üçüncü kümedeki minimum ve maksimum değerler hesaplanarak, minimum değerden küçük bütün pikseller 0, büyük değerler ise 255 değerine eşitlenerek ikili formattaki bölütlenmiş resim elde edilmiştir. Şekil 3.8'de beş adet örnek sintigrafi görüntüsünün FCM metoduna göre bölütlenmesi görülmektedir.

İlerlemiş ve net şekilde görülen (tutulunun yoğun şekilde gerçekleştiği) metastazları olan hastalarda FCM iyi sonuçlar vermektedir. Tutulum olan bölgelerin gri düzey değeri ile aksiyel iskelet sisteminin gri düzey değerlerinin birbirine yaklaştığı durumlarda ise sonuçların istenilen düzeyde olmadığı görülmektedir. Homojen bir yapının gözlemlendiği durumlarda FCM işe yaramamaktadır.

	Orijinal Görüntü	Kümelenmiş Görüntü	Bölütlenmiş Görüntü
(a)			
(b)			
(c)			
(d)			
(e)			

Şekil 3.8. FCM temelli algoritmanın kemik sintigrafisi sonuçları.

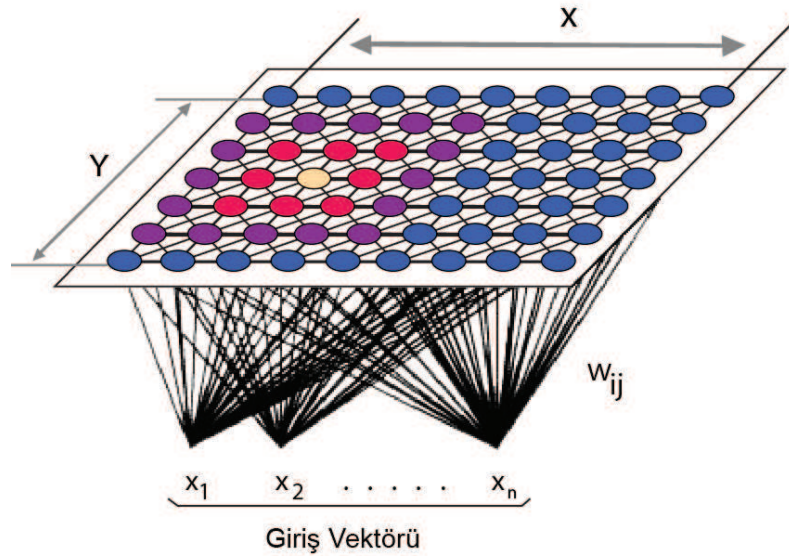
3.3.2. Özörgütlemeli harita ağları (SOM)

YSA birbirine bağlı çok sayıda işlem elemanlarından oluşmuş, genellikle paralel işleyen yapılar olarak adlandırılır. İnsan beynindeki nöronların oluşturduğu ağ elemanları temel alınarak geliştirilmiş ve bilgisayarda uygulanmış bir yöntemdir [89]. 1980'lerin ortalarından itibaren istatistik alanında çalışan bilim adamları YSA ile ilgilenmeye başladılar. Yapay sinir ağlarında kullanılan öğrenme algoritmaları ile istatistiksel yöntemlerdeki matematiksel modeller birbirine benzemektedir [90, 91].

Birçok yapay sinir ağı modeli istatistiksel yöntemlerle uygunluk göstermiştir [91, 92]. Yapay sinir ağlarının istatistiksel uygulamalarına bakıldığında genellikle geri yayılım ve SOM öğrenme algoritmalarının kullanıldığı görülür. SOM (Self Organizing Map Network) ağları, hem verilerin kümelenmesi hemde görselleştirilmesi açısından tercih edilmektedir. Bu ağların en temel özelliği olayları öğrenmek için bir öğretmen veya ağın üretmesi gereken çıktıların ağa söylenme zorunluluğunun olmamasıdır. Özellikle sonucu bilinmeyen çıktıların tahmin edilemediği problemler için kullanılmaktadır [93].

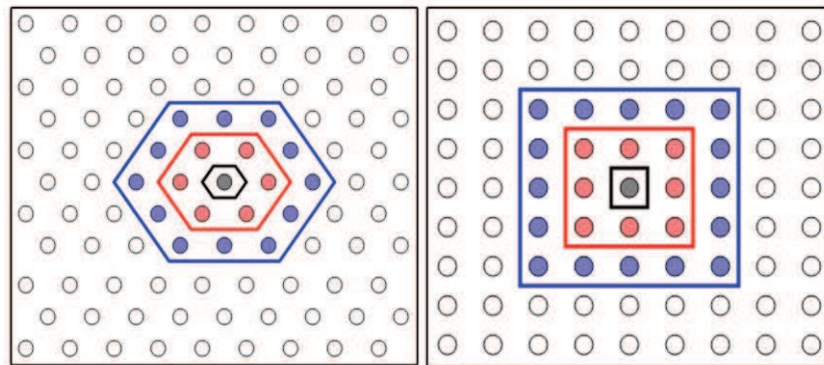
Bu ağlar çok boyutlu bir veriyi iki boyutlu bir haritaya indirgemektedir. Her bir küme için oluşturulan referans vektörleri bir araya geldiğinde bir haritayı meydana getirmektedir. Bu harita, üzerindeki topolojik kümeler arasındaki ilişkiyi göstermektedir. SOM ağları k-ortalama ile çok boyutlu ölçekleme yöntemlerinin her ikisinde işlevini yerine getirebilir. Yani veri setindeki elemanları hem kümelendirir hem de haritalandırır. Bu sebeple son yıllarda oldukça popüler olmuştur [91]. Khonen'in önerdiği ileri beslemeli model daha sunulduğu andan itibaren büyük ilgi odağı haline gelen bir mimari olmuştur. Çünkü Khonen beynin çalışma stiline gerçekte bir ilişki belk kategorisinde olduğunu vurgulamıştır. İlişki belk iki nesneyi birbiriyle ilişkilendirerek öğrenmektir. SOM kendi kendine öğrenmeyi temel olarak benimsemektedir.

SOM algoritması görüntü bölütleme işleminde temel olarak, görüntüdeki her pikselin yüzey özelliklerine göre bir özellik vektörü ile ilişkilendirilerek özellik vektörlerinin kümelenmesine dayanır [94].

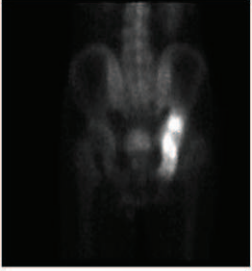
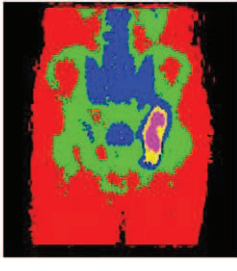

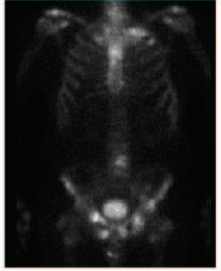
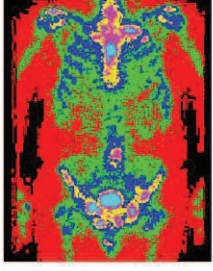
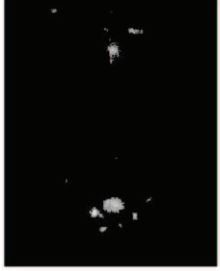
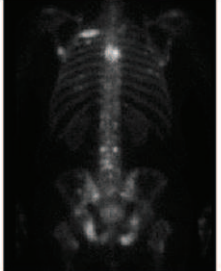
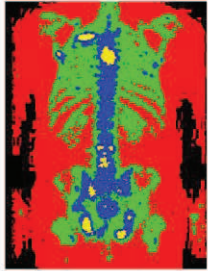
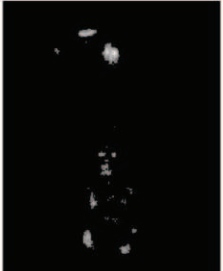
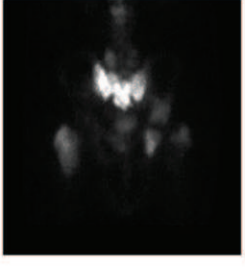


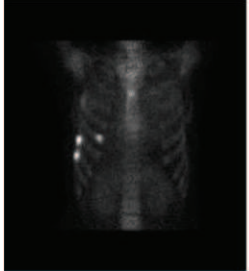
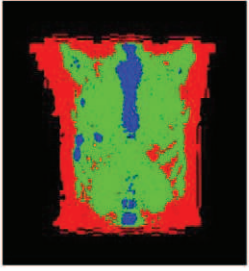
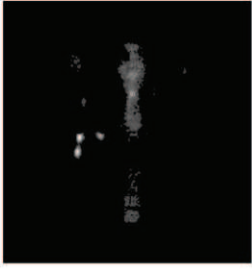


Şekil 3.9. SOM algoritması giriş ve çıkış vektörleri.

SOM ağları tek katmanlı bir ağdan oluşmaktadır. Veri setindeki değişken sayısı giriş nöronlarını (k adet), hesaplanan küme sayısı ise çıkış nöronlarını (n adet) temsil etmektedir. Çıkışlar Şekil 3.9’da görüldüğü gibi iki boyutlu bir yapıya sahiptir. Her giriş, bütün çıkışlara ayarlanabilen ağırlıklarla bağlıdır. Ağırlık vektörünün başlangıç değerleri rastgeledir. Ağırlıklar, girişin ağ tarafından öğrenilmesi ile ayarlanır. Girişe en iyi cevabı veren işlem elemanı (kazanan eleman) etrafında bir komşuluk kümesi oluşturulur. Komşuluk kümesi farklı yapılarda olabilir. Şekil 3.10’da komşuluk örnekleri görülmektedir. Kazanan elemanın bütün komşuluk değerleri hesaplanır. Ağırlık vektörünün başlangıçtaki keyfi dağılımı, giriş örüntü vektörlerinin ağ tarafından öğrenilmeye başlanması ile kendi kendine ayarlanır. SOM modelinde başarılı bir küme çalışması gerçekleştirmek için bazı faktörlere dikkat etmek gerekir.



Şekil 3.10. SOM’da kullanılan komşuluk örnekleri [95].

	Orijinal Görüntü	Kümelenmiş Görüntü	Bölütlenmiş Görüntü
(a)			
(b)			
(c)			
(d)			
(e)			

Şekil 3.11. Kemik sintigrafisinin SOM bölütlemesi örnekleri.

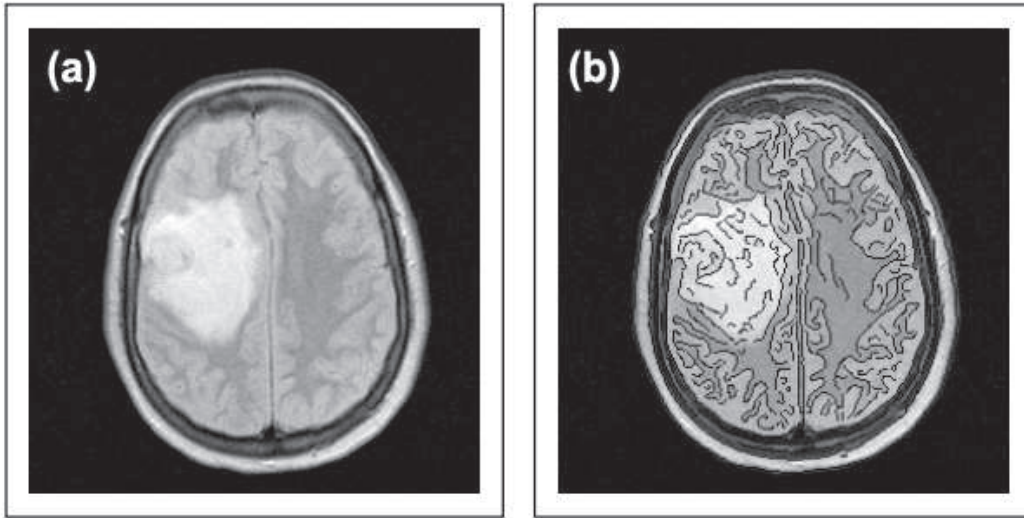
Giriş vektörü ile ağırlık vektörü arasındaki fark hata olarak kabul edilirse en küçük hata ortalamasına sahip model en iyidir denilebilir. Çıkış katmanındaki nöron sayısı, genellikle veri setindeki eleman sayısının %10'u olarak hesaplanır. Veri setindeki değişkenler arasında büyük farklar varsa normalleştirilme yapılır. Ağırlık vektörlerine ilk değer atanması kritik bir öneme sahiptir. İlk değerler atanırken giriş değerleri göz önüne alınmalıdır. Pratikte rastgele değerler atamak bazen sakıncalı olabilir. Uzaklık ölçüsü öklid uzaklığının karesi ile ifade edilmektedir. Şekil 3.11'de kemik sintigrafi görüntülerine SOM yöntemi uygulandığında elde edilen bölütleme sonuçları görülmektedir.

3.3.3. Düzey kümeli aktif kontur (Level Set Active Contour)

Görüntü bölütleme için kullanılan klasik kenar bulma algoritmaları ve onlarla bağlantılı birçok algoritma, bölütleme işlemini bir pikselin çevresinden yerel bilgiler çıkarmak olarak ele almıştır. Bu algoritmalar çoğu düşük seviyeli işlerde iyi iş çıkarmasına rağmen yüksek düzeyli işlemler gerektiren resimlerin özelliklerini tanımlamada yetersiz kalmaktadır. Düşük seviyeli yaklaşımlar, yüksek işlem gerektiren durumlarda düzeltilemeyen hatalar üretmektedirler.

Bilgisayarla görme için belirli bir özelliği olmayan görüntülerde bakış açısının değişmesi, nesnenin bir kısmının kapanmış olması, nesnenin boyutunun ve ölçeğinin değişmesi, belirli bir şeklinin olmaması gibi nedenlerden dolayı zordur. Literatürde katı nesnelere sınırlarını bulmak için birçok yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle, görüntülerdeki sabit şekiller başarılı bir şekilde bulunabilmektedir. Şekil 3.12'de tümör bulunan bir hastanın MRG görüntüsü görülmektedir. Şekil 3.12(a)'daki görüntü orijinal bölütlenmemiş halini, Şekil 3.12(b)'deki ise Canny kenar bulma operatörü kullanarak bölütlenmiş halini göstermektedir. Tümörlü kısmın şeklinin tam olarak tanımlanamadığı net bir şekilde görülmektedir.

