



BİLECİK ŞEYH EDEBALI
ÜNİVERSİTESİ

**BİLECİK
ŞEYH EDEBALI ÜNİVERSİTESİ**

**Fen Bilimleri Enstitüsü
Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı**

**MR SPEKTROSKOPİ VERİLERİ ÜZERİNDE BEYİN
TÜMÖRLERİN BİLGİSAYAR DESTEKLİ OTOMATİK
EVRELENMESİ**

**Ali BİÇER
Yüksek Lisans**

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Emre DANDIL**

**BİLECİK, 2019
Ref. No:10276915**



BİLECİK ŞEYH EDEBALI
ÜNİVERSİTESİ

**BİLECİK
ŞEYH EDEBALI ÜNİVERSİTESİ**

**Fen Bilimleri Enstitüsü
Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı**

**MR SPEKTROSKOPİ VERİLERİ ÜZERİNDE BEYİN
TÜMÖRLERİN BİLGİSAYAR DESTEKLİ OTOMATİK
EVRELENMESİ**

**Ali BİÇER
Yüksek Lisans**

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Emre DANDIL**

BİLECİK, 2019



**BİLECİK
SEYH EDEBALI UNIVERSITY**

**Graduate School of Sciences
Department of Computer Engineering**

**COMPUTER-AIDED AUTOMATED GRADING OF BRAIN
TUMORS ON MR SPECTROSCOPY SIGNALS**

**Ali BİÇER
Master's Thesis**

**Thesis Advisor
Asst. Prof.Dr. Emre DANDIL**

BİLECİK, 2019



BİLECİK ŞEYH EDEBALI ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS
JÜRİ ONAY FORMU

Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 10/07/2019 tarih ve 36-03 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 26/07/2019 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Ali BİÇER'in "MR Spektroskopi Verileri Üzerinde Beyin Tümörlerin Bilgisayar Destekli Otomatik Evrenmesi" başlıklı tez çalışması Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI) : Dr. Öğr. Üyesi Emre DANDIL

ÜYE : Dr. Öğr. Üyesi Kerim Kürşat ÇEVİK (JÜRİ BAŞKANI)

ÜYE : Dr. Öğr. Üyesi Süleyman UZUN

ONAY

Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun .../.../..... tarih ve/..... sayılı kararı.

İMZA/ MÜHÜR

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Emre DANDIL'a teşekkürlerimi arz ederim. Ayrıca çalışma arkadaşlarıma, manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme ve yoğun çalışmalarım dolayısı ile fazla zaman ayıramama rağmen sabır gösteren eşim Betül'e canı gönülden teşekkür ederim.

BEYANNAME

Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu'na uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında, tez içindeki tüm verileri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun olarak sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu Üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.

...../...../ 2019

Ali BİÇER

ÖZET

Beyin tümörlerinde diğer tümör çeşitlerinde olduğu gibi son yıllarda hızlı bir artış görülmektedir. Özellikle kanser olarak bilinen kötü huylu beyin tümörlerinin teşhisinde geç kalınması durumunda çok fazla sayıda hasta yaşamını kaybedebilmektedir. Bu nedenle erken ve doğru teşhis kanser tedavisinde hayati derecede önem taşımaktadır. Beyin tümörlerinin tespit aşamasında kullanılan en yaygın yöntemler Manyetik Rezonans Görüntüleme ve patolojik incelemelerdir. Biyopsi gibi patolojik invaziv yöntemler hastalık ve ölüm gibi çeşitli riskleri beraberinde getirmektedir. Bu yüzden MR Görüntüleme ve MR Spektroskopi gibi invaziv olmayan yöntemler konusunda araştırma ve çalışmalar son yıllarda yaygınlaşmıştır. Bu çalışmada LSTM (Long Short Term Memory – Uzun Kısa Vadeli Hafıza) sinir ağlarını kullanarak birden fazla beyin tümörüne sahip hastadan ve sağlıklı hastalardan alınan Manyetik Rezonans Spektroskopi verilerini kullanarak farklı evrelerdeki beyin tümörlerinin sınıflandırılması gerçekleştirilmiştir. Verisinde bulunan 179 kişiden alınan MR Spektroskopi sinyalleri üzerinde, bilgisayar destekli otomatik teşhis sistemine dayalı bir yöntem öneren bu çalışma sonucunda, geliştirilen uygulama ile tümör bulunmayan kişiler, iyi huylu ve kötü huylu tümör bulunan hastalar arasında yapılan sınıflandırma çalışmaları neticesinde evrelemenin %98.33 oranında başarımla sağlandığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Beyin Tümörleri; Evreleme; Bilgisayar Destekli Tespit; LSTM; Manyetik Rezonans Spektroskopi

ABSTRACT

Brain tumors have been increasing rapidly in recent years as in other tumor types. In particular, a large number of patients may die if it is too late to diagnose malignant brain tumors known as cancer. Therefore, early and accurate diagnosis is vital in cancer treatment. Magnetic resonance imaging (MRI) and pathological examinations are the most common methods used in the detection of brain tumors. Pathological invasive methods like biopsy carry various risks such as disease and death. As a result of this, research and studies on non-invasive methods such as MRI and MR spectroscopy have become widespread in recent years. In this study, the classification of brain tumors at different grades is performed using LSTM (Long Short Term Memory) neural networks on Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) data obtained from patients with multiple brain tumors and healthy patients. As a result of this study, which proposes a method based on a computer assisted automatic diagnosis system on MR spectroscopy signals in dataset, obtained from 179 patients, it has been observed that grading is achieved with average 98.33% classification results performed between people without tumors and patients with benign and malignant tumors.

Keywords: Brain Tumors; Grading; Computer Assisted Detection; LSTM; Magnetic Resonance Spectroscopy

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	
BEYANNAME	
ÖZET	I
ABSTRACT	II
ŞEKİLLER DİZİNİ İ	V
ÇİZELGELER DİZİNİ	VIII
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
1. GİRİŞ	1
1.1 Literatür Çalışmaları.....	2
2. BEYİN TÜMÖRLERİ	5
2.1 Beyin Tümörü Çeşitleri	8
2.1.1 Astrositom (Astrositoma)	8
2.1.2 Piloitik Astrositom	8
2.1.3 Difüz Astrositom(Diffuse Astrositoma)	8
2.1.4 Anaplastik Astrositom	9
2.1.5 Beyin Sapı Tümörleri.....	9
2.1.6 Kranioparinjiom (Craniopharyngioma)	9
2.1.7 Ependimom (Ependymoma).....	9
2.1.8 Üreme Hücreleri Tümörleri.....	10
2.1.9 Glioblastoma Multiform (Glioblastoma Multiformai, GBM)	10
2.1.10 Gliom (Glioma).....	11
2.1.11 Medulloblastom (Medulloblastoma).....	11
2.1.12 Metastatik Beyin Tümörleri.....	11
2.1.13 Meningiom (Meningioma).....	12
2.1.14 Karışık Gliom	12
2.1.15 Oligodendrogliom (Oligodendroglioma).....	13
2.1.16 Diğer Tümör Çeşitleri	13
2.2 Beyin Tümörlerinin Tespit Yöntemleri.....	14
2.2.1 Serebral Kan Hacmi (CBV) ve Serebral Kan Akışı (CBF)	16
2.2.2 Hızlı MRG(fMRG / fast MRG)	17
2.2.3 Akış Duyarlı MRG (FS MRG)	17

2.2.4	Anjiyografi ve MRG Anjiyografi (MRA)	18
2.2.5	Pozitron Emisyon Tomografi (PET).....	18
2.2.6	MEG (Manyetoensefalografi).....	18
2.2.7	Difüzyon Tensör Görüntüleme (Diffusion tensor imaging - DTI)	19
2.2.8	Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi(Single Photon Emission Computed Tomography - SPECT)	19
3.	MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ (MRS)	20
4.	MATERYAL YÖNTEM	25
4.1.	MRS Veriseti	25
4.2.	LSTM (Long Short Term Memory / Uzun Kısa Vadeli Hafıza Ağları).....	28
4.3.	Önerilen Metodoloji	37
5.	GELİŞTİRİLEN BİLGİSAYAR DESTEKLİ UYGULAMA	40
5.1.	Sinyal Seçimi ve Başlangıç Parametreleri.....	40
5.2.	Veritabanından Veri Yükleme.....	41
5.3.	Veri Kontrolü ve Sinyal Uzunluğu.....	41
5.4.	Sinyallerin Görselleştirilmesi	42
5.5.	Eğitim - Test Setlerini Oluşturma ve LSTM Ağını Tanımlama.....	43
5.6.	LSTM Ağının Eğitilmesi	44
5.7.	Özellik Çıkarımı	45
5.8.	LSTM Ağının Yeniden Tanımlanması.....	47
5.9.	LSTM Ağının Eğitilmesi	47
5.10.	LSTM Ağının Eğitim ve Test Sonuçları	48
6.	DENEYSEL ÇALIŞMALAR	50
7.	TARTIŞMA ve SONUÇLAR.....	57
	KAYNAKLAR	58
	ÖZ GEÇMİŞ.....	

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1.	İnsan beyninin yapısı ve görevleri (Cancer Support Community, 2013).....	5
Şekil 2.2.	Gelişmiş bir MR cihazı.	16
Şekil 3.1.	Sağlıklı bir bireyden alınan beyin MRS verileri.	21
Şekil 3.2.	22 yaşında biyopsi onaylı DSÖ Evre IV GBM beyin tümörüne sahip bir erkeğe ait MR görüntüsü ve MRS spektrum sinyalleri (a) Aksiyel T2-ağırlıklı MR görüntüsünde sol ön lobda bir kitle görülmektedir (b) Beynin normal dokusundan alınan voksele ait proton MRS sinyalleri (c) Beynin tümöre ait bölgesinden alınan kitleye ait MRS sinyalleri.	23
Şekil 4.1.	Çalışmada kullanılan MRS verilerinin dağılımı.....	27
Şekil 4.2.	GBM bulunan bir hastaya ait aksiyel MRG görüntüsü ve MRS sinyal verisi.	27
Şekil 4.3.	MEN bulunan bir hastaya ait aksiyel MRG görüntüsü ve MRS sinyal verisi.	28
Şekil 4.4.	NOR bir hastaya ait aksiyel MRG görüntüsü ve MRS sinyal verisi.	28
Şekil 4.5.	Klasik LSTM hücre mimarisi (Graves, 2014).....	29
Şekil 4.6.	LSTM giriş kapısı (Olah , 2015).	30
Şekil 4.7.	LSTM unutma kapısı (Olah , 2015).	31
Şekil 4.8.	LSTM hücre durumu (Olah , 2015).	32
Şekil 4.9.	LSTM çıkış kapısı (Olah , 2015).....	32
Şekil 4.10.	S-LSTM ağaç yapısı (Xiaodan Zhu vd. 2015).	34
Şekil 4.11.	Stacked LSTM yapısı.	34
Şekil 4.12.	Sistemin çalışma prensibi.	37
Şekil 4.13.	MRS veri seti matrisi.....	38
Şekil 4.14.	Uygulamada kullanılan LSTM ağ mimarisi.	39
Şekil 5.1.	Geliştirilen uygulama ara yüzü.	40
Şekil 5.2.	Sinyal seçimi ve başlangıç parametrelerinin düzenlenmesi.	41
Şekil 5.3.	Veritabanı seçim işlemi.	41
Şekil 5.4.	Veri kontrol işlemi ve sinyal uzunluğu.	42
Şekil 5.5.	Sinyal görselleştirme.	43
Şekil 5.6.	LSTM ağı eğitim grafiği.	44

Şekil 5.7	Özellik çıkarımı ve sinyal spektrogramlar.	45
Şekil 5.8.	Anlık frekans çıkarımı.....	46
Şekil 5.9.	Spektral Entropi gösterimi.	47
Şekil 5.10.	LSTM ağının eğitilmesi.	48
Şekil 5.11.	MRS verileri üzerinde LSTM ağının eğitim sonuçları.....	49
Şekil 5.12.	MRS verileri üzerinde LSTM ağının test sonuçları.	49
Şekil 6.1	GBM ve MEN bulunan hastalar arasında yapılan eğitim ve test grafiği	52
Şekil 6.2.	GBM ve PAST+DAST hastalar arasında yapılan eğitim ve test grafiği.....	54
Şekil 6.3.	AAST ve GBM hastalar arasında yapılan eğitim ve test grafiği.....	55

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 1.1. Türkiye ve dünyada 2018 – 2040 yılları kanser tahmini.	2
Çizelge 2.1. İyi ve kötü beyin tümörlerinin özellikleri.	6
Çizelge 2.2. Beyin Tümörlerinin Evreleri ve Özellikleri (ABTA, 2018).	7
Çizelge 3.1. MR Spektroskopide gözlemlenen metabolitlerin rezonans ve özellikleri. .	21
Çizelge 3.2. Beyin tümörlerinde gözlemlenen MRS metabolitlerinin değişimleri.	22
Çizelge 4.1. Veri merkezlerinden alınan KYZ ¹ H MRS için detaylı bilgiler.	26
Çizelge 4.2. LSTM mimarilerinin avantaj ve dezavantajları.	36
Çizelge 6.1. MRS verisetinde eğitim ve test verilerinin dağılımı.	52
Çizelge 6.2. MEN ve GBM tümör tipleri için test başarımları.	53
Çizelge 6.3. PAST+DAST ve GBM tümör tipleri için test başarımları.	54
Çizelge 6.4. AAST ve GBM tümör tipleri için test başarımları.	55

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

i_t	: LSTM Giriş Kapısı Denklemi
W_{xi}	: LSTM Giriş katmanından giriş kapısına kadar olan ağırlık matrisi
W_{hi}	: LSTM Gizli durumdan giriş kapısına kadar olan ağırlık matrisi
W_{ci}	: LSTM Hücre aktivasyonundan giriş kapısına kadar olan ağırlık matrisi
b_i	: LSTM Giriş kapısının bias değeri
f_t	: LSTM Unutma Kapısı Denklemi
W_{xf}	: LSTM giriş katmanından unutma geçidine kadar olan ağırlık matrisi
W_{hf}	: LSTM gizli durumdan unutma geçidine kadar olan ağırlık matrisi
W_{cf}	: LSTM hücre aktivasyonundan unutma geçidine kadar olan ağırlık matrisi
b_f	: LSTM unutma geçidinin bias değeri
c_t	: LSTM hücre durumu denklemi
W_{xc}	: LSTM giriş katmanından hücre kapısına kadar olan ağırlık matrisi
W_{hc}	: LSTM gizli durumdan hücre kapısına kadar olan ağırlık matrisi
b_c	: LSTM hücre kapısının bias değeri
o_t	: LSTM çıkış kapısı denklemi
W_{xo}	: LSTM giriş katmanından çıkış geçidine ağırlık matrisi
W_{ho}	: LSTM gizli durumdan çıkış geçidine ağırlık matrisi
W_{co}	: LSTM hücre aktivasyonundan çıkış geçidine ağırlık matrisi
b_o	: LSTM çıkış geçidinin bias değeri
ht	: LSTM Gizli Durum Denklemi

Kısaltmalar

LSTM	: Long Short Term Memory / Uzun Kısa Vadeli Hafıza Ağları
RNN	: Recurrent Neural Network (Tekrarlayan Sinir Ağı)
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
WHO	: World Health Organization
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
IARC	: International Agency For Research On Cancer
ABTA	: American Brain Tumor Association

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans
CBV	: Serebral Kan Hacmi
CBF	: Serebral Kan Akışı
GBM	: Glioblastoma Multiforme
fMRG	: Hızlı Manyetik Rezonans Görüntüleme
FS MRG	: Akışa Duyarlı Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRA	: Anjiyografi ve MRG Anjiyografi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
MEG	: Manyetoensefalografi
DTI	: Difzyon Tensör Görüntüleme (Diffusion tensor imaging)
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomography / Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi
INTERPRET	: International network for Pattern Recognition of Tumours Using Magnetic Resonance
GBM	: Glioblastoma
MEN	: Meningioma
NOR	: Normal – Tümör Bulunmayan Beyin Tümörü
MET	: Metastaz
PAST	: Piloitik Astrositom
DAST	: Diffüz Astrositom
AAST	: Anaplastik Astrositom
BDT	: Bilgisayar Destekli Tanı

1. GİRİŞ

Canlılar hücrelerden oluşur. Yetişkin vücut normalde sadece eski veya hasarlı olanları değiştirmek gerektiğinde yeni hücreler oluşturur. Bebekler ve çocuklar, onarım için gerekli olanlara ek olarak gelişimlerini tamamlamak için yeni hücreler oluşturur. Normal veya anormal hücreler ihtiyaç duyulmadığı halde çoğalırsa bir tümör gelişir. Dünya üzerinde en çok ölüme neden olan hastalıklardan birisi kötü huylu(kanser) tümörlerdir. 2017 yılında dünya genelinde kardiyovasküler hastalıklar bağlı ölümlerden sonra en çok ölüme neden olan hastalık kanser türevleridir (Hannah vd., 2019). Anormal hücrelerin kontrolsüz şekilde büyümesi ve bölünmesi ile ortaya çıkan tümörler iyi huylu ve kötü huylu olmak üzere ikiye ayrılır. (Lisa, 2019). İyi huylu tümörler genellikle bir kez alındıktan sonra tekrar ortaya çıkmaz. İyi huylu tümörlerin olduğu bölgenin yakınlarında hayati önem teşkil eden organ ve dokular olmadıkça daha az zararlıdır. Rahim ve memede görülen fibroidler, kolon polipleri, iyi huylu tümörlerin bazı örnekleridir. İyi huylu tümörler ameliyatla çıkarılabilirler. İyi huylu tümörler yine de tehlikelidir. Örneğin beyinde ortaya çıktıklarında ve kafatasına ve hayati organlara basabilir veya kanalları tıkayabilirler. Kötü huylu tümörlere kanser adı verilmektedir. Kanser hücreleri, tümörün organ ve yakındaki dokuları istila edebildiği anlamına gelir. Bazı kanser hücreleri, vücuttaki diğer dokulara yayılabilecekleri kan dolaşımına veya lenf düğümlerine hareket edebilir, bu duruma metastaz denir. Kanser, göğüs, akciğerler, bağırsaklar, üreme organları, kan veya cilt dahil olmak üzere vücutta herhangi bir yerde oluşabilir. Örneğin meme kanseri, meme dokusunda başlar ve yeterince erken yakalanmamış ve tedavi edilmemişse koltuk altındaki lenf düğümlerine yayılabilir. Bu yolla vücuttaki farklı organ ve dokulara ulaşabilir (Sinha, 2018). Bu nedenle tümör iyi huylu veya kötü huylu olsun teşhisi ve tedavisi bulunduğu yere göre hayati derecede önem taşımaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO, DSÖ) verilerine 2018 yılında Dünyada 18.1 milyon kişinin yakalandığı ve 9.6 milyon kişinin ölümüne sebep olan kanser; yaş, cinsiyet, dil, din, ırk ayrımı yapmaksızın tüm insanları etkilemektedir (WHO, 2018). Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansının tahminlerine göre kanserde benzer seyir devam ettiği takdirde, 2030 yılında 24 milyon, 2040 yılında ise 29 milyon yeni vaka ortaya çıkması beklenmektedir. Türkiye'de ise 2018 yılında 210537 kanser kişiye kanser hastalığı teşhisi konulmuştur. Bu sayısının 2030 yılında 288784, 2040 yılında ise

368674 kişiye ulaşacağı tahmin edilmektedir. Çizelge 1'de Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansının 2018-2040 yılları arasında Türkiye ve Dünya'da kanser sayılarının göstereceği eğilime yönelik detaylı tahminleri gösterilmiştir (IARC, 2019).

Çizelge 1.1. Türkiye ve dünyada 2018 – 2040 yılları kanser tahmini.

	2018	2020	2025	2030	2035	2040
Türkiye	210537	223255	254179	288784	327661	368674
Dünya	18078957	18989634	21471996	24112118	26842720	29532994

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansının verilerine göre Türkiye’ de 2018 yılında görülen kanser vakalarından %2.9'u beyin kanserleridir. Bu kanser vakaları erkeklerde %2.8 kadınlarda ise %3.1 oranında gerçekleşmiştir. Beyin tümörleri açısından daha korkutucu olan durum ise bu hastalığın 0-29 yaş grubu insanlarda daha yaygın görülmesidir. 0-29 yaş arasında tüm kanser vakalarında erkeklerde %9.2 ve kadınlarda ise %6.1 oranında rastlanmaktadır. Bu verilere göre Türkiye’de 0-29 yaş grubu arasında lösemi ve tiroitten sonra en sık rastlanan üçüncü tümör çeşidi beyin tümörleridir. Ayrıca aynı yaş grubunda lösemiden sonra en çok ölüme neden olan ikinci kanser türüdür. Aynı durum dünya genelinde de benzerlik göstermektedir (IARC 2019).

