

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP
ANABİLİM DALI**

Tez yöneticisi
PROF. DR. ALİ SARIKAYA

**TÜBERKÜLOZ LEZYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİNDE PET
PARAMETRELERİ VE FDG PET/BT
RADYOMİKLERİNİN ROLÜ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Zhala MAMMADKHANLI

EDİRNE - 2025



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bilgi, sabır ve desteğiyle her zaman yanımda olan, yol göstericiliğiyle bana ilham veren değerli tez danışmanım Prof. Dr. Ali SARIKAYA'ya

Tez çalışmam sırasında kıymetli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle sürecime önemli destek sağlayan Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Haydar Celal Karlıkaya'ya

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Nükleer Tıp Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, desteklerini her zaman hissettiğim mesai arkadaşlarıma,

Bu zorlu ve yoğun süreçte her daim yanımda olan canım eşime, biricik kızıma ve sevgileriyle bana güç veren kıymetli anne ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
TÜBERKÜLOZ EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
TÜBERKÜLOZ BAKTERİYOLOJİSİ.....	4
F18-FDG PET/BT.....	5
RADYOMİK.....	6
GEOMETRİK MERKEZ, YOĞUNLUK MERKEZİ VE GEOMETRİK KAYMA KAVRAMLARI.....	10
GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
BULGULAR.....	20
TARTIŞMA.....	31
SONUÇLAR.....	36
ÖZET.....	38
SUMMARY.....	39
KAYNAKLAR.....	41
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

AUC: Area Under the Curve

DevR: Dormancy survival regulator (Dormansi hayatta kalma regülatörü)

DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine

F1 Skoru: Harmonic Mean of Precision and Recall (Kesinlik ve duyarlılığın harmonik ortalaması)

F18: Flor 18

FDG: Florodeoksiglukoz

GLCM: Gray Level Co-occurrence Matrix

GLNU: Gray Level Non-Uniformity

GLRLM: Gray Level Run Length Matrix

GLSZM: Gray Level Size Zone Matrix

GLZLM: Gray Level Zone Length Matrix

IBSI: Image Biomarker Standardisation Initiative (Görüntü Biyobelirteç Standardizasyon Girişimi)

LAM: Lipoarabinomannan

LIFEx: Local Image Feature Extraction (Görüntüde Yerel Özellik Çıkarımı)

LGRE: Low Gray Level Run Emphasis

LGZE: Low Gray Level Zone Emphasis

MAD: Median Absolute Deviation Log logarithm

MTB: Mycobacterium tuberculosis

MTV: Metabolik Tümör Volümü

NGTDM: Neighboring Gray Tone Difference Matrix

OSEM: Ordered Subset Expectation Maximization

PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

ROC: Receiver Operating Characteristic

RP: Run Percentage

ROI: Region of Interest (İlgi Bölgesi)

SCC: Squamous Cell Carcinoma (Skvamöz hücreli karsinom)

SS: Standart sapma

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SUVmax: Maximum Standardized Uptake Value

SUVmean: Mean Standardized Uptake Value

SUVmin: Minimum Standardized Uptake Value

SUVpeak(0.5ml): Standardized Uptake Value Peak in 0.5 ml Sphere

SUVpeak(1ml): Standardized Uptake Value Peak in 1 ml Sphere

SUVq1: First Quartile of Standardized Uptake Value

SUVq2: Median of Standardized Uptake Value

SUVq3: Third Quartile of Standardized Uptake Value

TLG: Total Lesion Glycolysis

TB: Tüberküloz

XGBoost: Extreme Gradient Boosting

ZLNU: Zone Length Non-Uniformity

ZP: Zone Percentage



GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz (TB), küresel sağlık açısından ciddi bir tehdit oluşturan bulaşıcı bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, her yıl milyonlarca yeni TB vakası bildirilmektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde yüksek morbidite ve mortalite oranlarına yol açmaktadır (1). Genellikle akciğerleri etkileyen TB, aynı zamanda da lenf nodlarını, beyin, kemik, böbrek ve gastrointestinal sisteme de yayılım gösterebilmektedir (2).

Tüberkülozun erken tanı ve tedavisi, hastalığın yayılmasını önlemek ve mortaliteyi azaltmak açısından kritik öneme sahiptir (3). Tedavideki gecikmeler, bulaş riskini artırmanın yanı sıra kalıcı doku hasarına neden olabilir. Klasik tanı yöntemleri arasında yer alan balgam mikroskopisi ve kültür testleri bazı durumlarda yetersiz kalmaktadır. Özellikle balgam çıkaramayan hastalarda, immünsüpresif bireylerde veya basil yoğunluğunun düşük olduğu vakalarda bu testlerle kesin tanıya ulaşmak zordur. Ayrıca kültür sonuçlarının haftalarca sürebilmesi, tanı sürecini daha da geciktirmektedir. Bu nedenle, özellikle tanının zorlaştığı olgularda ileri görüntüleme yöntemleri ve radyolojik değerlendirmeler tanıya önemli katkılar sunmaktadır.

Son yıllarda F18-FDG PET/BT (Flor18-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi) gibi ileri görüntüleme teknikleri, TB'un tanı ve izleminde giderek daha fazla kullanılmaktadır. FDG PET'in sunduğu fonksiyonel bilgiler, konvansiyonel radyolojik yöntemlerin sağladığı morfolojik verilerle birleştirildiğinde, hastalığın tanısında ve yönetiminde daha kapsamlı bir değerlendirme yapılmasına olanak tanımaktadır. Ayrıca, FDG PET/BT'nin radyomik analizle birleştirilmesi, lezyonların dokusal özelliklerini belirleyerek hastalığın biyolojik davranışını daha iyi anlamamızı sağlamaktadır.

Bu tezin amacı, tanısı konulamayan TB vakalarında 18F-FDG PET/BT görüntülemenin tanıya olan katkısını araştırmak ve LIFEx (Local Image Feature Extraction) yazılımı aracılığıyla elde edilen radyomik parametrelerin değerlendirilmesini sağlamaktır. Radyomik analiz; lezyonların dokusal, morfolojik ve metabolik özelliklerini sayısal verilerle tanımlayarak, klasik görüntüleme değerlendirmesinin ötesine geçen nicel bir yaklaşım sunmaktadır. Bu sayısal verilerin detaylı biçimde incelenmesiyle, FDG PET/BT'nin tanısallık gücünün artırılması ve özellikle klasik yöntemlerle tanı konulamayan olgularda tanı sürecinin hızlandırılması hedeflenmektedir. Böylece, gereksiz ampirik antitüberküloz tedavi uygulamalarının azaltılması da amaçlanmaktadır.

Ayrıca bu tez kapsamında, FDG PET/BT görüntülerinden elde edilen radyomik veriler kullanılarak TB ile malign akciğer lezyonları (adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom) arasında ayırım yapılması hedeflenmiştir.

Ek olarak, bu çalışmada klasik PET/BT parametrelerine ek olarak çok boyutlu radyomik veriler üzerinden makine öğrenimi modelleri geliştirilmiştir. FDG PET/BT'den elde edilen parametrelerle hem tüberküloz ile malignite ayırımını yapmaya yönelik, hem de ampirik tedavi sonrası tanısı doğrulanan TB vakaları ile klasik yöntemlerle tanısı konulabilen TB vakalarını ayırt etmeye yönelik iki ayrı model oluşturulmuştur. Elde edilen parametreler ve modellerin karşılaştırmalı analizi ile FDG PET/BT'nin yalnızca enfeksiyöz hastalık tanısında değil, aynı zamanda malignite ayırımında ve zor tanılı TB olgularının belirlenmesinde de klinik karar verme süreçlerine katkı sağlayacak biçimde kullanılabilirliği araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

TÜBERKÜLOZ EPİDEMİYOLOJİSİ

Mycobacterium tuberculosis (MTB) kompleksine ait mikobakterilerin neden olduğu bulaşıcı ve kronik seyirli bir hastalıktır. Dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam eden TB'nin, solunum yoluyla damlacık enfeksiyonu şeklinde kişiden kişiye bulaştığı bilinmektedir(4). Özellikle enfekte bireylerle kapalı ve uzun süreli temas halinde olan kişilerde bulaşma riski artmaktadır. Bu gruplar arasında aynı hanede yaşayan bireyler, iş arkadaşları ve sağlık çalışanları yer almaktadır. DSÖ verilerine göre dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin MTB ile enfekte olduğu tahmin edilmekte, bu bireylerin yaklaşık %10'unda yaşamlarının bir döneminde aktif hastalık gelişmektedir(5).