Bunun gibi birçok uygulama için daha iyi stratejiler geliştirmek gerekmektedir. Karışık, gürültülü, sabit bir şekli olmayan görüntülerde bile otomatik bölütleme için



Şekil 3.12. Beyin MRG görüntüsünde düşük seviyeli bölütleme

güçlü bir yöntem olarak model tabanlı değiştirilebilir modeller (Deformable Models) iyi bir alternatiftir. Biçim değiştirebilen metotlar, modellenen nesnelerin şekilleri hakkında varsayımlar yaparlar. Özellikle medikal görüntülerde bir organın şeklinin zamanla veya bireyden bireye değiştiği düşünülürse, biçim değiştirebilir bir modelin, nesnede bulunan değişim aralığına uyum sağlaması gerektiği söylenebilir. PDM (Point Distribution Model), Yılanlar (Snakes, Active contour), Düzey Kümesi (Level Set) gibi algoritmalar bunlara örnek gösterilebilir.

3.3.3.1. Aktif kontur modeli

Aktif kontur veya diğer bir deyişle yılanlar, bir görüntünün bir modele eşleştirilmesi için görüntü üzerinde biçim değiştirebilen eğriler olarak tanımlanabilir. Yılanlar özellikle çizgi veya kenarları bulma problemlerine çözüm üretmektedirler. Görüntü bölütleme için kullanılan en başarılı metotlardan birisidir. Literatürde, ilk olarak yılan algoritması biçim değiştirebilir model olarak sunulmuştur [96].

Bir yılan eğrisi, bazı kısıtlamalara bağlı olarak herhangi bir başlama noktasında görüntüdeki en yakın belirgin özelliğe göre hizalanarak biçim değiştirir. Belirgin özellik olarak kastedilen ise görüntünün işlenmesinden sonra ortaya çıkan enerjideki minimum noktalara karşılık gelen piksellerdir. Diğer bölütleme tekniklerinin aksine yılanlar her zaman aktiftir. İstenilen sonuca ulaşılmaya kadar enerji azaltma

sürecini etkileyerek işlem yaparlar. Yılan teorisi bir görüntüdeki tüm özellikleri bulmayı denemez. İstenilen özelliklerin olduğu yerlere yılan eğrilerinin yerleştirilmesi için diğer klasik görüntü işleme yöntemleriyle bağlantılı çalışırlar. Örneğin görüntü işleme teknikleri ilgilenilen bölgenin konumlarını belirlemek için kullanılırken, yılan eğrileri ile o bölgeler netleştirilir. Dolayısıyla yılan teorisinde otomatik başlatma imkânsızdır. Görüntünün enerjisini küçültmeye ek olarak yılan eğrileri bazı iç ve dış kısıtlamaları sağlamak zorundadırlar.

Yılan belirli bir süre boyunca enerjisi azalarak değişebilen bir parametrik çevre olarak tanımlanmıştır. t zamanı, s ise 0 ile $N-1$ arasında değişen konum parametresini temsil etmek üzere çevreyi (u) Denklem 3.4'deki gibi ifade edebiliriz.

$$u(s,t) = (x(s,t), y(s,t)) \quad (3.4)$$

Yılanın toplam enerjisi her bir yılan elemanı için hesaplanır. (Denklem 3.5)

$$E_{yılan} = \int_0^{N-1} E_{element}(u(s,t)) ds \quad (3.5)$$

Her bir elementin enerjisi, görüntünün kendi enerjisi, iç ve dış güçler olmak üzere üçe ayrılmıştır. (Denklem 3.6)

$$E_{element} = E_{iç}(u) + E_{dış}(u) + E_{görüntü}(u) \quad (3.6)$$

Dış güç, yüksek seviyeli kaynaklardan gelen operatörler (laplasyani gradyan v.b) ve otomatik başlatma prosedürleri gibi değerlere bağlıyken, iç güç yılanın şeklinin düz olmasını sağlamaktadır. Görüntünün kendi enerjisi ise kenar veya çizgileri iyileştirme işleminden ortaya çıkan enerjidir. Yılanlar üzerinde, enerji fonksiyonu ve minimize etme metodu değiştirilerek farklı geliştirmeler de yapılmıştır [97].

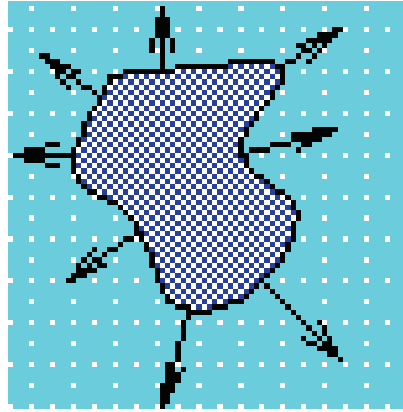
Mevcut yılan modelleri kenar tabanlı ve bölge tabanlı olmak üzere iki kategoride toplanabilir. Her iki modelin birbirine göre avantajları ve dezavantajları

bulunmaktadır. Kenar tabanlı aktif kontur modeller genellikle gradyan operatörünü kullanmaktadır. Bölge tabanlı aktif kontur metotların, kenar tabanlı aktif kontur metotlara göre avantajları vardır. Bunlardan birincisi gradyant kullanmamalarıdır. Bu yüzden zayıf kenarlarda daha iyi sonuçlar vermektedir. İkincisi başlangıç yeri, çevrelerin konumlarına daha az duyarlıdır.

3.3.3.2. Düzey kümesi metodu (Level Set Method-LSM)

Düzey kümesi metodu, yüzeylerin veya şekillerin sayısal analizleri için kullanılan bir araçtır. Nesnelerin şekillerinin (sınırlarının), daha yüksek boyutlu bir yüzeyin sıfırinci düzeyine katılması fikrine dayanan düzey kümesi metodu için literatürde farklı versiyonlar önerilmiştir [97].

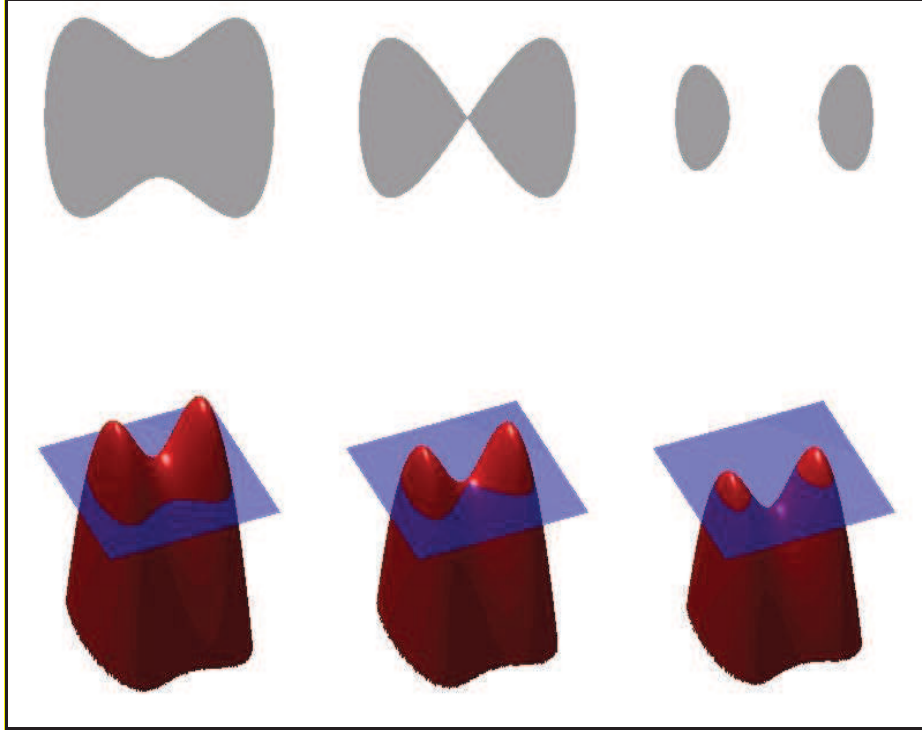
LSM'nin avantajı, eğri ve şekilleri içeren sabit bir kartezyen düzlemde sayısal hesaplamalar yapılmasına izin vermesidir. LSM, topolojisi değişen şekilleri takip etmeyi kolaylaştırmakta ve zamanla değişen nesnelerin modellenmesini sağlamaktadır.



Şekil 3.13. İki bölgeyi ayıran bir eğri [98].

Şekil 3.13 arkaplan ve kapalı bir eğri olmak üzere 2 adet bölgeden oluşan bir görüntüdür. Şekildeki mor renkli alan, dışarıdaki turkuaz renkli alandan siyah bir eğri ile ayrılmaktadır. Bu eğrinin zamanla değiştiği varsayıldığında, sınırları takip etmek için işaretçi kullanılır. Şekil 3.13'deki oklar bir eğrinin çevresine yerleştirilmiş işaretçileri göstermektedir. Ne kadar çok işaretçi yerleştirilirse şeklin sınırlarındaki

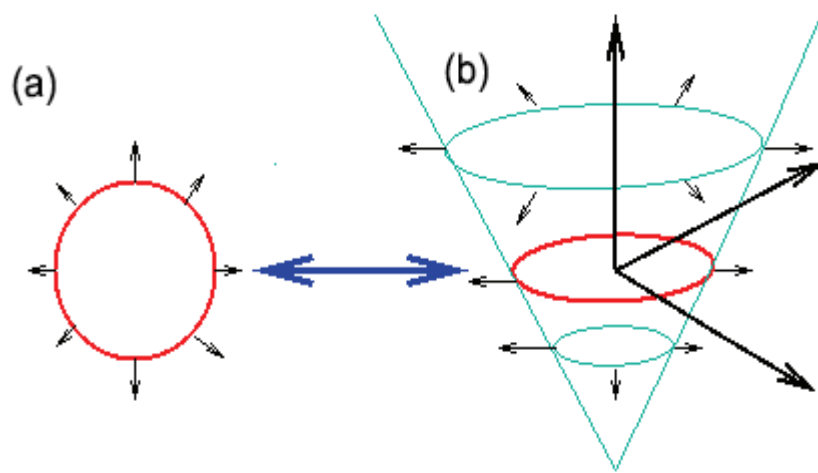
değişimin doğruluk oranı o kadar artmaktadır. Eğrinin çevresindeki bir işaretçiyi belli bir hızda hareket ettirip, buna bağlı olarak diğer işaretçilerin de aynı hızda hareket ettiğini varsayarak şeklin yeni sınırları kolaylıkla hesaplanabilir. Ancak bu yöntemde problemlerle karşılaşmaktadır.



Şekil 3.14. Sınırları değişen eğrilerin çevre takibi [99].

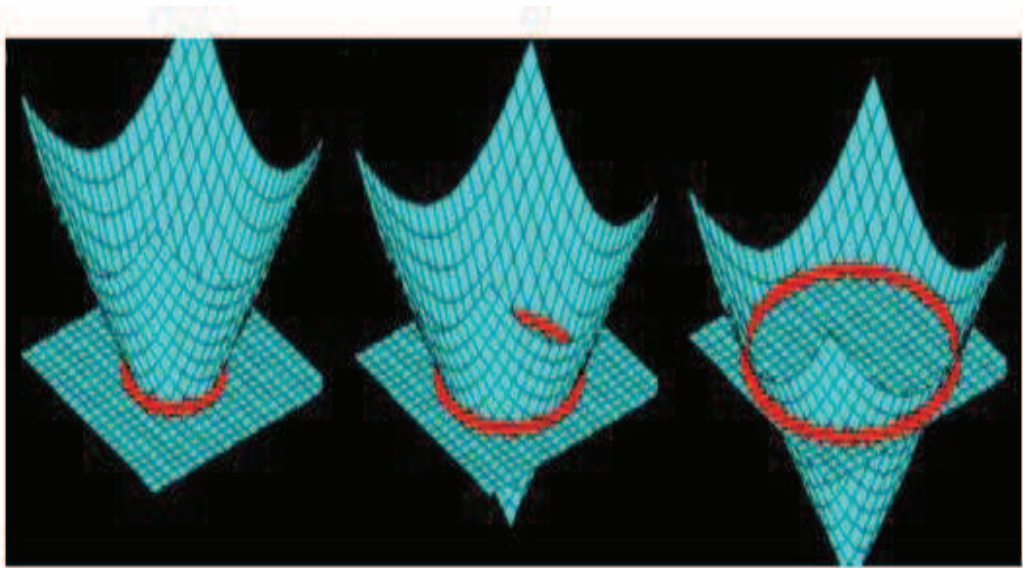
Şekil 3.14’de görüldüğü gibi şeklin ikiye ayrılması durumunda eğrinin sınırlarını takip etme imkânı yoktur. Buna çözüm olarak, LSM metodu geliştirilmiştir. LSM, eğrinin kendisini takip etmek yerine, orijinal eğriyi alıp çevresine bir yüzey inşa ederek, yüzeyi eğrinin çevresinde hareket ettirmektedir.

Şekil 3.15(a) orijinal eğriyi temsil etmekte, Şekil 3.15(b) ise orijinal eğrinin çevresine konik bir yüzey tanımlanmış halini göstermektedir. Bu konik şeklin önemli özelliği, eğrinin bulunduğu x ve y düzlemi ile kesişmesidir. Şekil 3.15(b) LSM fonksiyonunu temsil etmektedir.



Şekil 3.15. Düzey kümesi yaklaşımı.

LSM, düzlemdeki herhangi bir noktayı giriş olarak kabul etmekte ve çıkış olarak yükseklik değerini tutmaktadır. Konik içindeki kırmızı kısım ise sıfırcı düzey kümesi olarak kabul edilmektedir. LSM, Şekil 3.16'da görüldüğü gibi sınırları değiştiğinde ne yapacağı tahmin edilemeyen bir eğriyi hareket ettirmek yerine düzey kümesi fonksiyonunu hareket ettirmeyi temel almaktadır. LSM bir eğrinin kenarlarını takip etmeyi SDF (Signed Distance Function) fonksiyonun sıfırcı düzey kümesinde olduğunu kabul ederek gerçekleştirmektedir.



Şekil 3.16. Düzey kümesi fonksiyonunun hareketi.

3.3.3.3. LBF aktif kontur modeli ve düzey kümesi formülasyonu

Bu alt başlıkta, aktif kontur metodunun tezde kullanılan versiyonunu ve güçlü yanlarını açıklayabilmek için bu metodun orijinal hali kısaca anlatılmıştır. En popüler bölgesel tabanlı model Chan-Vese modelidir [100]. Bu model, iki bölgeyi görüntüler için çok başarılıdır. Chan, bu çalışmalarını çok safhalı düzey kümesi kullanarak daha da geliştirmiştir [101]. Böylece iki bölgeden daha fazla bölgeyi bölütleyebilecek bir model geliştirilmiştir. Yılan modellerini birbirinden ayıran temel faktörler kullandıkları enerji fonksiyonu, enerjiyi küçültmek için kullanılan fonksiyonlar ve tekrar başlatmadaki farklılıklardır.