1.1 Literatür Çalışmaları

Her geçen gün diğer tümör çeşitleri gibi bu hastalığa yakalanan ve hastalıktan hayatını kaybeden insan sayısı artmaktadır. Hastalığın sağlıklı tedavisi için ilk koşul türünün ve evresinin sağlıklı tespit edilebilmesidir. Beyin tümörlerinin tespiti için kullanılan yöntemler MR görüntüleme, MR Spektroskopi ve patolojik bulgulardır. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde kullanılan en yaygın yöntemlerden birisidir. Ancak tümörün türünün ve evresinin belirlenmesi aşamalarını MRG ile gerçekleştirmek oldukça zordur. Beynin konumu ve işlevi gereği patolojik olarak incelenmesi, operasyonel olduğu için riskleri de beraberinde getirmektedir. Patolojik yöntemler yine de tümör teşhisinde temel standartlardan birisi olarak kullanılmaktadır. İnvaziv (girişimsel) bir yöntem olan biyopsi ile şüpheli dokudan alınan parça patolojik yöntemlerle incelenerek tümör olup olmadığı konusunda teşhis konulmaktadır. Bu yöntem beraberinde hastalık ve ölüm

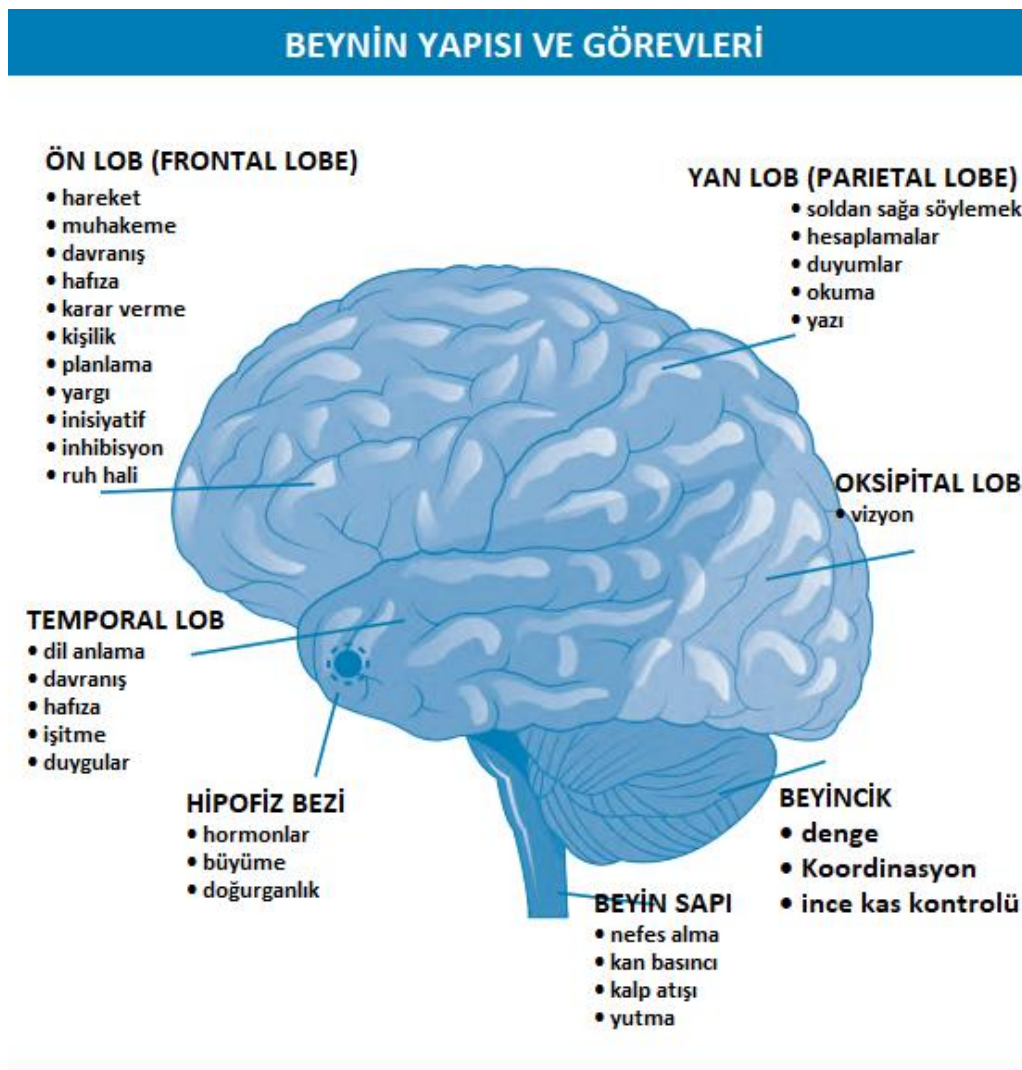
riskine sahip olduğu için MRG ve Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) günümüzde sıklıkla tercih edilmekte ve bu alanda çalışmalar yoğunlaşmaktadır. Anaraki vd. (2019) evrişimsel sinir ağları ve genetik algoritmaları kullanarak MR Görüntüleme tabanlı bir beyin tümörü sınıflandırma çalışması yapmışlar ve %90,9 ve %94,2 arasında değişen başarımlar elde etmişlerdir. MRG ile erken dönemde beyin tümörlerini teşhis etmenin mümkün olabileceği sonucuna varmışlardır. Devi ve Bhattacharyya (2019) ise, astrositom beyin tümörlerinin MR Görüntüleme tabanlı otomatik sınıflandırılması üzerinde çalışmışlardır. RBFN sinir ağları ile yaptıkları çalışma sonucunda astrositom beyin tümörlerini sınıflandırmada başarılı olduğunu gözlemlemişlerdir. MRG tabanlı çalışmaların yanı sıra MRS tabanlı çalışmalarda bulunmaktadır. Naser vd (2016), manyetik rezonans spektroskopisinin birincil beyin tümörlerinin derecelendirilmesinde rolü üzerinde çalışmalar yürütmüşlerdir. Çalışma sonucunda orta yankı zamanlı MRS verilerinde elde edilen metabolit oranlarının tanısal doğruluğu %86 iken kısa yankı zamanlı MR Spektroskopisi verilerinin tanısal doğruluğunu %75 olarak gözlemlemişlerdir. Her iki yankı zamanlı MR Spektroskopisi kombinasyonunda ise, %88'lik bir teşhis doğruluğuna ulaşmışlardır. Mansour (2018), beyin lezyonlarını teşhis etmede MRG, MRS ve histopatolojik yöntemleri karşılaştırdığı 52 hasta üzerinde yürüttüğü çalışmasında 45 hastada MRS verilerinin biyopsi ile uyum gösterdiği sonucuna ulaşırken 5 hastada biyopsinin gerekli olduğuna ve 2 hastada ise gereksiz biyopsi durumundan hastanın kurtarılabilceği sonucuna ulaşmıştır. Manias vd. (2018), MRS'nin pediatrik beyin tümörlerinin invaziv olmayan teşhisine yardımcı olduğuna, ancak klinik uygulamada kullanımının yeterince iyi yapılamadığı düşüncesiyle ¹H MRS ile pediatrik beyin lezyonlarının değerlendirilmesi üzerine çalışmalar yürütmüşlerdir. MRG ile sınıflandırmada %59 başarı elde edilen çalışmada MR Spektroskopisi verilerinin eklenmesi ile sonuç %85'e yükselmiştir. Zeng vd. (2011), çoklu-voksel 3B proton MRS kullanarak serebral gliom evresinin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi üzerine çalışmalar yürütmüşlerdir. Bu çalışmada Cho/Cr ve Cho/NAA oranlarının, glioma derecesini öngörmeye üstün tanısal performansa sahip olabileceği sonucuna varmışlardır. Zou vd. (2011) ise yaptıkları çalışmalarda gliom beyin tümörünün sınıflandırılmasında çoklu-voksel proton MR spektroskopisi ve difüzyon tensör MRG'yi birlikte kullanmışlardır ve bu çalışmada çoklu-voksel ¹H-MRS ve difüzyon tensör

MRG'nin sistematik uygulamasının gliom sınıflandırmada geleneksel MRG'yi destekleyen sonuçlar verdiğini gözlemlemişlerdir.

Geçmişte yapılan çalışmalar incelendiğinde genelde MRS sinyalleri beyin tümörlerinin tespiti ve evrenmesi çalışmalarında MRG ve biyopsi gibi yöntemlerin yanında destekleyici bir yöntem olarak kullanılmıştır. Bu tez çalışmasında ise, daha önce bahsedilen çalışmaların pek çoğundan farklı olarak MR Spektroskopi sinyalleri, MR Görüntüleme ve biyopsi ile birlikte kullanılmamıştır. Veri ve yöntem olarak sadece MRS sinyalleri kullanılmış ve bilgisayar destekli bir evreleme çalışması yürütülmüştür. Bilgisayar destekli evreleme işlemi LSTM(Long Short Term Memory – Uzun Kısa Vadeli Hafıza) ağları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar klinik ortamında elde edilen biyopsi veya MR görüntüleme verileri ile değil doğrudan MRS verisi içindeki test verileri üzerinde test edilmiştir. Çalışmada amaçlanan diğer tümör tespit sistemlerine ihtiyaç duyulmadan MRS sinyalleri üzerinde ve LSTM ağları ile beyin tümörlerinin doğru evrenmesini sağlamaktır. Çalışma bu anlamıyla iyi ve kötü huylu beyin tümörlerinin evrenmesini başarı ile gerçekleştirmektedir.

2. BEYİN TÜMÖRLERİ

Beyin vücuttaki görevi ve işlevleri gereği insan hayatı için en önemli organlardan birisidir. Vücuttaki düşünme, karar verme, karakter özellikleri, hafıza gibi kendine has görevlerin dışında diğer tüm organların idaresinden ve organizasyonundan sorumludur. Bu nedenle beyinde ortaya çıkabilecek en küçük sorunlar tüm vücutta hayati sorunlara neden olabilir. Beyin ve Merkezi Sinir Sistemi yapısı gereği yedi bölümden oluşur. Şekil 2.1’de beyin ve merkezi sinir sisteminin yapısı ve görevleri verilmiştir (Cancer Support Community, 2013).



Şekil 2.1. İnsan beyninin yapısı ve görevleri (Cancer Support Community, 2013).

Beyin tümörü, beyinde gelişen gereksiz hücrelerin kütesidir. Beyin tümörleri de diğer tümör çeşitleri gibi hayati bakımından çok büyük risk teşkil etmektedir. Beyinde başlayan bir tümör, birincil beyin tümörüdür. Örneğin gliomlar birincil beyin tümörleridir. Birincil beyin tümörleri, iyi huylu ve kötü huylu olarak ikiye ayrılmıştır. 120 farklı tipte birincil (primer) beyin tümörü vardır. İyi huylu bir beyin tümörü, çok yavaş büyüyen hücrelerden oluşur, genellikle farklı sınırları vardır ve nadiren yayılır. Mikroskop altında incelendiğinde, bu hücreler neredeyse normal bir hücresel görünüme sahiptir. Tek başına ameliyat bu tip tümör için etkili bir tedavi olabilir. Bununla birlikte, iyi huylu hücrelerden oluşan, ancak beynin çalışma şeklini etkileyen beynin hayati bir bölgesinde yer alan beyin tümörü, yaşamı tehdit edici olabilir. Kötü huylu bir beyin tümörü genellikle hızlı büyüyen, istilacı ve hayatı tehdit edicidir. Kötü huylu beyin tümörlerine beyin kanseri denir. Kötü huylu beyin tümörleri beyin ve omurganın içinde yayılabilir. Nadiren vücudun diğer bölgelerine yayılırlar. Yakındaki normal dokuya “kök” gönderme eğilimleri nedeniyle belirgin sınırları yoktur. Ayrıca beyin ve omurganın uzak kısımlarına beyin omurilik sıvısı ile seyahat eden hücreleri de tutabilirler (ABTA, 2018). İyi ve kötü huylu beyin tümörlerinin özellikleri Çizelge 2.1 de verilmiştir.

Çizelge 2.1. İyi ve kötü beyin tümörlerinin özellikleri.

İYİ HUYLU TÜMÖRLER	KÖTÜ HUYLU TÜMÖRLER
<ul style="list-style-type: none"> • Yavaş yayılırlar • Sınırları belirgindir • Nadiren yayılma eğilimi gösterirler • Genellikle ameliyatla alınabilirler 	<ul style="list-style-type: none"> • Hızlı yayılırlar • Sınırlar belirgin değildir, beyin dokunu istila ederler • Hayati tehlike içerirler

Tüm tümör çeşitleri DSÖ'nün belirlediği derecelendirme sistemine göre 4 gruba ayrılır. Bu derecelendirme ilk olarak 1993'te yayınlanmıştır ve Evre I-IV arasında tümörler iyi huyludan, kötü huyluya doğru sınıflandırılmıştır. Bu sınıflama histopatolojik özellikler kadar yaşam süresi verilerine de dayanmaktadır. Daha sonra 2000 yılında yeniden gözden geçirilerek düzenlemeler yapılan 1993'deki DSÖ sınıflandırması bugün için en sık kullanılan sistem olarak bugün ki halini almıştır

(Tuğcu, 2004; ABTA, 2018). Bu derecelendirme sistemi tümör hücrelerinin ne kadar kanserli olduğunu değerlendirir. Evre I (Grade I) tümör, en yavaş büyüyen ve tedavi edilmesi en kolay olan tümörler iken, Evre IV (Grade IV) tümör en kanserli olan ve tedavisi en zor olan gruptur. Çizelge 2.2’de beyin tümörlerinin evreleri ve özellikleri verilmiştir.

Çizelge 2.2. Beyin Tümörlerinin Evreleri ve Özellikleri (ABTA, 2018).

Tümör Evresi	Görülen Özellikler
Evre I Beyin Tümörleri	Evre I tümörler en az kanserlidir ve genellikle uzun süreli sağkalım ile ilişkilidir. Tümörler yavaş büyür ve mikroskoptan bakıldığında neredeyse normal bir hücresel görünüme sahiptir. Tek başına cerrahi, bu tümör derecesi için etkili bir tedavi olabilir. Piloitik astrositom, Evre I tümörün bir örneğidir.
Evre II Beyin Tümörleri	Evre II tümörler nispeten yavaş büyür ve biraz anormal bir hücresel mikroskobik görünüme sahiptir. Bazıları yakındaki normal dokuya yayılabilir, kendilerini çoğaltabilir ve daha yüksek dereceli bir tümör olabilir. Evre II tümörlerine örnek olarak oligodendroglioma ve Evre II astrositomdur.
Evre III Beyin Tümörleri	Evre III tümör hücreleri aktif olarak yakındaki normal beyin dokusunda büyüyen anormal hücreleri çoğaltırlar. Bu tümörler kendilerini tekrarlama veya çoğalma eğilimindedir ve Evre III olarak tekrarlayabilir veya Evre IV olarak değişebilir.
Evre IV Beyin Tümörleri	Evre IV, en kanserli beyin tümörleridir. Hızla ürerler, mikroskop altında bakıldığında tuhaf bir hücresel görünüme sahip olabilirler ve çevredeki normal beyin dokusuna doğru kolayca büyürler. Bu tümörler yeni kan damarları oluşturur, böylece hızlı büyümelerini sürdürebilirler. Ayrıca merkezlerinde ölü hücrelerin bölgeleri vardır. GBM, Evre IV. bir tümörün en yaygın örneğidir.

2.1 Beyin Tümörü Çeşitleri

Beyin tümörleri birincil beyin tümörleri olabileceği gibi vücutta başka bir yerde büyümeye başlayan ve daha sonra metastatik beyin tümörlerinden beyine giden kanser hücreleri olarak ta oluşabilir. Örneğin, akciğer, meme, kolon ve cilt kanserleri kan dolaşımından beyine yayılabilir. Bu beyin tümörleri metastatik beyin tümörleri olarak adlandırılır. En yaygın ve başlıca birincil beyin tümörleri ve özellikleri bu başlık altında incelenmektedir.

2.1.1 Astrositom (Astrositoma)

Astrositolar, beynin *gluelike* veya destek dokusunu oluşturan hücreler olan astrositlerden kaynaklandığı düşünülen tümörlerdir. Bu tümörler, patoloğ tarafından tümör hücrelerinin mikroskop altında ne kadar normal veya ne kadar anormal olduğunu göstermek için *derecelendirilir*. DSÖ sistemi, astrositoları Evre I ile IV arasında bir ölçekte derecelendirmektedir. Evre I tümörleri, genellikle cerrahi olarak çıkarılarak tedavi edilen, genellikle lokalize olan (büyüme sınırlıdır) tümörleri olan pilositik astrositoları içerir. Evre II. ve IV. tümörlerde artan derecede kötü huyluluk vardır ve ameliyat faydalı olmasına rağmen, bu tümörler için iyileştirici değildir. Evre II astrositolarında biraz sıra dışı görünen hücreler bulunur. Evre III ve IV astrositomun hücreleri görünüşte çok anormaldir (Süren, 2007; Tuğcu, 2004; ABTA, 2018).

2.1.2 Pilositik Astrositom

Bu Evre I astrositolar genellikle iyi tanımlanmış, infiltre edici olmayan tümörlerdir, başladıkları bölgede kaldıkları ve çevreleyen dokulara yayılmadıkları anlamına gelir. Genellikle kistler oluştururlar veya bir kistin içine yerleştirilebilirler. Bunlar genellikle yavaş büyüyen tümörler olmasına rağmen, çok büyüyebilirler. Bu tümörler, tüm gliomların yaklaşık% 5-6'sını temsil eder ve çocuklarda en sık görülen gliomdur. Genellikle 20 yaşın altındaki çocuklarda ve genç erişkinlerde teşhis edilir ve yaşlı erişkinlerde ise nadiren görülür (Süren, 2007; Bayındır, 2004; ABTA, 2018). 7

2.1.3 Difüz Astrositom(Diffuse Astrositoma)

Difüz Astrositom ise Evre II olup hafif derecede anormal görünümüne sahiptir. Ancak çoğunlukla iyi huylu olarak kabul edilirler (ABTA, 2018).

2.1.4 Anaplastik Astrositom

Evre III astrositom veya malign astrositom olarak da adlandırılır. Bir anaplastik astrositom, Evre III bir tümördür. *Anaplastic* kelimesi malign (kötü huylu) anlamına gelir. Bu tümörler, çevreleyen dokuya uzanan dokunaç benzeri çıkıntılara sahip olma eğilimindedir, bu da ameliyat sırasında tamamen çıkarılmalarını zorlaştırır. Bu tümör çeşidi erkeklerde kadınlara göre daha sık görülme eğilimindedir. Genellikle 45 yaş ve üstü insanlarda görülmektedir. Anaplastik astrositomlar tekrarlama eğilimindedir ve Evre III veya Evre IV tümör olarak yeniden büyüyebilirler (Tuğcu, 2004; Süren, 2007; ABTA, 2018).

2.1.5 Beyin Sapı Tümörleri

Beyin sapı gliomları, beyin sapının içinde veya üzerinde ortaya çıkarlar. Çocuklarda beyin tümörlerinin %10 ila 20'si beyin sapı gliomlarıdır. Bu tümör en sık 5 ila 10 yaş arası çocukları etkiler, ancak genellikle 30 ila 40 yaş arası yetişkinlerde de bulunur. Bu tümörlerin çoğu lokalize Evre I tümörlerden (çoğunlukla çocuklarda), infiltrasyon Evre II veya III tümörlere kadar değişen astrositomlardır. Bununla birlikte, çoğu, o bölgede herhangi bir cerrahi işlem yapma riskinin yüksek olması nedeniyle asla biyopsi yapılmaz, bu da derecenin belirlenmesini imkansız hale getirir. Bu durumlarda, tanı genellikle MRG tarama özelliklerine dayanarak yapılabilir. Genellikle buldukları yere göre adlandırılırlar. Beyin sapı tümörlerinin çoğunluğu ponsta görülür ve yaygın şekilde sızmakta, bu nedenle tümörün cerrahi olarak çıkarılmasını engellemektedir (Başarı ve Özek, 2016; ABTA, 2018).

2.1.6 Kranioparinjiom (Craniopharyngioma)

Bu, hipofiz sapının yakınında bulunan küçük hücre yuvalarından kaynaklanan iyi huylu bir tümördür. Kranioparinjiom, tüm birincil beyin tümörlerinin %2-5'ini ve çocukluk çağı beyin tümörlerinin %5.6-13'ünü temsil eder. Bu tümörün görülme eğiliminde olduğu iki yaş grubu vardır 0-14 yaş grubu ve 45 yaş üstü. Kötü huyluluk ve metastaz olarak bilinmemektedir. (Kazan ve Göksu, 2013; ABTA, 2018)

2.1.7 Ependimom (Ependymoma)

Ependimomlar, ventrikülleri ve omuriliğin santral kanalını döşeyen ependim hücrelerinden köken alan santral sinir sistemi tümörleridir. Bu tümörler, çocukluk döneminde daha sık görülmekle birlikte erişkinlerde de karşımıza çıkmaktadır. Bunlar,

tüm birincil tümörlerin% 1-2'si ve tüm gliomların % 5-6'sını oluşturan nispeten nadir tümörlerdir. Çocukluk çağı beyin tümörlerinin yaklaşık %5'ini temsil ederler. Pediatrik ve erişkin dönem intrakraniyal ependimomları ayrı ayrı ele alınmakta olup, miksoepandimomlar Evre I kabul edilen türüdür. Ependymomlar, ependymoma tümörlerinin en yaygın olanlarıdır ve Evre II tümörler olarak kabul edilir. Anaplastik ependimomlar ise yüksek dereceli tümörlerdir (Evre III) ve düşük dereceli tümörlerden daha hızlı büyüme eğilimindedir. (Çetinalp vd., 2014; ABTA, 2018)

2.1.8 Üreme Hücreleri Tümörleri

Bu nadir görülen bir tümör çeşididir, çocukluk çağı beyin tümörlerinin% 1-3'ünü temsil eder ve birincil olarak 11 ila 30 yaş arasındaki gençlerde görülür. Ameliyattan ziyade kemoterapi veya radyasyon ve kemoterapi kombinasyonu ile tedavi edilir. (ABTA, 2018)

2.1.9 Glioblastoma Multiform (Glioblastoma Multiformi, GBM)

GBM beyin tümörleri içerisinde en sık rastlanan histolojik tiptir. Evre IV astrositom, glioblastoma veya GBM olarak adlandırılmaktadırlar. Bu tümör tüm beyin tümörlerinin yaklaşık% 17'sini ve tüm astrositomların yaklaşık% 60-75'ini temsil eder. Her yaşta görülebilmekle beraber olgular sıklıkla 45-75 yaş arasındadır. Çocukluk ve gençlik yaşlarında ise nadir görülmektedir (18 – 37 yaş). Yaşla birlikte sıklığı artar ve erkeklerde daha sık rastlanır (Kalkan ve Atlı, 2014). Çocukluk çağı beyin tümörlerinin sadece % 3 glioblastomlardır. GBM'ler genellikle beyin yarım kürelerinde bulunur, ancak beyinde veya omurilikte herhangi bir yerde bulunabilir. GBM'ler hızla büyüyebildiklerinden, en sık görülen semptomlar genellikle beyindeki artan basınçtan kaynaklanan baş ağrısı, bulantı, kusma ve uyuşukluk olabilir. Tümörün konumuna bağlı olarak, hastalar vücudun bir tarafında zayıflık veya duyuşsal bozukluk, nöbet, hafıza veya dil bozukluğu ve görsel değişiklikler gibi çeşitli semptomlar geliştirebilirler. GBM'ler genellikle hücre tiplerinin bir karışımını içerir. Normalde tümörün kistik malzeme, kalsiyum birikintileri, kan damarları veya karışık dereceli hücreler içermesi olağan değildir ancak bu durum glioblastomada görülür. Bir glioblastomun teşhisi, doku incelendiğinde çeşitli özelliklere dayanır: hücreler yüksek derecede kötü huyludur, anormal ve çok sayıda kan damarı vardır ve tümör hücrelerinin yüksek bir yüzdesi, herhangi bir zamanda çoğalmaktadır. Özellikle tümörün merkezine doğru nekrotik (ölü)

hücreler de görülebilir. Büyüyen kan damarları tümör boyunca görülebilir, ancak genellikle tümörün kenarlarına yakın ve çok sayıda bulunur. Bu kan damarları, büyümesine yardımcı olarak, tümörü besler. Bu tümör hücreleri normal beyinden kaynaklandıklarından, kolayca normal beyin dokusuyla karışabilir ve istila ederler. Bununla birlikte, glioblastoma nadiren vücutta başka bir yere yayılır (Kalkan ve Atlı, 2014; ABTA, 2018).

2.1.10 Gliom (Glioma)

Gliom, beynin destekleyici ya da yapışkan dokularından kaynaklanan herhangi bir tümör için genel bir terimdir. Tümörlere yol açabilecek üç tip normal glial hücre vardır. Bir astrosit (yıldız şeklindeki hücre) astrositomlara (glioblastomlar dahil) yol açabilir, oligodendrosit (nöronların izolasyonunu oluşturan kısa kollu hücre) oligodendroglioma yol açabilir ve son olarak, ependimom denilen tümörler ependimal hücrelerden (yani beyindeki sıvı boşluklarının kaplamasını oluşturan hücreler) ortaya çıkabilir. Bazı durumlarda ise tümörler bu farklı hücrelerin bir karışımı olarak ortaya çıkabilirler ve karışık gliomlar olarak adlandırılır (ABTA, 2018).

2.1.11 Medulloblastom (Medulloblastoma)

Medulloblastom, çocukluk çağında en sık tanı konulan kötü huylu beyin tümörüdür. 14 yaşın altındaki çocuklarda beyin tümörlerinin yaklaşık % 13'ünü oluşturan medulloblastomlar yetişkinlerde ise beyin tümörlerinin yaklaşık % 20'sini oluşturur. Medulloblastomlar her zaman beyincikte bulunur. Medulloblastom, sıklıkla merkezi sinir sisteminin diğer bölgelerine yayılan, hızlı büyüyen, yüksek dereceli bir tümördür. Konumu göz önüne alındığında - dördüncü ventrikül adı verilen beynin sıvı boşluklarından birine yakın - tümör aynı zamanda bu boşluğa uzanabilir ve beyin omurilik sıvısı dolaşımını tıkayabilir ya da omurilik sıvısı yoluyla omurganın içinden tümör hücrelerini gönderebilir. Medulloblastomların beynin ve omuriliğin dışına yayılması nadirdir (Bayraklı vd. , 2017 ; ABTA 2018).