Tüberkülozun yayılımı, yalnızca mikrobiyolojik etkenlerle sınırlı kalmayıp, aynı zamanda sosyoekonomik koşullarla da doğrudan ilişkilidir. Genellikle yoksullukla bağlantılı bir hastalık olarak kabul edilen TB, yetersiz beslenme, elverişsiz barınma koşulları, sağlık hizmetlerine erişimdeki zorluklar ve bağışıklık sistemini baskılayan durumlar hastalığın yayılmasında belirleyici rol oynamaktadır. Ayrıca TB hastaları, toplumsal damgalanma, ötekileştirme ve ayrımcılıkla karşı karşıya kalmaktadır. Bu durum, hastalığın geç tanınmasına ve tedaviye geç başlanmasına neden olarak bulaş zincirini daha da güçlendirebilmektedir.

Ülkemizde Tüberküloz Kontrol Programı, Sağlık Bakanlığı koordinasyonunda uzun yıllardır etkin biçimde yürütülmektedir(4). 2005 yılından bu yana TB hastalarına ait veriler bireysel düzeyde toplanmakta ve analiz edilmektedir. Türkiye'de her yıl düzenli olarak yayımlanan Verem Savaşı Raporları ile hastalık yükü izlenmektedir.

Bu kapsamda, 2021 yılı Küresel Tüberküloz Raporu'na göre Türkiye için tahmin edilen TB insidans hızı yüzde 15 olarak raporlanmıştır(4). Olguların %57,2'sini erkekler oluştururken, %95,6'sı 15 yaş ve üzeri bireylerdir. Bu veriler, TB'nin ülkemizde kontrol altına alınmaya çalışıldığını gösterse de, aktif hasta sayısının yıllık %4-5 oranında azalmasına rağmen, özellikle göç, HIV enfeksiyonu ve dirençli TB olguları gibi ek faktörler nedeniyle TB'nin tamamen ortadan kaldırılmasının henüz mümkün olmadığını ortaya koymaktadır.

TÜBERKÜLOZ BAKTERİYOLOJİSİ

Mycobacterium tuberculosis, kalın ve oldukça karmaşık bir hücre duvarına sahip, aerobik ve zorunlu hücre içi bir patojendir. Bu bakteriyi ayırt eden temel özelliklerden biri, sitoplazmik zarını çevreleyen mikolik asitler olarak adlandırılan uzun zincirli yağ asitleridir (6). MTB'nin önemli biyolojik özellikleri arasında konak hücre içinde uzun süre varlığını sürdürebilmesi, yavaş çoğalma hızı, kompleks membran yapısı ve hücre içi patojen olarak adaptasyon yeteneği yer alır.

Mikobakteriler Gram-pozitif olarak sınıflandırılrsa da, dış zarları Gram-negatif bakterilerin dış zarına benzer işlevler üstlenir ve küçük hidrofilik moleküllerin taşınması için özel zar kanallarına sahiptir (7). Hücre duvarının dış bölgesi, hem lipidlerden hem de proteinlerden oluşan kompleks bir yapı içerir. Lipoarabinomannan (LAM), lipomannan, ftiyoserol dikoserozat, dimikolil trehaloz (kordon faktörü), sülfolipidler ve fosfatidilinositol mannosidler gibi çeşitli lipidler, bakterinin patojenitesine katkıda bulunur (7). Özellikle LAM, T hücre proliferasyonunu baskılayarak makrofajların bakterisidal aktivitesini etkilerken, kordon faktörü fagozom-lizozom füzyonunu engelleyerek granülom oluşumunu destekler ve makrofajlar için toksik etki gösterir.

Mycobacterium tuberculosis'nin konakçıda uzun süre varlığını sürdürebilmesi, metabolizmasını çevresel koşullara uyarlayabilme yeteneği ile doğrudan ilişkilidir. Granülomlar içerisinde besin kıtlığı, asidik pH, oksidatif ve nitroztatif stres ile hipoksik ortam koşullarına dayanabilmesi, bakterinin DevR (Dormancy survival regülatör) aktivitesi sayesinde asemptomatik olarak yıllarca canlı kalmasını sağlar. Mtb'nin patojenitesinde tip VII sekresyon sistemi (ESX-1) kritik bir rol oynar. ESX-1, erken salgılanan antijenik hedef (ESAT-6) ve kültür filtrat proteini (CPF-10) gibi moleküllerin salınımını düzenleyerek, bakterinin konak hücre ile etkileşimini yönlendirir. Ayrıca, Mtb'nin hücre içi vakuolden

sitozole kaçmasını sağlayarak aktin polimerizasyonu ile hücreler arası yayılımını kolaylaştırır ve enfeksiyonun ilerleyişine katkıda bulunur.

Tüberküloz basilleri solunum yoluyla bulaşır ve bu durum akciğer tüberkülozunu hastalığın en yaygın formu haline getirir. Basiller, alveollere ulaştıktan sonra alveolar makrofajlar tarafından fagosite edilir. Ancak Mycobacterium tuberculosis, lizozomla birleşmeyi engelleyerek fagolizozom oluşumunu durdurur. Bu durum, bakterinin makrofajların içinde serbestçe çoğalmasına neden olur. Makrofajlar içerisinde birkaç hafta boyunca kontrolsüz şekilde çoğalan bakteriler, daha sonra bağışıklık sistemi tarafından fark edilir. Bu süreçte, bakteriye ait antijenler lenfatik sistemde interlökin-12 ile birlikte naif T yardımcı hücrelere sunulur (8). Akciğer TB'un neden olduğu akciğer lezyonlarının şiddeti basiller yük ile doğrudan ilişkilidir.(9)

F18-FDG PET/BT

Hedef dokuların metabolik aktivitesine ilişkin kantitatif parametreler sunan F18-FDG PET/BT noninvaziv bir tanı yöntemidir. 18F, siklotron tarafından üretilen, pozitron yayan bir flor radyoizotopudur(10). Yarı ömrü 109,7 dakika olup, %97 oranında beta parçacığı yayar ve maksimum enerjisi 0,64 MeV'dir(11). Rutin klinik uygulamalarda en sık kullanılan PET radyofarmasötigi F-18 ile işaretli FDG bileşimidir(11). FDG, bir glikoz analogudur ve glukoz taşıyıcı proteinler aracılığıyla hücre içine alınır. Daha sonra heksokinaz enzimi tarafından fosforillenerek FDG-6-fosfat formuna dönüşür(11). Bu form, glukoz metabolizmasında ilerleyemediği için hücre içinde hapsolür. Dokulardaki FDG tutulumu, hücresel glukoz metabolizması ile doğrudan ilişkilidir ve artmış metabolik aktivite gösteren dokularda daha yüksek düzeyde saptanır(11). PET, biyokimyasal ve fonksiyonel süreçlerin kantitatif değerlendirilmesine imkan tanıırken BT bileşeni, PET ile tespit edilen lezyonların anatomik lokalizasyonunu ve karakterizasyonunu iyileştirmek için kullanılır (12).

Flor18-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi yalnızca onkolojik hastalıkların değil, aynı zamanda kardiyolojik, nörolojik, enfeksiyöz, inflamatuvar ve granülomatöz hastalıkların da tanı, evreleme ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir (13). 18F-FDG gibi PET izleyicileri, enfeksiyon hastalıklarında hastalık aktivitesinin belirlenmesi, evrelenmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesi açısından değerli bilgiler sağlamaktadır.