Chan-Vese, ikili bölgelerden çok-bölgeli modele geçiş için Mumford Shah küçültme fonksiyonu kullanmıştır. Ancak, bu metodların bilgisayar gerçeklemlerinde verimsiz olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca homojen dağılım olmayan görüntülerde eğrinin başlatılacağı konum, istenilen nesnenin çok uzağında kalabilmektedir. Bunun nedeni, bölgelerin homojen olduğunun kabul edilmesidir. Ancak, çoğu zaman özellikle de medikal görüntülerde manyetik alandan kaynaklanan gürültülerden dolayı bu mümkün değildir [102]. Bunun dışında, düzey kümesi fonksiyonunun her seferinde tekrar başlatılması bir başka zorluktur.

LBF aktif kontur (Local Binary Fitting) olarak adlandırılan Chunmig Li'nin modeli [102] ise kenarların homojen olmadığını dikkate alarak bölütleme yapmaktadır. Tekrar başlatılma problemi bu modelde çözülmüş ve Chan'ın bütün resim için kullandığı sabit global bilgiler yerine yerel bilgiler kullanılmıştır.

Denklem 3.7'de LBF yönteminin hesaplama için gereken formül görülmektedir. Formüldeki $\Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ görüntü düzlemini, $I : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^d$ ise bu düzlemdeki bir vektör ve $d \geq 1$ için ve vektörün boyutunu ifade etmektedir. Gri düzey resimler için $d = 1$, renkli resimler için $d = 3$ olarak hesaplanmalıdır. C , Ω görüntü düzleminde bir çevredir. Her bir $x \in \Omega$ nokta için enerji hesaplanır. (Denklem 3.7)

$$\begin{aligned}
& \varepsilon^{LBF}(C, f_1(x), f_2(x)) \\
&= \lambda_1 \int_{in(C)} K(x-y) |I(y) - f_1(x)|^2 dy \\
&+ \lambda_2 \int_{out(C)} K(x-y) |I(y) - f_2(x)|^2 dy
\end{aligned} \tag{3.7}$$

λ_1 ve λ_2 pozitif değerler, K konumlandırma özelliği ile birlikte kernel fonksiyonudur. $f_1(x)$ ve $f_2(x)$, x noktası yakınındaki piksellerin değerini veren iki tane sayıyı ifade etmektedir. Yerel piksel değerlerini hesaplamak için kullanılan bu fonksiyonlar, modeli benzerlerine göre güçlü kılan yönleridir. Chan ve Vese modelinde yerel bilgilere göre değişen değerler yerine tüm görüntü için sabit değerler kullanılmasının olumsuzlukları bu fonksiyonlarla giderilmiştir. x noktası ise yukarıdaki integralin merkez noktası olarak adlandırılır. x noktası etrafındaki bu enerji LBF enerjisi olarak adlandırılır. Kernel fonksiyonu olarak Gauss Kernel seçilmiştir. (Denklem 3.8)

$$K_\sigma(x) = \frac{1}{(2\pi)^{n/2\sigma^n}} e^{-|x|^2/2\sigma^2} \tag{3.8}$$

Enerji fonksiyonu ise değişkenlerin uygulanması ile Denklem 3.9'daki gibi ifade edilebilir.

$$\varepsilon(C, f_1, f_2) = \int_{\Omega} \varepsilon_x^{LBF}(C, f_1(x), f_2(x)) dx \tag{3.9}$$

Bu fonksiyonun düzey kümesine uyarlanması gerekmektedir. Düzey kümesi yönteminde, bir çevre $C \subset \Omega$, $\phi: \Omega \rightarrow \mathfrak{R}$ Lipschitz fonksiyonunun sıfıncı düzey ile temsil edilir. Düzey kümesi metoduna göre $\varepsilon_x^{LBF}(C, f_1(x), f_2(x))$ enerji fonksiyonu ise tekrar şu şekilde düzenlenebilir. Denklemdeki H birim basamak fonksiyonunu göstermektedir. (Denklem 3.10)

$$\begin{aligned}
& \varepsilon_x^{LBF}(\phi, f_1(x), f_2(x)) \\
&= \lambda_1 \int K\sigma(x-y) |I(y) - f_1(x)|^2 H(\phi(y)) dy \\
&+ \lambda_2 \int K\sigma(x-y) |I(y) - f_2(x)|^2 (1 - H(\phi(y))) dy
\end{aligned} \tag{3.10}$$

Denklem 3.9’da değişen enerji \mathcal{E} , Denklem 3.11’deki gibi uyarlanabilir.

$$\begin{aligned}
& \mathcal{E}^{LBF}(\phi, f_1, f_2) \\
&= \int_{\Omega} \mathcal{E}_x^{LBF}(\phi, f_1(x), f_2(x)) dx \tag{3.11} \\
&= \lambda_1 \int \left[\int K \sigma(x-y) |I(y) - f_1(x)|^2 H(\phi(y)) dy \right] dx \\
&+ \lambda_2 \int \left[\int K \sigma(x-y) |I(y) - f_2(x)|^2 (1 - H(\phi(y))) dy \right] dx
\end{aligned}$$

Düzey kümesi fonksiyonu ϕ ’nın doğru işlem yaptığından emin olmak ve sapmasını engellemek için enerji fonksiyonuna uzaklığı düzenleyen terim eklenmiştir. Düzey kümesi fonksiyonu ϕ ’nın işaretli bir noktadan sapmasının integral denklemi ile ifade edilir. (Denklem 3.12)

$$\rho(\phi) = \oint_{\Omega} \frac{1}{2} (|\nabla \phi(x)| - 1)^2 dx \tag{3.12}$$

ϕ ’nın sıfırcı düzey çevresini düzenlemek için ϕ ’nın sıfırcı düzey eğrisinin uzunluğuna ihtiyaç vardır. (Denklem 3.13)

$$L(\phi) = \int_{\Omega} \delta(\phi(x)) |\nabla \phi(x)| dx \tag{3.13}$$

μ and v negatif olmayan terimlerdir. Tüm enerji fonksiyonu Denklem 3.14’deki gibi tanımlanabilir.

$$F(\phi, f_1, f_2) = \mathcal{E}^{LBF}(\phi, f_1, f_2) + \mu \rho(\phi) + v L(\phi) \tag{3.14}$$

Pratikte birim basamak fonksiyonu H yumuşatma fonksiyonu H_{ϵ} ile yaklaştırılır. (Denklem 3.15)

$$H_{\varepsilon}(x) = \frac{1}{2} \left[1 + \frac{2}{\pi} \arctan\left(\frac{x}{\varepsilon}\right) \right] \quad (3.15)$$

H_{ε} 'un türevi. (Denklem 3.16)

$$\delta_{\varepsilon}(x) = H'_{\varepsilon}(x) = \frac{1}{\pi} \frac{\varepsilon}{\varepsilon^2 + x^2} \quad (3.16)$$

3.11 ve 3.13 nolu denklemlerdeki H and δ yerine H_{ε} and δ_{ε} koyulursa, enerji fonksiyonu ε_x^{LBF} and L tekrar $\varepsilon_{\varepsilon}^{LBF}$ ve L_{ε} olarak düzenlenir. İyi bir yaklaşım değeri için $\varepsilon=1.0$ olarak seçilmelidir. Son değişikliklerle enerji fonksiyonu Denklem 3.17'deki gibi yazılabilir.

$$F_{\varepsilon}(\phi, f_1, f_2) = \varepsilon_{\varepsilon}^{LBF}(\phi, f_1, f_2) + \mu P(\phi) + \nu L_{\varepsilon}(\phi) \quad (3.17)$$

Bu fonksiyon nesnenin çevresini bulmak için küçültülecek enerji fonksiyonu olacaktır. Enerji fonksiyonunu küçültmek için detayları aşağıda açıklanan gradyant iniş (descent) metodu kullanılmıştır.

Sabit düzey kümesi fonksiyonu ϕ için $F(\phi, f_1, f_2)$ fonksiyonu $f_1(x)$ ve $f_2(x)$ fonksiyonlarına bağlı olarak minimize edilmektedir. Değişimlerin hesaplanması ile sabitlenmiş fonksiyon ϕ , $F(\phi, f_1, f_2)$ fonksiyonunu minimize edecek $f_1(x)$ fonksiyonu Denklem 3.18'deki gibi gösterilebilir:

$$f_1(x) = \frac{K_{\sigma}(x) * [H_{\varepsilon}(\phi(x))I(x)]}{K_{\sigma}(x) * H_{\varepsilon}(\phi(x))} \quad (3.18)$$

$f_2(x)$ fonksiyonu Denklem 3.19'deki gibi gösterilebilir.

$$f_2(x) = \frac{K_{\sigma}(x) * [1 - H_{\varepsilon}(\phi(x))I(x)]}{K_{\sigma}(x) * [1 - H_{\varepsilon}(\phi(x))]} \quad (3.19)$$

Denklemlerdeki paydalar her zaman pozitif bir değerdir. Bu da H_ε 'nin $H_\varepsilon(\phi) > 0$ ve $1 - H_\varepsilon(\phi) > 0$ şeklinde tanımlanmasından kaynaklanmaktadır. f_1 , f_2 sabit tutularak ve ϕ 'ya bağlı olarak enerji fonksiyonunu minimize ederek gradyant iniş akışı elde edilir. Son hali ile bu çalışmada kullanılan aktif kontur modelinin denklemini elde edilmiş olur. (Denklem 3.20)

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = -\delta_\varepsilon(\phi)(\lambda_1 e_1 - \lambda_2 e_2) + \nu \delta_\varepsilon(\phi) \operatorname{div} \left(\frac{\nabla \phi}{|\nabla \phi|} \right) + \mu \left(\nabla^2 \phi - \operatorname{div} \left(\frac{\nabla \phi}{|\nabla \phi|} \right) \right) \quad (3.20)$$

δ_ε yumuşak dirak fonksiyonu olmak üzere e_1 fonksiyonu ise Denklem 3.21'deki gibidir.

$$e_1 = \int_{\Omega} K_\sigma(y-x) |I(x) - f_1(y)|^2 dy \quad (3.21)$$

e_2 fonksiyonu ise Denklem 3.22'deki gibi ifade edilir.

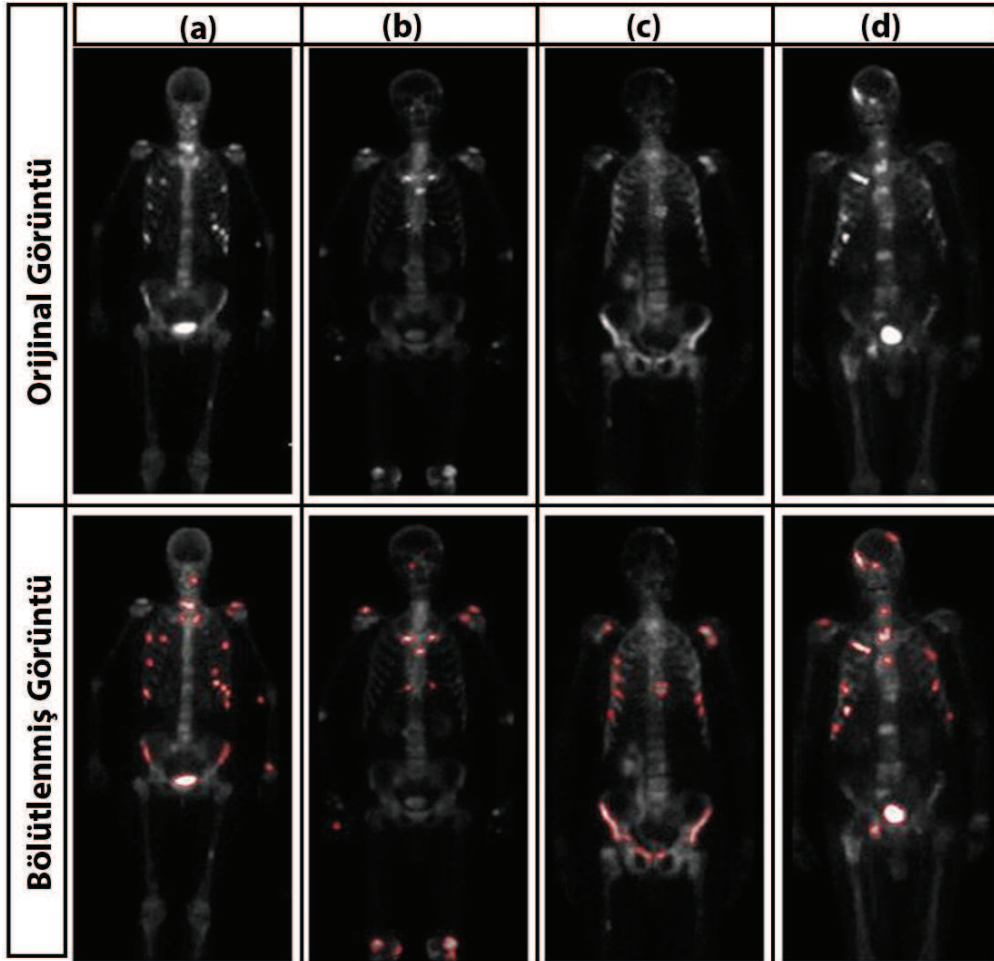
$$e_2 = \int_{\Omega} K_\sigma(y-x) |I(x) - f_2(y)|^2 dy \quad (3.22)$$

Tablo 3.4 LSAC metodunun başlangıç parametreleri ve değerlerini göstermektedir. Bu değerler kemik sintigrtafisi görüntüleri için çeşitli denemelerden sonra elde edilmiş ve optimum değerleri göstermektedir.

Tablo 3.4. LSAC metodunun başlangıç parametreleri ve değerleri.

Parametre	Değeri
İterasyon sayısı	300
λ_1	1
λ_2	1
ε	1.0
Zaman Aralığı	0.1
μ	0.4*500*500

Metotta iterasyon sayısı 300, iç ve dış enerji arasındaki dengeyi sağlayan λ değerleri 1.0, kenarlara yaklaşım değerini belirleyen ε değeri 1 olarak kabul edilmiştir. Şekil 3.17’de metodun uygulanması sonucu elde edilen görüntüler görülmektedir. Birinci satırda orijinal görüntüler, ikinci satırda ise görüntü üzerindeki artan tutulum işaretlenmiş hali görülmektedir.