2.1.12 Metastatik Beyin Tümörleri

Metastatik veya ikincil bir beyin tümörü, beyinde yayılan vücudun herhangi bir yerindeki birincil kanserden kanser hücreleri tarafından oluşturulur. Beyin metastazları en sık görülen beyin tümörleri olması yanında kanserli hastalarda en sık görülen nörolojik komplikasyondur. Tüm kanserli hastaların yaklaşık %25'inde beyin metastazı

gelişir. Çoğu durumda, birincil kanser beyine yayılmadan önce teşhis edilir, ancak bazı durumlarda beyin tümörleri ile aynı zamanda veya birincil kanser bulunmadan önce bulunur. Beyne sıkça yayılan kanserler ve görülme sıklık oranları şunlardır:

- Akciğer kanseri (%40-50)
- Meme kanseri (% 15-25)
- Melanom (malign cilt kanseri) (%5-10)
- Böbrek kanseri (%5-10)
- Kolon kanseri (%5-10)

Beyin metastazlarının yaklaşık %80'i serebral kortekste, %15'i serebellumda ve %5'i ise beyin sapında görülmektedir. Hastaların yaklaşık %40-50'si baş ağrısı, %15-20'i epileptik nöbet, %40'ında ise çeşitli nörolojik bozukluklar (hemiparezi, afazi, hemianopsi vb gibi) görülmektedir. (Akyürek vd. , 2007, ABTA, 2018)

2.1.13 Meningiom (Meningioma)

Meninkslerden köken alan tümörler grubunda sınıflanan 'Meningiolar' mezenşimal doku tümörleridir. Meningiolar erişkinlerde ikinci sıklıkla görülen beyin tümörleridir. Meningiolar tüm birincil beyin tümörlerinin yaklaşık% 34'ünü temsil eder ve en sık orta yaşlı kadınlarda görülür. Çocukluk çağında oldukça ender görülürler. Menenjiyomların çoğu iyi huylu, derece I ve bölgesel tümörlerdir. Tümörün konumuna bağlı olarak çeşitli belirtiler görülebilir. En sık görülen endikasyonlar baş ağrısı, bir tarafta güçsüzlük, nöbetler, kişilik ve davranış değişiklikleri ve kafa karışıklığıdır. Anaplastik veya kötü meningiolar (evre III) ve papiller meningiolar kötü huyludur ve bitişik beyin dokusunu istila etme eğilimindedir. Menenjiyomların % 5'inden azını temsil ederler. (Oktar, 2011; Ziyal, 2011; ABTA, 2018).

2.1.14 Karışık Gliom

Karışık gliomalar genellikle birden fazla hücre tipini yüksek oranda içerir. Çoğu zaman bu tümörler hem astrositler hem de oligodendrositler içerir ve bu tümörler genellikle karışık gliomalar veya oligoastrositoma olarak adlandırılır. Nadiren, ependimal hücreler de bulunur. Karışık bir glioma tümörünün davranışı, tümörün derecesine dayanma eğilimindedir. Tümör davranışının en bol hücre tipinin davranışına daha yakın olduğu düşünülmektedir (ABTA, 2018).

2.1.15 Oligodendrogliom (Oligodendroglioma)

Oligodendrogliomalar oligodendrositlerden oluşan infiltratif tümörlerdir. Bu tümörler birincil intrakranyal tümörlerin % 1-4'ünü, tüm glial tümörlerin de % 4-8'lik bir grubunu oluştururlar. Yetişkinlerde sık olmasına karşılık çocukluk çağında da görülebilir. Bu tümörler, beynin destekleyici veya glial dokusunu oluşturan hücre türlerinden biri olan oligodendrositlerden kaynaklanır. Mikroskop altında, bu tümör hücrelerinin “kısa kollara”, “uzun kollara” veya yıldıza benzer bir şekle sahip olan astrositomların aksine kızarmış yumurta şekline sahip oldukları görülmektedir. Oligodendrogliomalar düşük dereceli (Evre II) veya yüksek dereceli (Evre III olarak da anaplastik) olabilir. Bazen oligodendrogliomalar diğer hücre tipleri ile karıştırılabilir. Bu tümörler ayrıca, hücre çekirdeğinin ortaya çıkması, kan damarı sayısı ve nekroz adı verilen ölü dokunun bulunmaması veya bulunmaması gibi mikroskopik özelliklere dayanan bir "A'dan D'ye" sistemi kullanılarak derecelendirilebilir. Derecesi, tümör hücrelerinin üreme hızını ve tümörün agresifliğini gösterir. Oligodendrogliomalar en sık genç ve orta yaşlı erişkinlerde görülür, ancak çocuklarda da bulunabilir. En yaygın yerleşim yeri beyin yarım küresidir ve bu tümörlerin yaklaşık yarısı ön lobda bulunur (Sav, 2004; ABTA, 2018).

2.1.16 Diğer Tümör Çeşitleri

En yaygın görülen beyin tümörlerinin yanı sıra diğer beyin tümörü tipleri şunlardır: (Süren, 2007; ABTA, 2018)

- Akustik nöroma
- Atipik Teroid Rabdoid Tümör (ATRT)
- Kondrom, Kondrosarkom, Kondom
- Koroid pleksis tümörleri
- Kistler
- Dismbriyoplastik nöroepitelyal tümör (DNT)
- Gangliositom
- Ganglioglioma
- Germinoma
- Glioma, optik
- Gliomatozis serebri
- Glomus jugulare

- Hemanjiyoblastom
- Hemangipericytoma
- Lipoma
- Nöroblastom serebral
- Nörositom merkezi
- Nörofibromatozis
- Pindel
- Hipofiz
- PNET
- Psödotümör serebri
- Schwannoma
- Kafatası tabanı
- Omurilik
- Teratoma
- Tübüler skleroz
- Vestibüler schwannoma

2.2 Beyin Tümörlerinin Tespit Yöntemleri

Beyin tümörlerinin ortaya çıkma nedenleri ile ilgili olarak pek çok çalışma yapılmıştır. Bunların neticesinde beyin tümörlerinin çoğunun bilinen herhangi bir risk faktörü ile bağlantılı ve açık bir nedeni yoktur. Nedenler ve risk faktörleri, zehirli maddelere veya radyasyona maruz kalmak gibi çevresel nedenlere, beslenme düzenine, egzersiz yapılıp yapılmamasına, sigara ve alkol kullanımına bağlı olabilir. Ayrıca gen mutasyonu ile doğmak veya ebeveynlerden miras kalan duyarlılık gibi genetik nedenlerle ortaya çıkabilirler. Bu genetik mutasyonlar / duyarlılıklar, yaşlandıkça zamanla birikebilir. Birçok çevresel ve genetik faktör araştırılmış olsa bile, beyin tümörlerinin çoğunu oluşturan hiçbir risk faktörü tanımlanmamıştır (ABTA, 2018; American Cancer Society, 2017 ; Süren, 2007).

Tümörlerinin tedavisine başlamadan önce yapılması gereken en önemli işlem türünün ve evresinin sağlıklı olarak teşhis edilmesidir. Kansere teşhisinde kullanılan pek çok yöntem vardır. Teşhisin ilk aşaması nörolojik muayeneden oluşur bu aşamada uzman doktor göz hareketleri ve refleksleri, denge ve koordinasyon, işitme, koku alma, refleksler, baş hareketleri, dil hareketleri, aktüel durum kontrolü gibi taramalar yapar.

Bu muayenin sonucunda beyin tümöründen şüphelenmesi durumunda röntgen ve ek testler gibi nörolojik taramalar yapılır. Bu taramalarda en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemleri Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve MRG'dir (Wright, 2010). Hem BT hem de MRG beynin bir görüntüsünü oluşturmak için bilgisayar grafikleri kullanır. Tarama sırasında, anormal dokuyu daha belirgin hale getirmek için özel bir kontrast madde (boya) enjeksiyonu yapılır. Kontrast materyaller, tümörler gibi anormallikleri vurgulayabilmektedir. Çünkü boya, hastalıklı dokularda beyin tümörleri içindeki ve etrafındaki kan damarlarının sızıntısı nedeniyle yoğunlaşmaktadır (TÜRKRAD, 2012).

BT yüksek uzaysal çözünürlüğü, kesitsel görüntüleme kapasitesi ve bütün organ ve sistemleri kapsayan tanısal gücü ile radyolojik görüntülemenin en temel araçlarından biridir. Her tür acil hastalık tanısı ile iç organların hastalıklarında ayırıcı tanı, tedavi planlama, kontrol, izlem ve tarama amacıyla kullanılır. BT yönteminde bir X-ışını cihazı bir bilgisayarla birleştirilir. Bazı tümör tipleri için, önemli ek bilgi sağlamak üzere hem kontrastlı hem de kontrastsız BT görüntüleri elde edilir (TÜRKRAD, 2012). Kontrast kullanılırsa, genellikle birkaç fotoğraf çekildikten sonra enjekte edilir. Hasta, halka şeklindeki bir açıklığa kayan bir masaya uzanır. BT tarayıcı kafayı çevreler, böylece X ışınları beyinden birçok yönden nüfuz eder. X ışınlarının Emilimi, taranan doku tipine göre değişir. Binlerce ince kesit okumaları bilgisayara beslenir ve bu da bilgiyi bir resme dönüştürür. BT taraması muhtemelen birçok doku anormalliklerinin tanı ve takibinde en rutin olarak kullanılan görüntüleme tekniğidir (Yetimoğlu, 2010; Wright, 2010; ABTA, 2018).

MR, tünel şeklindeki bir ekipmandır. Şekil 2.2'de gelişmiş MR cihazı gösterilmiştir. Bazı resimler kontrast enjeksiyonundan önce çekilir. Kontrast kullanılırsa, taramanın tamamlanmasından önce enjekte edilir. Hasta, tünele giren bir masanın üzerinde yer almaktadır. Tarayıcının içinde, manyetik bir alan kafayı çevreler ve bölgeye bir radyo frekansı darbesi verilir. Hiçbir röntgen kullanılmaz. Manyetik alan, beyindeki atomların yön değiştirmesine neden olur. Radyo frekansı nabzı, başka bir yön değişikliğine neden olur. Darbe durduğunda, atomlar gevşer ve orijinal konumlarına geri döner. Gevşetme sırasında, atomlar farklı miktarlarda ve farklı zaman aralıklarında enerji yayar. Antenler bu sinyalleri alır ve bunları resim toplayan bir bilgisayara gönderir. Farklı atomların kendi karakteristik radyo sinyalleri olduğundan, bilgisayar sağlıklı ve hastalıklı dokuları ayırt edebilir. Bazı kalp monitörü, kalp pili veya bazı

cerrahi klips tipleri olan hastalar manyetik alan nedeniyle MRG taramasından geçirilemezler. Klostrofobik olanlar için sedasyon veya açık MRG tarayıcıları bir seçenek olabilir. Şu anda birçok farklı tipte MRG mevcut. Hızlı MRG gibi bazıları yaygın olarak kullanılırken, difüzyon tensörlü görüntüleme gibi bazıları ise hala geliştirilmektedir (Wright, 2010; ABTA, 2018)



Şekil 2.2. Gelişmiş bir MR cihazı.

Bir MRG, beyindeki küçük yapıların netliğini sağlayan mükemmel anatomik detaylara sahip görüntüler sunar, ancak görüntüler genellikle niceliksel veya hassas ölçülebilir bilgilerden yoksundur. Bu çok ince ve ölçülebilir ayrıntı eksikliği nedeniyle, ilaç tedavilerinin etkinliğinin görüntülenmesi biraz zaman alabilir. Araştırmacılar tedavi etkilerini daha hızlı görüntüleyecek yeni tarama teknikleri için çalışıyorlar. BT veya MRG Tabanlı Taramalar konusundaki çalışmalar konusunda bilgisayar teknolojisindeki gelişmeler, mevcut tarama ekipmanlarını kullanmak için yeni yöntemlerin geliştirilmesini mümkün kılmıştır. Bu yeni yöntemler tanı için gelişmiş araçlar sağlar.

2.2.1 Serebral Kan Hacmi (CBV) ve Serebral Kan Akışı (CBF)

Serebral Kan Hacmi (Cerebral Blood Volume - CBV) ve Serebral Kan Akışı (Cerebral Blood Flow - CBF) gibi bazı yeni taramalar beyine giren ve kandaki kan akışını ölçer. Hastaya intravenöz (IV) infüzyon ile kontrast boya verilir. Tarayıcı, boya

verildikten hemen sonra fotoğraf çekmeye başlar. Bilgisayarlı zamanlamayı kullanarak, beyine ve beyin tümörüne kan akışının yolunu izleyerek art arda hızlı resimler görüntülenebilir. Bu taramalar tümörün kan akışını görselleştirmek için kullanılmaktadır. Yeni araştırmalar, tümör kan akışını etkileyen tedavilerin (ilaçlar gibi) etkinliğini izlemenin bir aracı olarak da yararlı olabileceğini göstermektedir. Bu teknikler ayrıca omurilik tümörlerini taramak için de kullanılır. Bu yeni yöntemlere toplu olarak hemodinamik görüntüleme denir. Toplanan bilgiler, görüntülere veya çizelgelere dönüştürülebilir. Bu görüntüleri üretmek için BT, MRG, PET ve SPECT gibi birkaç farklı tarama ekipmanı kullanılır: (ABTA, 2018).

2.2.2 Hızlı MRG(fMRG / fast MRG)

Gerçek zamanlı veya işlevsel MRG olarak ta bilinir. fMRG ile beyin fonksiyonlarının görüntülenmesi sağlanabilmektedir. Bu teknik, kandaki oksihemoglobin (oksijen bağlı hemoglobin) ile oksijenini yitirmiş deoksihemoglobinin manyetik özelliklerindeki farklılığa dayalıdır ve bu nedenle fMRG sinyali Kan Oksijenasyon Düzeyine Bağımlı Sinyal (Blood-Oxygenation-Level-Dependent signal – BOLD) olarak adlandırılır. Sinirsel aktivite artması, aktive olan bölgede oksijen tüketiminde ve enerji metabolizmasında artışa neden olur. Bu durum, oksijenini yitiren hemoglobinin artmasına ve manyetik sinyalde küçülmeye neden olur. Bununla birlikte, yerel kan akımındaki artış ile saniyeler içerisinde oksijen tüketiminde artış olur. Bu teknik ile, MRG görüntüleri geleneksel MRG yöntemlerinden daha hızlı bir sırayla elde edilir. Hız artışı, tümörün oksijen kullanımına olanak verdiğini gösterir. Fonksiyonel MRG, ameliyattan önce veya konuşma sırasında beynin konuşma, hareket ve hafızayı kontrol eden belirli alanlarını göstermek için kullanılır (Wright, 2010; Raut vd., 2014; ABTA, 2018).

2.2.3 Akış Duyarlı MRG (FS MRG)

Bu tarama türü, fonksiyonel MRG'yi beyin omurilik sıvısı (BOS) akışı görüntüleriyle birleştirir. FS MRS, ventriküller ve omurilikten BOS akışını göstermek için kullanılabilir. Bir kafa tabanı tümörü, omurilik tümörü veya hidrosefali nedeni ile olan bir tümörün cerrahi olarak çıkarılması için planlamada kullanılmaktadır (ABTA, 2018).

2.2.4 Anjiyografi ve MRG Anjiyografi (MRA)

Anjiyografi, beyindeki kan damarlarının varlığını ve konumunu özetlemek için kullanılır. Kontrast madde derin bir artere enjekte edildikten sonra, X ışınları beyin kan damarlarındaki akışını takip eder. Daha az invaziv olan MRG anjiyografisi, kan akışını takip etmek için hızlı bir MRG taraması kullanır ve kontrast boya enjeksiyonu ile veya bu olmadan da yapılabilir. Beyin tümörleri için anjiyografinin rolü, genellikle, büyük bir kan kaynağına sahip olduğundan şüphelenilen bir tümörün veya bir kan damarı bolluğu ile beyin bir bölgesine büyüyen tümörlerin cerrahi olarak çıkarılmasını planlamakla sınırlıdır. Bazen, anjiyografi, tümörü besleyen büyük kan damarlarını embolize etmek veya kapatmak, ameliyatı kolaylaştırmak için kullanılabilir (ABTA, 2018).

2.2.5 Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

PET taramaları henüz rutin olarak kullanılmamaktadır, ancak tümör derecesini önererek BT veya MRG bilgilerini tamamlayabilir. Ayrıca tümör büyümesi, radyasyonla öldürülen hücreler (nekroz) ve skar dokusu arasında ayırım yapmak için kullanılır. BT veya MRG taramalarının aksine, PET taramaları niceldir (ölçülebilir). Bununla birlikte, PET taramaları beyin anatomisinin ayrıntılı görüntülerini sunmaz. Anatomik detay eklemek için, en yeni PET tarayıcıları BT veya MRG tarayıcılarıyla birleştirilmiştir. Bu hibrit tarayıcılarda, PET ve BT taramaları aynı anda elde edilir ve elde edilen PET görüntüsü, BT görüntüsü ile birleştirilir. PET taramasında hastaya düşük dozda radyoaktif madde enjekte edilir. Tümör görüntüleme için en yaygın kullanılan radyoaktif madde, bir radyoaktif şekerdir (FDG). FDG yaygın şekilde kullanılmaktadır çünkü büyüyen bir tümör yüksek oranda şeker tüketir; radyasyon nekrozu veya skar dokusu neredeyse hiç şeker tüketmez. Bununla birlikte, normal beyin kendisi de çok fazla şeker tüketir (beynimiz yakıt olarak şeker kullanır). PET görüntülerinde kayda değer arka plan rengine neden olur (Wright, 2010; Fink vd. , 2015, Raut vd., 2014; ABTA, 2018).

2.2.6 MEG (Manyetoensefalografi)

MEG taraması, sinir hücrelerinin oluşturduğu manyetik alanları, nörotransmisyon için kullanılan küçük elektrik akımlarını üretirken ölçer. Sinyalleri kaydetmek için fiziksel temas gerekmez. Oluşturulan görüntüler, bilim insanlarının

beynin bölümlerinin birbirleriyle nasıl etkileşimde bulunduğunu, beynin bilgiyi nasıl işlediğini ve onu beyne girerken onu takip eden yolları tanımlamasına yardımcı olur. Bu aynı zamanda bazı beyin tümörlerinin, buldukları yere göre neden spesifik fonksiyonel problemlere neden olduğunu anlamamıza yardımcı olabilir (Wright, 2010; Raut vd., 2014; ABTA, 2018).

2.2.7 Difüzyon Tensör Görüntüleme (Diffusion tensor imaging - DTI)

DTI, beyindeki fonksiyonların oluştuğunda gözlemlenebilmesi için kullanılan bir tür difüzyon MRG türüdür. Suyun incelenen beyin dokusundan sınırlı difüzyonu ölçülür. Genellikle beyaz maddeyi görüntülemek için kullanılır. Bir DTI tarayıcı, diğer MRG tekniklerinde görünmeyen beyaz cevher lezyonlarını görüntüleyebilir. DTI sadece tümörleri tanımlamak için değil, aynı zamanda çocukluk döneminde kasları ve gelişimi kontrol etmek için bilgilerin işlenme şeklini incelemek için de kullanılabilir (Wright, 2010).

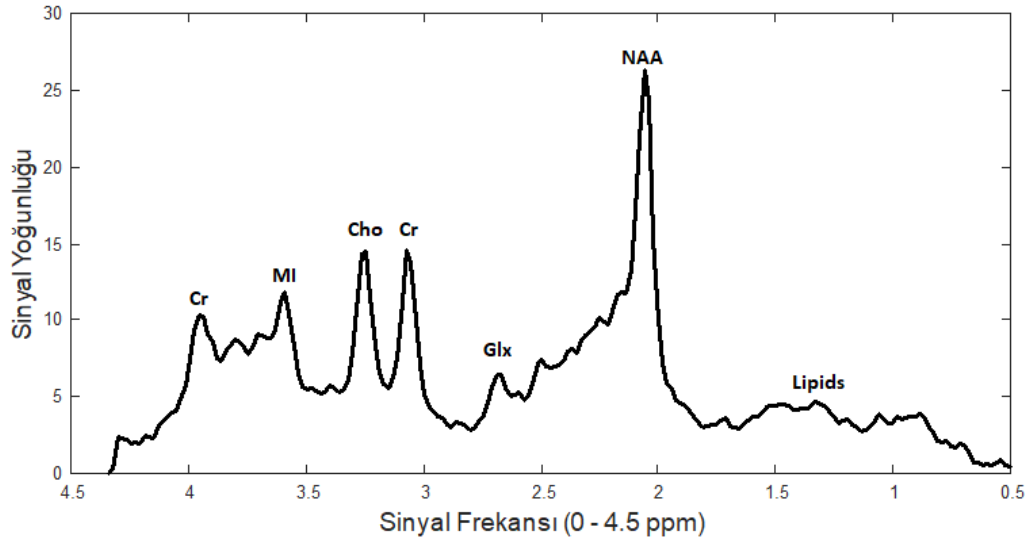
2.2.8 Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi(Single Photon Emission Computed Tomography - SPECT)

SPECT, iki ya da daha fazla senkronize gama kamera kullanarak ve 2 boyutlu çoklu görüntüleri, gama ışınlarından gelen sinyalleri yeniden hesaplayarak, tomografik olarak 3 boyutlu olarak kaydeder. Bir bölüm birkaç açıdan incelenebilir, ancak PET görüntüsünden biraz daha az belirgindir. Bir SPECT tarayıcı, PET tarayıcıdan daha ucuzdur ve daha uzun ömürlü, ve daha kolay elde edilen radyoizotoplar kullanır. Beyin içindeki kan akışını izleyerek, metabolik aktivitenin nerede gerçekleştiğini belirler ve beyin fonksiyonlarının değerlendirilmesini sağlar. İşlemden önce hastanın aç kalması gerekmez, ancak Şekil 2.2'deki MR cihazına benzer bir tarayıcıda kesinlikle 15 ila 20 dakika hareketsiz kalması gerekmektedir. Koldaki bir kateter yoluyla bir radyofarmasötik (izleyici) enjekte edilecektir. Hastanın maruz kalacağı radyasyonun miktarı çok küçüktür, arka planda radyasyona maruz kalan yıllık normal insanın yaklaşık 1 ila 3 katıdır (Wright, 2010).

3. MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ (MRS)

MRG beyin tümörlerinin tespitinde en yaygın kullanılan yöntem olmakla birlikte bir takım zorlukları da beraberinde getirmektedir. Elde edilen MR görüntüleri hekimler tarafından incelenmekte ve yorumlanmaktadır. Ancak her durumda hekimlerin eldeki MR görüntüleri üzerinden verileri yorumlayıp doğru teşhis yapması mümkün olmamaktadır. Bu durum hastalar için geri dönüşü olmayan sonuçlara neden olabilmektedir. Bu durumları önleyebilmek, hekimlere yardımcı olabilmek ve daha yüksek doğrulukta teşhis sağlayabilmek için farklı MR teknikleri geliştirilmiştir. MRS bu yöntemlerden birisidir. MRS bir MR türü olup uygulama yöntemi MR'dan farklı değildir. Yüksek Tesla değerine sahip bir MR cihazında uygulanan MRS, bileşiklerin moleküler yapılarını belirlemek veya bileşik varlığını tespit etmek için kullanılan araçlardan biridir. İki tür MRS görüntüleme yöntemi vardır, single-voxel (tek voksel) ve multivoxel (çok kutuplu). Tek voksel görüntüleme sadece bir bölgenin örneklemesini içerir. Tek voksel spektroskopi için nokta çözümlü spektroskopi (Point-Resolved Spectroscopy Sequence - PRESS) ve uyarılmış yankı toplama modlu (Stimulated Echo Acquisition Mode - STEAM) olmak üzere iki dizi türü bulunur. Çok volüm MRS ise kimyasal kayan görüntüleme (chemical shift imaging - CSI) veya spektroskopik görüntüleme olarak adlandırılır (Fan, 2006). MR Spektroskopisi beyinden metabolik bilgi sağlar. MRS işlemi esnasında tespit edilen başlıca beyin metabolitleri kolin (Cho), kreatin(Cre), N-asetil aspartat (NAA), laktat (Lac), miyo-inositol (mI), glutamin-glutamat (Glx), lipitler (Lip) ve lösin (Ls) ve alanin (Ala) amino asitleridir (Mansour 2018). NAA canlılık için işaretleyici bir maddedir. Bu nedenle hücrelerin ölümü veya tümör hücrelerine dönüşmesi esnasında azalır. NAA 2.0 ppm de en yüksek pik değerine sahiptir. İkinci en büyük pik noktası kreatindir 3.03 ppm'de görülür ve enerjiye bağlı sistemler için bir işaretleyici işlevi görür. Cho piki 3.2 ppm değerinde görülür. Hücresel zar dönüşümünün artması ve dolayısıyla aşırı hücreliliğe yol açan tüm süreçlerde artmıştır (Fan, 2006). Bu metabolitlerin yanısıra 0.9-1.33 ppm arasında gözlemlenen lipitler 1.33 ppm'de gözlemlenen laktat, 3.55 ppm'de gözlemlen Myoinositol, 1.47 ppm ve 3.93 ppm'de gözlemlenen Alanin, Beta ve Gamma kısımları 2.0-2.46 ppm ve alfa kısmı 3.6-3.8 ppm'de gözlemlenen Glx beyin tümörlerinin tespitinde kullanılan metabolitlerdir (Verma vd. 2016). Cho / NAA, Cho / Cr, ve NAA / Cr gibi

metabolitlerin birbirleriyle oranlarında tümör varlığı hakkında bilgi vermektedir (Elmogy vd. , 2011). Şekil 3.1 sağlıklı bir bireyden alınan beyin MRS değerlerini göstermektedir.



Şekil 3.1. Sağlıklı bir bireyden alınan beyin MRS verileri.

Çizelge 3.1 Beyin tümörlerinde MR Spektroskopide gözlemlenen metabolitlerin ppm rezonans değerleri ve bu metabolitlerin özellikleri verilmiştir.

Çizelge 3.1. MR Spektroskopide gözlemlenen metabolitlerin rezonans ve özellikleri.

Metabolit	Rezonans (ppm)	Özellik
Lipids (Lip)	0.9 – 1.33	Beyin dokusunun parçalanması
Lactat(Lac)	1.33	Anaerobik glikoz işaretleyici
NAA	2.00	Nöron sağlığı belirtileri
Glutamate & Glutamine (Glx)	2.0 – 2.46	Uyarıcı nörotransmitter
Cho	3.2	Hücre metabolizması belirleyici, hücre çoğalması
Cr	3.03 – 3,9	Hücresel enerji belirleyicisi
Myo-inositol(MI)	3.55	Osmolitik işaretleyici, önerilen glial işaretleyici

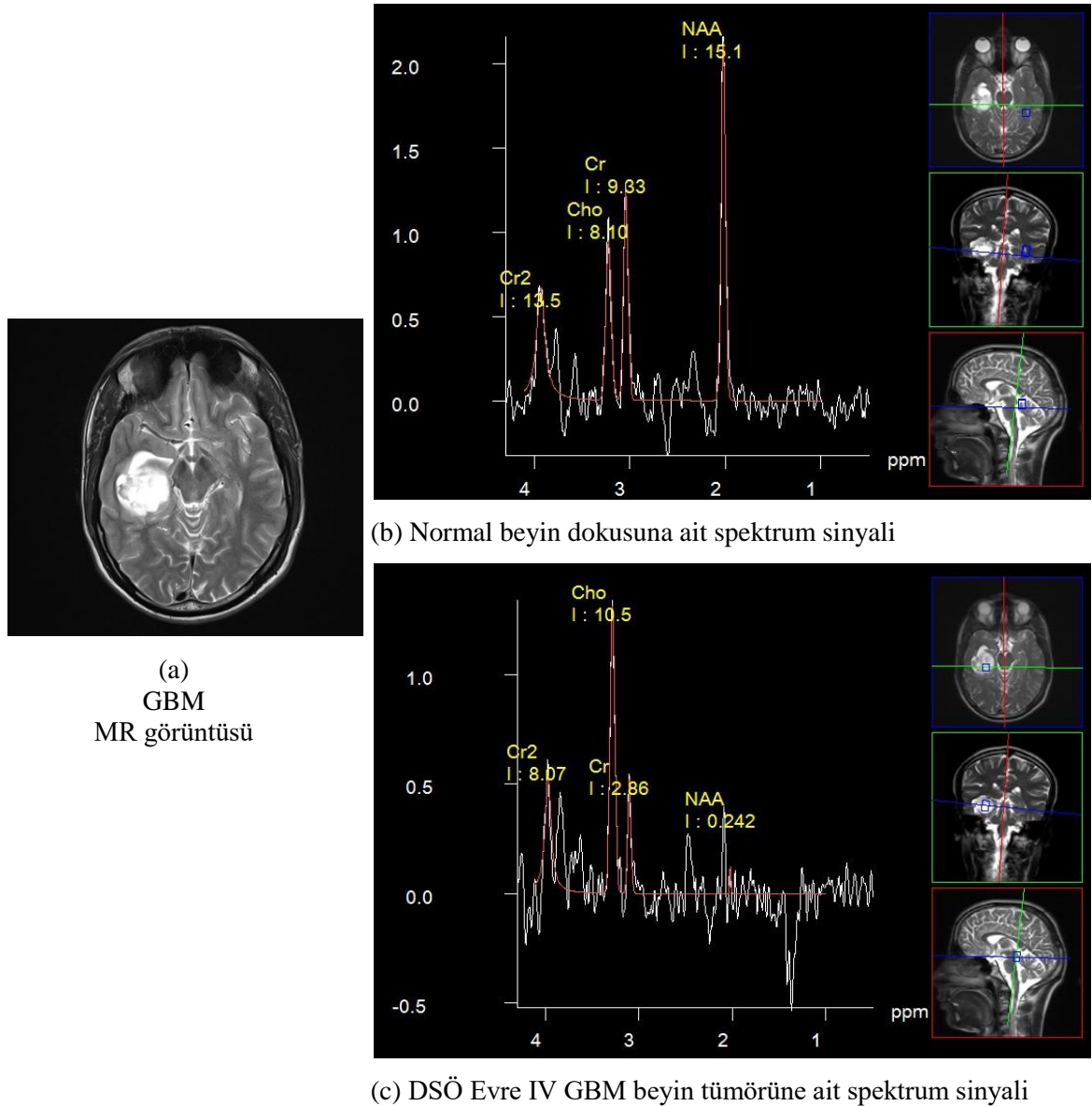
Beynin kimyasal yapısını inceleyen bir yöntem olması dolayısı ile bazı atom çekirdekleri bu ölçümler esnasında kullanılır. En yaygın kullanılan ve hassas ölçüm yapılan atom çekirdeği ^1H (proton) atomudur. Bunun yanında ^{23}Na (sodyum) ve ^{31}P (fosfor) atomları da MRS işlemi esnasında kullanılır. MRS işlemi yaklaşık olarak 10-15 dk da gerçekleştirilen bir işlemdir. MRS yöntemi beynin kimyasal yapısını inceleyen bir işlem olduğu için beyin tümörlerinin yanı sıra darbe, epilepsi, metabolik rahatsızlıklar, enfeksiyonlar ve psikolojik hastalıkların teşhisinde de kullanılır. Çizelge 3.2’de beyin tümörlerinde MRS işleminde gözlemlenen metabolitlerin nasıl değiştiği gösterilmiştir (Callot vd. , 2008).

Çizelge 3.2. Beyin tümörlerinde gözlemlenen MRS metabolitlerinin değişimleri (Callot vd. , 2008)

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

Şekil 3.2' de 22 yaşında biyopsi onaylı DSÖ Evre IV GBM beyin tümörüne sahip bir erkeğe ait MR görüntüsü ve beynin normal ve kitle olan dokularından alınan MRS spektrum sinyalleri görülmektedir. Şekil 3.2(a)' da aksiyel T2-ağırlıklı MR görüntüsünde sol ön lobda bir kitle görülmektedir. Şekil 3.2(b)' de beynin normal dokusundan alınan voksele ait proton MRS sinyalleri ve Şekil 3.2(c)' de ise beynin tümöre ait bölgesinden alınan kitleye ait MRS sinyalleri görülmektedir. 2.02 ppm de NAA pikinde aşırı azalma ve 3.22 ppm’de Cho pikinde artış görülmektedir. Bunun yanında 1.33 ppm’de çift pik şeklinde görülen Lac pikinde aşırı bir ters yönde aşırı değişiklik açıkça görülmektedir. Bu bulgular DSÖ Evre IV GBM olduğunun çok güçlü işaretleridir. Spektrumdaki bazı metabolitlerin oranı da tümörün tipi ve aşaması hakkında bilgi vermektedir. Şekil 3.2(b)' de GBM beyin tümör lezyonu için oluşan

spektrum Şekil 3.2(a) da görülen normal beyin dokusunda oluşan spektruma göre incelendiğinde; Cho/Cr oranındaki artış, Cho/NAA oranındaki çok aşırı artış ve Lac/Cr oranındaki çok aşırı artış bulguları bize DSÖ Evre IV GBM olduğunun çok güçlü işaretlerini vermektedir. Bu bulgular yüksek evreli gliom olduğunun göstergeleridir.



Şekil 3.2. 22 yaşında biyopsi onaylı DSÖ Evre IV GBM beyin tümörüne sahip bir erkeğe ait MR görüntüsü ve MRS spektrum sinyalleri (a) Aksiyel T2-ağırlıklı MR görüntüsünde sol ön lobda bir kitle görülmektedir (b) Beynin normal dokusundan alınan voksele ait proton MRS sinyalleri (c) Beynin tümöre ait bölgesinden alınan kitleye ait MRS sinyalleri.

MRG, MRS ve biyopsi gibi tümör teşhis işlemleri neticesinde elde edilen veriler beyin tümörlerinin incelenmesinde kullanılır. Bu verilerin uzman bir hekim tarafından incelenmesi ve yorumlanması gerekmektedir. Bu inceleme esnasında hekimlere yardımcı olmak ve insan kaynaklı hataların önüne geçebilmek amacıyla son yıllarda Bilgisayar Destekli Teşhis/Tespit (BDT) yöntemleri geliştirilmesi çalışmaları yoğun olarak devam etmektedir. Bu alanda, MRG ve MRS yöntemini temel alan ve LS-SVM ile sınıf ve özellik çıkarımı yapmayı amaçlayan bir yöntemi önermiştir. Klasik LDA ile karşılaştırıldığında, LS-SVM tabanlı yaklaşım önemli ölçüde daha yüksek bir performans sağladığı sonucuna ulaşmışlardır. (Luts vd. , 2007). Lukas vd. (2004), MRG görüntülerinden bağımsız olarak proton MRS verilerini temel alarak beyin tümörlerini sınıflandırma çalışmalarını yürütmüşlerdir. Bu çalışmada verileri sınıflandırmak için LDA, SVM ve LS-SVM'ler den yararlanmışlardır. Uzun yankı zamanlı ¹H MRS verilerine dayanarak yapılan çalışma sonucunda, LDA performansları ve çekirdek bazlı yöntemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

4. MATERYAL YÖNTEM

4.1. MRS Veriseti

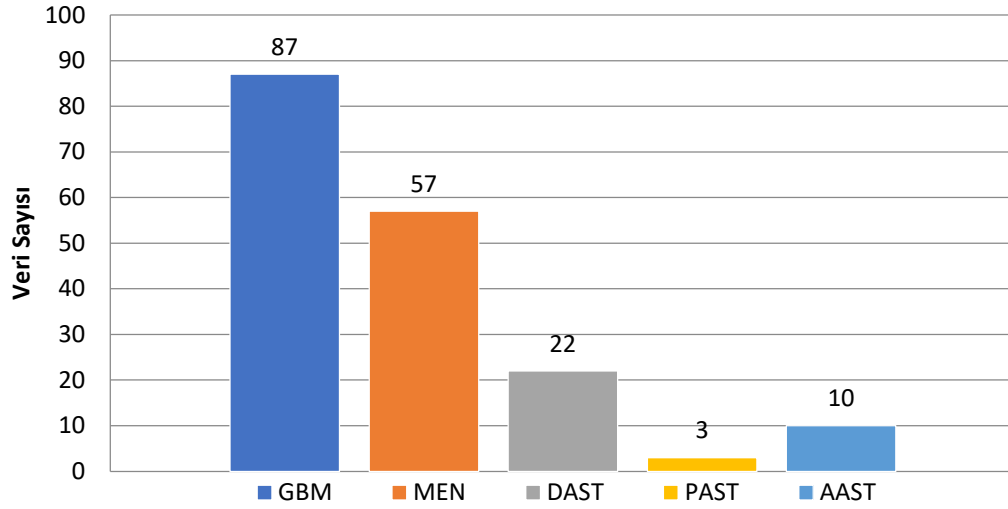
Çalışmada kullanılan veriler INTERPRET (International network for Pattern Recognition of Tumours Using Magnetic Resonance) veri tabanından alınmıştır (Tsolaki vd. , 2014). INTERPRET projesi, çok merkezli bir proje olup, veriler CDP (Centre Diagnostic Pedralbes, Barcelona, Spain), SGHMS (St. George's Hospital Medical School, London, UK), FLENI (Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia, Buenos Aires, Argentina), IDI (Institut de Diagnòstic per la Imatge, Barcelona, Spain), UMCN (University Medical Center Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands) ve MUL (Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łodzi, Poland) olmak üzere altı farklı merkezden alınmıştır. Hasta taramaları Siemens, General Electric (GE) ve Philips marka tarayıcılar ile gerçekleştirilmiştir. Veritabanına 1994 ile 2001 yılları arasında alınmış MRS sinyallerinden oluşan veriler kaydedilmiştir. Sinyaller, hem su baskılamalı hem de su baskılama olmadan 1.5T kısa yankı zamanı(KYZ) (20-32 ms) PRESS ve STEAM'de elde edilmiştir. Proje alt yapısında GBM, Meningiom, Metastaz, Diffüz Astrositom, Anaplastik Astrositom, Normal beyin dokusu, Schwannoma, Medulloblastom, Oligoastrositom, Piloitik Astrositom, Ependimom, Lenfoma, Germinom, Haemangioblastom, Fibrosarkom, Abse, Kordom sınıflarına ait MRS sinyalleri bulunmaktadır. Bu çalışmada kullanılan Glioblastoma Multiforme (GBM), Meningiom (MEN), Metastaz (MET), Piloitik Astrositom (PAST), Diffüz Astrositom GII (DAST), Anaplastik Astrositom GIII (AAST), Normal beyin dokusu (NOR) ve Abse (ABC) için elde edilen ¹H MRS verileri hakkında bilgiler Çizelge 4.1'de görülmektedir.

Çizelge 4.1. Veri merkezlerinden alınan KYZ ¹H MRS için detaylı bilgiler.

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

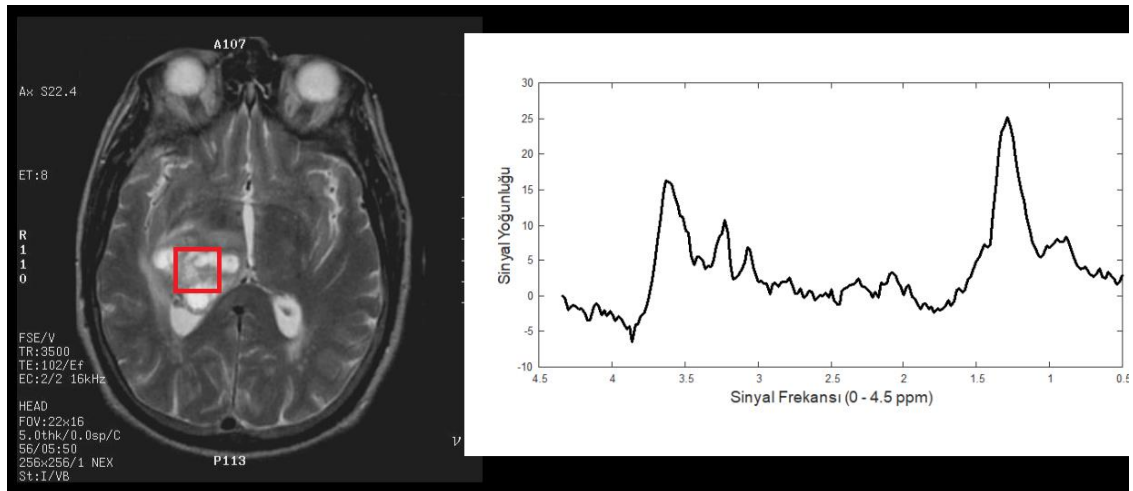
INTERPRET Beyin tümörleri olan hastaların tanı ve tedavisi için manyetik rezonans spektroskopisinin kullanımını kolaylaştırmak amacıyla 1 Ocak 2000 ve 31 Aralık 2002 yılları arasında Avrupa Birliği destekli olarak yürütülmüş bir projedir. Projenin başlıca amaçları arasında radyologların MRS kullanarak beyin tümörlerini sınıflandırılmasını sağlamak, MRS'nin klinisyenler tarafından alınmasını kolaylaştırmak, MRS'nin beyin biyopsisine uygulanabilir bir alternatif olmasını sağlamak hedefleri yer almaktadır. 36 aylık proje sonucunda beyin tümörleri için geliştirilmiş bir karar destek sistemi, Tamamen operasyonel bir veritabanı yönetim sistemi ve Tanımlayıcı Veri Tabanı geliştirilmiştir. (CORDIS EU, 2002). Proje sonucunda iki önemli sonuç elde edilmiştir birincisi benzer çalışmalarda kullanılabilecek bir veritabanı, ikincisi ise geliştirilen GUI ile radyologlara MRS verilerini kullanarak yol gösterecek bir Karar Destek Aracı. Bu çalışmada gerçekleştirilen sistem için INTERPRET veri tabanı içerisindeki 179 kişiden alınan MRS verileri kullanılarak bir veri tabanı oluşturulmuştur. 87 kişiden alınan Evre IV kötü huylu bir beyin tümörü olan Glioblastoma hastalardan alınan MRS verileri, Evre I iyi huylu bir beyin tümörü olan Meningiom teşhisi konulmuş 57 hastadan alınan MRS verileri, genellikle iyi huylu Evre I Anaplastik Astrositom beyin tümörü bulunan 10 kişiden alınan MRS verileri, Evre II hafif anormal görüntüye sahip beyin tümörü bulunan Diffüz Astrositom bulunan 22 kişiden alınan MRS verileri ve Evre III kötü huylu beyin tümörü Piloitik Astrositom bulunan 3 kişiden alınan MRS verileri BDT sisteminin test edilmesi aşamasında kullanılmıştır. Kullanılan verilerin dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

Veri Dağılımı

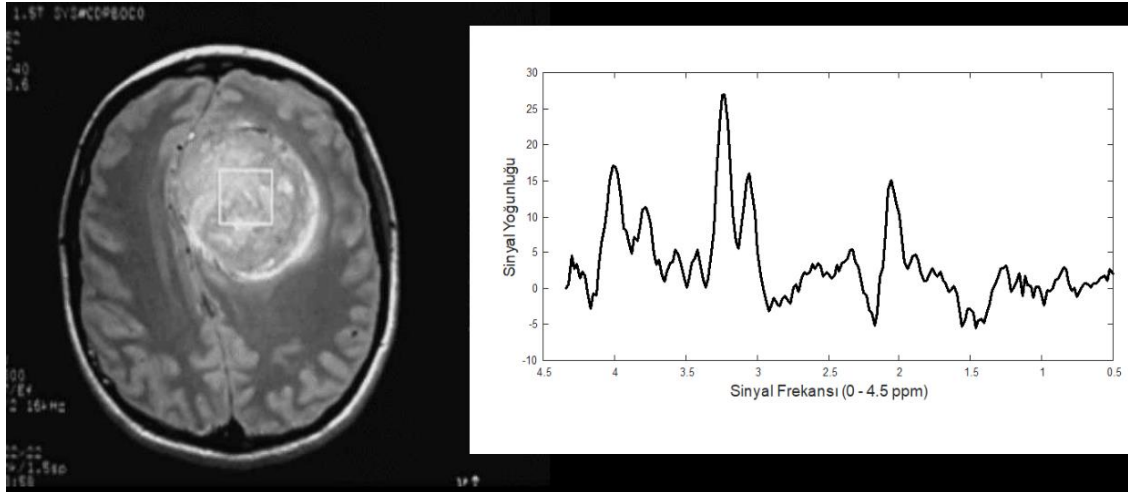


Şekil 4.1. Çalışmada kullanılan MRS verilerinin dağılımı.

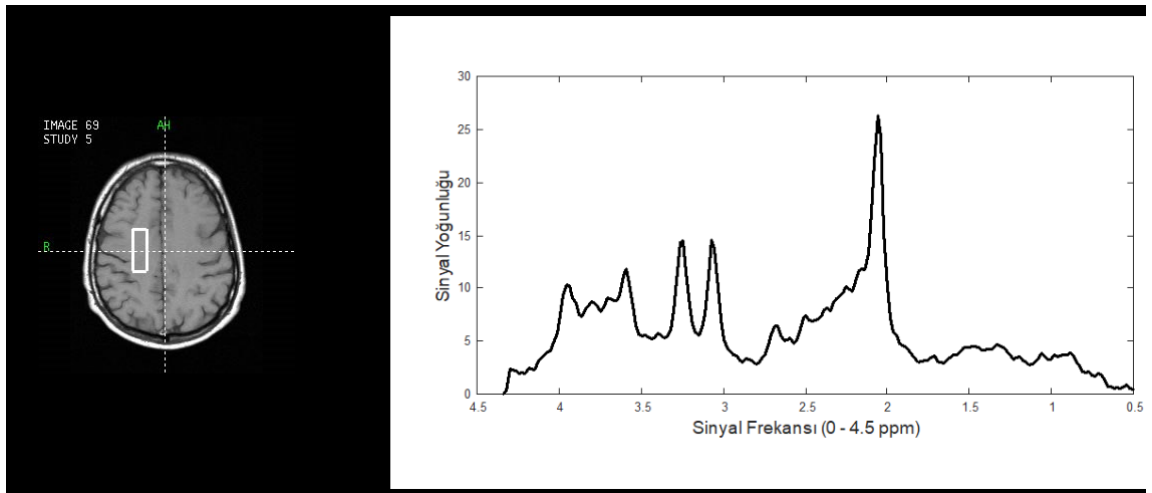
Çalışmada kullanılan her bir hastanın MRS verileri toplu olarak birleştirilmiş ve bir veri kümesi haline getirilmiştir. Veritabanında yer alan GBM bulunan bir hastaya ait MRG görüntüsü ve MRS verisi Şekil 4.2, Meningiom bulunan bir hastaya ait MRG görüntüsü ve MRS verisi Şekil 4.3 ve Normal bir kişiye ait MRG görüntüsü ve MRS verisi Şekil 4.4’te verilmiştir



Şekil 4.2. GBM bulunan bir hastaya ait aksiyel MRG görüntüsü ve MRS sinyal verisi.