Enflamasyon ve enfeksiyon bölgelerini görüntülemeindeki 18F-FDG PET/BT'nin etkinliği, inflamatuvar yanıtta rol oynayan başta nötrofiller ile monosit-makrofaj sistemi

hücrelerinin belirgin glikolitik aktivitesiyle ilişkilidir(14). Bu hücrelerde, aktif inflamasyon bölgelerinde GLUT1 ve GLUT3 glukoz taşıyıcılarının ekspresyonundaki artış ile heksokinaz enzim aktivitesinin yükselmesi, artmış 18F-FDG tutulumu ile sonuçlanmaktadır. Aktif tüberküloza özgü granülomatöz inflamasyon, bu metabolik aktivitenin artmasına neden olur ve böylece lezyonlar PET/BT görüntülemeye belirgin şekilde izlenebilir hale gelir.

Tüberküloz patolojisini ve mikrobiyolojisini daha iyi anlamak amacıyla farklı PET/BT izleyicileri de araştırılmaktadır. Örneğin, Mycobacterium tuberculosis'in karmaşık hücre duvarının sentezi 11C-kolin veya 18F-floroetil kolin PET/BT ile değerlendirilebilirken, hücre proliferasyonu sırasında amino asit alımı 3'-deoksi-3'-[18F] floro-L-timidin ile görüntülenebilmektedir(15).

RADYOMİK

Radyomik, son yıllarda giderek daha fazla dikkat çeken ve birçok bilimsel çalışmanın odak noktası haline gelen gelişmekte olan bir alandır. "Radiomics" terimi ilk kez 2012 yılında literatüre girmiştir ve özellikle onkoloji alanında ortaya çıkmıştır. Radyolojik görüntülerden büyük miktarda sayısal veri elde etmeye imkan tanıyan bu yaklaşım, zamanla diğer birçok klinik duruma da uygulanmaya başlanmıştır. Ancak tüberküloz gibi neoplastik olmayan hastalıklarla ilgili çalışmalar halen sınırlı sayıdadır. Bu alan, radyolojik görüntülere çeşitli matematiksel yaklaşımlar uygulanarak elde edilen ve "görüntüden çıkarılan hesaplanabilir parametreler" aracılığıyla klinik anlamda değerli bilgiler sunmayı amaçlamaktadır (16). Bu sayede, insan gözüyle fark edilmesi güç olan karmaşık doku desenlerinin analiz edilmesi ve objektif biçimde sayısal karşılıklarının ortaya konulması hedeflenmektedir.

Radyomik analizler sayesinde bir lezyonun biçimi, metabolik yapısının homojenliği gibi çok sayıda özelliği nicel olarak değerlendirmek mümkün hale gelmiştir. Bu veriler sayısal olduğu için, görüntüleme konusunda uzman olmayan klinisyenlerin de kolaylıkla anlayabileceği ve yorumlayabileceği bir formata sahiptir (17).

Radyomik verilerin sağkalım tahmini, tedaviye yanıt öngörüsü gibi klinik parametrelerle ilişkilendirilebileceği; ayrıca genetik, transkriptomik ve proteomik verilerle de bütünleştirilebileceği öne sürülmektedir. Büyük veri kümeleri üzerinden yapılacak analizlerle hastalığın gelişim süreci, ilerleyişi ve tedaviye yanıtı konusunda yeni biyobelirteçlerin tanımlanması da bu alanın önemli potansiyelleri arasındadır.

Tümörlerin radyolojik görüntülerinde; boyut, şekil, yoğunluk ve doku gibi pek çok özelliğin değerlendirilmesiyle oluşan kapsamlı analiz, her tümöre özgü bir "radyomik imza"

oluşturulmasını sağlar. Tümöral heterojenitenin sayısal olarak ifade edildiği bu veriler, doku analizi kavramıyla da anılmaktadır. Radyomik analiz; görüntüleme elde edilmesi, segmentasyon, sayısal değerlerin çıkarılması, bu değerlerin seçimi, modelleme ve istatistiksel analiz aşamalarını içeren sistematik bir süreçtir (18).

Bu sürecin ilk adımı olan görüntü elde etme aşaması büyük önem taşır. Farklı cihazların veya aynı cihazın değişen parametrelerle kullanılması sonucu oluşan varyasyonlar, görüntülerin standardizasyonunu zorlaştırabilir. Bu nedenle, çok merkezli çalışmalarda bu farklılıkların göz önünde bulundurulması gerekir.

Segmentasyon aşamasında, görüntüden belirlenen bir alan (ROI) seçilerek bu bölgenin yapısal ya da metabolik özellikleri analiz edilir. Segmentasyon parametreleri dikkatle seçilmeli, çünkü bu parametreler elde edilecek sayısal sonuçları doğrudan etkilemektedir. Ayrıca, görüntülerin işleme aşamaları (örneğin filtreleme, ayrıklaştırma, rekonstrüksiyon teknikleri) da radyomik verilerin kalitesini etkiler.

Segmentasyon işlemi manuel, otomatik ya da yarı-otomatik biçimlerde gerçekleştirilebilir. Manuel yöntemler gözlemciye bağlı farklılıklar taşıyabilirken; otomatik yöntemlerin tekrarlanabilirliği yüksek olsa da gürültüye karşı daha duyarlı olabilir. Yarı-otomatik yöntemler ise her iki yöntemin avantajlarını birleştiren bir yaklaşımdır.

Sonraki aşamada seçilen bölgeden elde edilen sayısal değerler çeşitli yazılımlar aracılığıyla hesaplanır. Bu yazılımlar her bir parametre için özel algoritmalar ve matematiksel tanımlar kullanır. Farklı yazılımlar arasında tutarlılığı sağlamak amacıyla Görüntü Biyobelirteç Standardizasyon Girişimi (IBSI) oluşturulmuştur. FDG PET görüntüleri için 159 hesaplama standardize edilmiştir ve analizlerin IBSI uyumlu yazılımlarla yapılması önerilmektedir (19).

Radyomik analiz, görüntülerdeki lezyonlara ait dokusal ve morfolojik özelliklerin nicel olarak değerlendirilmesini sağlar. Bu analizde kullanılan parametreler, yapısal olarak farklı matematiksel gruplara ayrılmaktadır(19). Bu tez kapsamında, LIFEx yazılımı ile elde edilen radyomik parametreler dört ana kategoride incelenmiştir: şekil tabanlı (morfolojik) parametreler, birinci düzey istatistiksel parametreler, ikinci düzey (tekstür) parametreleri ve yüksek düzey (filtrelenmiş/lokal) parametreler(Tablo 1).

Tablo 1. LIFE_x yazılımı kullanılarak elde edilen radyomik parametrelerin gruplandırılması ve anlamları.