Şekil 3.17. Kemik sintigrafisi LSAC sonuçları.

3.4. Deneysel Sonuçlar

Kemik sintigrafi görüntüleri için seçilen bölütleme yöntemlerinin başarımlarını analizlerini gerçekleştirmek için tüm vücut, pelviks ve göğüs görüntülerinden oluşan 706 görüntü kullanılmıştır. Veriler Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Konya Eğitim ve Araştırma hastanesinden temin edilmiştir. Veri setindeki 706 görüntü, 75 hastadan elde edilmiştir. Çalışmada kullanılan veri setinin detayları

Tablo 3.5’de görülmektedir. Nükleer tıpta hastanın metastaza sahip olup olmadığını anlamak için genelde ön ve arka tüm vücut görüntüleri kullanılmaktadır. Göğüs, pelviks veya vücudun diğer bölümlerinden alınan parça görüntüler ise doktorun şüpheli gördüğü durumları daha detaylı incelemesi gerektiğinde kullanılmaktadır.

Tablo 3.5. Hasta sayıları ve demografik değerler.

Parametreler	Bölütleme için
Hasta Sayısı	75
Cinsiyet	45 erkek, 30 kadın
Ortalama yaş	53 (Aralık, 26-89)
Görüntü sayısı	706

Veritabanındaki sintigrafi görüntülerinin bazıları DICOM formatında iken bir kısmı JPEG formatındadır. DICOM formatındaki görüntülerin boyutları daha büyük olduğu için JPEG formatına dönüştürülerek tür bakımından bir bütünlük sağlanmıştır.

Çalışmada bölütleme algoritmalarının performanslarını değerlendirmek için bölütlenen bölgeler ile uzmanın elde ettiği sonuçları otomatik olarak karşılaştırarak yüzdeye bağlı değerler üreten bir araç hazırlanmıştır. Bu araç uzmanın ürettiği sonuç ile bölütleme yönteminin ürettiği sonuçların kesişim miktarını % olarak ifade etmektedir. Bölütleme başarımlarının yanında bölütleme süresi de bir diğer başarımların kriteri olarak kullanılmıştır. Bölütleme deneylerinin tamamı 2.53 GHz çalışma frekanslı I5 işlemci ve 4GB RAM’a sahip bir PC üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.6’da 10 adet kemik sintigrafi görüntüsü için elde edilen bölütleme başarımları ve süreleri verilmiş ve SOM ve LSAC metotlarının FCM metoduna göre uzman görüşü ile daha uyumlu sonuçlar gösterdiği görülmektedir. Süre bazında yöntemler incelendiğinde ise FCM ve SOM bölütleme metotlarının LSAC metoduna göre daha kısa süre gerektirdiği görülmektedir. Zaman değerlendirmesinde ise üçünün de iteratif yöntemler olması sebebiyle iterasyon sayısı önemli bir parametredir. FCM bölütleme algoritması 100 iterasyon, LSAC metodu 300

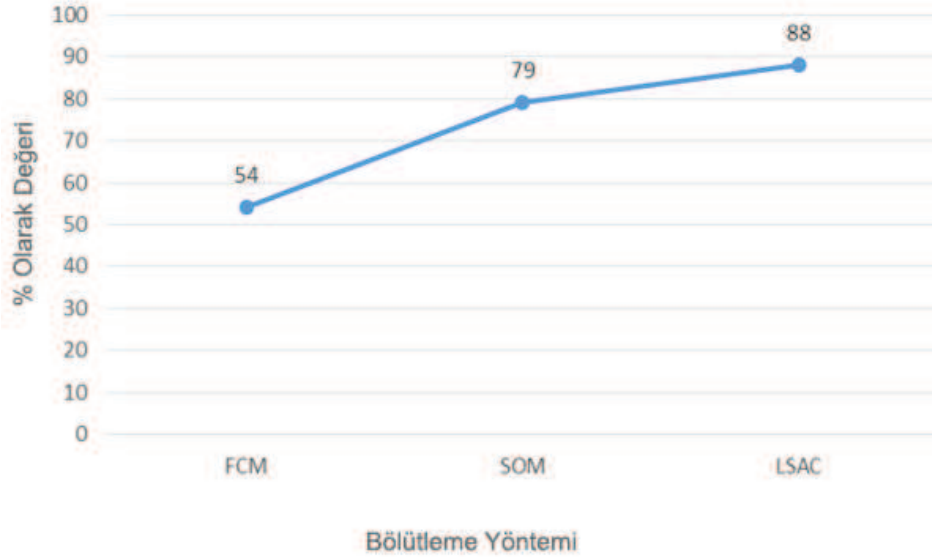
iterasyon ve SOM algoritması ise 1000 iterasyon kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İterasyon sayısının her bir bölütleme algoritması için farklı seçilmesinde ise en iyi çözümü verdiği değer esas alınmıştır. İterasyon sayılarına bakıldığında FCM'nin düşük iterasyon sayısına rağmen doğruluk değerinin düşük olduğu görülmüştür. SOM bölütleme algoritması ise performans değerlendirmesinde en yüksek iterasyon sayısına sahip olmasına rağmen, doğruluk değeri olarak 300 iterasyonda çözüme ulaşan LSAC bölütleme algoritmasının gerisinde kalmıştır.

Tablo 3.6. Bölütleme metotlarının karşılaştırılması.

Orijinal Görüntü	Metot	Doğruluk	Gerekli Zaman (s)
Şekil 3.8(a)	FCM	69	12.73
	SOM	52	11.81
	LSAC	94	28.50
Şekil 3.8 (b)	FCM	45	10.52
	SOM	82	6.01
	LSAC	89	34.00
Şekil 3.8 (c)	FCM	90	12.59
	SOM	96	17.38
	LSAC	98	29.71
Şekil 3.8 (d)	FCM	74	10.67
	SOM	82	3.93
	LSAC	88	31.34
Şekil 3.8 (e)	FCM	89	12.55
	SOM	90	10.70
	LSAC	92	28.34
Şekil 3.11 (a)	FCM	65	8.72
	SOM	89	12.13
	LSAC	94	32.18
Şekil 3.11 (b)	FCM	55	3.55
	SOM	87	5.96
	LSAC	93	4.99
Şekil 3.11 (c)	FCM	42	3.47
	SOM	78	2.06
	LSAC	86	4.90
Şekil 3.11 (d)	FCM	65	10.00
	SOM	77	5.75
	LSAC	85	27.89
Şekil 3.11 (e)	FCM	75	3.89
	SOM	92	2.79
	LSAC	96	6.38

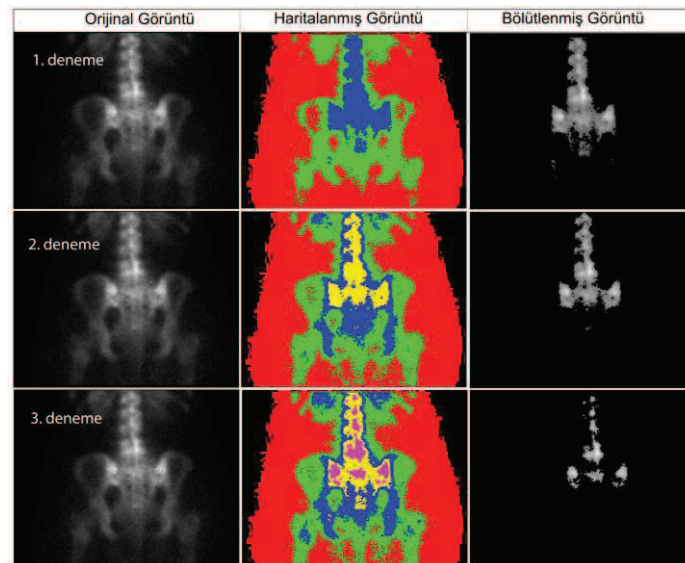
Veritabanındaki tüm görüntülerin 3 farklı bölütleme yöntemine göre ortalama başarımları değerlendirilmiş ve sonuçlar Şekil 3.18'de sunulmuştur. 3 yöntemden en düşük başarıya FCM sahiptir ve %54'lük bir başarı ile görüntüleri bölütlemiştir.

SOM %79'luk başarı ile bölütlerken, LSAC'da başarı oranı % 88' e çıkmıştır. Doğruluk değerleri, iterasyon sayıları ve buna bağlı olarak zaman değerlendirildiğinde LSAC bölütleme metodunun en optimum çözüm olduğu görülmektedir.



Şekil 3.18. Tüm görüntüler için bölütlemenin ortalama doğruluk değeri.

Doğruluk ve bölütleme süresini yanında bölütleme algoritmasının bir BDT sistemi için kullanılabilirliğini etkileyen farklı parametreler de bulunmaktadır. Kullanılan bölütleme yönteminin her durumda aynı sonuçları üretmesi son derece önemlidir.



Şekil 3.19. Sintigrafisi çekilmiş kalça kemiğinin SOM ile bölütlenmesi.

Kararlılık olarak adlandırabileceğimiz bu özellik YSA tabanlı sistemler için önemli bir dezavantaj olabilmektedir. Örneğin, SOM yöntemi haritalama hatalarından dolayı her şartta aynı sonucu üretemeyebilmektedir. Örnek olarak Şekil 3.19’da bir hastaya ait pelviks görüntüsünde en başarılı bölütleme, üç denemeden sonra gerçekleştirilebilmiştir. Bu da SOM algoritmasının doğruluk değeri ne kadar yüksek olursa olsun tam otomatik bir BDT sisteminde problemler çıkarabileceğini göstermektedir. Tablo 3.7’de ise üç yöntemin avantajları ve dezavantajları sunulmuştur. Parametre olarak bölütleme algoritmasının başlatılması, kullanılan başlangıç parametreleri, doğruluk ve zaman esas alınmıştır. Deneyde kullanılan bölütleme algoritmalarının hesabı manuel olarak başlatılmaktadır. Başlangıç parametresi en fazla LSAC’tadır. FCM’de 2, SOM’da ise başlangıç parametresi yoktur. Parametre sayısının LSAC metodunda daha fazla olması, FCM ve SOM’a göre biraz daha karmaşık olduğunu göstermektedir.

Tablo 3.7. Bölütleme metotların avantajları ve dezavantajları.

Parametre	LSAC	FCM	SOM
Manuel Başlatma	Hayır	Hayır	Hayır
Parametre	5	2	Hayır
Önişlem	Evet	Evet	Evet
Doğruluk	Sunulan metotlar içerisinde en yüksek oran	Sunulan metotlar içerisinde en düşük oran	FCM’den iyi Düzey Kümesinden düşük
Zaman	Sunulan metotlar içerisinde en yavaş oran	Sunulan metotlar içerisinde en hızlı oran	FCM’den yavaş LSAC’dan hızlıdır.

Doğruluk değeri olarak LSAC en yüksek değeri verirken, FCM en düşük değeri vermiştir. Bölütleme algoritmaları zaman bakımından karşılaştırıldığında ise en yavaş LSAC iken en hızlı metot FCM olmuştur. Bu avantajlar ve dezavantajlar değerlendirildiğinde LSAC metodu kemik sintigrafisi görüntüleri için en iyi çözüm olarak karşımıza çıkmaktadır.

Tutulum bölgelerinin sayısı da tanı koymada veya hastalığın seyrini takip etmede kullanılan önemli parametrelerden birisidir. Eğer görüntülerde sadece birkaç tane artan tutulum alanı varsa uzmanlar bu alanları metastaz olarak değerlendirirken ihtiyatlı olmayı tercih ederler. Yapılan çalışmada bir görüntüdeki toplam tutulum alanlarının sayıları da hesaplanmıştır. Artan tutulum alanları vücuda emilen radyasyon miktarı veya hastanın fiziksel yapısına göre değişiklik göstermektedir. FCM ve SOM metodu çok fazla artan tutulum alanı bulmaktadır. Bu da nesnelere kenarlarının bölütleme sonucu tam bir kapalı alanı ifade etmemesinden kaynaklanmaktadır. LSAC metodu ise doğrudan bir kapalı eğriyi temel alarak işlem yaptığı için artan tutulum alanı bakımından daha gerçekçi sonuçlar vermektedir.

BÖLÜM 4. KEMİK SİNTİGRAFİSİ GÖRÜNTÜLERİNDE METASTAZLARIN BİLGİSAYAR TABANLI TESPİTİ

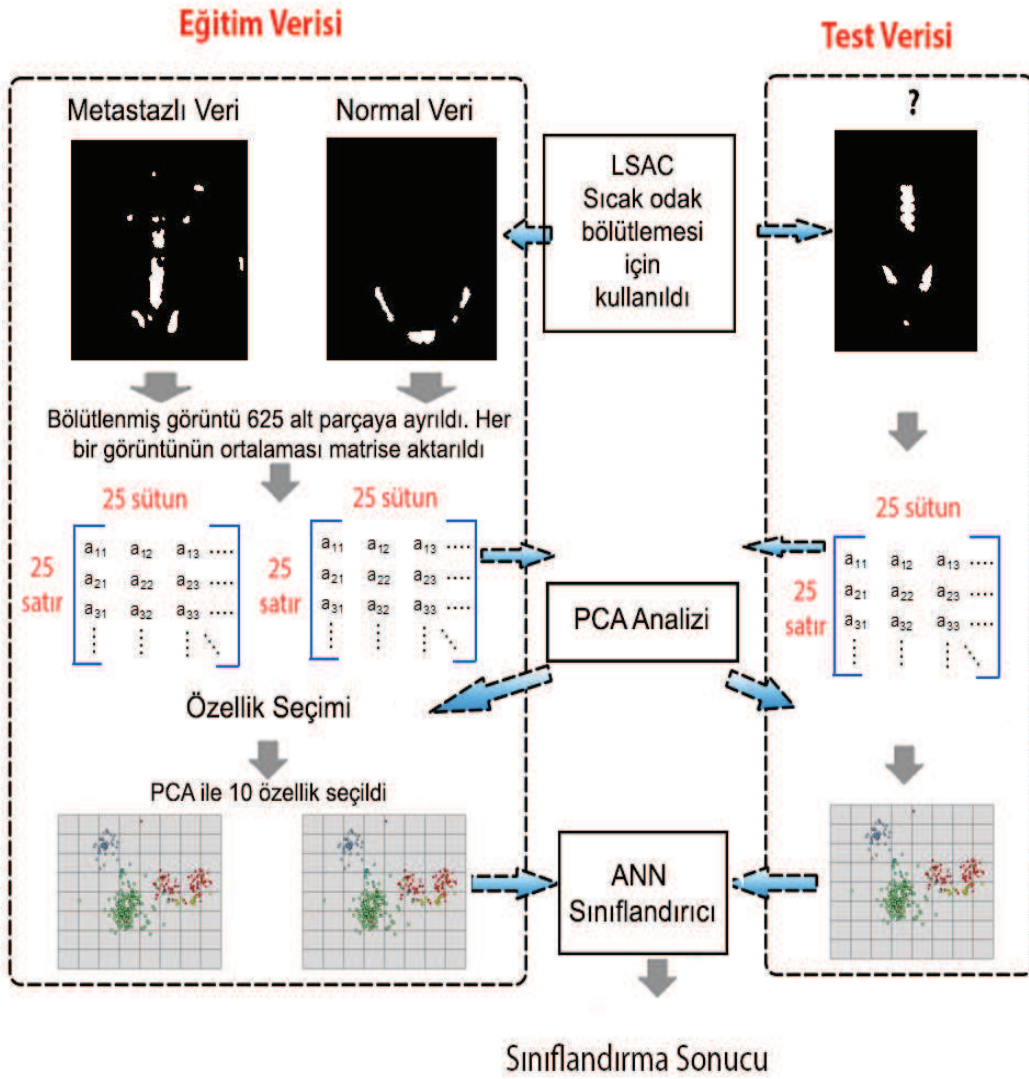
4.1. Giriş

Bölüm 3’de elde edilen bölütleme sonuçları çeşitli sınıflandırıcı metotlar ile birleştirilerek, önerilen BDT sistemde kullanılan görüntü ön işleme adımları, başarımları analizleri ve diğer detaylar bu bölümde anlatılmaktadır. BDT sistemde bölütleme metodu olarak LSAC kullanılmış olmasına rağmen, bölütlemenin BDT sistemine etkisini göstermek için FCM ve SOM bölütleme algoritmaları ile de başarımları analizleri gerçekleştirilmiştir.