Şekil 4.3. MEN bulunan bir hastaya ait aksiyel MRG görüntüsü ve MRS sinyal verisi.



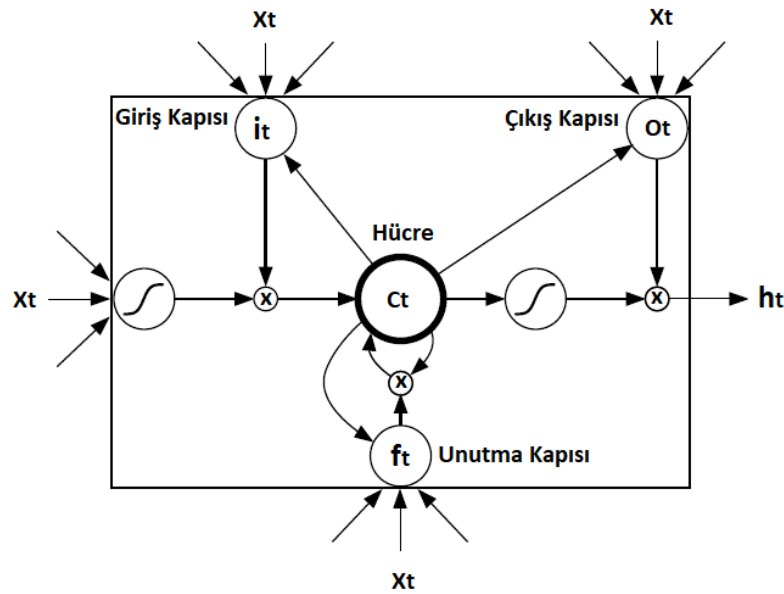
Şekil 4.4. NOR bir hastaya ait aksiyel MRG görüntüsü ve MRS sinyal verisi.

4.2. LSTM (Long Short Term Memory / Uzun Kısa Vadeli Hafıza Ağları)

Bu tez çalışmasında, beyin tümörlerinin sınıflandırılması çalışmasında oluşturulan MRS veri tabanındaki verileri eğitmek ve test etmek amacıyla veriler bir Tekrarlayan Sinir Ağları (Recurrent Neural Networks, RNN) türü olan LSTM ağları ve sinyal işleme yöntemi kullanılarak beyin tümörlerinin sınıflandırılması işlemi yapılmıştır. LSTM kullanılmasının temel nedeni elimizdeki verinin dizi şeklinde olması ve LSTM'lerin bu dizi şeklindeki verileri sınıflamadaki başarısıdır. Her ne kadar RNN'lerin dizi öncelikli görevlerde başarılı olduğu kanıtlanmış olsa da, esas olarak tekrarlayan ağın gradyan yayılımından kaynaklanan patlayan/kaybolan gradyan problemi nedeniyle uzun vadeli bağımlılığı öğrenmek zor olabilir. LSTM ağları, hafıza birimlerini bir araya getirerek, önceki hafızanın ne zaman unutulacağını ve hafızanın ne

zaman güncelleneceğini öğrenerek bu sorunun üstesinden gelebilmektedir. (Yan Tian vd. , 2018)

LSTM, Hochreiter ve Schmidhuber tarafından geliştirilmiştir ve son zamanlarda Alex Graves tarafından geliştirilmeye devam edilmiş ve popüler hale getirilmiştir (Yu, 2019). Son zamanlarda LSTM ile önemli başarılar elde edilmiş ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalardan bazıları Eksik verilerle LSTM tabanlı trafik akışı tahmini, Sıralı korelasyona dayalı rüzgar enerjisi tahmini, Finansal zaman serisi tahmin modeli olarak sıralanabilir (Tian vd., 2018; Yu, 2019; Cao vd. 2019). LSTM, RNN mimarisinden geliştirilmiştir ve bir işlemci içerir. Bu işlemci bilginin yararlı olup olmadığını belirler; çalışan kısım hücre olarak adlandırılır. Bir hücrede üç kapı vardır: giriş katmanı kapısı, unutma kapısı ve çıkış katmanı kapısı. Giriş katmanı kapısı ve unutma kapısı hücrenin durumu hakkında çalışır. Fakat giriş kapısının rolü, seçici olarak yeni bilgilerin kaydedilmesidir. Unutma kapısı ise unutulacak veriyi seçmeyi hedeflerken Hücre durumları hakkında bilgi verir. Çıkış katmanı kapısı çıktı bilgisini saklamak içindir (Yu, 2019). Şekil 4.5'te klasik LSTM hücresinin mimarisi gösterilmektedir (Graves, 2014).



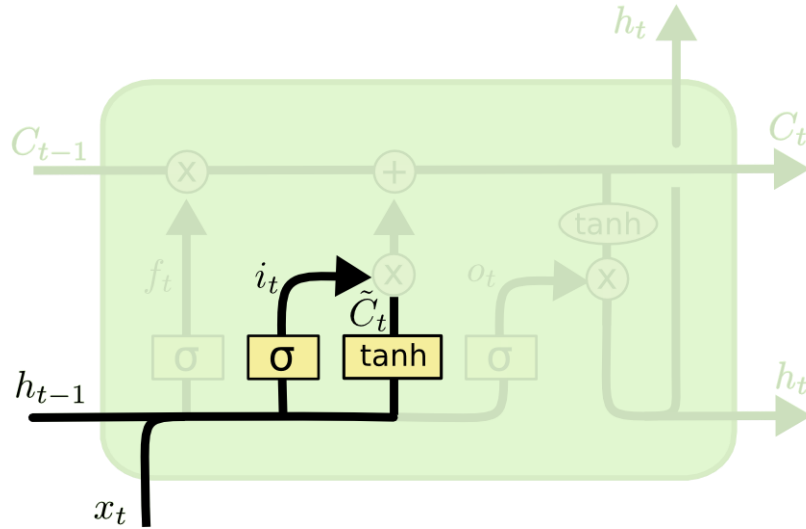
Şekil 4.5. Klasik LSTM hücre mimarisi (Graves, 2014).

Klasik bir LSTM hücresi, Şekil 4.5'te gösterildiği gibi giriş, unutma ve çıkış kapılarından ve bir hücre aktivasyon bileşeninden yapılır. Bu birimler, farklı

kaynaklardan gelen aktivasyon sinyallerini alır ve tasarlanan çoğaltıcılar tarafından hücrenin aktivasyonunu kontrol eder. LSTM geçitleri, ağırlık geri kalanında, çoklu zaman dilimleri için bellek hücrelerinin içeriğini değiştirmesini önleyebilir. LSTM ağları, sinyalleri korur ve hataları sıradan RNN'lerden çok daha uzun bir süre boyunca yayar. Bu özellikler, LSTM ağlarının karmaşık ve ayrık bağımlılıklarla verileri işlemesine ve bir dizi öğrenme alanında mükemmelleşmelerine izin verir (Salehinejad vd. , 2018; Graves, 2014; Tian vd. , 2018). LSTM'nin giriş kapısının denklemi Eşitlik 1'de verilmiştir;

$$i_t = \sigma(Wx_i x_t + Wh_i h_{t-1} + Wc_i c_{t-1} + b_i) \quad (4.1)$$

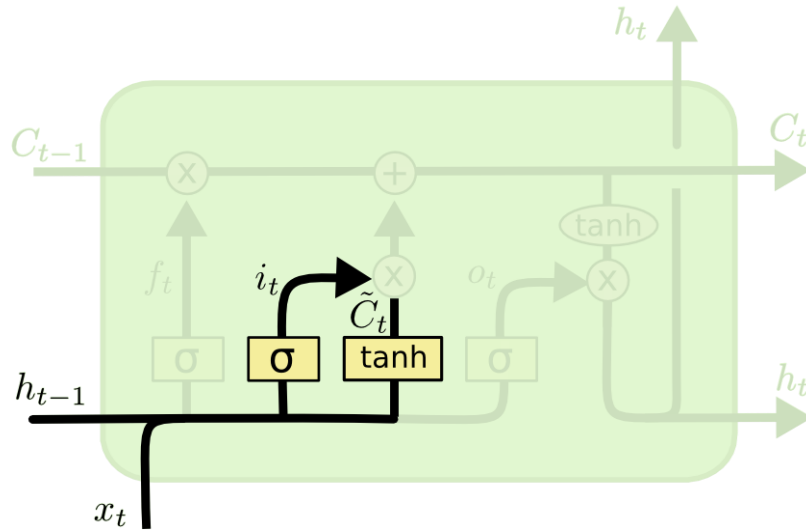
Eşitlik 4.1'de verilen Wx_i , giriş katmanından giriş kapısına kadar olan ağırlık matrisidir; Wh_i , gizli durumdan giriş kapısına kadar olan ağırlık matrisidir, Wc_i , hücre aktivasyonundan giriş kapısına kadar olan ağırlık matrisidir ve b_i , giriş kapısının bias değeridir. Eşitlikte verilen x_t değeri hücrenin veri girişi, x_{t-1} önceki hücrenin veri girişini temsil eder. Giriş kapısına ait işleyiş şeması Şekil 4.6'da verilmiştir (Olah , 2015).



Şekil 4.6. LSTM giriş kapısı (Olah , 2015).

Unutma kapısının denklemi Eşitlik 4.2'de verilmiştir (Salehinejad vd. , 2018; Graves, 2014; Tian vd. , 2018).

$$f_t = \sigma(Wx_f x_t + Wh_f h_{t-1} + Wc_f c_{t-1} + b_f) \quad (4.2)$$

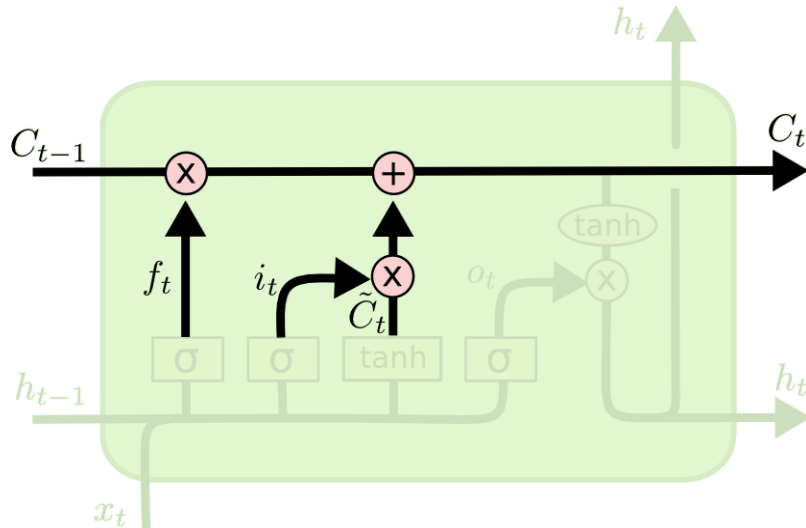


Şekil 4.8. LSTM hücre durumu (Olah , 2015).

Çıkış kapısının denklemini Eşitlik 4.4'te (Salehinejad vd. , 2018; Graves, 2013; Tian vd. , 2018).

$$o_t = \sigma(Wx_0x_t + Wh_0h_{t-1} + Wc_0c_t + b_0) \quad (4.4)$$

Eşitlik 4.4'te verilen Wx_0 , giriş katmanından çıkış geçidine ağırlık matrisidir; Wh_0 , gizli durumdan çıkış geçidine ağırlık matrisidir, Wc_0 , hücre aktivasyonundan çıkış geçidine ağırlık matrisidir ve b_0 , çıkış geçidinin bias değeridir. Çıkış kapısının işleyiş şeması Şekil 4.9'da verilmiştir (Olah , 2015).



Şekil 4.9. LSTM çıkış kapısı (Olah , 2015).

Eşitlik 4.5'te verilen denklem gizli durum olarak adlandırılır (Salehinejad vd. , 2018; Graves, 2013; Tian vd. , 2018).

$$h_t = o_t \tanh(c_t) \quad (4.5)$$

Son olarak; çıkışa ne yollayacağımıza karar vermemiz gerekir. Bu çıkış; bizim hücre durumuna bağlıdır. İlk olarak, hangi hücre durumunun hangi bölümlerine çıktı vereceğine karar veren sigmoid katmanı çalıştırırız. Daha sonra, hücrenin durumunu tanh katmanı ile değerler -1 ile 1 arasında olacak şekilde ve sigmoid kapının çıktısıyla çarpılır, böylece yalnızca karar verilen parçaların çıkması sağlanmış olur (Salehinejad vd. , 2018; Graves, 2014; Olah, 2015).

Bu standart LSTM yapısının yanı sıra S-LSTM, Yığın LSTM (Stacked), İki yönlü LSTM (Bidirectional), Çok yönlü (Multidimensional) LSTM, Noktasal LSTM (Grid) gibi farklı versiyonlarda LSTM modelleri bulunmaktadır. S-LSTM modeli, kaybolan gradyan sorunun üstesinden gelmek ve girdiden daha uzun vadeli bağımlılıkları öğrenmek için tasarlanmıştır. Bir S-LSTM ağı, S-LSTM bellek bloklarından oluşur ve hiyerarşik bir yapıya dayanarak çalışır. Tipik bir hafıza bloğu giriş ve çıkış kapılarından yapılır. Ağaç yapısında, zaman dilimleri boyunca çoklu hücrelerinin hafızası, tekrarlı bir şekilde bir hafıza hücresine yansıtılmaktadır. Bu yöntem, ağaç üzerindeki uzun mesafelerdeki dallardan, asıllara yani köklere kadar olan bilgileri dikkate alarak girdi üzerindeki uzun vadeli bağımlılıkları öğrenir. S-LSTM yöntemi, özyinelemeli ve LSTM modelleriyle karşılaştırıldığında rekabetçi sonuçlar elde edebilir (Zhu vd. 2015; Salehinejad vd. , 2018). Diğer LSTM modellerine yayılma potansiyeline sahiptir S-LSTM yönteminde kullanılan ağaç yapısı Şekil 4.10'da verilmiştir. (Zhu vd. 2015).

olarak kullanılmaktadır. BLSTM modeli, Çift Yönlü RNN bölümünde tartışılan aynı avantajları kullanarak, aynı zamanda kaybolan gradyan probleminin üstesinden gelir (Salehinejad vd. , 2018).

Klasik LSTM modeli, tek bir unutmaya kapısı tarafından kontrol edilen tek bir kendi kendine bağlantıya sahiptir. Aktivasyonu tek boyutlu bir LSTM olarak kabul edilir. Çok boyutlu LSTM (MDLSTM), her N boyutunda LSTM hafızasını genişletmek için önceki hücre durumundan ara bağlantıyı kullanır. MDLSTM, girişleri N boyutlu bir düzenlemede alır (örneğin, her bir sinyal için iki boyut). Gizli durum vektörleri (h_1, \dots, h_N) ve hafıza vektörleri (m_1, \dots, m_N), her boyut için önceki durumdan dizinin her girişine beslenir. (Kalchbrenner vd., 2016), (Salehinejad vd. , 2018). MDLSTM modeli, alandaki nokta boyutu ve LSTM derinliği arttıkça kararsız hale gelir.

Grid LSTM modeli, çıkış belleği vektörlerinin hesaplamasını değiştirerek bir çözüm sunar. Bu yöntem, çok boyutlu verilerin derinlemesine sıralı hesaplanmasını hedefler. Model, LSTM hücrelerini girdi verilerinin uzaysal-boyutsal boyutları boyunca ve katmanlar arasında birleştirir. MDLSTM modelinin aksine, blok N dönüşümlerini hesaplar ve N gizli durum vektörlerini ve N bellek vektörlerini çıkarır. (Kalchbrenner vd., 2016), (Salehinejad vd. , 2018). Çizelge 4.2'de LSTM mimarilerinin avantaj ve dezavantajlı yönleri verilmiştir (Salehinejad vd. , 2018).

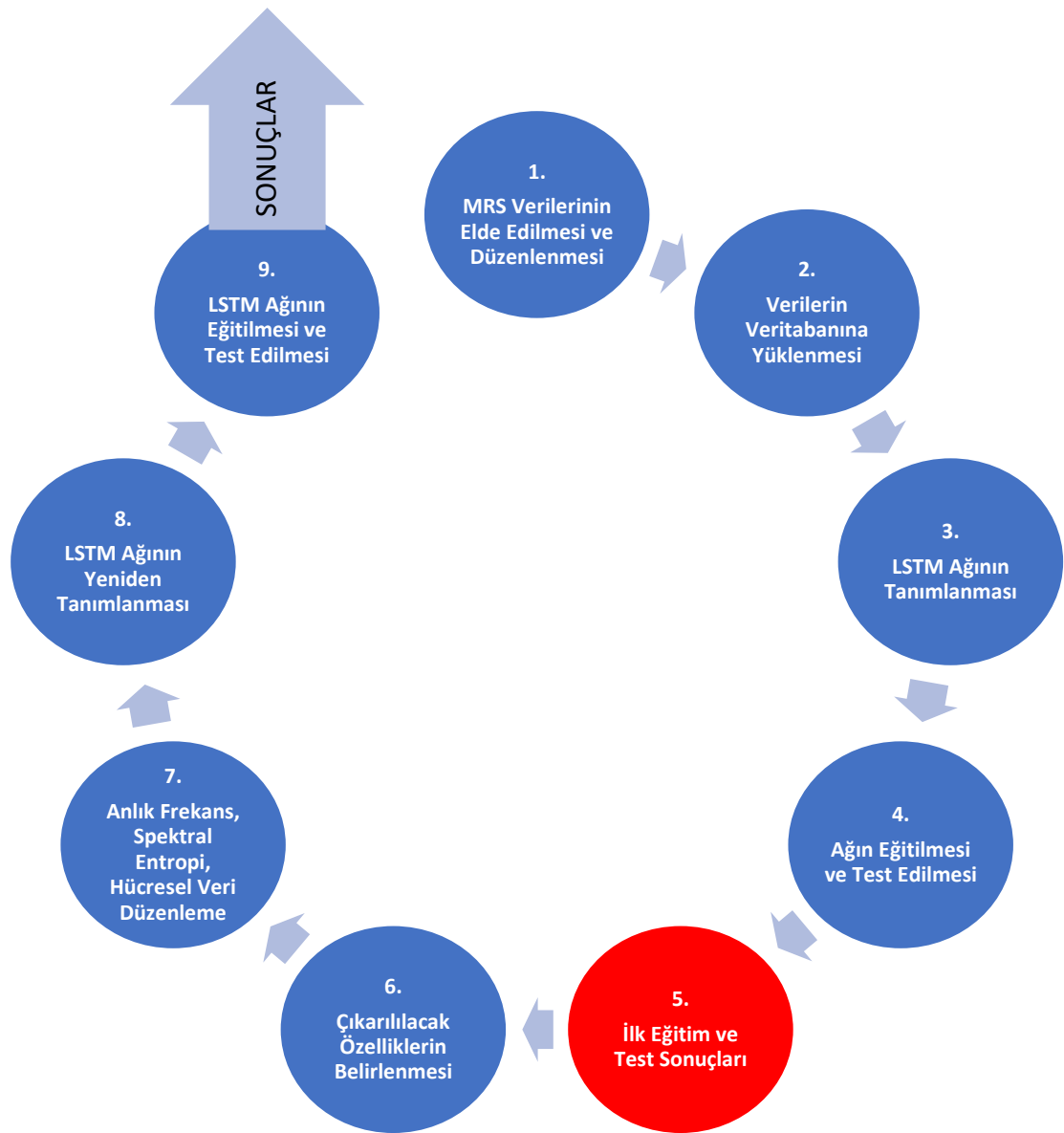
Yerel Evrensel (Local Global LSTM – LG LSTM) katmanları, uzun mesafeli ve kısa mesafeli bağımlılıkları sorunsuz bir şekilde bir araya getirerek görsel özellikleri geliştirmek için ara evrişimli katmanlara eklenmiştir. LG-LSTM'deki gizli hücreler, gelişmiş özellikler olarak işlev görür ve bellek hücreleri, her katmandaki tüm konumların önceki tüm etkileşimlerini tekrar tekrar hatırlayan içsel durumlar olarak işlev görür. Genellikle görüntü işlemede kullanılan LG LSTM, daha yüksek seviyeli görüntü işlemeye adapte olur. Her bir pozisyonun özellikleri yerel kısa mesafe ve küresel uzun mesafe bilgilerine bağlıdır. Komşu sinyallerde yayılan yerel bilgiler, kısa mesafeli bağlamsal etkileşimlerin korunmasına yardımcı olabilir, tüm özellik haritalarından elde edilen genel bilgiler, özellik tahminini artırmak için uzun mesafeli bağlamsal öğrenmeyi sağlayabilir (Liang vd., 2016).

Çizelge 4.2. LSTM mimarilerinin avantaj ve dezavantajları.

Method	Avantajları	Dezavantajları
LSTM	<ul style="list-style-type: none"> • Uzun vadeli bağımlılıkları basit bir RNN'den daha iyi modeller • kaybolan gradyanlara basit bir RNN'den daha dayanıklı 	<ul style="list-style-type: none"> • Çoklu bellek hücreleri nedeniyle basit bir RNN'den daha yüksek bellek gereksinimi ve hesaplama karmaşıklığı
S-LSTM	<ul style="list-style-type: none"> • Karmaşık girişleri LSTM'den daha iyi modeller 	<ul style="list-style-type: none"> • LSTM ile karşılaştırıldığında daha yüksek hesaplama karmaşıklığı
Stacked LSTM	<ul style="list-style-type: none"> • Daha derin mimariden dolayı uzun vadeli ardışık bağımlılığı modeller 	<ul style="list-style-type: none"> • Bir LSTM hücresi yığını nedeniyle LSTM'den daha yüksek bellek gereksinimi ve hesaplama karmaşıklığı
Bidirectional LSTM	<ul style="list-style-type: none"> • Giriş dizisinin hem gelecekteki hem de geçmiş bağlamını LSTM ve S-LSTM'den daha iyi yakalar 	<ul style="list-style-type: none"> • İleri ve geri öğrenme nedeniyle LSTM ile karşılaştırıldığında hesaplama karmaşıklığını artırır
Multidimensional LSTM	<ul style="list-style-type: none"> • Çok boyutlu dizileri modeller 	<ul style="list-style-type: none"> • Çoklu gizli durum vektörleri nedeniyle LSTM'den daha yüksek bellek gereksinimi ve hesaplama karmaşıklığı şebekenin • Şebeke büyüklüğü ve derinliği arttıkça kararsızlığı artar
Grid LSTM	<ul style="list-style-type: none"> • Artan grid büyüklüğüne sahip çok boyutlu dizileri modeller 	<ul style="list-style-type: none"> • Çoklu tekrarlayan bağlantılar nedeniyle LSTM'den daha yüksek bellek gereksinimi ve hesaplama karmaşıklığı
Local-Global LSTM	<ul style="list-style-type: none"> • Yerel ve küresel bağlamsal bilgilerin öğrenilme sırasını artırır 	<ul style="list-style-type: none"> • Yerel ve global için daha fazla parametre sayısı nedeniyle LSTM ile karşılaştırıldığında hesaplama karmaşıklığını artırır.