Parametre Grubu (İngilizce)	Parametrenin Türkçe Adı	Parametre açıklaması
MORPHOLOGICAL	Morfolojik Parametreler	Lezyonun morfolojik yapısını tanımlar. Hacim, yüzey alanı, yüzey/hacim oranı, kompaktlık, küresellik gibi geometrik ölçümler içerir. Bu parametreler, tümörün şekli ve yayılım biçimi hakkında bilgi verir. Özellikle tümör büyüklüğü ve invaziv potansiyelin değerlendirilmesinde kullanılır.
INTENSITY-BASED	Yoğunluk Tabanlı Parametreler	Görüntüdeki tüm voxel'ların yoğunluk değerlerine dayalı olarak hesaplanan temel istatistiksel ölçümlerdir. Ortalama, varyans, medyan, çarpıklık, basıklık (kurtosis), minimum ve maksimum gibi istatistikler içerir. Tümörün genel metabolik aktivitesinin kantitatif değerlendirmesini sağlar.
LOCAL INTENSITY-BASED	Lokal Yoğunluk Tabanlı Parametreler	Görüntüdeki lokal alanlarda yoğunluk değerlerinin analizini içerir. Bölgesel yoğunluk tepe değerlerini ölçerek tümör içi heterojenliği ve lokal metabolik aktivite dağılımını değerlendirmeye olanak tanır.
INTENSITY-BASED-RIM	Çevresel Yoğunluk Tabanlı Parametreler	Tümörün çevresindeki (rim) bölgeye ait yoğunluk değerlerini analiz eder. Çevresel metabolik aktivitenin merkezi bölgeye göre farklılığını belirleyerek tümör sınırlarının ve invazivlik özelliklerinin değerlendirilmesine katkı sağlar.
INTENSITY-HISTOGRAM	Yoğunluk Histogram Parametreleri	Yoğunluk değerlerinin histogram analizine dayalı metrikleri içerir. Voxel dağılımı üzerinden entropi, enerji, skewness (çarpıklık), kurtosis gibi parametreler hesaplanır. Tümör dokusunun iç yapısal heterojenliğini ve enerji dengesini yansıtır.
LOCAL TEXTURE MAPPING	Lokal Histogram Tabanlı Parametreler	Yoğunluk histogramının lokal (bölgesel) versiyonudur. Alt bölgelerdeki histogram dağılımlarını inceleyerek lezyon içi heterojenliğin bölgesel farklılıklarını değerlendirir.
GLCM	Gri Düzey Eş Olma Matrisi Parametreleri	Komşu voxel'lar arasındaki gri düzey ilişkilere dayalı olarak doku özelliklerini hesaplar. Kontrast, korelasyon, homojenlik, entropi gibi metrikleri içerir. Doku içi düzeydeki düzenlilik ve karmaşıklık yansıtır.
GLRLM	Gri Düzey Koşu Uzunluğu Matrisi Parametreleri	Aynı yoğunluk değerine sahip ardışık voxel'ların uzunluğunu analiz eder. Uzunluk dağılımları üzerinden granüler yapı veya doku düzgünlüğü hakkında bilgi sağlar.

NGTDM	Komşuluk Gri Düzey Farkı Matrisi Parametreleri	Bir voxel ile çevresindeki voxel'lar arasındaki gri düzey farklarına dayanır. Doku kontrastı, heterojenlik ve tekstürel karmaşıklık ölçümlerini sunar.
GLCM	Gri Düzey Boyut Bölgesi Matrisi Parametreleri	Aynı gri düzeye sahip bölgelerin boyutlarını değerlendirir. Lezyon içerisindeki yoğunluk bölgelerinin büyüklük dağılımı üzerinden doku homojenliği ve yapı karmaşıklığı belirlenir.

GLCM : Gray Level Co-occurrence Matrix; **GLRLM**: Gray Level Run Length Matrix; **NGTDM**: Neighboring Gray Tone Difference Matrix; **GLCM**: Gray Level Co-occurrence Matrix.

Şekil tabanlı (morfolojik) parametreler, lezyonun geometrik yapısını tanımlar ve hacim, yüzey alanı, küresellik, kompaktlık gibi temel morfolojik ölçütleri içerir. Ayrıca geometrik merkez ile yoğunluk merkezleri arasındaki kayma mesafelerini hesaplayan ölçümler de bu gruba dahildir(20).

Birinci düzey istatistiksel parametreler, VOI (Volume of Interest) içerisindeki tüm voxel'ların yoğunluk dağılımı esas alınarak hesaplanır. Bu grupta ortalama, medyan, maksimum ve minimum yoğunluk değerlerinin yanı sıra çarpıklık, basıklık, varyans gibi histogram temelli dağılım ölçütleri yer alır. Bu parametreler, voxel'lar arasındaki mekânsal ilişkiyi dikkate almadan yalnızca dağılım özelliklerini yansıtır(20).

İkinci düzey tekstür parametreleri, voxel'lar arası mekânsal ilişkileri analiz eder. Bu kapsamda, gri düzey birliktelik matrisi (GLCM), gri düzey tekrar uzunluğu matrisi (GLRLM), gri düzey bölge uzunluğu matrisi (GLSZM), komşu gri ton farkı matrisi (NGTDM) gibi algoritmalara dayalı metrikler hesaplanır (Şekil 1). Bu parametreler, lezyon içi doku homojenliğini, granülariteyi ve yapısal karmaşıklığı ortaya koyar(20).

Yüksek düzey parametreler ise, filtre uygulanmış görüntüler üzerinden veya VOI içindeki lokal bölgeler bazında hesaplanan metrikleri içerir. Lokal yoğunluk tepe değerleri (global veya lokal) ve lezyon çevresine odaklanan “rim” analizleri bu gruba dahildir. Ayrıca, filtrelenmiş histogram analizleri ile VOI içindeki entropi, varyans, ortalama sapma gibi metrikler de yüksek düzey parametreler arasında yer almaktadır(20).

GLCM	GLRLM	GLSZM	NGTDM
1 1 1 0	1 1 1 1	1 1 1 1	0 1 1 0
1 2 3 1	1 1 1 1	1 3 3 3	1 ↘ ↙ 1
0 1 2 1	1 1 1 0	1 3 3 3	1 ↗ ↖ 1
0 1 1 0	1 1 1 0	1 1 1 1	0 1 1 0
Komşu piksel değeri – tek yönlü	Aynı gri değerde üç ardışık piksel	4 voxel içeren bölge	Her yönde komşu piksel değeri

GLCM : Gray Level Co-occurrence Matrix; GLRLM: Gray Level Run Length Matrix; NGTDM: Neighboring Gray Tone Difference Matrix; GLCM: Gray Level Co-occurrence Matrix.

Şekil 1. İkinci düzey tekstür parametreleri

GEOMETRİK MERKEZ, YOĞUNLUK MERKEZİ VE GEOMETRİK KAYMA KAVRAMLARI

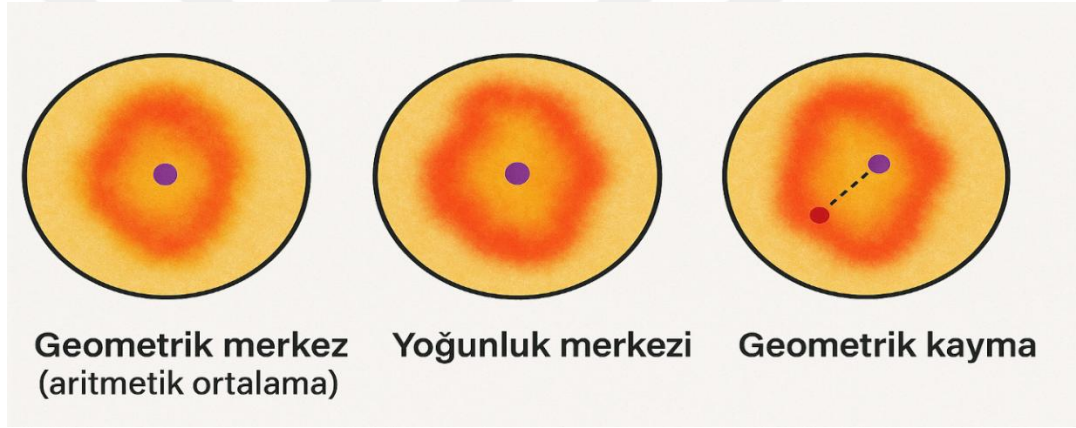
FDG PET/BT görüntülerinde bir lezyonun uzaysal ve metabolik yapısını değerlendirmek amacıyla geometrik merkez, yoğunluk merkezi ve bu ikisi arasındaki mesafeyi ifade eden geometrik kayma kavramları kullanılmaktadır(21) (Şekil 2).

Geometrik merkez, lezyon hacmi içerisinde yer alan tüm voxel'ların konumlarının (x, y, z koordinatlarının) aritmetik ortalamasının alınmasıyla hesaplanır (21). Bu nokta, lezyonun şekline ve hacmine dayalı olarak tanımlanan yapısal (morfolojik) merkezdir. Geometrik merkez, lezyonun genel konumunu ve yayılımını simetrik kabul ederek hesaplanır ve metabolik dağılımdan bağımsızdır (22).