Sınıflandırıcı metot olarak çalışmada YSA metodu kullanılmıştır. Kemik sintigrafisi görüntüleri için YSA metodunun seçilme sebebini anlatmak için Bayez ve SVM sınıflandırıcılar ile karşılaştırması yapılmış ve doğruluk değerleri çıkartılmıştır.

4.2. Önerilen BDT Sisteminin Akış Şeması

Önerilen BDT sistem; ön işleme, artan tutulum bölütleme, özellik çıkarımı, özellik seçimi ve sınıflandırma aşamalarından oluşmaktadır. BDT sistemin blok diyagramı Şekil 4.1’de görülmektedir. Ön işleme sürecinde resimdeki tutulum bölgelerinin biraz daha güçlendirilmesi sağlanmıştır. Bu ise artan tutulum alanlarını bölütleme işleminde elde edeceğimiz değerlerin doğruluğunu artıracak bir faktördür. Daha sonra ise özellik çıkarımı gerçekleştirilmiştir. Özellik sayısının fazla olması sistemin verimliliğini negatif olarak etkileyeceğinden, çıkarılan özelliklerin sayısı temel bileşen analizi (Principal Component Analyze-PCA) kullanılarak indirgenmiştir. Son aşamada ise görüntülerde elde edilen sayısal özelliklere göre YSA kullanılarak sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4.1. BDT sistemin akış şeması.

4.2.1. Önışlem

Önişleme, ham verilerden objeler hakkında sağlıklı bilgi sahibi olmak, görüntü alanının çok iyi tanımlanması ve sonraki aşamalarda artan tutulum alanlarının doğru bir şekilde belirlenmesi için gerçekleştirilen bir adımdır. Önişlemenin amacı bölütleme işlemi öncesi, kemik sintigrafisindeki tutulum alanlarının detaylarını netleştirip keskinleştirmektir. Şekil 3.3’de gösterilen dar histogram aralığı ve gürültü, görüntüde iyileştirme yapmayı zorlaştırmaktadır. Çalışmada kullanılan görüntü iyileştirme yaklaşımı, tek bir yöntem kullanılarak değil, birkaç metot bir araya getirilerek gerçekleştirilmiştir.

Ön işlem aşamasında ince detayları vurgulamak için laplasyan, belirgin kenarları iyileştirmek için gradyan operatörü kullanılmıştır. Laplasyan operatörü olarak Şekil 4.2'deki filtre kullanılmıştır.

-1	-1	-1
-1	8	-1
-1	-1	-1

Şekil 4.2. Laplasyan filtresi.

Keskinleştirme işlemi normalde orijinal görüntünün laplasyan görüntüye eklenmesi ile oluşturulur. Fakat kemik sintigrafisi resimlerindeki gürültü sebebi ile istenilen oranda bir keskinleştirme sağlanamamıştır. Bu yüzden görüntüdeki gürültü oranını düşürmek için gradyan görüntünün yumuşatılmış hali maske olarak kullanılmıştır. Laplasyan operatörü ikinci dereceden bir türev operatörü olduğu için görüntülerdeki ince detayları ortaya çıkarmada daha etkilidir. Gradyan operatörü ise birinci dereceden türev operatörüdür ve kenar geçişlerini yakalamada etkilidir. Laplasyan operatörünün gürültüye karşı duyarlılığı gradyan operatöründen daha fazladır. Gürültüye duyarlılığı daha az olan yumuşatılmış gradyan bir resmi, laplasyan bir resim ile çarparak, düz alanlardaki kısımlarda gürültü azaltılırken, güçlü alanlardaki detaylar korunmuş olur. Elde edilen görüntü orijinal görüntüye eklenerek gürültüden arındırılmış, keskinleştirilmiş görüntü sağlanır.

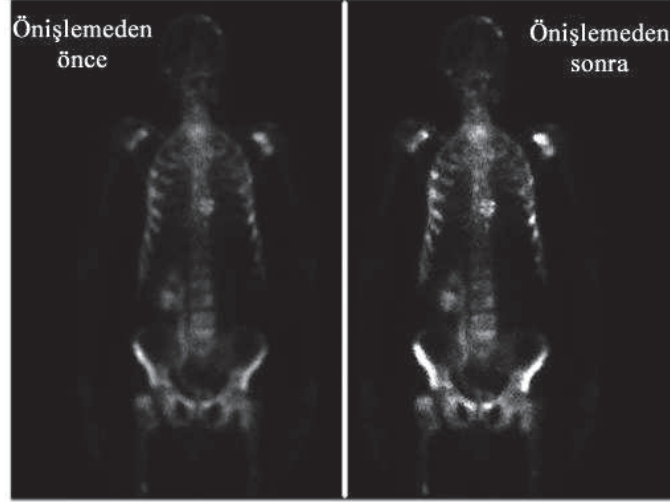
-1	-2	-1
0	0	0
1	2	1

-1	0	1
-2	0	2
-1	0	1

Şekil 4.3. Sobel filtresi.

Gradyan operatörü olarak Şekil 4.3'deki Sobel filtresi kullanılmıştır. Yumuşatma filtresi olarak ise 6x6'lık ortalama filtresi tercih edilmiştir. Bu işlem ile ham verilerdeki tutulum olan bölgeler güçlendirilerek bölütleme işlemi için hazır hale

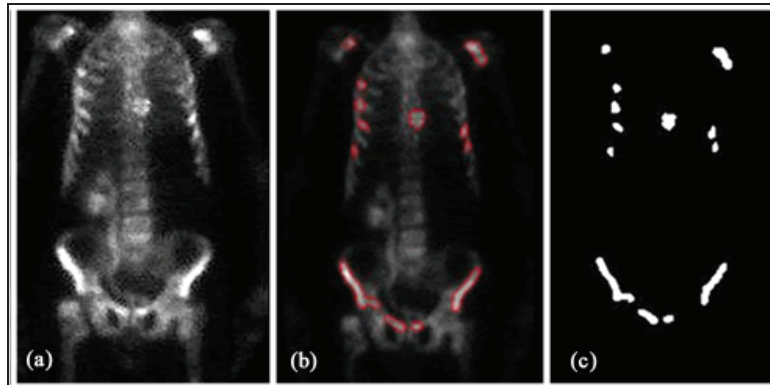
getirilmiştir. Uygulanan yöntem, görüntünün histogramında istenildiği gibi bir değişiklik yapmamıştır.



Şekil 4.4. Önişlem sonucunu gösteren kemik sintigrafisi örnekleri.

4.2.2. Artan tutulum alanlarını bölütleme

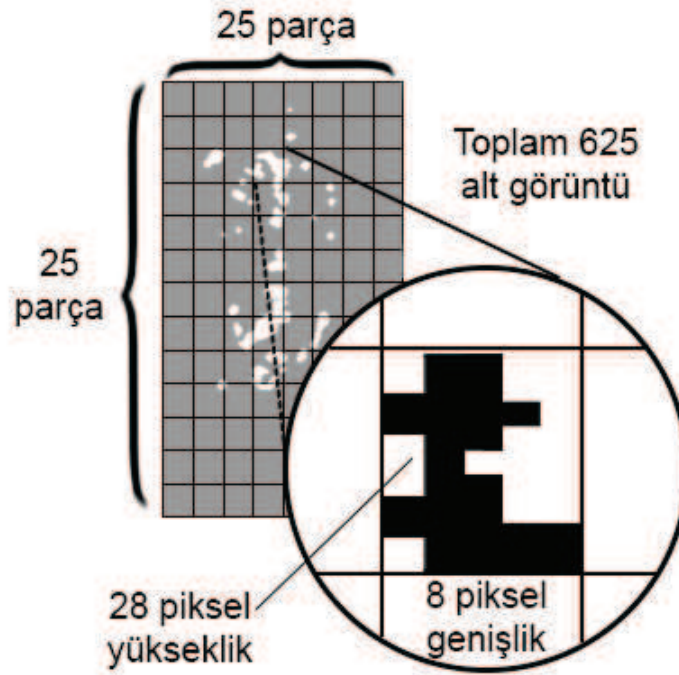
Kemik sintigrafisi görüntülerinden artan tutulum alanlarını bölütlemek, sonrasında ise bölütlenen alanların yapılandırılması ve yorumlanması zor bir süreçtir. Bu zorluk artan tutulum alanlarının iskelet sisteminin herhangi bir noktasında ortaya çıkabilmesi ve belirli bir şeklinin olmamasından kaynaklanmaktadır. Bölütleme yöntemi olarak detaylı bir şekilde Bölüm 3’de anlatılan LSAC kullanılmıştır. Şekil 4.5(a)’da ön işleme yapılmış kemik sintigrafisi resmi, Şekil 4.5(b)’de bölütlenecek alanların orijinal görüntü üzerinde işaretlenmiş şekli ve Şekil 4.5(c)’de ise bölütlenmiş şekli görülmektedir.



Şekil 4.5. Artan tutulum alanlarının bölütlenmesi.

4.2.3. Özellik çıkarımı ve seçimi

Görüntüler yapay sinir ağlarına uygulanmadan önce özellik seçimi için dijital hale getirilmelidir. Tüm vücut görüntüleri, standart olarak 256x1024 büyüklüğündedir. Bölütleme işlemi ile görüntüler ikili formata çevrilerek. “0” değerli pikseller siyah “1” değerli pikseller beyaz olarak kabul edilmiştir. Görüntülerin standart boyutu yapay sinir ağları için büyük olduğundan dolayı görüntüler 200x700 boyutlarına düşürülmüştür. Görüntüler daha da küçültülebilir ancak bu işlem veri kaybına yol açabilmektedir. Görüntü, ızgaralama adını verdiğimiz yonteme göre yatay ve dikeyde eş 25 alt görüntüye ayrılmıştır. Her bir alt görüntünün büyüklüğü 8x28px boyutlarındadır. Iızgaralama işlemi, YSA’ya giriş olarak aynı anda tüm görüntüyü vermek yerine her bir alt parçanın giriş olarak verilmesi esasına dayanmaktadır. Şekil 4.6’da ızgaralama sisteminin yapısı görülmektedir.



Şekil 4.6. Görüntü ızgaralama tekniği.

Yatayda ve dikeyde 25’şer parça, toplamda 625 giriş anlamına gelmektedir. Bu sayı bile, miktar olarak sistemin doğruluğunu ve çalışma süresini olumsuz etkileyecek boyutlardadır. Kemik sintigrafisi görüntülerine dikkat edildiğinde sistemin verimliliğini etkileyecek arka planı oluşturan çok fazla sayıda siyah piksel olduğu

görülmektedir. 625 alt resmi arka plan piksellerini içermeyecek şekilde sadeleştirmek sistemin verimliliğini artıracaktır. Bu noktada alt resimlerin ortalama değerleri alınarak bir matrise aktarılmıştır. PCA yardımı ile yapay sinir ağlarına uygulanacak giriş sayısı ortalama değerlerine 625 alt resimden en önemli 10 alt resmi seçip yapay sinir ağlarına giriş olacak şekilde ayarlanmıştır. PCA, özellik seçimi ve giriş değerlerinin boyutlarının düşürülmesi için yaygın bir şekilde kullanılan istatistiksel bir yöntemdir.

4.2.4. YSA kullanılarak görüntülerin sınıflandırılması

4.2.4.1. YSA'ların genel özellikleri

Bazı işler insanlar tarafından kolaylıkla gerçekleştirilirken bilgisayarların aynı işi aynı kolaylıkla yapması zordur. İnsanların hayatlarında yaptıkları birçok şey deneyim tabanlıdır ve bilgisayarda tanımlanmaları kolay değildir. YSA, deneyim gerektiren başka bir deyişle çevreden gelen olaylara karşı nasıl tepkiler üretebileceğini herhangi bir yardım almadan otomatik olarak belirleyebilen beynin işleme birimi olan nöronlardan esinlenerek geliştirilmiş bir yapay öğrenme yöntemidir.

Yapay sinir ağları öğrenme sürecinin matematiksel olarak modellenmesidir. Bu nedendir ki, YSA üzerindeki çalışmalar ilk olarak biyolojik bir kavram olan nöronların bilgisayar sistemlerine uygulanması ile başlamış, daha sonraları bilgisayar sistemlerinin gelişimine de paralel olarak birçok bilim dalında kullanılır hale gelmiştir. Karar hızı açısından insan beyni ile henüz kıyaslanamamasalar bile, YSA'lar fonksiyonel olmaları ve hassas eşleştirmeleri başarı ile gerçekleştirmelerinden dolayı gün geçtikçe daha fazla uygulama alanı bulmaktadır [103].