4.3. Önerilen Metodoloji

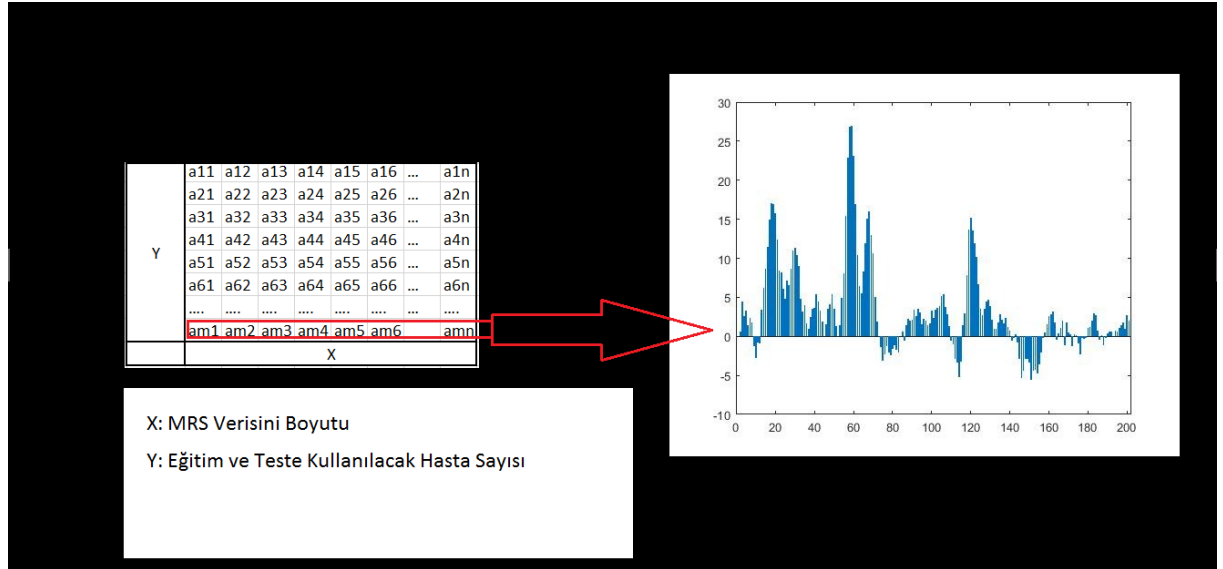
Önerilen sistemde beyin MRS verilerinin LSTM ağları kullanılarak eğitilmesi, test edilmesi ve farklı türdeki beyin tümörlerinin evrelerinin doğru bir şekilde sınıflandırılması sağlanmıştır. Sistemin akış şeması Şekil 4.12’de verilmiştir. Geliştirilen uygulamada kullanılacak verilerin bulunduğu veri tabanını iki adet matristen oluşmaktadır. Bunlar MRS Veri Seti Matrisi ve Etiket Matrisidir.



Şekil 4.12. Sistemin çalışma prensibi.

MRS veri seti matrisinde eğitimde kullanılacak her bir hastanın MRS veri değerleri bir matris satırı olarak tanımlanmıştır. Eğitimde kullanılacak her bir hasta veri

matrisinin bir satırını oluşturmaktadır. Veri matrisinin yapısı Şekil 4.13’da gösterilmiştir.



Şekil 4.13. MRS veri seti matrisi.

Veri seti matrisi tanımlandıktan sonra her bir satırdaki veri hangi tümör tipini tanımladığını belirlemek için $m \times 1$ boyutunda Etiket matrisi tanımlanır.

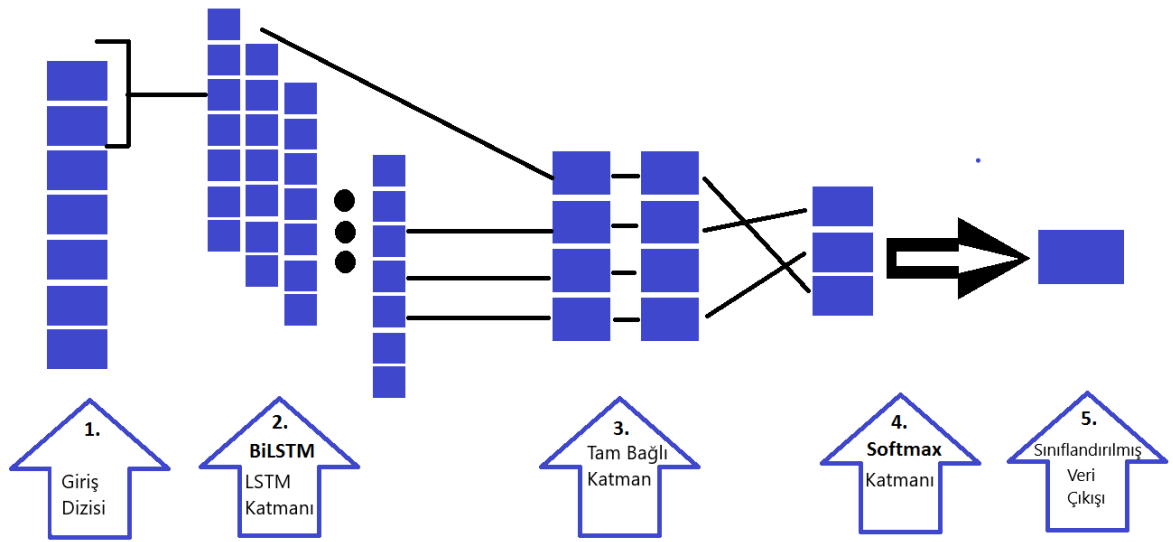
Veriler tasarlanan uygulama üzerinde eğitim ve test aşamasına geçmeden önce bu şekilde düzenlendikten sonra LSTM ile sınıflandırma yapılır. Matlab üzerinde geliştirilen uygulamada LSTM uygulama adımında aşağıdaki işlemler gerçekleştirilmiştir:

- Eğitim Verilerini Hazırlanması
- Ham Sinyal Verilerinin Kullanılarak Sınıflandırıcının Eğitilmesi
- LSTM Ağ Mimarisinin tanımlanması
- LSTM Ağının Eğitilmesi
- Özellik Çıkarımı ve LSTM Ağ Mimarisinin yeniden düzenlenmesi
- Zaman Frekansı Özellikleriyle LSTM Ağının Eğitilmesi
- Eğitilen LSTM Ağının Test Edilmesi

Uygulamada kullanılan LSTM ağının akış şeması Şekil 4.14’de verilmiştir.

Geliştirilen sistemde yapılan ilk eğitim ve testlerden sonra başarımlarının %50-60 arasında kalması ve sistemin kullanılabilir olmadığına değerlendirilmesi üzerine özellik çıkarımı işleminin yapılması gerektiğine karar

verilmiştir. Sistemde kullanılan ve her birisi 1x200 uzunluğunda olan sinyallerin karmaşıklığının fazla olduğu ve ağır öğrenmesini olumsuz etkilemektedir. MRS sinyallerinin karmaşıklığını ve gürültüsünü azaltmak için spektrogramlarının çıkarılması, anlık frekans, spektral entropi ve hüresel veri düzenleme yapılmıştır.

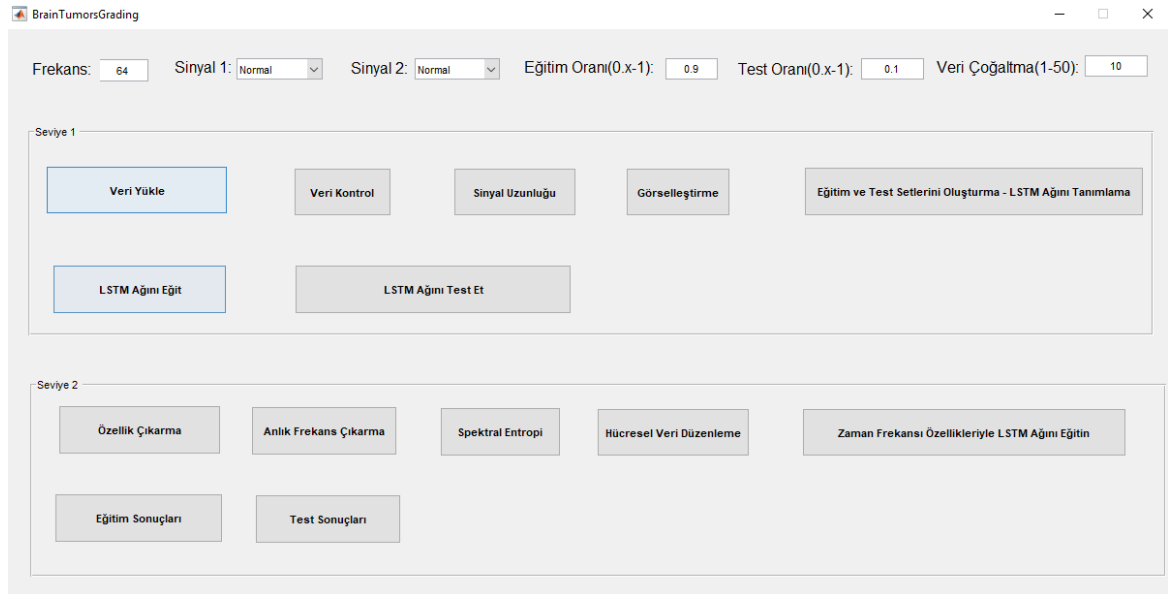


Şekil 4.14. Uygulamada kullanılan LSTM ağ mimarisini.

Şekil 4.10'daki modelde sistemde LSTM ağının akış şeması verilmiştir. Ağın giriş verileri, MRS sinyallerinin özellik dizileridir. LSTM ağları, dizi verilerinin zaman adımları arasındaki uzun vadeli bağımlılıkları öğrenebilir. Bu çalışmada, iki yönlü LSTM katmanı olan Bi-LSTM(çift yönlü LSTM) kullanılmıştır. Böylece hem ileri hem de geri yöndeki verilere bakarak özellik çıkarımı yapılması gerçekleştirilmiştir. Giriş sinyallerinin her biri bir boyuta sahip olduğundan, giriş büyüklüğü bir boyutlu diziler olarak belirtilmiştir. İlk yapılan eğitimlerden sonra sonuçların daha başarılı olabilmesi için giriş dizileri iki boyutlu olarak tekrar düzenlenmiştir. Çıktı büyüklüğü 100 olan iki yönlü bir LSTM katmanı belirlenmiş ve dizinin son ögesinin çıktısı elde edilmiştir. Daha sonra Bi- LSTM katmanına giriş zaman serisi çıktı büyüklüğü olan 100 özelliğe eşleştirilmiştir ve daha sonra tamamen bağlı katman (Fully Connected Layer) için çıktı hazırlanmıştır. Son olarak, iki boyutlu tamamen bağlı katman (Fully Connected Layer) için iki sınıf belirtilmiştir ve bunu softmax katmanı ve sınıflandırma katmanı takip etmiştir.

5. GELİŞTİRİLEN BİLGİSAYAR DESTEKLİ UYGULAMA

Beyin tümörlerine ait MR Spektroskopi verilerini LSTM sinir ağları ile bilgisayar destekli otomatik olarak evrenmesi amacıyla çalışma kapsamında MATLAB ortamında kullanıcı arayüzü (GUI)'ye sahip bir uygulama geliştirilmiştir. Uygulamanın arayüzü Şekil 5.1'de verilmiştir.



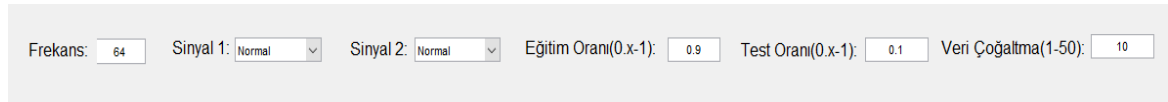
Şekil 5.1. Geliştirilen uygulama ara yüzü.

Geliştirilen uygulama daha önceden hazırlanan veri setindeki veritabanlarını dinamik olarak kullanabilmektedir Uygulama üzerinde iki adet LSTM eğitim ve test süreci bulunmaktadır. İlk test sonucunda sinyaller özellik çıkarımına tabi tutulmadan işlem yapılırken ikinci eğitim ve test sürecinden önce özellik çıkarımı ve seçimi işlemi yapılmaktadır.

5.1. Sinyal Seçimi ve Başlangıç Parametreleri

Uygulama ilk çalıştırıldığında verilerin yüklenmesi aşamasından önce seçilecek veritabanına uygun olacak şekilde ve sinyallerin seçimi, frekans ayarı, veritabanındaki verilerin ne kadarının eğitim, ne kadarının test işlemine tutulacağını belirlediğimiz başlangıç parametrelerinin seçimi yapılır. Şekil 5.2'de uygulamada yapılan bu seçim gösterilmiştir. Yukarıda bahsedilen parametreler başlangıçta varsayılan olarak frekans değeri 64, Sinyal 1 değeri Normal, Sinyal 2 değeri Normal, Eğitim Oranı 0.9 ve test

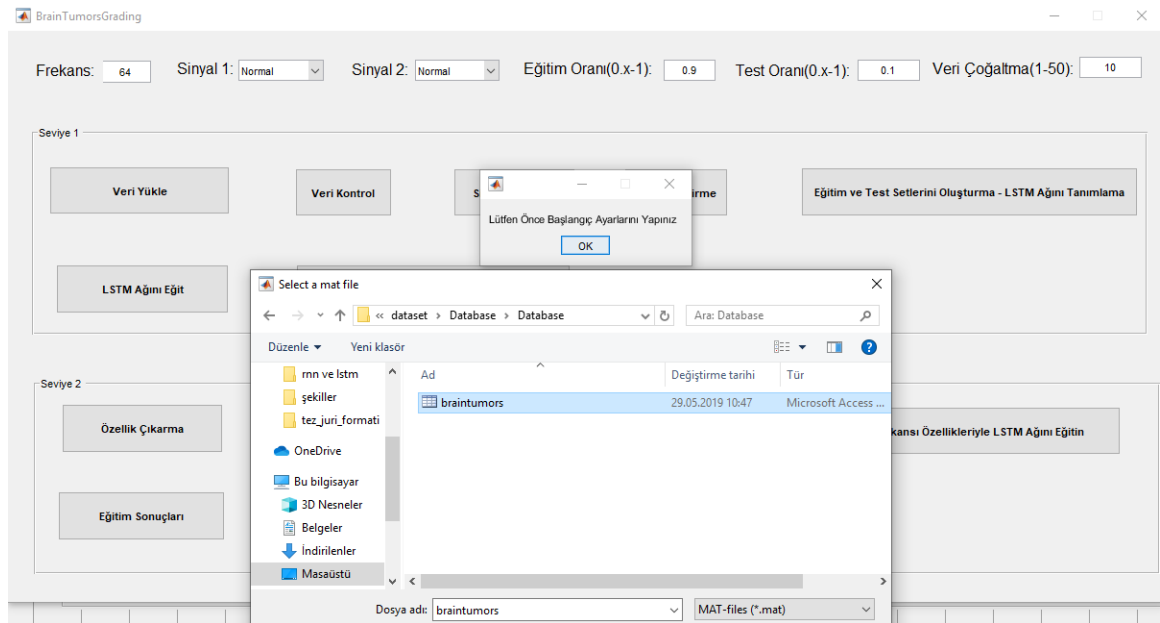
oranı 0.1, veri çoğaltma miktarı ise 3 kat olacak şekilde seçilmiş olarak gelir. Bu ayarlar değiştirilmek isteniyorsa veri yükleme işleminden önce güncellenmesi gerekmektedir.



Şekil 5.2. Sinyal seçimi ve başlangıç parametrelerinin düzenlenmesi.

5.2. Veritabanından Veri Yükleme

Başlangıç parametreleri belirlendikten sonra hangi veritabanına ait verilerin yükleneceği seçilir. Veriler yüklendiği anda sistemde iki adet dizi oluşur Sinyal ve Etiket dizileri. Sinyal dizisinde $m \times n$ boyutunda m (hasta sayısı), n (MRS veri seti uzunluğu) olacak şekilde hastalara ait MRS verileri bulunur. Etiket dizisinde ise $m \times 1$ hastaların hangi beyin tümörüne sahip olduğuna dair etiket bulunur. Veritabanı seçim işlemi Şekil 5.3 te gösterilmiştir.

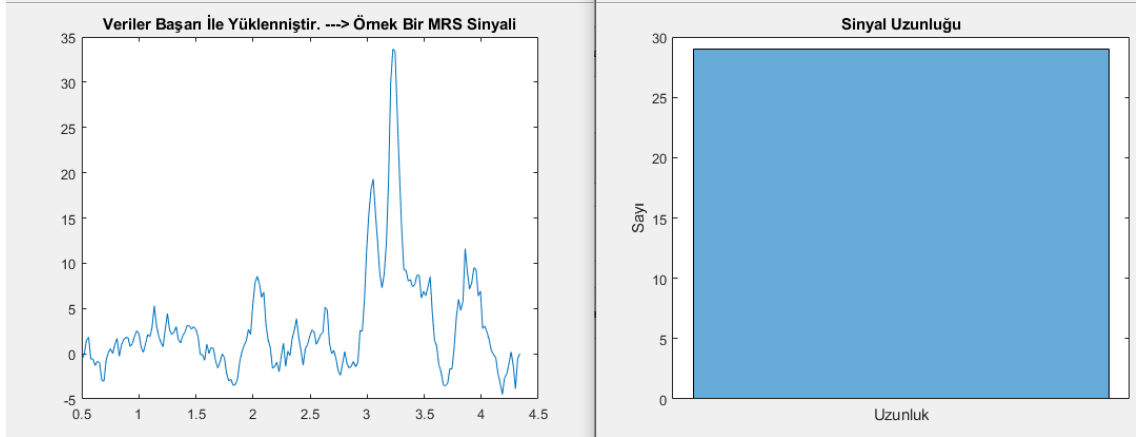


Şekil 5.3. Veritabanı seçim işlemi.

5.3. Veri Kontrolü ve Sinyal Uzunluğu

Seçilen ve uygulamaya yüklenen verilerin kontrolü için kullanıcı arayüzünde bulunan veri kontrol butonuna tıklandıktan sonra sistem yüklenen verilerdeki rastgele hastalardan birisine ait MRS verisinin grafiğini olarak çizer ve veri yükleme işlemi

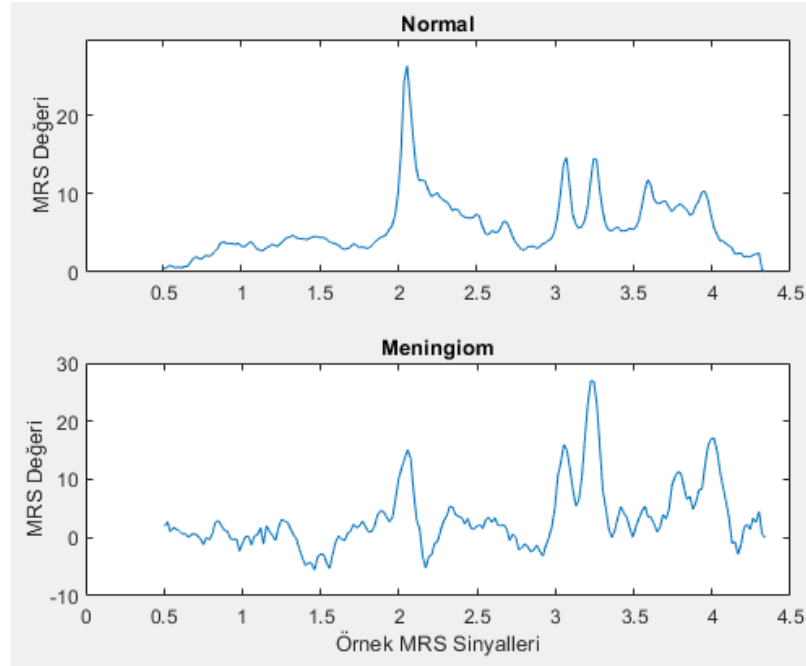
kontrol edilir. Daha sonra sistemde yer alan dizilerin uzunluğunu görmek için Sinyal Uzunluğu butonuna tıklanır. Sistem yer alan Sinyal ve Etiket dizilerinde yer alan hasta dizilerin satır uzunluğunu gösteren grafik elde edilir. Şekil 5.4'te veri kontrol işlemi ve sinyal uzunluğu işlemine ait grafikler verilmiştir.



Şekil 5.4. Veri kontrol işlemi ve sinyal uzunluğu.

5.4. Sinyallerin Görselleştirilmesi

Bu işlemde yüklenen veritabanında bulunan 2 adet MRS sinyalin görselleştirilmesi gerçekleştirilmektedir. Bu işlem sırasında her iki MRS sinyal sınıfından da rastgele seçilen birer tane sinyal ekrana çizdirilir. Bu işlemde amaç her iki sinyal hakkında da görsel bir fikir sahibi olmaktır. Şekil 5.5'te sinyal görselleştirme işlemi gösterilmiştir.



Şekil 5.5. Sinyal görselleştirme.

5.5. Eğitim - Test Setlerini Oluşturma ve LSTM Ağını Tanımlama

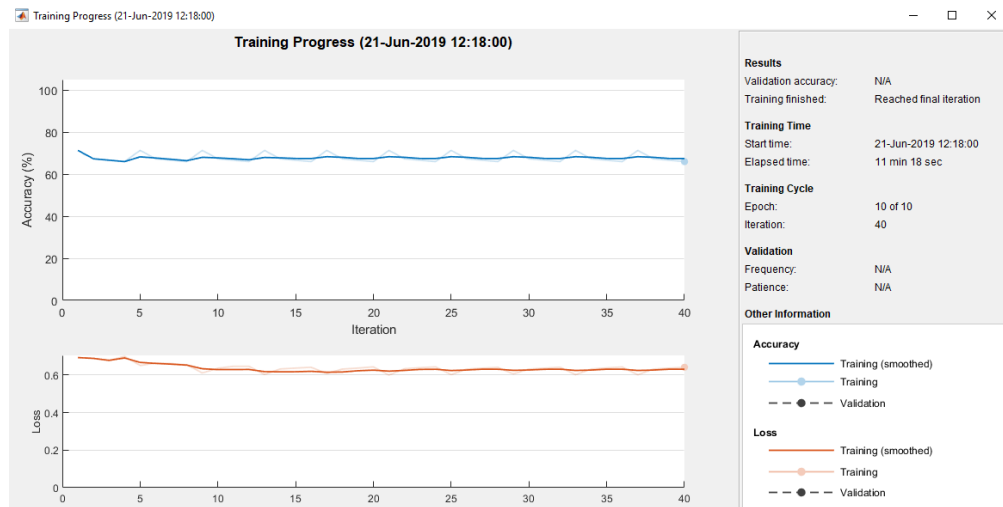
Daha önce sisteme yüklenen ham veriler bu basamakta eğitilmek ve test edilmek için küçük dizilere ayrılır. Ardından işlev, aynı dizideki sinyalleri yayar veya keser, böylece hepsi aynı uzunlukta olur. Çok fazla yayma ya da kesme, ağın performansını olumsuz yönde etkileyebilir, çünkü ağ, eklenen veya kaldırılan bilgilere dayanarak bir sinyali yanlış yorumlayabilir. Sınıflandırıcıyı tasarlamak için, önceki bölümde üretilen ham sinyaller kullanılır. Sınıflandırıcıyı eğitmek için sinyaller bir eğitim setine ve sınıflandırıcının yeni verilerde doğruluğunu test etmek için bir test setine bölme işlemlerinden geçirilir. Sinyallerden birisinin diğerine göre sayısının çok yüksek olması durumunda ağın eğitim sürecinde hatalara neden olabileceği için az olan veri tekrarlanarak çoğaltılır. Yaygın olarak örnekleme olarak adlandırılan bu çoğaltma, derin öğrenmede kullanılan bir veri büyütme biçimidir. (Wu vd. , 2017) Bu aşamada sinyaller ikiye ayrılır. Daha sonra iki beyin tümörüne ait MRS sinyalleri arasındaki dağılım hem eğitim setinde hem de test setinde eşit olarak dengelenir.