Yoğunluk merkezi ise lezyon içerisindeki her bir voxel'ın metabolik aktivitesine karşılık gelen SUV (standardized uptake value) değeri dikkate alınarak hesaplanır . Bu nedenle, yoğunluk merkezi, metabolik aktivitenin daha yüksek olduğu bölgelerin ağırlığının daha fazla olduğu bir ortalama konumu temsil eder. Eğer lezyon içindeki FDG dağılımı homojense, yoğunluk merkezi ile geometrik merkez birbiriyle örtüşebilir. Ancak metabolik dağılım heterojen ve asimmetrikse, yoğunluk merkezi, daha aktif bölgelerin bulunduğu yöne doğru sapma gösterir (22).

Geometrik kayma, bu iki merkez arasındaki doğrusal mesafenin ölçülmesidir. Bu ölçüm, lezyonun morfolojik merkezi ile metabolik aktivitenin yoğunlaştığı alan arasındaki farkı sayısal olarak ifade eder (23). Geometrik kayma değeri ne kadar yüksekse, lezyon içindeki metabolik aktivite, yapısal merkeze göre o kadar dengesiz veya heterojen dağılmış demektir.

Bu parametre, özellikle malignite şüphesi olan lezyonlarda önemli bilgiler sunabilir. Çünkü malign tümörlerde sıklıkla görülen düzensiz ve heterojen metabolik dağılım, yüksek geometrik kayma ile kendini gösterebilir(24). Öte yandan, enfeksiyöz lezyonlar da granülomatöz yapıların düzensiz dağılımı nedeniyle benzer bir kayma gösterebilir. Bu nedenle geometrik kayma, yalnızca morfolojik değil, aynı zamanda metabolik yapının analizine dayalı olarak tanıya katkı sağlayabilecek bir radyomik göstergedir.



Şekil 2. Geometrik Merkez, Yoğunluk Merkezi ve Geometrik Kayma

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu uzmanlık tezi çalışması Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19.08.2024 tarihli TÜTF-GOBAEK 2024/335 protokol kodlu onayı (Ek-1) ile gerçekleştirildi.

Hasta Seçimi

Bu tez çalışması, aynı merkezde yürütülmüş ve 2022 yılında etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilen tek merkezli, retrospektif bir tüberküloz çalışmasında yer alan hasta verileri üzerinden oluşturulmuştur (TÜTF-GOBAEK 2022/63). Söz konusu çalışmada, 01.01.2014–31.12.2019 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tüberküloz tanı kodu (ICD-10: A15.0–A19.9, J65, N74.1) ile kayıtlı ve tedavisi kliniğimizde başlatılmış hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu tez kapsamında, ilgili hasta grubundan yalnızca FDG PET/BT görüntülemesi yapılmış olan hastalar seçilerek çalışmaya dahil edilmiştir.

Ek olarak, karşılaştırmalı analiz yapabilmek amacıyla Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı arşivlerinden retrospektif olarak taranan ve FDG PET/BT görüntüsü bulunan akciğer adenokarsinomu ve skuamöz hücreli karsinom tanıları hastalar çalışmaya eklenmiştir. Çalışma kapsamında toplam dört hasta grubu oluşturulmuştur:

- **Grup 1:** FDG PET/BT sonrası ampirik antitüberküloz tedavi başlanan ve tedaviye klinik ve radyolojik yanıt ile TB tanısı doğrulanan 27 hasta,
- **Grup 2:** Mikrobiyolojik ve/veya histopatolojik yöntemlerle kesin TB tanısı konulmuş 28 hasta,

- **Grup 3:** Akciğer adenokarsinomu tanılı 20 hasta,
- **Grup 4:** Akciğer skuamöz hücreli karsinomu (SCC) tanılı 27 hasta.

Dahil Edilme Kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri olmak,
- Belirlenen hasta gruplarından birine dahil olmak (ampirik tedavi alan TB, kesin TB tanısı, akciğer adenokarsinom veya SCC),
- Primer lezyona ait değerlendirilebilir PET/BT görüntülerinin mevcut olması,
- Klinik, laboratuvar ve takip verilerine eksiksiz ulaşılabilir olmak.

Dışlama Kriterleri:

- Yetersiz görüntü kalitesi veya artefakt nedeniyle değerlendirilemeyen PET/BT görüntüleri,
- Primer lezyonun belirlenememesi,
- Eşzamanlı başka malignite veya aktif enfeksiyon varlığı,
- HIV pozitifliği veya immün yetmezlik durumları (özellikle TB gruplarında değerlendirmeyi etkileyebileceği için),
- Eksik klinik ve takip verileri

Çalışma kapsamındaki gruplar arasında FDG PET/BT görüntülerinden elde edilen radyomik ve metabolik parametrelerin karşılaştırılması amacıyla Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Bu test, parametrik dağılım göstermeyen verilerin analizinde tercih edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir. Verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics versiyon 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) (Lisans numarası : 5QQKZICZTE7RNC JLPEX) yazılımı kullanılmış, radyomik parametrelerin ön işlenmesi, özellik seçimi ve makine öğrenimi modellerinin oluşturulması için Python 3.10.12 sürümü ile kodlama yapılmıştır.

F-18 FDG PET/BT Görüntüleme Protokolü

Tüm hastalara, açlık kan şekeri düzeylerinin kontrol edilmesinin ardından, standart protokole uygun şekilde 0,15 mCi/kg dozunda intravenöz F-18 FDG enjeksiyonu uygulanmıştır. Çekim öncesi tüm hastalarda kan glukoz düzeyi < 200 mg/dL olacak şekilde kontrol edilmiştir. İnjektion sonrası yaklaşık 45-60 dakikalık

dinlenme süresi sağlanmış ve hastalar fiziksel aktiviteden kaçınmaları konusunda bilgilendirilmiştir.

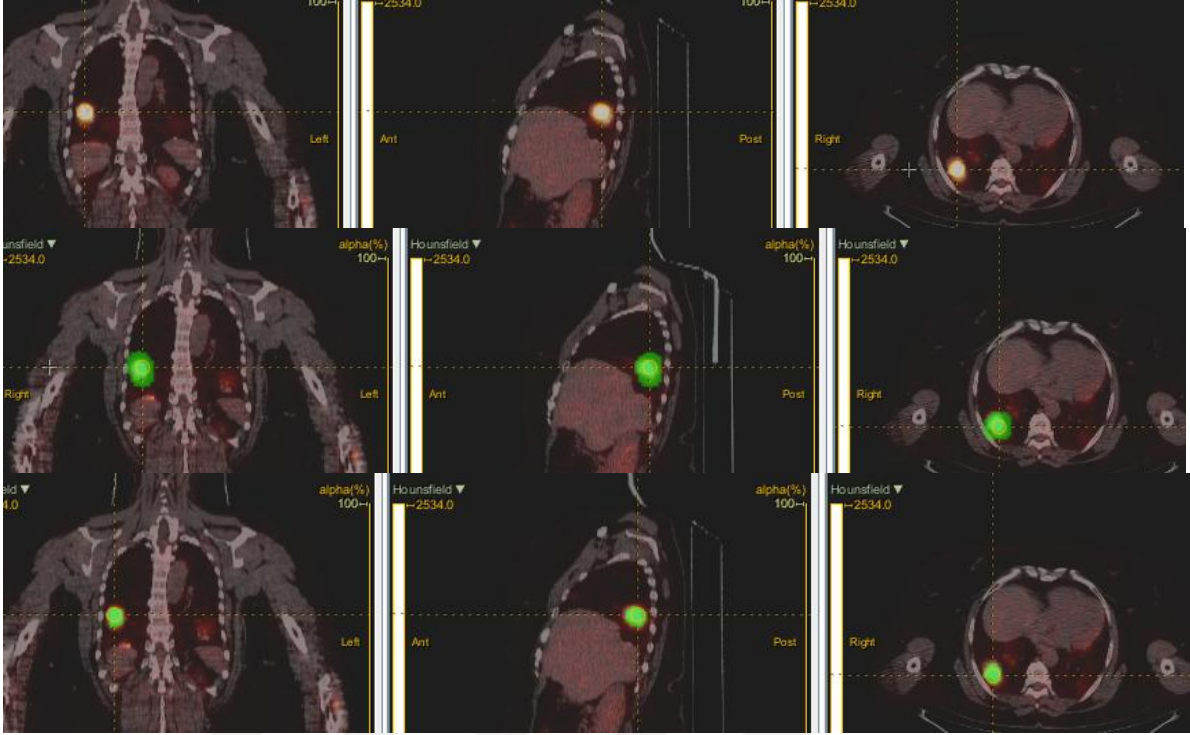
Görüntüleme işlemleri, General Electric Discovery STE (Sensitivity, Timing, and Energy) PET/BT cihazı kullanılarak 3D (Dimensional) moda gerçekleştirilmiş, verteks seviyesinden uyluk ortasına kadar olacak şekilde toplam 7-9 yatak pozisyonunda veri elde edilmiştir. PET verileri, Ordered Subset Expectation Maximization (OSEM) algoritması ile rekonstrükte edilmiştir. BT görüntüleri düşük doz protokolü ile anatomik korelasyon ve atenuasyon düzeltmesi amacıyla kullanılmıştır.