Yapay sinir ağları başlıca; sınıflandırma, modelleme ve tahmin uygulamaları olmak üzere, pek çok alanda kullanılmaktadır. Başarılı uygulamalar incelendiğinde, YSA'ların işlediği verilerin çok boyutlu, gürültülü, karmaşık, kesin olmayan, eksik, kusurlu, hata olasılığı yüksek sensör verilerden oluştuğu görülmektedir. Problem çözmede, matematiksel modelin ve algoritmaların bulunmadığı, sadece örneklerin

var olduğu durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla geliştirilmiş ağlar genellikle muhtemel fonksiyon kestirimleri, sınıflandırma, ilişkilendirme veya örüntü eşleştirme, zaman serileri analizleri, sinyal filtreleme, veri sıkıştırma, örüntü tanıma, doğrusal olmayan sinyal işleme, doğrusal olmayan sistem modelleme, optimizasyon ve kontrol fonksiyonlarını gerçekleştirmektedirler [93].

Yapay sinir ağlarını nöron dizilimlerine, nöronların ağırlıklarının düzenlenmesi için yapılan hesaplamaların türüne ve zamanına göre üçe, nöronların birbirine bağlantı şekline göre ise ileri ve geri beslemeli olarak ikiye ayrılır. Yapay sinir ağlarının verilen girdilere göre çıktı üretebilmesinin yolu ağı öğrenbilmesidir. Bu öğrenme işleminin de birden fazla yöntemi vardır. Yapay sinir ağları öğrenme algoritmalarına göre danışmanlı, danışmansız ve takviyeli öğrenme olarak üçe ayrılır. Yapay sinir ağları öğrenme zamanına göre de statik ve dinamik öğrenme olarak ikiye ayrılır. YSA'nın çok katmanlı algılayıcı ağlar, LVQ (Linear Vector Quantization) ağları, adaptif rezonans teori (Adaptive Resonance Theory –ART), elman ağları, hopfield ağları, kohonen ağları, SOM ve bileşik yapay ağlar olmak üzere birçok modeli bulunmaktadır. Bu tez çalışmasında, karar aşaması için ileri beslemeli çok katmanlı YSA (FF-ANN) modeli kullanılmıştır.

4.2.4.2. İleri beslemeli çok katmanlı YSA (FF-ANN)

FF-ANN modeli kesin sınırları belli olmayan (doğrusal olmayan) problemleri çözebilen, günümüzdeki mühendislik problemlerinin büyük bir çoğunluğuna çözüm üretebilecek bir yapıya sahiptir. Özellikle sınıflandırmayı gerektiren problemlerin çözümü için mükemmel bir araçtır. İleri beslemeli YSA'da, hücreler katmanlar şeklinde düzenlenir ve bir katmandaki hücrelerin çıkışları bir sonraki katmana ağırlıklar üzerinden giriş olarak verilir. FF-ANN yapısı ileriye doğru bağlantılı girdi katmanı, ara katmanlar ve çıktı katmanı olmak üzere 3 katmandan oluşmaktadır.

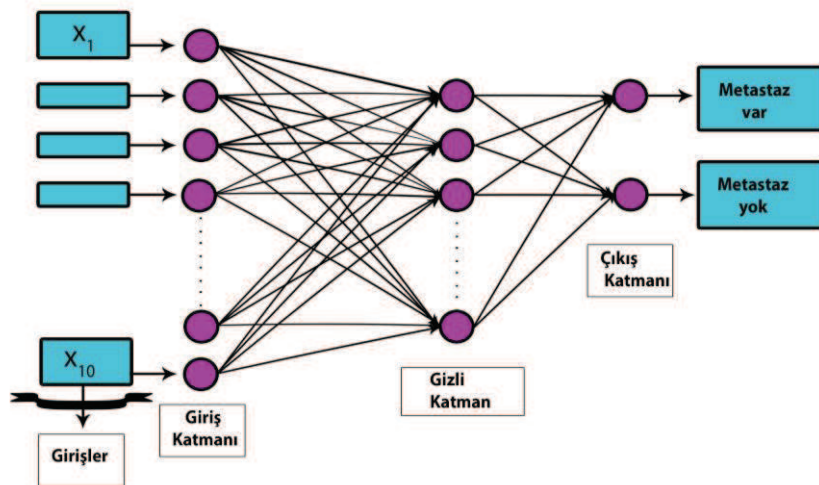
Çok katmanlı ağ (ÇKA) modeli, bir giriş, bir veya daha fazla ara ve bir de çıkış katmanından oluşur. Bir katmandaki elemanlar bir üst katmandaki bütün işlem elemanlarına bağlıdır. Bilgi akışı ileri doğru olup geri besleme yoktur. Bunun için ileri beslemeli sinir ağı modeli olarak adlandırılır. Giriş katmanında veri işleme

yapılmaz. Buradaki işlem elemanı sayısı, tamamen uygulanan problemlerin giriş sayısına bağlıdır.

Ara katman sayısı ve ara katmanlardaki işlem elemanı sayısı ise, deneme-yanılma yolu ile bulunur. Çıkış katmanındaki eleman sayısı ise yine uygulanan probleme dayanılarak belirlenir. Delta öğrenme kuralını kullanan bu ağ modeli, özellikle sınıflandırma, tanıma ve genelleme yapmayı gerektiren problemler için çok önemli bir çözüm aracıdır.

ÇKA modelinin temel amacı, ağın beklenen çıktısı ile ürettiği çıktı arasındaki hatayı en aza indirmektir. Bu ağlara eğitim sırasında hem girdiler hem de o girdilere karşılık üretilmesi gereken (beklenen) çıktılar gösterilir. Ağın görevi her girdi için o girdiye karşılık gelen çıktıyı üretmektir. Örnekler giriş katmanına uygulanır, ara katmanlarda işlenir ve çıkış katmanından da çıkışlar elde edilir. Kullanılan eğitme algoritmasına göre, ağın çıkışı ile arzu edilen çıkış arasındaki hata tekrar geriye doğru yayılarak hata minimuma düşüncüye kadar ağın ağırlıkları değiştirilir.

Önerilen yöntemle kullanılan YSA modeli Şekil 4.7'de görülmektedir. YSA giriş katmanı, gizli katman ve çıkış katmanı olmak üzere 3 katmanlı bir yapıya sahiptir. Gizli katmanda 22 tane nöron kullanılmıştır. Çıkış katmanında, 1 değeri metastaz olduğunu, 0 değeri ise metastaz olmadığını göstermektedir.



Şekil 4.7. Uygulanan sınıflandırma modelinin yapısı.

4.3. Deneysel Sonuçlar

Çalışmamızda, 2003 ile 2013 yılları arasında çekilmiş, 60 hastaya ait 160 tane tüm vücut görüntüsü kullanılmıştır. Vakalar, Türkiye’de yaygın şekilde görülen göğüs, prostat, akciğer kanserlerinden oluşmaktadır. 160 görüntüden teknik olarak uygun olanlar kullanılmış, hatalı çekim, düşük çözünürlük gibi sebeplerle bazı görüntüler elimine edilmiştir. Tablo 4.1’de hastaların demografik dağılımı görülmektedir.

Tablo 4.1. BDT sistem için kullanılan hastaların özellikleri.

Parametreler	Hasta Dağılımı
Hasta Sayısı	60 (40 metastazlı, 20 normal)
Cinsiyet	36 erkek, 24 kadın
Ortalama yaş	57 (Aralık, 30-87)
Görüntü sayısı	130 (100 metastazlı, 30 normal)

Sistemi test etmek için 100 tanesi metastazlı olmak üzere 130 görüntü, eğitim ve test aşamalarında 10-kat çapraz doğrulama kullanılmıştır. Hastaların %60’ı erkek, ortalama yaş 57, yaş aralığı ise 30-87 arasında değişmektedir. Hastaların büyük çoğunluğu 55 yaş üzerindedir. 60 hastadan 40 tanesinde metastaz mevcuttur.

Çalışmada kullanılan hastalarda metastaz olup olmadığının değerlendirilmesi uzman bir hekim tarafından yapılmıştır. Bu değerlendirmeler, parlaklık değerleri, tutulum alanlarındaki artma azalma değerleri, hastaların medikal kayıtları, labarotuar sonuçları ve erişilebilen diğer görüntüler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Önerilen sistem açısından ise değerlendirme kriteri olarak iki seviyeli bir yapı kullanılmıştır. Seviye 1 ve Seviye 2 kriterleri şu ölçülere göre belirlenmiştir [7,18]:

- Seviye 1: Gözlemlenen bir metastaz yoktur. Kemik sintigrafisi görüntüsü klasik artan tutulum alanlarını veya dejeneratif değişiklikleri işaret etmektedir. Dolayısıyla metastazı işaret eden herhangi bir klinik veri yoktur.

- Seviye 2: Metastaz varlığını haberdar etmektedir. Vücuda dağılmış belirli büyüklükteki kırık gibi sebeplerden kaynaklanmayan artan tutulum alanları vardır. Klinik değerlendirmeye göre kemik metastazları vardır.

Önerilen sistemin, başarımını değerlendirmek ve hekim ile kıyaslamak için 3 farklı deney yapılmıştır. Birinci deneyde uzmanın ayrı ayrı vakalar hakkındaki öngörülerini, ikinci deneyde önerilen yöntemin vakaları tespit başarısı değerlendirilmiştir. Son deneyde hekimin, önerilen BDT sistemini kullanarak karar vermesi sağlanmıştır. Değerlendirmelerde formulleri sırasıyla 4.1, 4.2 ve 4.3’de verilen doğruluk (accuracy), duyarlılık (sensitivity), özgüllük (specifity) parametreleri kullanılmıştır. Formüllerde geçen Doğru Pozitif (True Positive -TP), Yanlış Pozitif (FP), Doğru Negatif (True Negative-TN) ve Yanlış Negatif (False Negative-FN) değerlerinin anlamları;

- TP: metastazlı bir vakanın metastaz olarak değerlendirilmesi.
- FP: sağlıklı bir vakada yanlışlıkla metastaz olarak tanı konması.
- TN: sağlıklı vakalarda doğru bir şekilde sağlıklı olarak tanı konması.
- FN: metastazlı bir vakada sağlıklı olarak tanı konması.

$$\text{Duyarlılık} = \frac{TP}{TP + FN} \quad (4.1)$$

$$\text{Doğruluk} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (4.2)$$

$$\text{Özgüllük} = \frac{TN}{TN + FP} \quad (4.3)$$

Tablo 4.2’de gösterildiği gibi BDT sistem metastazlı hastaların 37 tanesini doğru bir şekilde düzey 2 olarak tanımlarken 3 hastada yanlışlık yaparak düzey 1 olarak tanı koymuştur. Hekim, metastazlı hastaların 38 tanesini doğru tanımlarken, 2 hastada hata yapmıştır. BDT sistemi ile uzmanın beraber değerlendirmelerinde ise, 39 hastanın doğru olarak tespit edildiği görülmüştür. Metastaz olmayan hastalardan BDT sistem 2 tanesini, uzman 1 tanesini kaçırırken, ikisi birlikte değerlendirdiğinde

metastaz olmayan hastaların hepsi doğru tahmin edilmiştir. Hekimin BDT sistemde yaptığı hatanın dikkatsizlik sonucu gözden kaçan bir durumdan kaynaklandığı anlaşılmıştır.

Tablo 4.2. Hasta bazında değerlendirme sonuçları.

	BDT Sistemi		Uzman		BDT Sistem+Uzman	
	T	F	T	F	T	F
P	37	3	38	2	39	1
N	18	2	19	1	20	0

Tablo 4.3’de ise kemik sintigrafisi görüntüleri bazında eşleştirme matrisi görülmektedir. Görüntü bazında da önerilen sistemi kullanan uzman ile en yüksek doğruluk değeri elde edilmektedir.

Tablo 4.3. Görüntü bazında değerlendirme sonuçları.

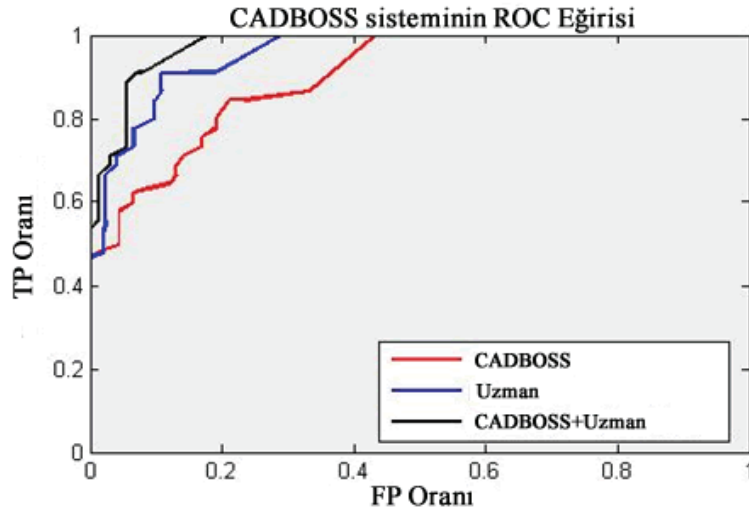
	BDT Sistemi		Uzman		BDT+Uzman	
	T	F	T	F	T	F
P	94	6	96	4	97	3
N	26	4	28	2	29	1

Tablo 4.2 ve Tablo 4.3’de verilen eşleşme matrisi parametrelerine göre hesaplanan doğruluk, duyarlılık ve özgüllük değerleri Tablo 4.4’de görülmektedir. Sadece önerilen BDT sistemin doğruluğu %92.30 ve sadece uzmanın %95.38 iken uzmanla birlikte BDT sistemin doğruluğu %96.90 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.4. Karşılaştırmalı performans değerlendirmesi.

Performans Kriteri	BDT Sistemi	Uzman	BDT+ Uzman
Doğruluk	92.3	95.38	96.9
Duyarlılık	94.0	97.95	98.0
Özgüllük	86.67	87.5	90.6

Uzman, BDT sistem ve Uzman+BDT sistem'in ROC eğrisi Şekil 4.8'de görülmektedir. Şekilde görüldüğü üzere BDT sistem hekimin teşhis başarısını yükseltmektedir.



Şekil 4.8. ROC eğrisi.

Önerilen sistemde bölütleme algoritması olarak LSAC kullanılmıştır. Fakat bölütlemenin sistemin performansına olan etkisini göstermek için Bölüm 3'de sonuçları verilen SOM, LSAC ve FCM algoritmalarının bölütlenmiş çıktıları YSA sistemine giriş olarak verilmiş ve sonuçlar birbiri ile karşılaştırılmıştır. Tablo 4.5'de görüldüğü gibi LSAC ile elde edilen doğruluk değerleri diğer yöntemlerle elde edilen sonuçlardan daha yüksektir.