LSTM ağları, dizi verilerinin zaman adımları arasındaki uzun vadeli bağımlılıkları öğrenebilir. Bu çalışmada, LSTM katmanı hem ileri hem de geri yöndeki sıraya bakıyor. Giriş sinyallerinin her biri bir boyuta sahip olduğundan, giriş boyutu 1 büyüklüğündeki diziler olarak belirtildi. Çıktı büyüklüğü 100 olan iki yönlü bir LSTM

katmanı belirlendi ve dizinin son ögesinin çıktısı alındı. Bu komut, çift yönlü LSTM katmanına giriş zaman serisini 100 özelliğe eşleştirmesini söyler ve daha sonra tamamen bağlı katman için çıktıyı hazırlar. Son olarak, tamamen bağlı softmax katmanı ve bir sınıflandırma katmanı eklenir. Tüm bu işlemler arayüzdeki Eğitim ve Test Setlerini Oluşturma ve LSTM Ağını Tanımlama butonu ile yapılır.

5.6. LSTM Ağının Eğitilmesi

Bu aşamada LSTM ağında eğitim için ayrılan veriler üzerinde eğitim işlemi gerçekleştirilir. Eğitim ilerleme grafiğinin üst alt grafiği, her bir dizi için için sınıflandırma doğruluğu olan eğitim doğruluğunu gösterir. Eğitim başarıyla ilerlerken, bu değer genellikle % 100'e yükselmesi beklenir. Alttaki alt grafik, her bir dizide toplu işlemdeki çapraz entropi kaybı olan eğitim kaybını gösterir. Eğitim başarıyla ilerlerken, bu değer genellikle sıfıra doğru düşmesi beklenir. Ancak genelde eğitim süresince, grafiklerin belirli bir yukarı veya aşağı yönde eğilim olmadan değerler arasında salınım yaptığı gözlenmektedir. Bu salınım, eğitim hassasiyetinin düzelmediği ve eğitim kaybının azalmadığı anlamına gelir. Bu durum eğitimin başlangıcından itibaren ortaya çıkmakta veya yatay bir seyir izlemektedir, eğitim doğruluğunda bir miktar ön iyileştirme sonrasında iyileşme olabilir. Çoğu durumda, eğitim seçeneklerini değiştirmek ağın yakınsamaya ulaşmasına yardımcı olabilir. Bu işlemin sonunda eğitimin başarısının genel olarak %50-60 arasında değişiklik gösterdiği görülmüştür. Şekil 5.6'de LSTM ağının eğitim grafiği verilmiştir.

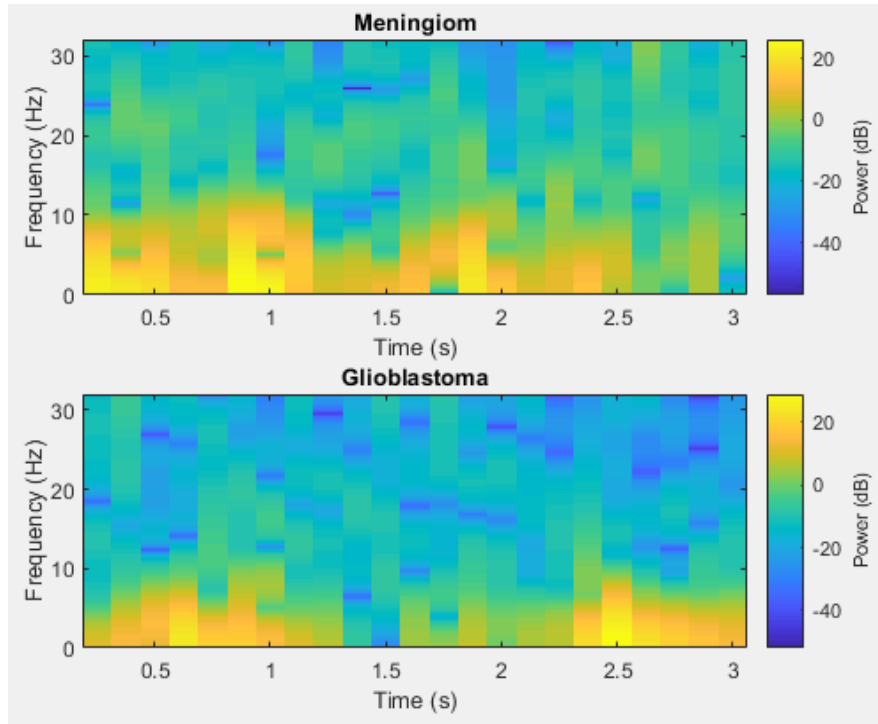


Şekil 5.6. LSTM ağı eğitim grafiği.

Bu aşamada yapılan eğitim ve test başarısı %50-60 arasında değişiklik gösterdiği için eğitim başarısını ve test başarısını da arttırabilmek için veriler üzerinde özellik çıkarımı ve verilerin standartlaştırılması işlemleri gerçekleştirilmiştir.

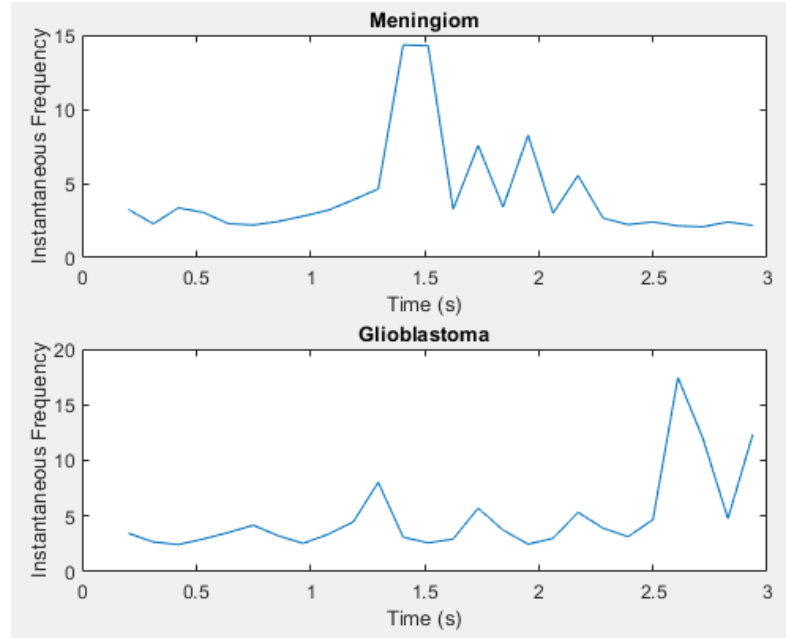
5.7. Özellik Çıkarımı

Sınıflandırıcının eğitim ve test doğruluğunu arttırmaya yardımcı olabilmek amacıyla verilerden özellik çıkarma yöntemi ile sistemin performansı arttırılmıştır. Hangi özelliklerin çıkarılacağına karar vermek için her sinyal tipinin spektrogramları çıkarılır. Bu işlemin sonucu Şekil 5.7’de verilmiştir. Daha sonraki adımda ise bu spektrogram verilerine göre zaman düzleminde anlık frekans çıkarımı ve spektral entropi özellik çıkarımı yapılmıştır.



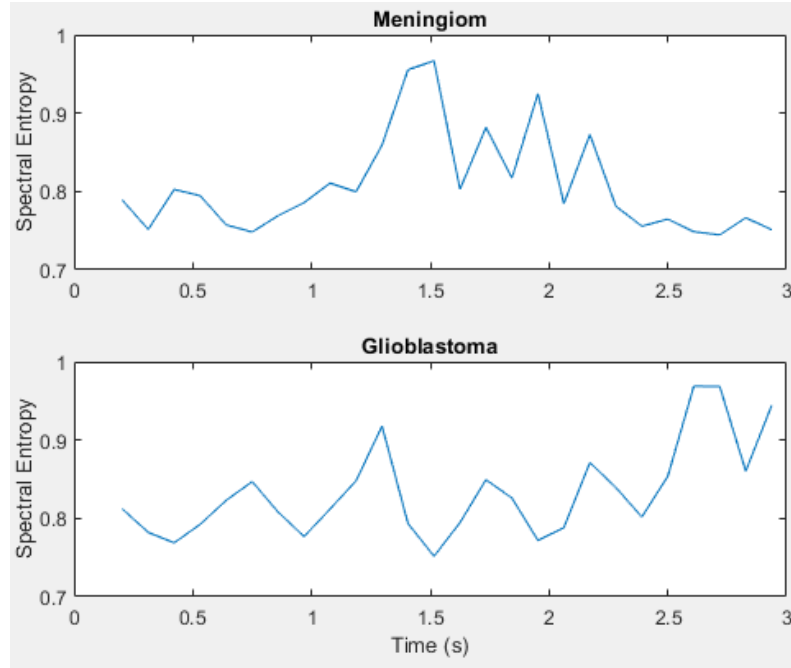
Şekil 5.7 Özellik çıkarımı ve sinyal spektrogramlar.

Zaman düzleminde her iki sinyal türü içinde anlık frekans çıkarımı yapılır. Anlık frekans çıkarımı işleminin sonucu Şekil 5.8’de gösterilmiştir.



Şekil 5.8. Anlık frekans çıkarımı.

Spektral entropi, bir sinyalin spektrumunun ne kadar düz olduğunu ölçer. Çok dalgalanma yaşayan çok spektrumlu bir sinyal, düşük spektral entropiye sahiptir. Beyaz gürültü gibi düz spektrumlu bir sinyal, yüksek spektral entropiye sahiptir. Anlık frekans kestiriminde olduğu gibi, spektral entropiyi hesaplamak için de zaman penceresi kullanır. Fonksiyonun zaman çıkışları, zaman pencerelerinin ortasına karşılık gelir. Uygulamadaki verilere spektral entropi işlemi uygulanır. İşleminin sonucu gösterilmiştir. Anlık Frekans ve Spektral entropi işlemi çok uzun ver karmaşık verilere sahip MRS verilerini zaman düzleminde özellik çıkarımı yöntemiyle sadeleştirilmiştir. Bu sayede LSTM ağının eğitim ve test süresi kısalmış, performansı artmıştır. MRS sinyallerinden spektral entropinin gösterimi Şekil 5.9’da gösterilmiştir.



Şekil 5.9. Spektral Entropi gösterimi.

Anlık frekans ve spektral entropi, neredeyse bir düzen veya büyüklük tarafından farklı olan araçlara sahiptir. Ayrıca, anlık frekans ortalaması, LSTM'nin etkili bir şekilde öğrenmesi için çok yüksek olabilir. Bir ağ, büyük ortalama ve geniş bir değer aralığına sahip verilere sahip olduğunda, büyük girdiler ağın öğrenmesini ve yaklaşmasını yavaşlatabilir. Eğitim ve test setlerini standartlaştırmak için eğitim seti ortalaması ve standart sapması hesaplanmıştır. Standardizasyon veya standart sapma, eğitim sırasında ağ performansını arttırmak için kullanılmıştır.

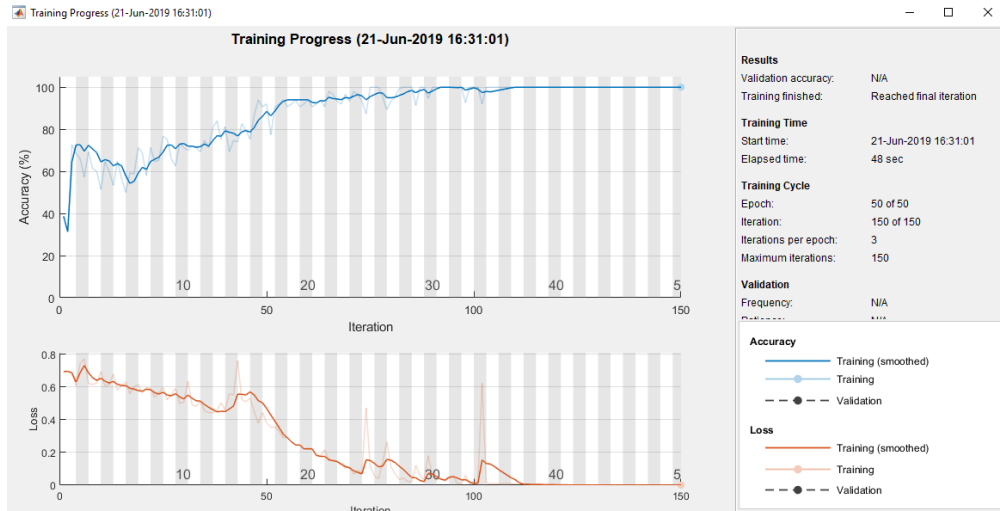
5.8. LSTM Ağının Yeniden Tanımlanması

LSTM ağında özellik çıkarımı ve verilerin standartlaştırılması aşamasından sonra sinyallerin her biri iki boyuta sahip olduğu için, giriş dizisi boyutu da 2 olarak belirlenmiş ve ağ mimarisini değiştirilmiştir. Yeniden tanımlanan LSTM ağ mimarisi Şekil 4.14'de verilmiştir.

5.9. LSTM Ağının Eğitilmesi

İlk eğitim ve sonuçlardan sonra sinyal verileri spektrogram çıkarımı, anlık frekans çıkarımı, spektral entropi alma, hücre düzenleme ve veri standartlaştırma gibi özellik çıkarımı yöntemleri ile tekrar düzenlendi. Bu işlemlerin ardından uygulama üzerinde MRS verileri LSTM ağı ile tekrar eğitime alındı. Bu işlemin sonucu Şekil

5.10'da verilmiştir. İşlem sonucunda MRS sinyallerine ait eğitimin başarıım grafiğın salınımlar göstererek %100 seviyesine ulaşırken, kayıp grafiği ise %0 değerine kadar azalmıştır.



Şekil 5.10. LSTM ağının eğitilmesi.

5.10. LSTM Ağının Eğitim ve Test Sonuçları

MRS sinyallerinin eğitimi tamamlandıktan sonra bu adıma ait eğitim doğruluğu sonuçları ekranı Şekil 5.11'de ve test doğruluğu sonuçları ekranı Şekil 5.12'de olduğu gibi kullanıcı arayüzü üzerinde izlenebilmekte ve sistemin eğitim ve test performansı ölçülebilmektedir.

Eğitim Doğruluğu Tablosu

N	240 46.2%	0 0.0%	100% 0.0%
	0 0.0%	280 53.8%	100% 0.0%
P	100% 0.0%	100% 0.0%	100% 0.0%
	↔	↔	

Şekil 5.11.MRS verileri üzerinde LSTM ağının eğitim sonuçları.

Test Doğruluğu Tablosu

N	20 33.3%	0 0.0%	100% 0.0%
	0 0.0%	40 66.7%	100% 0.0%
P	100% 0.0%	100% 0.0%	100% 0.0%
	↔	↔	

Şekil 5.12. MRS verileri üzerinde LSTM ağının test sonuçları.

Şekil 5.11 ve Şekil 5.12’de verilen sonuçlar sistemin eğitim ve test performansını göstermektedir. P ve N ile gösterilen değişkenler eğitim ve test işleminde kullanılan iki sınıfı gösterir.

6. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Tez kapsamında gerçekleştirilen deneysel çalışmalar için GBM (87 adet MRS sinyal örüntüsü) ve MEN (57 adet MRS sinyal örüntüsü), PAST (3 adet MRS sinyal örüntüsü), DAST (22 adet MRS sinyal örüntüsü) ve AAST (10 adet MRS sinyal örüntüsü) tipi beyin tümörlerine ait MRS verileri kullanılarak, beyin tümörlerinin gerçekleştirilen uygulama ile evrelemesi sağlanmıştır.

Çalışmada beyin tümörlerinin evrelemesi için kullanılan beyin tümörlerinden PAST, I. evre olup genellikle iyi huylu beyin tümörleridir. DAST ise II. evre olup hafif derecede anormal görünüme sahiptir. Ancak çoğunlukla iyi huylu olarak kabul edilirler. AAST III. evre kötü huylu bir tümördür. Çalışmada kullanılan GBM tümör hücrelerinin büyük bir kısmının sürekli çoğaldığı ve bölündüğü kötü huylu IV. evre beyin tümörleridir. GBM'ler genellikle beynin beyin yarım kürelerinde bulunur, ancak beynin farklı yerlerinde de bulunabilirler. GBM, tüm birincil beyin tümörlerinin yaklaşık % 15' ini temsil eder. GBM erkeklerde kadınlardan biraz daha yaygındır ve yaş ilerledikçe görülme olasılıkları artar (ABTA 2018). MEN genellikle beyin ve omurilik kılıflarından kaynaklanan iyi huylu tümörlerdir. Çoğunlukla yavaş büyüyen ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenen sınıflandırmaya göre I. sınıf tümörler olarak görülmelerine karşın, nadiren kötü huylu olarak II. evre ve III. evre olarakta görülürler (Figen Söylemezoğlu, 2011).

Öncelikle her bir hastaya ait veri için 1x200 boyutunda bir dizi satırı tanımlanmıştır. MRS sinyaline ait X ekseninde beyin dokusu için uygulanan MRS işlemine ait veriler bulunmaktadır. Daha sonra tüm hastalara ait veriler tek bir matriste alt alta toplanmıştır. Bu işlem sonucunda, evre 1 beyin tümörü ve evre 4 beyin tümörü sınıflandırması için MEN-GBM testinde veriseti matrisi 144x200, evre 1+evre 2 beyin tümörü ile evre 4 beyin tümörü sınıflandırması için PAST+DAST-GBM testinde veriseti matrisi 112x200 ve evre 3 beyin tümörü ve evre 4 beyin tümörü sınıflandırması için AAST-GBM testinde veriseti matrisi 97x200 şeklinde oluşturulmuştur. Ancak LSTM ağlarının eğitimi için fazla veriye ihtiyaç olduğu için, MRS verisetinde sınırlı sayıda veri bulunmasından dolayı, veri artırma ile veriseti 3 kat çoğaltılmıştır. Deneysel çalışmalar için son aşamada, 432x200, 336x200 ve 291x200 şeklinde matrisler elde edilmiştir. Ayrıca her bir satırdaki hastanın beyin tümörü tipini belirtmek için aynı zamanda 432x1, 336x1, 291x1 boyutlarında da etiket metrisleri belirlenmiştir.

Çalışmada sınıflandırma işleminde doğruluğu daha etkin elde etmek için verilerin sınıflandırma işleminde kullanımı için eğitim(%70) ve test(%30) verisi olarak bölümlendirilmiş hali Çizelge 6.1’ de sunulmuştur.

Çizelge 6.1. MRS verisetinde eğitim ve test verilerinin dağılımı

Test Adı	Toplam Veri	Eğitim Veriseti (%70)	Test Veriseti (%30)
Test 1 (MEN-GBM)	432x200	302x200 (GBM=183, MEN=119)	130x200 (GBM=78, MEN=52)
Test 2 (PAST+DAST-GBM)	336x200	236x200 (GBM=183, PAST+DAST=53)	100x200 (GBM=78, PAST+DAST=22)
Test 3 (AAST-GBM)	291x200	203x200 (GBM=183, AAST=20)	88x200 (GBM=78, AAST=10)

Tez çalışması kapsamında yapılan tüm deneysel çalışmalar MATLAB ortamında 2.4 Ghz i7 işlemcili ve 8 GB RAM belleğe sahip bir bilgisayar üzerinde gerçekleştirilmiştir ve başarımlar testleri yapılmıştır. Ayrıca test işlemlerinin başarımlarını ölçmek için doğruluk (accuracy, ACC), hassaslık (sensitivity, SEN) ve özgünlük (specificity, SPE) parametrik ölçüm kriterleri kullanılmıştır. ACC, SEN ve SPE için denklemler Eşitlik (6.1), Eşitlik (6.2) ve Eşitlik (6.3)’de verilmiştir. Bu eşitliklerde DP=Doğru Pozitif, DN=Doğru Negatif, YN=Yanlış Negatif ve YP=Yanlış Pozitif değerlerini göstermektedir.

$$ACC : \frac{DP+DN}{DP+DN+YN+YP} \quad (6.1)$$

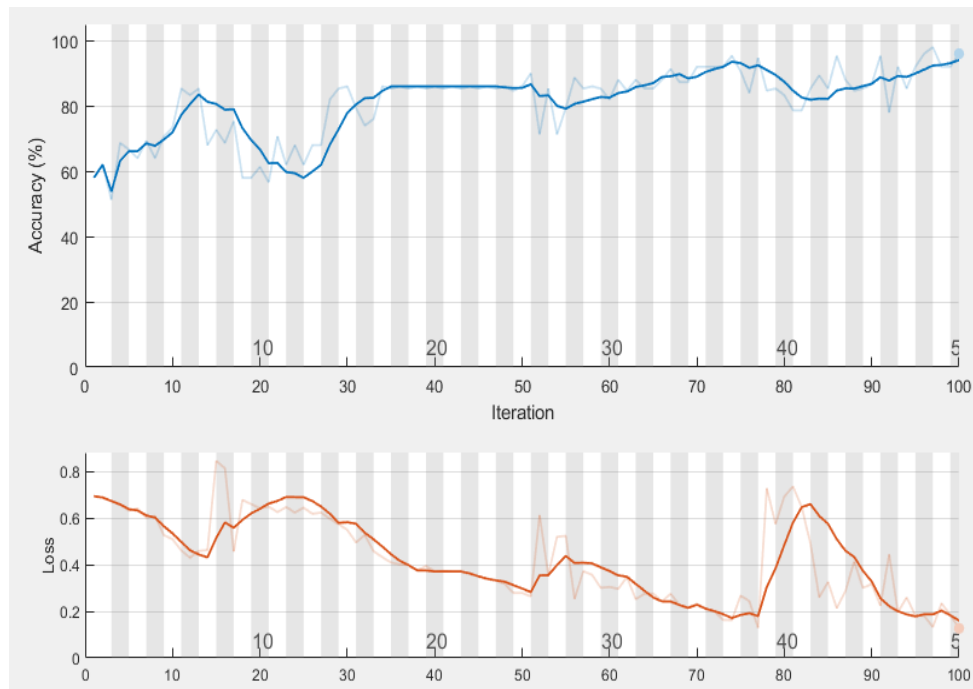
$$SEN: \frac{DP}{DP+YN} \quad (6.2)$$

$$SPE: \frac{DN}{YP+YN} \quad (6.3)$$

Önerilen sistemde, ilk olarak sisteme veriler yüklenmiştir. Ham sinyal verilerinin eğitilmesi için verilerin hazırlanması işlemi gerçekleştirilmiştir. Her bir hastaya ait MRS sinyal değerleri ile etiket değerleri eşleştirilmiş ve veriler küçük parçalara ayrılmıştır.