Görüntülerin değerlendirilmesinde PET/CT VCAR yazılımı kullanılmış ve her hastada primer lezyonlar ile ilişkili SUVmax, Metabolik Tümör Volümü (MTV) ve Total Lezyon Glikolizisi (TLG) değerleri hesaplanmıştır.

Radyomik (Tekstür) Analizi Protokolü

Radyomik analizler, LIFEx yazılımının 7.7.0 sürümü (www.lifexsoft.org) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu yazılım, IBSI tarafından belirlenen standartlara uygun şekilde geliştirilmiş açık erişimli bir analiz aracıdır. FDG PET/BT görüntüleri DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) formatında elde edilerek bağımsız bir iş istasyonuna aktarılmış ve analiz süreci bu ortamda yürütülmüştür.

Her bir hastada hedef lezyonlar PET görüntüleri üzerinden yarı otomatik segmentasyon yöntemiyle belirlenmiştir. Segmentasyon işlemi sırasında, metabolik olarak aktif alanları kapsayacak şekilde 3 boyutlu küresel VOI tanımlanmış ve sınırlandırma SUVmax değerinin %40'ı temel alınarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. Üstte: F-18 FDG PET/BT görüntüsünde izlenen tüberküloz lezyonu, Ortada: Lezyona manuel olarak 3D VOI çizilmesi aşaması, Alttı: Çizilen VOI üzerinden SUVmax'ın %40'ı eşik alınarak elde edilen segmentasyon görünümü. (Görüntüler Trakya Üniversitesi Nükleer Tıp Bölümü arşivinden alınmıştır)

Segmentasyon sonrasındaki görüntü işleme süreci, radyomik analizlerin doğruluğunu ve karşılaştırılabilirliğini doğrudan etkileyen kritik bir aşamadır. Bu nedenle, analiz öncesinde uzamsal ve yoğunluk bazlı standardizasyon sağlamak amacıyla uygun parametrelerin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Literatürde FDG PET görüntülerinde genellikle SUV değerlerinin 0–20 aralığında yoğunlaştığı bildirilmekte olup, bu çalışmada da yoğunluk değerlerinin normalize edilmesinde mutlak yeniden ölçeklendirme (absolute resampling) yöntemi tercih edilmiş ve minimum 0, maksimum 20 olacak şekilde sınırlandırılmıştır.

Gri seviye ayrıklaştırmasında 64 gri düzey kullanılmış ve kutu boyutu (bin width) 0.3 olarak tanımlanmıştır. Bu değerler, hem IBSI uyumlu hem de literatürde önerilen ve doku analizi açısından stabil sonuçlar sağlayan ayarlardır. Lezyonlar x, y ve z düzlemlerinde 4 mm çözünürlükle yeniden örneklenmiş ve böylece uzamsal standardizasyon sağlanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2: LIFEx programı ile elde edilen konvansiyonel, histogram temelli ve doku analizi parametreleri

Aşama	Parametre	Değer	Açıklama
Uzamsal örnekleme	Voksel boyutu	4 mm	X, Y, Z eksenlerinde yeniden örnekleme
Yoğunluk ölçeklendirme	Resampling yöntemi	Absolute	Tüm veriler için sabit min-max
	SUV aralığı	0–20	Literatüre uygun standardizasyon
Gri seviye ayrıklaştırma	Gri seviye sayısı	64	Histogram ayrımı için
	Kutu boyutu (Bin Width)	0,3	SUV değer gruplama aralığı

SUV: Standardized uptake value

Tüm bu işlem basamaklarının sonucunda, her lezyon için toplamda 159 radyomik parametre hesaplanmıştır. Bu parametreler; konvansiyonel metabolik değerler, histogram ve şekil temelli birinci sıra istatistikler ile GLCM, GLRLM, GLSZM gibi tekstür analizlerine dayalı ikinci sıra istatistiklerden oluşmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. LIFEx programı ile elde edilen konvansiyonel, histogram-şekil temelli ve doku analizi parametreleri

Parametre grubu	Alt Parametreler
Conventional	SUVmin, SUVmean, SUVmax, SUVstd, SUVq1, SUVq2, SUVq3, TLG, SUVpeak(1ml), SUVpeak(0.5ml)
MORPHOLOGICAL	Volume, Surface Area, Sphericity, Compacity
INTENSITY-BASED	Mean Intensity, Variance, Skewness, Kurtosis
LOCAL INTENSITY-BASED	Global Intensity Peak, Local Intensity Peak
INTENSITY-BASED-RIM	Minimum Intensity in Rim, Mean Intensity in Rim, Standart Deviation in Rim, Maximum Intensity in Rim
INTENSITY-HISTOGRAM	Histogram Entropy, Mode, Median, StdDev, MAD

LOCAL TEXTURE MAPPING	Local Histogram Mean, Standard Deviation, Entropy
GLCM	Homogeneity, Energy, Contrast, Correlation, Entropy Log10, Entropy Log2, Dissimilarity
GLRLM	SRE, LRE, LGRE, HGRE, SRLGE, SRHGE, LRLGE, LRHGE, GLNU, RLNU, RP
NGLDM	Coarseness, Contrast, Busyness
GLZLM	SZE, LGZE, SZLGE, GLNU, ZLNU, ZP

SUVmin: Minimum Standardized Uptake Value; **SUVmean:** Mean Standardized Uptake Value; **SUVmax:** Maximum Standardized Uptake Value; **SUVstd:** Standard Deviation of Standardized Uptake Value; **SUVq1:** First Quartile of Standardized Uptake Value; **SUVq2:** Median of Standardized Uptake Value; **SUVq3:** Third Quartile of Standardized Uptake Value; **TLG:** Total Lesion Glycolysis; **SUVpeak(1ml):** Standardized Uptake Value Peak in 1 ml Sphere; **SUVpeak(0.5ml):** Standardized Uptake Value Peak in 0.5 ml Sphere; **MAD:** Median Absolute Deviation Log logarithm; **SRE:** Short Run Emphasis; **LRE:** Long Run Emphasis; **LGRE:** Low Gray Level Run Emphasis; **HGRE:** High Gray Level Run Emphasis; **SRLGE:** Short Run Low Gray Level Emphasis; **SRHGE:** Short Run High Gray Level Emphasis; **LRLGE:** Long Run Low Gray Level Emphasis; **LRHGE:** Long Run High Gray Level Emphasis; **GLNU:** Gray Level Non-Uniformity; **RLNU:** Run Length Non-Uniformity; **RP:** Run Percentage; **SZE:** Short Zone Emphasis; **LGZE:** Low Gray Level Zone Emphasis; **SZLGE:** Short Zone Low Gray Level Emphasis; **GLNU:** Gray Level Non-Uniformity; **ZLNU:** Zone Length Non-Uniformity; **ZP:** Zone Percentage.