Tablo 4.5. Bölütleme sonuçlarına göre BDT sistem başarımları.

Parametreler	Önerilen BDT	SOM-BDT	FCM-BDT
Doğruluk	92.3	86.93	84.62

Tablo 4.6'da ise bölütleme metotlarına göre sınıflandırıcı olarak SVM ve Bayez kullanıldığında elde edilen başarımların analizleri görülmektedir. ANN ile elde edilen sonuçlar, üç bölütleme yöntemi içinde SVM ve Bayez ile elde edilen sonuçlardan daha yüksektir.

Tablo 4.6. Farklı Sınıflandırıcılar ile BDT sistemin başarısı.

Parametreler	Önerilen BDT	FCM-BDT	SOM-BDT
SVM	84.62	76.92	74.61
Bayez	76.92	69.23	76.92
ANN	92.3	86.93	84.62

Tablo 4.7’de ise BDT sisteminin diğer popüler çalışmalarla olan karşılaştırılması görülmektedir. Önerilen BDT sistemin bu alanda yapılan diğer BDT sistemlerden daha yüksek bir doğruluk değeri ürettiği görülmektedir. Bu ise kullanılan görüntü ön işleme yöntemi ve bölütleme algoritmasının başarısından kaynaklanmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda en önemli bileşen olmasına rağmen, bölütleme başarımları analizleri gerçekleştirilmediği için sisteme olan katkısı bilinmemektedir.

Tablo 4.7. Önerilen BDT sistemin benzerleri ile karşılaştırılması

Parametreler	Önerilen BDT	Sadık [23]	Horikoshi [25]
Doğruluk	92.3	90	90
Duyarlılık	94.0	89	81
Özgüllük	86.67	89	82

BÖLÜM 5. SONUÇLAR ve DEĞERLENDİRMELER

5.1. Sonuçlar

Kemik sintigrafi görüntüleme; düşük maliyetli ve hızlı olması sebebiyle kemik metastazlarının tanısında hekimlerin ilk olarak istedikleri görüntüleme yöntemidir. Kemik sintigrafi görüntüleme birçok avantajının yanında bazı dezavantajlara da sahiptir. Bunlardan birincisi MRG ve BT'ye oranla daha düşük çözünürlüğe sahip olmasıdır. Bir diğer dezavantajı ise görüntülerde görülen artan tutulumların tamamı metastaz durumlarını göstermemektedir. Bahsedilen bu dezavantajların etkisini minimize etmek ve hekimlere tanı sürecinde katkı sağlamak için bu çalışmada bilgisayar destekli tespit yöntemi önerilmiştir. Önerilen yöntem ile çözünürlüğü düşük olan sintigrafi görüntüleri üzerinde artan tutulumlar tespit edilerek işaretlenmiş ve bu tutulumların metastaz olup olmadığı yüksek başarıyla tespit edilmiştir. Böylece, kemik metastazlarının tespitinde radyologların ve hekimlerin nihai karar aşamasında kullanabileceği ikincil bir yardımcı araç tasarımı gerçekleştirilmiştir.

Tez çalışması kapsamında elde edilen sonuçların özetleri aşağıdaki gibi sıralanmıştır.

1. Tez çalışması kapsamında, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesinden 2003-2011 yılları arasında 75 kemik sintigrafi vakasına ait 706 tane kemik sintigrafi görüntüsü ile özgün bir veriseti oluşturulmuştur. Tüm vakalar alanında tecrübeli uzman hekimlerce seçilmiş ve metastaz alanların belirlenmesi yine uzman eşliğinde gerçekleştirilmiştir.
2. Kemik sintigrafi görüntüleri üzerinde yapılan çalışmalarda en önemli işlem artan tutulumların doğru bir şekilde belirlenmesidir. Artan tutulumların belirlenmesi için ise kullanılacak en uygun yöntemler bölütleme yöntemleridir. Bu sebeple, tez çalışmasında literatürdeki birçok bölütleme yöntemi kemik sintigrafi

görüntülerinin bölütlenmesi için analiz edilmiş ve 3 adet başarılı yöntem aday olarak seçilmiştir. Seçilen LSAC, FCM ve SOM metotlarının bölütleme başarımları değerlendirilmiştir. 706 adet kemik sintigrafi görüntüsü üzerinde yapılan deneylere göre LSAC algoritması, %88'lik bölütleme başarısı kemik sintigrafi görüntülerinin bölütlenmesinde en başarılı yöntem olduğu tespit edilmiştir.

3. Sintigrafi görüntüleri üzerinde çalışan ve kemik metastazlarının tespitini yüksek başarımla gerçekleştirebilen bilgisayar destekli yaklaşım önerilmiştir. Önerilen yöntemde çeşitli ön-işlem yöntemleri kullanarak artan tutulumların daha belirgin hale getirilmesi sağlanmıştır. Daha sonra, görüntüler LSAC yöntemi ile bölütlenerek artan tutulumların tespiti gerçekleştirilmiştir. Elde edilen tutulumların sınıflandırılabilmesi için Izgaralama adını verdiğimiz yöntem ile özellik çıkarımı gerçekleştirilmiştir. Son olarak metastaz tespiti için YSA, SVM ve Bayes sınıflandırıcılar kullanılmış ve YSA'nın daha başarılı bir sınıflandırma gerçekleştirdiği görülmüştür. Gerçekleştirilen detaylı test sonuçlarına göre %92.3 doğruluk, %94 duyarlılık ve %86.67 özgüllük sonuçları ile metastaz durumları tespit edilebilmiştir.

5.2. Tartışma ve Öneriler

Bu tez çalışmasında, kemik metastazlarının tespitine yönelik sintigrafi görüntülerini kullanarak bilgisayar destekli bir yaklaşım önerilmiştir. Bu tezden elde edilen sonuçlar ve katkılar doğrultusunda kısıtlamalar ve gelecekte yapılabilecek çalışmalar şunlardır:

1. Önerilen BDT sisteminin başarımının değerlendirilmesinde kullanılan sintigrafi görüntüleri aynı tarayıcıdan elde edilmiş ve sadece bir uzman tarafından yorumlanmıştır. Farklı tarayıcılardan elde edilen görüntülerin olması ve daha fazla uzman tarafından görüntülerin yorumlanması sistemin güvenilirliğinin artmasına önemli katkılar sağlayacaktır.

2. Önerilen yöntemin başarısı, birçok kanser türünün içerisinde bulunduğu bir veriseti ile gerçekleştirilmiştir. Farklı kanser türlerinin tespiti ayrı ayrı yapılarak önerilen yöntemin farklı kanser türlerine karşı gösterdiği başarı araştırılabilir.
3. Yeni nesil tarayıcılar ve kameralardan elde edilen görüntülerin sistemin başarımını nasıl etkileyeceği araştırılabilir.
4. Önerilen çalışmada yeni bir bölütleme tekniği önerilmemiştir. Literatürdeki bölütleme yöntemlerinden daha başarılı bir bölütleme tekniği tasarlanarak daha yüksek başarımla tutulumların tespiti gerçekleştirilebilir.
5. Çalışmada tutulum bölgelerinden özellik çıkarmak için basit olmasına karşın etkili bir özellik çıkarım yöntemi önerilmiştir. Alternatif olarak daha karmaşık bir başka özellik çıkarım yöntemi önerilerek tespit başarımını arttırılabilir.
6. Periyodik taramalarda çekilen sintigrafi görüntüleri üzerinden hastalıkların ilerleyişi/gerileyişi sayısal olarak ölçülebilir ve hekimlere sunulabilir.

KAYNAKLAR

- [1] American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2014.
- [2] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>, Erişim tarihi: 29.12.2014.
- [3] YABROFF, KR, LUND, J, KEPKA, D, MARIOTTO, A. Economic burden of cancer in the United States: estimates, projections, and future research, *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 20(10): pp. 2006-2014, 2011.
- [4] <http://www.cancer.org/cancer/cancerbasics/what-is-cancer>, Erişim Tarihi: 29.12.2014.
- [5] KOHN, EC., Development and prevention of metastasis, *Anticancer research*, 13(6B): pp. 2553-2559, 1992.
- [6] KILIÇKAP, S., TAPAN, Ü., YALÇIN, Ş., Metastasis to bone from gastric cancer: a single centre experience, *Cumhuriyet Med J*, 32: pp. 192-8, 2010.
- [7] DIVOLI, A, MENDONÇA, EA, EVANS, JA, RZHETSKY, A. Conflicting biomedical assumptions for mathematical modeling: the case of cancer metastasis, *PLoS computational biology*, 7(10): pp. e1002132, 2011.
- [8] ROODMAN, GD., Mechanisms of bone metastasis, *New England Journal of Medicine*, 350(16): pp. 1655-1664, 2004.
- [9] ÖMÜR, Ö, KAPULU, C, UĞUR, Ö. Kas iskelet sistemi hastalıklarında nükleer tıp yöntemleri, *TOTBİD*, 6(1-2):pp.1-29, 2007.
- [10] HAMAOKA, T., MADEWELL, JE., PODOLOFF, DA., HORTOBAGYI, GN., UENO, NT., Bone imaging in metastatic breast cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 22(14): pp. 2942-2953, 2004.
- [11] SADIK, M., SUURKULA, M., HÖGLUND, P., JÄRUND, A., EDENBRANDT, L., Quality of planar whole-body bone scan interpretations—a nationwide survey, *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 35(8): pp. 1464-1472, 2008.

- [12] SADIK, M., SUURKULA, M., HÖGLUND, P., JÄRUND, A., EDENBRANDT, L., Improved classifications of planar whole-body bone scans using a computer-assisted diagnosis system: a multicenter, multiple-reader, multiple-case study, *Journal of nuclear medicine*, 50(3): pp. 368-375, 2009.
- [13] TANG, J., RANGAYYAN, RM., XU, J., EL NAQA, I., YANG, Y., Computer-aided detection and diagnosis of breast cancer with mammography: recent advances, *Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions on*, 13(2): pp. 236-251, 2009.
- [14] SADIK, M., Computer-Assisted Diagnosis for the Interpretation of Bone Scintigraphy. A new approach to improve diagnostic accuracy, *Doktora Tezi, Institute of Medicine. Department of Molecular and Clinical Medicine*, 2009.
- [15] SHARMA, Y., RAZA, SH., KONG, KY., CHAUDRY, Q., MULLER, S., YOUNG, AN, CHEN, Z, WANG, M. PASuite: A preprocessing algorithm suite for cellular and molecular image classification in cancer diagnosis and treatment, *Engineering in Medicine and Biology Society, 2008. EMBS 2008. 30th Annual International Conference of the IEEE: IEEE*, 2008.
- [16] AL-RIFAIE, MM., ABER, A., Identifying metastasis in bone scans with stochastic diffusion search, *Information Technology in Medicine and Education (ITME), 2012 International Symposium on: IEEE*, 2012.
- [17] DOI, K., Computer-aided diagnosis in medical imaging: historical review, current status and future potential, *Computerized medical imaging and graphics*, 31(4-5): pp. 198-211, 2007.
- [18] DOI, K., CHAN, H., VYBORNI, C., SCHMIDT, R., METZ, C., LAM, K., OGURA, T., WU, Y., MAC MAHON, H., Improvement in radiologist detection of clustered microcalcifications on mammograms. The potential of computer-aided diagnosis, *Invest Radiol*, 25: pp. 1102-1110, 1990.
- [19] YIN, T-K., CHIU, N-T., A computer-aided diagnosis for locating abnormalities in bone scintigraphy by a fuzzy system with a three-step minimization approach, *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 23(5): pp. 639-654, 2004.
- [20] ŠAJN, L., KUKAR, M., KONONENKO, I., MILČINSKI, M., Computerized segmentation of whole-body bone scintigrams and its use in automated diagnostics, *Computer methods and programs in biomedicine*, 80(1): pp. 47-55, 2005.
- [21] GUAN, H., KUBOTA, T., HUANG, X., ZHOU, XS., TURK, M., Automatic hot spot detection and segmentation in whole body FDG-PET images, *Image Processing, 2006 IEEE International Conference on: IEEE*, 2006.

- [22] HUANG, J-Y., KAO, P-F., CHEN, Y-S., A set of image processing algorithms for computer-aided diagnosis in nuclear medicine whole body bone scan images, Nuclear Science, IEEE Transactions on, 54(3): pp. 514-522, 2007.
- [23] SADIK, M., HAMADEH, I., NORDBLOM, P., SUURKULA, M., HÖGLUND, P., OHLSSON, M., EDENBRANDT, L., Computer-assisted interpretation of planar whole-body bone scans, Journal of Nuclear Medicine, 49(12): pp. 1958-1965, 2008.
- [24] OHLSSON, M., KABOTEH, R., SADIK, M., SUURKULA, M., LOMSKY, M., GJERTSSON, P., SJOSTRAND, K., RICHTER, J., EDENBRANDT, L., Automated decision support for bone scintigraphy, Computer-Based Medical Systems, 2009. CBMS 2009. 22nd IEEE International Symposium on: IEEE, 2009.
- [25] HORIKOSHI, H., KIKUCHI, A., ONOGUCHI, M., SJÖSTRAND, K., EDENBRANDT, L. Computer-aided diagnosis system for bone scintigrams from Japanese patients: importance of training database, Annals of nuclear medicine, 26(8): pp. 622-626, 2012.
- [26] TOKUDA, O., HARADA, Y., OHISHI, Y., MATSUNAGA, N., EDENBRANDT, L. Investigation of computer-aided diagnosis system for bone scans: a retrospective analysis in 406 patients, Annals of nuclear medicine, 28(4): pp. 329-339, 2014.
- [27] <http://www.teknomani.com/2013/11/tbbi-goruntuleme-nedir.html>, Erişim Tarihi: 01.01.2015.
- [28] <http://www.saglikkenti.com/2013/01/28/nukleer-tip-hakkinda-merak-ettikleriniz/>, Erişim Tarihi: 30.12.2014.
- [29] OYAR, O., GÜLSOY, UK., Tıbbi görüntüleme fiziği. SDÜ Tıp Fakültesi, 2003.
- [30] <http://en.wikipedia.org/wiki/Bone>, Erişim Tarihi: 30.12.2014.
- [31] <http://www.iskelet.gen.tr/kemik-yapisi.html> Erişim Tarihi: 30.12.2014.
- [32] KOÇYİĞİT, İD., KAMAN, DS., FETHİ, A., TEKİN, U., Bisfosfonatlara bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz (Bon) ve güncel tedavi yöntemleri, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2013(7), 2013.
- [33] <http://nuclearmedicine.jimdo.com/gama-kamera/kemik-sintigrafisi/>, Erişim Tarihi: 31.12.2014.
- [34] COLEMAN, RE., Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies, Cancer treatment reviews, 27(3): pp. 165-176, 2001.