Daha sonra hastalara ait veriler rastgele olacak şekilde eğitim ve test verisi olarak belirlenen oranlara göre ayrılmıştır. Veriler eğitim ve test kümelerine dağıttıktan sonra LSTM katmanı tanımlanmıştır. Tanımlanan ilk katmanda giriş dizeleri tek boyutlu olarak belirlenmiştir. Daha sonra bu veriler ve tasarlanan LSTM katmanı üzerinden eğitim ve test işlemi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçların yaklaşık %70 ortalama ile gerçekleşmesi üzerine verileri eğitime sokmadan önce özellik çıkarımı ile veriler tekrar düzenlenmiştir. Ayrıca LSTM ağının giriş dizisi iki boyutlu olarak yeniden planlanmıştır. Bu değişikliklerden sonra veriler tekrar eğitime alınmıştır. Daha sonra yapılan özellik çıkarma işlemi ve zaman frekansına dayalı olarak yapılan eğitim ve testler neticesinde sistemin başarımlarının kayda değer şekilde yükseldiği görülmüştür. Ayrıca sistemin giriş dizesi tasarlanan ilk LSTM modelinde tek boyutlu iken daha sonra iki boyutlu olarak güncellenmiş ve sistem buna göre tekrar düzenlenmiştir.

Tez çalışmasının deneysel çalışmalar kısmında, beyin tümörlerinin evrenmesi için yapılan ilk test olan Test 1 işleminde, Evre IV olan GBM ile Evre II olan MEN bulunan arasında sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Yapılan eğitim ve test sonucunda %98 oranında başarımlar elde edilmiştir. Şekil 6.1'de bu teste ait eğitim sürecinin grafiği sunulmuştur.



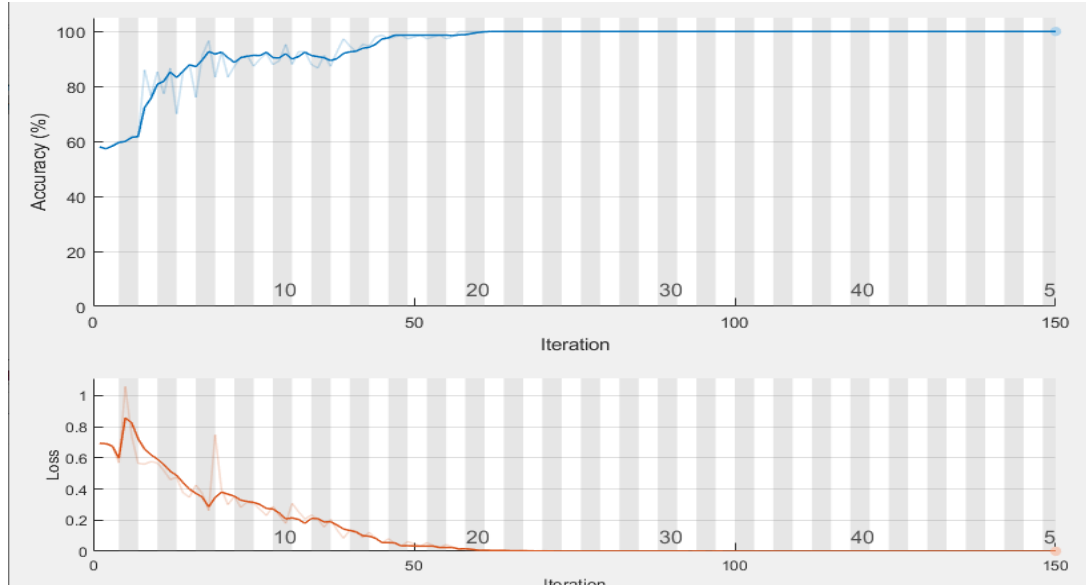
Şekil 6.1 GBM ve MEN bulunan hastalar arasında yapılan eğitim ve test grafiği

Çizelge 6.2’de ise deneysel çalışmalar için Test 1(MEN-GBM) işleminde elde edilen karmaşıklık matrisi gösterilmiştir. Buradan görülebileceği gibi, MEN sınıfında olan 3 tane MRS verisi yanlış olarak GBM olarak sınıflandırılmıştır. Toplamda ise 130 MRS verisinden 127 tanesi başarılı sınıflandırılarak, Evre II olan MEN ile evre IV olan GBM tipi beyin tümörlerinin ayrımı %98 gibi yüksek bir başarımla elde edilmiştir.

Çizelge 6.2. MEN ve GBM tümör tipleri için test başarımları sonuçları.

	Test-1: MEN(Evre 2) - GBM (Evre 4)	TAHMİN		Toplam	Sonuçlar (%)
		MEN	GBM		
GERÇEK	MEN	49 (DP)	3 (YN)	52	ACC: 98.00 SEN: 100.00
	GBM	0 (YP)	78 (DN)	78	SPE: 96.30
Toplam		49	81	130	

Şekil 6.2’de Evre IV GBM ile yapı olarak birbirine yakın olan Evre I PAST ile Evre II DAST için Test 2 işlemine ait LSTM ağının doğruluk ve Loss(Kayıp) değerlerini gösteren grafikler sunulmuştur. Çizelge 6.3’de ise deneysel çalışmalar için Test 1(GBM-PAST+DAST) işleminde elde edilen karmaşıklık matrisi gösterilmiştir. Buradan görülebileceği gibi, toplamda ise 100 MRS verisinin tamamı başarılı sınıflandırılarak, Evre I ve Evre II olan PAST ve DAST ile Evre IV olan GBM tipi beyin tümörlerinin ayrımı ACC=%100 gibi yüksek bir başarımla elde edilmiştir.

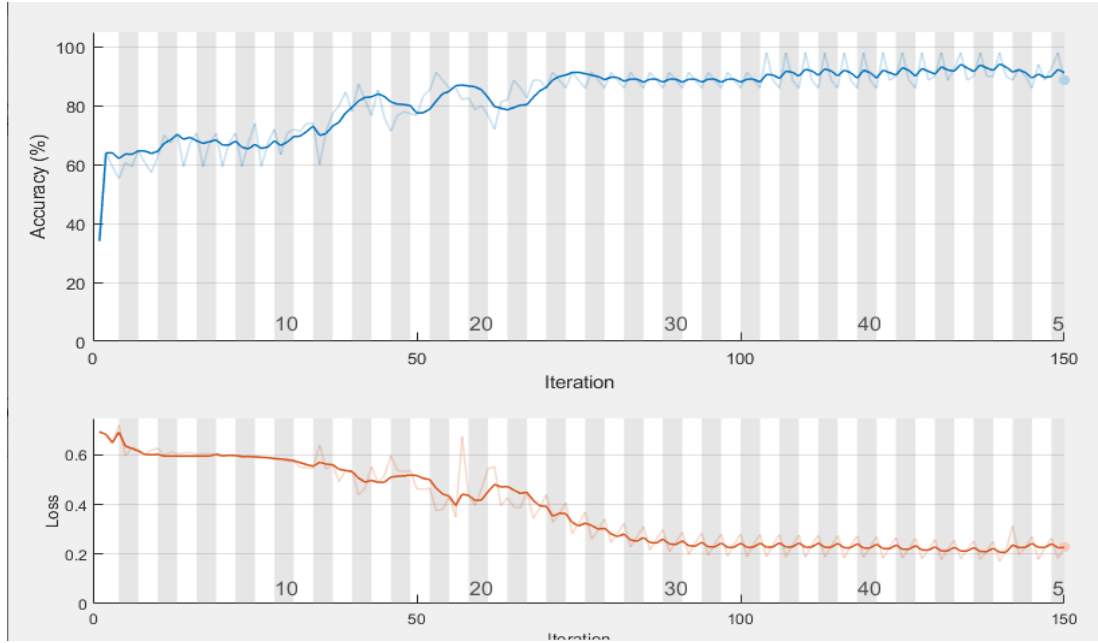


Şekil 6.2. GBM ve PAST+DAST hastalar arasında yapılan eğitim ve test grafiği

Çizelge 6.3. PAST+DAST ve GBM tümör tipleri için test başarımları sonuçları.

Test-2: PAST+DAST (Evre 1+2)		TAHMİN		Toplam	Sonuçlar (%)
		PAST+DAST	GBM		
GERÇEK	GBM (Evre 4)	22 (DP)	0 (YN)	22	ACC:100.00 SEN:100.00
	PAST+DAST	0 (YP)	78 (DN)	78	SPE:100.00
Toplam		22	78	100	

Şekil 6.3'de Evre IV GBM ile Evre III olan AAST için Test 3 işlemine ait LSTM ağının doğruluk ve Loss(Kayıp) değerlerini gösteren grafikler sunulmuştur. Çizelge 6.4'de ise deneysel çalışmalar için Test 1(GBM-AAST) işleminde elde edilen karmaşıklık matrisi gösterilmiştir. Buradan görülebileceği gibi, AAST sınıfında olan 3 tane MRS verisi yanlış olarak GBM olarak sınıflandırılmıştır. Toplamda ise 88 MRS verisinden 85 tanesi başarılı sınıflandırılarak, Evre III olan MEN ile Evre IV olan GBM tipi beyin tümörlerinin ayrımı %96.60 gibi yüksek bir başarımla elde edilmiştir.



Şekil 6.3. AAST ve GBM hastalar arasında yapılan eğitim ve test grafiği

Çizelge 6.4. AAST ve GBM tümör tipleri için test başarımları sonuçları.

Test-3: AAST(Evre 3)		TAHMİN		Toplam	Sonuçlar (%)
GBM (Evre 4)		AAST	GBM		
GERÇEK	AAST	7 (DP)	3 (YN)	10	ACC:96.60 SEN:100.00
	GBM	0 (YP)	78 (DN)	78	SPE:96.30
Toplam		7	81	88	

Bu tez çalışmasında beyin tümörlerinin MRS verileri kullanılarak evrenmesi için önerilen bir LSTM ağı üzerinde gerçekleştirilen Test 1, Test 2 ve Test 3 işlemlerinde elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, sistemin başarımlarının kayda değer şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir. Üç farklı test işlemi sonucunda beyin tümörlerinin evrenmesi ortalama ACC=%98.20, SEN=%100, SPE=%97.53 gibi kabul edilebilir düzeyde sonuçlar elde edilmiştir. Böylece, LSTM ağları üzerinde MRS verileri kullanılarak beyin tümörlerinin başarılı bir şekilde evrelendiği gösterilmiştir. Bunun yanında, Test 1 ve Test 3 işlemlerinde hatalı olarak sınıflandırılan MRS verilerinin, tek bir hastaya ait veri olduğu söylenebilir. Çünkü veriler ön-işleme

aşamasında LSTM ağının daha iyi sonuçları vermesi için eğitilmesi amacıyla veriler 3 kat attırılmıştır. Hatalı olan veri dolayısıyla, 3 olarak test işlemlerinde karşımıza çıkmaktadır.

7. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Bu çalışmada MRS verileri üzerinde beyin tümörlerinin sınıflandırılmasını başarılı olarak sağlayabilen otomatik bir bilgisayar destekli tespit sistemi önerilmiştir. LSTM ağları yöntemi ile gerçekleştirilen sınıflandırma işleminde sistem için bir uygulama yazılımı geliştirilmiştir. Testler için MRS sinyallarının frekans değeri 64 olacak şekilde, %70 eğitim ve %30 test verisi olacak belirlenmiştir. Ayrıca eğitim işleminin daha verimli olması için veri artırma ile, eğitim ve test verileri 3 kat çoğaltılmıştır. Geliştirilen uygulama yazılımı üzerinde gerçekleştirilen test işlemleri sonucunda beyin tümörlerinin evrelenmesi ortalama $ACC=98.20$, $SEN=100$, $SPE=97.53$ gibi kabul edilebilir düzeyde sonuçlar elde edilmiştir.

Tez çalışmasında, LSTM ağları üzerinde MRS verileri kullanılarak beyin tümörlerinin başarılı bir şekilde evrelendiği gösterilmiştir. Bunun yanında, Test 1 ve Test 3 işlemlerinde hatalı olarak sınıflandırılan MRS verilerinin, tek bir hastaya ait veri olduğu söylenebilir. Çünkü veriler ön-işleme aşamasında LSTM ağının daha iyi sonuçları vermesi için eğitilmesi amacıyla veriler 3 kat artırılmıştır. Hatalı olan veri dolayısıyla, 3 olarak test işlemlerinde karşımıza çıkmaktadır. Bu verilerin yanlış sınıflandırılmasının nedenin ise MRS değerlerinin yakın olduğu için gerçekleştiği ve eldeki sinyallerin ağı eğitmek için yeterli olduğu fakat test için az olmasından dolayı kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bundan sonraki çalışmalarda, farklı evrelerdeki farklı beyin tümör tipleri üzerinde daha fazla MRS verisi kullanılarak deneysel çalışmaların yapılması ve sonuçların karşılaştırılması planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

- ABTA (2018). <https://www.abta.org/wp-content/uploads/2018/03/newly-diagnosed-1.pdf>. (Erişim Tarihi: 04.07.2019)
- Akyürek, S. & Altundağ, Ö. & Yağmurlu, B. & Altundağ, K. (2007). Beyin Metastazlarında Güncel Tedavi Yaklaşımları, *UHOD*, Sayı: 1 Cilt: 17 Yıl: 2007.
- American Cancer Society. (2017). Risk Factors for Brain and Spinal Cord Tumors, <https://www.cancer.org/cancer/brain-spinal-cord-tumors-adults/causes-risks-prevention/risk-factors.html>, (Erişim Tarihi: 27.05.2019).
- Anaraki, A. K., Ayati, M., & Kazemi, F. (2019). Magnetic resonance imaging-based brain tumor grades classification and grading via convolutional neural networks and genetic algorithms. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 39(1), 63-74.
- BAŞARIR, M., & ÖZEK, M. M. Beyin Sapı Tümörlerinde Güncel Tedavi Seçenekleri. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 27 (1): 43-51, 2017.
- Bayındır, Ç. Pilositik astrositom. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi*, 10(1-2), 51-56.
- Bayraklı, F. & Sakar, M. & Şahin, Y. & Doğrul, R. (2017), Medulloblastomun Moleküler Biyolojisi, *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 27(2):191-196, 2017.
- Callot, V. & Galanaud, D. & Le Fur, Y. & Confort-Gouny, S. & Ranjeva, J.-P., Cozzone, P. J., 1H MR spectroscopy of human brain tumours: a practical approach. *European journal of radiology*, 67(2): 268-274, 2008.
- Cancer Support Community. (2013). Frankly Speaking About Cancer: Brain Tumors, https://www.cancersupportcommunity.org/sites/default/files/fields/resource/file/2018-03/fsac_brain_tumors_2018.pdf, (Erişim Tarihi: 30.05.2019).
- Cao, J. & Li, Z. & Jian, L. (2019). Financial time series forecasting model based on CEEMDAN and LSTM. *Physica A* 519 (2019) 127–139.
- CORDIS EU. (2002). International Network for Pattern Recognition of Tumours using Magnetic Resonance, <https://cordis.europa.eu/project/rcn/58078/factsheet/en>, (Erişim Tarihi: 22.05.2019).
- Çetinalp, N. & Özsoy, K & Erman, T. (2014). İntrakraniyal Ependimomlar, *Türk Nöroşirürji Dergisi*, Cilt: 24, Ek Sayı: 2, 62-67.
- Devi, N., & Bhattacharyya, K. (2018). Automatic Brain Tumor Detection and Classification of Grades of Astrocytoma. In *Proceedings of the International Conference on Computing and Communication Systems* (pp. 125-135). Springer, Singapore.
- Elmogly, S. A., Mousa, A. E., Elashry, M. S., & Megahed, A. M. (2011). MR spectroscopy in post-treatment follow up of brain tumors. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 42(3-4), 413-424.

KAYNAKLAR (Devam Ediyor)

- Fan, G. (2006). Magnetic resonance spectroscopy and gliomas, Department of Radiology, Second Hospital of China Medical University.
- Fink, J. R., Muzi, M., Peck, M., & Krohn, K. A. (2015). Multimodality brain tumor imaging: MR imaging, PET, and PET/MR imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 56(10), 1554-1561.
- Graves, A. (2013). Generating sequences with recurrent neural networks. *arXiv preprint arXiv:1308.0850*.
- Hannah, R. vd. (2019). Causes of Death, Our World in Data, <https://ourworldindata.org/causes-of-death>, (Erişim Tarihi:12.04.2019).
- IARC. (2019). Cancer Today, <http://gco.iarc.fr/today/home> , (Erişim Tarihi:15.05.2019).
- Kalkan, R. & Atlı, E.İ. (2014), Geçmişten Günümüze Glioblastoma Genetiği, *Türk Nöroşirürji Dergisi*, Cilt: 24, Sayı: 3, 239-249.
- Kazan, S. & Göksu, E. (2013), Kraniofarenjioma, *Türk Nöroşirürji Dergisi*, Cilt: 23, Sayı: 2, 103-111.
- Liang, S. vd. (2018), A Multi-variable Stacked Long-Short Term Memory Network for Wind Speed Forecasting, *arXiv:1811.09735v1 [cs.LG]*, 24 Nov 2018.
- Liang, X. (2016). Semantic Object Parsing with Local-Global Long Short-Term Memory, *arXiv:1511.04510v1 [cs.CV]*, 14 Nov 2015.
- Lisa F. (2019). Differences Between a Malignant and Benign Tumor, verywellhealth, <https://www.verywellhealth.com/what-does-malignant-and-benign-mean-514240> , (Erişim Tarihi: 02.05.2019).
- Lukas, L. & Devos, A. vd. (2004). Brain tumor classification based on long echo proton MRS signals. *Artificial Intelligence in Medicine* (2004) 31, 73—89.
- Luts, J. & Heerschap, A. vd. , (2007). A combined MRI and MRSI based multiclass system for brain tumour recognition using LS-SVMs with class probabilities and feature selection. *Artificial Intelligence in Medicine* (2007) 40, 87—102.
- Manias, K., Gill, S. K., Zarinabad, N., Davies, P., English, M., Ford, D., ... & Adamski, J. (2017). Evaluation of the added value of 1H-magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis of pediatric brain lesions in clinical practice. *Neuro-oncology practice*, 5(1), 18-27.
- Mansour, H. (2018). Which is Superior in Diagnosing Focal Brain Lesions: CT, MRI, MRS or Histopathology?, Department of Neurosurgery, Al- Azhar University, Egypt.

KAYNAKLAR (Devam Ediyor)

- Naser, R. K. A., Hassan, A. A. K., Shabana, A. M., & Omar, N. N. (2016). Role of magnetic resonance spectroscopy in grading of primary brain tumors. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 47(2), 577-584.
- Oktar, N. (2011). Meningiomların Biyolojisi, *Türk Nöroşirürji Dergisi*, Cilt: 21, Sayı: 2, 79-83.
- Olah, C. (2015). Understanding LSTM Networks, <https://colah.github.io/posts/2015-08-Understanding-LSTMs/>, (Erişim Tarihi: 02.05.2019).
- Salehinejad, H. vd. (2018), Recent Advances in Recurrent Neural Networks, *arXiv:1801.01078v*, [cs.NE] 22 Feb 2018.
- Sav, A.M. (2004). Oligodendrogliyal tümörler, *Türkiye Ekopatoloji Dergisi*; 10 (1-2): 57-62.
- Sinha, T. (2018). Tumors: Benign and Malignant, *Cancer Therapy & Oncology*, International Journal ISSN: 2473-554X.
- Söylemezoğlu, F. (2011). Meningiom Sınıflaması ve Histopatolojik Özellikleri, *Türk Nöroşirürji Dergisi*, Cilt: 21, Sayı: 2, 84-90.
- Süren, D. (2007). Astrositik Tümörlerde Ve Reaktif Gliozis Olgularında Cdc25b Ekspresyonu Ve Prognostik Önemi: (Potansiyel Bir Grade'leme Aracı Olarak Kullanılabilirliği Ve Yeni Tedavi Metotlarına Isık Tutması Amacıyla), Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- Tian, Y. & Zhang, K. vd. (2018). LSTM-based traffic flow prediction with missing data. *Neurocomputing* 318 (2018) 297–305.
- Tsolaki, E. vd. (2014). Clinical decision support systems for brain tumor characterization using advanced magnetic resonance imaging techniques. *World J Radiol*, April 28; 6(4): 72-81.
- Tuğcu, B. (2004). Malign Astrositer Tümörlü Hastalarda Yaşam Süresini Etkileyen Faktörler Ve Ki-67 (Mıb I) Proliferasyon İndeksinin Prognoz Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Nöroşirürji Kliniği, İstanbul.
- TÜRKRAD. (2012). Mrg ve Bt İnceleme Standartları, <https://www.turkrad.org.tr/assets/2018/standartlar2018.pdf>, (Erişim Tarihi: 25.06.2019).
- Verma, A., Kumar, I., Verma, N., Aggarwal, P., & Ojha, R. (2016). Magnetic resonance spectroscopy—revisiting the biochemical and molecular milieu of brain tumors. *BBA clinical*, 5, 170-178.
- WHO Cancer.(2018). Latest global cancer data, <https://www.who.int/cancer/en/> , (Erişim Tarihi: 10.04.2019).

KAYNAKLAR (Devam Ediyor)

- Wright, A. (2010), Brain scanning techniques (CT, MRI, fMRI, PET, SPECT, DTI, DOT), https://psicoterapiabilbao.es/wpcontent/uploads/2015/12/Brain_scanning_techniques.pdf , (Erişim Tarihi: 20.06.2019).
- Wu, Y. , Manmatha, R. , Smola, J. , Krahenbuhl, P. , (2018) Sampling Matters in Deep Embedding Learning
- Yetimoğlu F.B. (2010), Beyin Tümörlerinin 3t Mr Fosfor Spektroskopi İle Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
- Yu, R & Gao, J vd. (2019). LSTM-EFG for wind power forecasting based on sequential correlation features. *Future Generation Computer Systems* 93 (2019) 33–42.
- Zeng, Q., Liu, H., Zhang, K., Li, C., & Zhou, G. (2011). Noninvasive evaluation of cerebral glioma grade by using multivoxel 3D proton MR spectroscopy. *Magnetic resonance imaging*, 29(1), 25-31.
- Zhu, X. vd. (2015). Long Short-Term Memory Over Recursive Structures, <https://www.researchgate.net/publication/273788760>, (Erişim Tarihi: 15.06.2019).
- Ziyal, M.İ. (2011). Meningiomlar: Giriş, *Türk Nöroşirürji Dergisi*, Cilt: 21, Sayı: 2, 67-69.
- Zou, Q. G., Xu, H. B., Liu, F., Guo, W., Kong, X. C., & Wu, Y. (2011). In the assessment of supratentorial glioma grade: the combined role of multivoxel proton MR spectroscopy and diffusion tensor imaging. *Clinical radiology*, 66(10), 953-960.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Ali BİÇER
Doğum Yeri ve Tarihi : Finike / Antalya – 10.01.1991



Eğitim Durumu

Lisans Öğrenimi : Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği
Bildiği Yabancı Diller : İngilizce
Bilimsel Faaliyetleri :

İş Deneyimi

Stajlar : EES (Entegre Enformasyon Sistemleri) – 2015
Yıldırım Bilgi İşlem - 2015
Projeler :
Çalıştığı Kurumlar : Kumluca Belediyesi

İletişim

Adres : Bağlık Mahallesi 607. Sok. No:5 Kat: 3 Daire:6 Kumluca /
Antalya
E-Posta Adresi : alibicer007@gmail.com

Akademik Çalışmaları

1. Dandıl E., Biçer A., Computer-Assisted Grading of Brain Tumors on MR Spectroscopy Signals using LSTM Neural Networks, 2. International Conference on Life and Engineering Sciences (ICOLES 2019), 27 Haziran 2019, İstanbul, Türkiye.

Tarih: 26/07/2019