MAKİNE ÖĞRENMESİ İLE RADYOMİK MODELLEME SÜRECİ

Bu çalışmada, FDG PET/BT görüntülemesi ile elde edilen radyomik verilerin tanısal potansiyelini değerlendirmek amacıyla makine öğrenmesi temelli bir modelleme süreci tasarlanmıştır. Analiz süreci, Python (3.10.12) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Modelleme sürecinde, her bir vaka için hesaplanan 159 radyomik parametre arasından en anlamlı özellikleri belirlemek amacıyla sıralı özellik seçimi (Sequential Feature Selection - SFS) yöntemi uygulanmıştır. Özelliklerin seçimi, model performansını yansıtan “k-score” değerlerine göre yapılmış, bu skorlar 5 katlı çapraz doğrulama (cross-validation) ortalamalarına dayanarak hesaplanmıştır. Böylece modele en yüksek katkıyı sağlayan değişkenler seçilmiştir. Özellik seçiminin ardından belirlenen parametrelerle beş farklı makine öğrenmesi algoritması eğitilmiştir:

- Random Forest

- XGBoost
- Support Vector Machine (SVM)
- Lojistik Regresyon
- Naive Bayes

Modelleme sürecinde veri seti %80 eğitim, %20 test olarak ayrılmıştır. Bu bölünme sayesinde, modellerin daha önce görmediği veriler üzerindeki genel performansı değerlendirilmiş, aşırı öğrenme (overfitting) riski en aza indirilmiştir. Modelin doğruluğunun daha adil bir şekilde test edilebilmesi için bu ayırım gereklidir. Tüm modeller için radyomik değişkenlerin etkisini dengelemek amacıyla, 0–1 aralığında min-max normalizasyon yöntemiyle özellik ölçeklendirme işlemi yapılmıştır. Böylece farklı büyüklükteki değişkenlerin model üzerinde baskın etkide bulunmasının önüne geçilmiştir.

Eğitim ve test seti ayrımı ile ölçeklendirme işleminin ardından, her bir modelin sınıflandırma başarısını çeşitli performans metrikleri ile değerlendirilmiştir. Kullanılan metrikler:

- **Accuracy (Doğruluk):** Tüm örnekler içinde doğru sınıflandırılanların oranı
- **Precision (Kesinlik):** Pozitif tahminlerin ne kadarının doğru olduğunu gösterir
- **Recall (Duyarlılık):** Gerçek pozitiflerin ne kadarının doğru tahmin edildiğini gösterir
- **F1-Score:** Precision ve Recall değerlerinin harmonik ortalamasıdır
- **Support:** Her sınıf için örnek sayısını gösterir

En yüksek accuracy değerine sahip modelin confusion matrix (karmaşıklık matrisi) tablosu değerlendirilmiş, ayrıca duyarlılık (sensitivite) ve özgüllük (spesifite) değerleri hesaplanmıştır.

Makine öğrenmesi modelleri, aşağıdaki iki farklı grup karşılaştırması için geliştirilmiştir:

1. Tüberküloz (Grup 1+2) ve Malignite (Grup 3+4):

FDG PET/BT görüntüleri ve radyomik parametreler kullanılarak, TB tanı hastalar (Grup 1 ve Grup 2) ile malign akciğer lezyonlarına sahip hastaların (Grup 3 ve Grup 4) ayırımının yapılması amaçlanmıştır.

2. Grup 1 ve Grup 2:

Ampirik tedavi sonrası TB tanısı onaylanan hastalar (Grup 1) ile tedavi öncesi TB tanısı almış hastaların (Grup 2) ayırt edilmesi hedeflenmiştir (Tablo 4).

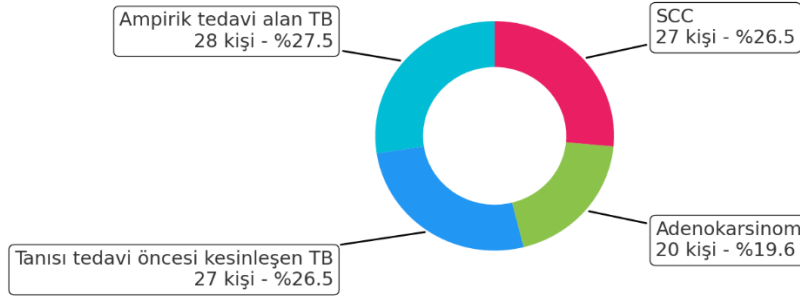
Tablo 4. Geliştirilen makine öğrenmesi modellerinin karşılaştırma grupları ve klinik hedefleri

Model No	Karşılaştırılan Gruplar	Amaç
1	Grup 1+2 vs Grup 3+4	Tüberküloz ile malign akciğer lezyonlarını ayırmak
2	Grup 1 vs Grup 2	Ampirik tedavi sonrası TB tanısı alanlarla, tedavi öncesi TB tanısı alanları ayırmak

TB: Tüberküloz

BULGULAR

Çalışmaya toplam 102 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalardan 27'si ampirik antitüberküloz tedavi sonrası TB tanısı doğrulanmış hastalardan (Grup 1), 28'i mikrobiyolojik ve/veya histopatolojik olarak kesin TB tanısı almış hastalardan (Grup 2), 20'i akciğer adenokarsinomu (Grup 3) ve 27'si akciğer skuamöz hücreli karsinom (Grup 4) tanılı hastalardan oluşmaktadır (şekil 4).



TB: Tüberküloz; **SCC:** Skuamöz Hücreli Karsinom

Şekil 4: Grupların dağılım grafiği

Tüberküloz grubundaki (Grup 1 ve 2) hastaların yaş ortalaması 59.5 ± 16.52 yıl olarak hesaplanmıştır. Akciğer adenokarsinomu tanılı hastaların yaş ortalaması 65.3 ± 14.87 yıl, SCC tanılı hastaların yaş ortalaması ise 62.1 ± 12.94 yıl olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.319$). Bu durum, yaş dağılımının tüm gruplarda benzer olduğunu ve yaşın ayırt edici bir değişken olarak öne çıkmadığını göstermektedir.

Bu çalışmada yer alan toplam 102 hastanın %78.4'ü (n=80) erkek, %21.6'sı (n=22) kadın olarak belirlenmiştir(şekil 5). TB gruplarında erkek oranı %59.3 ile %71.4 arasında değişmektedir. Malignite grubunda ise erkek oranı daha belirgindir; adenokarsinom grubunda hastaların %92'si, SCC grubunda ise %96.3'ü erkeklerden oluşmaktadır.



Şekil 5: Cinsiyet dağılım grafiği

Grup 1 ile Grup 2 Karşılaştırması

Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında, sadece iki morfolojik parametre olan 'Centre of Mass Shift' ve 'RadiusSphereNorm-CentroidCoor-WCentroidCoor-Dist' anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0.040$ ve $p=0.045$). Diğer morfolojik, yoğunluk temelli ve histogram bazlı parametrelerde anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Grup 1 ile Grup 3 Karşılaştırması

Grup 1 ile Grup 3 karşılaştırıldığında, toplam 43 radyomik parametrede anlamlı fark saptanmıştır. Bu farklar, morfolojik, yoğunluk temelli, histogram temelli ve tekstürel kategorilerde belirginleşmiştir.

Morfolojik parametreler incelendiğinde, adenokarsinom lezyonlarının tüberküloza göre daha küçük hacimli, simetrik ve kompakt yapılar sergilediği; tüberküloz lezyonlarının ise daha büyük, düzensiz ve heterojen yapılarla karakterize olduğu görülmüştür.

Mesafeye dayalı parametrelerde, adenokarsinom lezyonlarında metabolik aktivite, tümör merkezine daha yakın konumlanmışken; TB lezyonlarında aktivite daha dağınık ve düzensiz bir dağılım göstermektedir.

Yoğunluk temelli analizde, TB lezyonları daha geniş ve heterojen bir dağılım sergilerken, adenokarsinomlar daha homojen ve sınırlı yoğunluk değerleriyle ayrılmaktadır.

Histogram temelli ölçümlerde, tüberküloz lezyonları daha geniş spektrumlu ve düzensiz yoğunluk histogramları ile karakterize olurken, adenokarsinomlarda bu dağılım daha dar ve simetriktir.

Tekstürel matrislerden (GLCM, GLRLM, NGTDM gibi) elde edilen birçok parametrede de anlamlı farklar bulunmuş, bu bulgular tüberküloz ve adenokarsinom arasındaki mikro-yapısal farklılıkları daha ayrıntılı ortaya koymuştur.