- [35] <http://sergionunespersonal.blogspot.com.tr/2011/05/exercicio-e-cancer-partei.html>, Erişim Tarihi: 30.12.2014.
- [36] <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Sites-Types/metastatic>, Erişim Tarihi: 30.12.2014.
- [37] American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2005.
- [38] http://www.novartis.com.tr/default.aspx?sayfa=ta_kemikmet, Erişim Tarihi: 30.12.2014.
- [39] HAGE, WD, ABOULAFIA, AJ, ABOULAFIA, DM. Incidence, location, and diagnostic evaluation of metastatic bone disease, Orthopedic Clinics of North America, 31(4): pp. 515-528, 2000.
- [40] ERLER, K., Metastatik tümörlere ortopedik yaklaşım, TOTBİD, 4(3):pp.87-95, 2005.
- [41] MAYADAĞLI, A., BULUT, G., EKİCİ, K., Metastatik kemik tümörlerine Yaklaşım, J Kartal TR, 22(1): pp. 49-55, 2011.
- [42] Nükleer Tıp Teknisyen Notları. Türkiye Nükleer Tıp Derneği.
- [43] <http://www.med.harvard.edu/JPNM/CH/Sept2303/BoneScan.jpg>, Erişim Tarihi: 30.12.2014.
- [44] <http://www.onkolojikortopedi.org/metastik-tumorler/>, Erişim Tarihi: 31.12.2014.
- [45] BOMBARDIERI, E., AKTOLUN, C., BAUM, RP., BISHOF-DELALOYE, A., BUSCOMBE, J., CHATAL, JF., MAFFIOLI, L., MONCAYO, R., MORTELMANS, L., RESKE, SN., 131I/123I-metiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging, European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 30(12): pp. B132-B139, 2003.
- [46] BALCI, TA., UZAR, E., KOÇ, ZP., DEMİREL, BB., TAŞDEMİR, B., İskelet sistemindeki metastaz dağılımının tüm vücut kemik sintigrafisi ile değerlendirilmesi, F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg. , 25(2): pp. 67-71, 2011.
- [47] <http://en.wikipedia.org/wiki/Humerus>, Erişim Tarihi: 01.01.2015.
- [48] <http://en.wikipedia.org/wiki/Femur>, Erişim Tarihi: 31.12.2014.
- [49] ULU, MO., Parçacık detektörlerinin tıpta kullanımı, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniver, Fizik ABD, 2008.
- [50] <http://www.sarkoma.net/?page=sayfa&id=6>, Erişim Tarihi: 30.12.2014.

- [51] HASBEK, Z., ŞALK, İ., YÜCEL, B., BABACAN, NA., Kemik metastazlarının tespitinde hangi görüntüleme yöntemini seçelim? Kemik sintigrafisi, BT, 18F-FDG PET/BT veya MR?, BOZOK TIP DERGİSİ, 3(3): pp. 44-50, 2013.
- [52] <http://health.allrefer.com/health/renal-cell-carcinoma-kidney-metastases-ct-scan.html>, Erişim Tarihi: 30.12.2014.
- [53] <http://www.populermedikal.com/tetkik/bt.asp>, Erişim Tarihi: 30.12.2014.
- [54] BRISTOW, A., AGRAWAL, A., EVANS, A., BURRELL, H., CORNFORD, E., JAMES, J., HAMILTON, L., ROBERTSON, J., CHAN, S., LAWTON, P., Can computerised tomography replace bone scintigraphy in detecting bone metastases from breast cancer? A prospective study, *The Breast*, 17(1): pp. 98-103, 2008.
- [55] ŞİLİT, E., BAŞEKİM, Ç., MUTLU, H., PEKKAFALI, Z., KIZILKAYA, E., KARSLI, AF., Kemik metastazı taramasında Tc-99m-MDP kemik sintigrafisi ile MRG'nin karşılaştırılması, *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji*, 9: pp. 357-361, 2003.
- [56] LECOUVET, F., TALBOT, J., MESSIOU, C., BOURGUET, P., LIU, Y., DE SOUZA, N., GROUP, EI., Monitoring the response of bone metastases to treatment with Magnetic Resonance Imaging and nuclear medicine techniques: A review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group, *European Journal of Cancer*, 50(15): pp. 2519-2531, 2014.
- [57] LECOUVET, FE., EL MOUEDDEN, J., COLLETTE, L., COCHE, E., DANSE, E., JAMAR, F., MACHIELS, J-P., VANDE BERG, B., OMOUMI, P., TOMBAL, B., Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer?, *European urology*, 62(1): pp. 68-75, 2012.
- [58] SAVAŞ, R., PET/BT nedir, endikasyonları nelerdir?, *Klinik Gelişim*, 23(2), 2010.
- [59] ÜNAL, D., Tıpta kullanılan görüntüleme teknikleri, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Fizik Eğitimi ABD, 2008.
- [60] SÖNMEZOĞLU, K., Akciğer kanserlerinde FDG-PET uygulamaları, *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 53(1): pp. 94-112, 2005.
- [61] NENSA, F., BEIDERWELLEN, K., HEUSCH, P., WETTER, A., Clinical applications of PET/MR: current status and future perspectives, *Diagnostic and Interventional Radiology*, 20(5): pp. 438-447, 2014.

- [62] COSTELLOE, CM., ROHREN, EM., MADEWELL, JE., HAMAOKA, T., THERIAULT, RL., YU, T-K., LEWIS, VO., MA, J., STAFFORD, RJ., TARI, AM., Imaging bone metastases in breast cancer: techniques and recommendations for diagnosis, *The lancet oncology*, 10(6): pp. 606-614, 2009.
- [63] ARICAN, P., Meme kanserinde sentinel lenf nodülü saptanmasında planar lenfosintigrafi ve SPECT/BT, *Ulusal Cerrahi Dergisi*, 28(4): pp. 201-206, 2012.
- [64] UTSUNOMIYA, D., SHIRAISHI, S., IMUTA, M., TOMIGUCHI, S., KAWANAKA, K., MORISHITA, S., AWAI, K., YAMASHITA, Y., Added Value of SPECT/CT Fusion in Assessing Suspected Bone Metastasis: Comparison with Scintigraphy Alone and Nonfused Scintigraphy and CT 1, *Radiology*, 238(1): pp. 264-271, 2006.
- [65] Status of Nuclear Medicine in Europe: European Association of Nuclear Medicine, 2010.
- [66] BULUT, M., İSTANBULLU, A., SARAÖĞLU, HM., Fcm algoritması temelli yeni görüntü bölütleme sistemi geliştirilmesi, http://www.emo.org.tr/ekler/a3c95c2962d3aab_ek.pdf,
- [67] SHAPIRO, LG., STOCKMAN, GC., *Computer Vision*, 2001, 279-325. New Jersey, Prentice-Hall, ISBN 0-13-030796-3.
- [68] BARGHOUT, L., LEE, L., Perceptual information processing system. Google Patents, 2003.
- [69] BANSAL, R., SIDHU, DS., MRI Image Segmentation Using Active Contour and Fuzzy C-Means Algorithm, *International Journal on Recent and Innovation Trends in Computing and Communication* 2(8): pp. 2359-2362, 2014.
- [70] DASS, R., DEVI, S., Image Segmentation Techniques, *International Journal of Electronics & Communication Technology*, 3(1): pp. 66-70, 2012.
- [71] BALAFAR, MA., RAMLI, AR., SARIPAN, MI., MASHOHOR, S., Review of brain MRI image segmentation methods, *Artificial Intelligence Review*, 33(3): pp. 261-274, 2010.
- [72] PHAM, DL., XU, C., PRINCE, JL., Current methods in medical image segmentation 1, *Annual review of biomedical engineering*, 2(1): pp. 315-337, 2000.
- [73] HAKAN, B., ALPKOÇAK, A., Tıbbi görüntüler için 3 boyutlu bölütleme algoritmalarının karşılaştırılması Comparison of 3D Segmentation Algorithms for Medical Imaging.

- [74] MA, Z., TAVARES, JMR., JORGE, RN., MASCARENHAS, T., A review of algorithms for medical image segmentation and their applications to the female pelvic cavity, *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 13(2): pp. 235-246, 2010.
- [75] JAYADEVAPPA, D., SRINIVAS KUMAR, S., MURTY, D., Medical Image Segmentation Algorithms using Deformable Models: A Review, *IETE Technical Review (Medknow Publications & Media Pvt. Ltd.)*, 28(3), 2011.
- [76] PRASANTHA, H., SHASHIDHARA, H., MURTHY, K., MADHAVI, L., Medical image segmentation, *International Journal on Computer Science and Engineering*, 2(4): pp. 1209-1218, 2010.
- [77] SHAREEF, N., WANG, DL., YAGEL, R., Segmentation of medical images using LEGION, *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 18(1): pp. 74-91, 1999.
- [78] AWCOCK, GJ., THOMAS, R., *Applied image processing*. McGraw-Hill, Inc., 1995.
- [79] SUETENS, P., BELLON, E., VANDERMEULEN, D., SMET, M., MARCHAL, G., NUYTS, J., MORTELMANS, L., Image segmentation: methods and applications in diagnostic radiology and nuclear medicine, *European journal of radiology*, 17(1): pp. 14-21, 1993.
- [80] RAJAPAKSE, JC., GIEDD, JN., RAPOPORT, JL., Statistical approach to segmentation of single-channel cerebral MR images, *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 16(2): pp. 176-186, 1997.
- [81] GONZALES, RC., WOODS, RE., *Digital Image Processing*, 2-nd Edition. Pearson Education, 2008.
- [82] *Handbook of Medical Image Processing and analysis*. Second Edition ed., 2009.
- [83] WESTIN, C-F., WARFIELD, S., BHALERAO, A., MUI, L., RICHOLT, J., KIKINIS, R., Tensor controlled local structure enhancement of CT images for bone segmentation, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention—MICCAI'98*. 1998, Springer. pp. 1205-1212.
- [84] DOUGHERTY, G., *Digital Image Processing for Medical Applications*, 2009.
- [85] COUPRIE, M., BERTRAND, G., Topological gray-scale watershed transformation, *Optical Science, Engineering and Instrumentation'97: International Society for Optics and Photonics*, 1997.
- [86] ASLANTAŞ, A., DANDIL, E., ÇAKIROĞLU, M., Detection of Bone Metastases Using FCM and Edge Detection Algorithm, *International Journal of Information and Electronics Engineering*, 4(6): pp. 423-427.

- [87] FELZENSZWALB, PF., HUTTENLOCHER, DP., Efficient graph-based image segmentation, *International Journal of Computer Vision*, 59(2): pp. 167-181, 2004.
- [88] IŞIK, M., ÇAMURCU, AY., K-Means, K-Medoids Ve Bulanık C-Means algoritmalarının uygulamalı olarak performanslarının tespiti, *İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 11: pp. 31-45, 2007.
- [89] KARASULU, B., UĞUR, A., Özörgütlemeli yapay sinir ağı modeli'nin kullanıldığı kutup dengeleme problemi için paralel hesaplama tekniği ile bir başarımlı eniyileştirme yöntemi, *Akademik Bilişim*. pp. 621-628, 2007.
- [90] WHITE, H., Learning in artificial neural networks: A statistical perspective, *Neural computation*, 1(4): pp. 425-464, 1989.
- [91] BİRCAN, H., ZONTUL, M., YÜKSEL, AG., Som tipinde yapay sinir ağlarını kullanarak türkiye'nin ihracat yaptığı ülkelerin kümelenmesi üzerine bir çalışma, *İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi/Journal of Economics and Administrative Sciences*, 20(2): pp. 220-235, 2006.
- [92] SARLE, WS., Neural networks and statistical models, 9. Annual SAS Users Group International Conference, 1994.
- [93] ÖZTEMEL, E., Yapay sinir ağları. Papatya, 2003.
- [94] DEMİRHAN, A., GÜLER, İ., Özörgütlemeli harita ağları ve gri düzey eş oluşum matrisleri ile görüntü bölütleme, *Gazi Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi*, 25(2), 2010.
- [95] <http://mnemstudio.org/neural-networks-kohonen-self-organizing-maps.htm>, Erişim Tarihi: 28.12.2014.
- [96] KASS, M., WITKIN, A., TERZOPOULOS, D., Snakes: Active contour models, *International journal of computer vision*, 1(4): pp. 321-331, 1988.
- [97] OKTAY, A., Önsel bilgi kullanarak tıbbi görüntülerde makine tabanlı kontur bulma ve nesne konumlandırma, *Doktora Tezi*, Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Bilimleri Enstitüsü, 2011.
- [98] https://math.berkeley.edu/~sethian/2006/Explanations/level_set_explain.html, Erişim Tarihi: 13.01.2015.
- [99] http://en.wikipedia.org/wiki/Level_set_method, Erişim Tarihi: 13.01.2015.
- [100] CHAN, TF., VESE, LA., Active contours without edges, *Image processing, IEEE transactions on*, 10(2): pp. 266-277, 2001.
- [101] VESE, LA., CHAN, TF., A multiphase level set framework for image segmentation using the Mumford and Shah model, *International journal of computer vision*, 50(3): pp. 271-293, 2002.

- [102] LI, C., KAO, C-Y., GORE, JC., DING, Z., Implicit active contours driven by local binary fitting energy, Computer Vision and Pattern Recognition, 2007. CVPR'07. IEEE Conference on: IEEE, 2007.
- [103] <http://www.yapay-zeka.org/modules/wiwimod/index.php?page=ANN>, Erişim Tarihi: 30.12.2014.

ÖZGEÇMİŞ

1979 Ankara doğumludur. İlk ve orta öğrenimini Ankara'da tamamlamıştır. 1997 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Teknik Eğitim Fakültesi Elektronik ve Bilgisayar Eğitimi, Bilgisayar Sistemleri Öğretmenliği Programına girerek 2001 yılında mezun olmuştur. Yüksek Lisans Eğitimi Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektronik ve Bilgisayar Eğitimi Bölümünde 2006 yılında tamamlamıştır. Devamında, Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Elektronik ve Bilgisayar Eğitimi Bölümünde Doktora programına başlamıştır. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulunda halen öğretim görevlisi olarak görev yapmaktadır.