Grup 1 ile Grup 4 Karşılaştırması

Grup 1 ile Grup 4 karşılaştırıldığında, toplam 94 parametrede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Bu parametreler, morfolojik, yoğunluk temelli, histogram temelli ve tekstürel kategorilerde sınıflandırılmıştır.

Morfolojik parametreler arasında hacim, yaklaşık hacim, voxel sayısı, yüzey alanı, yüzey-hacim oranı, kompaktlık, sferisite, küresel sapma ve merkezler arası mesafeleri ifade eden ölçütler anlamlı bulunmuştur. Ayrıca lezyon geometrisiyle ilişkili maksimum çap ve küresel yoğunluk merkezleri arasındaki uzaklıkları içeren mesafe parametrelerinde de anlamlı farklar gözlemlenmiştir.

Yoğunluk temelli parametrelerde, ortalama, medyan, minimum değerler, yüzdelik dağılımlar (10., 25., 50., 75., 90. persentiller), varyans, standart sapma, yoğunluk aralığı, interkuartil aralık, ortalama ve sağlam mutlak sapmalar, toplam glukoz alımı (TLG), enerji ve kök ortalama kare gibi çok sayıda ölçüm anlamlı fark göstermiştir. Ayrıca lokal ve global yoğunluk zirvelerini tanımlayan parametrelerde de anlamlılık bulunmuştur.

Histogram temelli parametrelerde, yoğunluk histogramına ait medyan, mod, yüzdelik değerler, entropi (\log_{10} , \log_2), maksimum ve minimum gri seviye, standart sapma, interkuartil aralık, varyasyon katsayısı ve çeşitli mutlak sapma ölçütleri anlamlı olarak ayrılmıştır.

Tekstürel parametrelerde, GLCM matrisine ait Joint Maximum, Joint Average, Joint Entropy, Correlation, Dissimilarity, Contrast, Angular Second Moment, Autocorrelation, Difference Entropy, Sum Average ve Normalized Difference Moment gibi çok sayıda ölçüm anlamlı bulunmuştur. GLRLM matrisinde Short Run ve Long Run özelliklerine, düşük ve yüksek gri seviyelere dayalı ölçütlerde anlamlılık gözlenmiştir. NGTDM matrisinde Coarseness anlamlıdır. GLSZM matrisinde Small Zone, Large Zone, Grey Level

Nonuniformity, Zone Size Nonuniformity, Entropi ve diğerk bölgesel yoğunluk parametreleri anlamlı fark göstermiştir.

Grup 2 ile Grup 3 Karşılaştırması

Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında, 72 parametre arasında anlamlı farklar gözlemlenmiştir. Bu farklar, morfolojik, yoğunluk temelli, histogram temelli ve tekstürel parametreler gibi farklı kategorilerde belirginleşmiştir.

Morfolojik parametrelerde, yaklaşık hacim , piksel sayımı , yüzey alanı , ve küresel olmayan yapılar gibi ölçütlerde anlamlı farklar gözlemlenmiştir. Adenokarsinom lezyonları daha küçük ve simetrik yapılar sergilerken, tüberküloz lezyonları daha büyük ve heterojen yapılara sahip olmuştur.

Mesafe tabanlı parametrelerde, adenokarsinom lezyonlarında metabolik aktivitenin merkezi bir şekilde dağıldığı gözlemlenirken, tüberküloz lezyonları daha heterojen ve düzensiz dağılıma sahiptir.

Yoğunluk temelli parametrelerde, adenokarsinom lezyonlarında daha düzenli ve simetrik bir yoğunluk dağılımı bulunurken, tüberküloz lezyonlarında bu dağılım daha düzensiz ve heterojen olmuştur.

Histogram temelli parametrelerde, adenokarsinom lezyonları daha dar ve simetrik histogramlar sergilerken, tüberküloz lezyonları daha geniş ve düzensiz bir yoğunluk dağılımı göstermektedir.

Tekstürel parametrelerde, GLCM, GLRLM ve NGTDM matrislerinden elde edilen parametrelerde anlamlı farklar bulunmuştur.

Grup 2 ile Grup 4 Karşılaştırması

Grup 2 ile Grup 4 karşılaştırıldığında, toplam 102 parametrede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Bu parametreler morfolojik, yoğunluk temelli, histogram temelli ve tekstürel kategorilerde yer almaktadır.

Morfolojik parametreler arasında hacim, yüzey alanı, voxel sayısı, yüzey-hacim oranı, kompaktlık ve sferisite gibi ölçütlerin yanı sıra, lezyon içi yoğunluk merkezleri arasındaki mesafeyi tanımlayan çok sayıda uzaklık temelli ölçümde anlamlı farklar gözlemlenmiştir.

Yoğunluk temelli parametrelerde, ortalama, medyan, minimum ve maksimum SUV değerlerinin yanı sıra, yüzde dağılımları (10., 25., 50., 75., 90. persentiller), varyans, standart

sapma, interkuartil aralık, yoğunluk aralığı, ortalama ve sağlam mutlak sapma gibi dağılım ölçütleri anlamlı bulunmuştur.

Histogram temelli analizde, entropi, mod, maksimum ve minimum gri seviye değerleri, varyans, medyan, interkuartil aralık ve dağılım genişliği gibi histogram karakteristikleri anlamlılık göstermiştir.

Tekstürel analizlerde, GLCM, GLRLM, NGTDM ve GLSZM matrislerine ait çok sayıda parametrede anlamlı farklar saptanmıştır. Bu parametreler; doku içi gri seviye benzerliği, varyasyon, karmaşıklık, tekrarlılık, bölgesel homojenlik ve düzensizlik gibi ölçütleri kapsamaktadır.

Grup 1+2 ile Grup 3+4 Karşılaştırması

Grup 1 ve 2 (tüberküloz grubu) ile Grup 3 ve 4 (malignite grubu) karşılaştırıldığında, toplam 94 parametrede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Anlamlı fark gösteren parametreler; morfolojik, yoğunluk temelli, histogram temelli ve tekstürel kategorilere dağılmaktadır (tablo 4).

Morfolojik kategoride hacim, yaklaşık hacim, voxel sayısı, yüzey alanı, yüzey-hacim oranı, küresel sapma, kompaktlık, sferisite ve lezyon içi metabolik merkezler arası mesafeleri tanımlayan çeşitli parametreler anlamlı bulunmuştur.

Yoğunluk temelli ölçümlerde, ortalama ve medyan SUV değerleri, minimum, yüzdelik dilimler (10., 25., 50., 75., 90. persentiller), varyans, standart sapma, yoğunluk aralığı, interkuartil aralık, toplam lezyon glukolizi (TLG), ortalama mutlak sapma, sağlam mutlak sapma, yoğunluk enerjisi, kök ortalama kare ve lokal/global yoğunluk zirve değerleri gibi parametreler anlamlı farklılık göstermiştir.

Histogram temelli parametreler arasında entropi (\log_{10} , \log_2), mod, medyan, yüzdelik değerler, maksimum ve minimum gri seviye, standart sapma, varyasyon katsayısı, interkuartil aralık, yoğunluk aralığı ve çeşitli mutlak sapma ölçütlerinde anlamlı fark saptanmıştır.

Tekstürel parametrelerde, GLCM matrisine ait Joint Entropy, Joint Average, Joint Variance, Entropy, Contrast, Correlation, Dissimilarity, Angular Second Moment, Sum Average, Difference Entropy ve diğer ilişkili ölçütler anlamlı bulunmuştur. GLRLM matrisinde short/long run, düşük/yüksek gri seviyeler, nonuniformity ve run percentage gibi ölçütlerde; NGTDM matrisinde coarseness, contrast ve complexity parametrelerinde; GLSZM matrisinde low/high grey level zone emphasis, nonuniformity, zone percentage, zone size entropy ve diğer zon temelli ölçütlerde istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlemlenmiştir.

Tablo 4. TB ve malignite lezyonları arasındaki radyomik farkların karşılaştırmalı özeti

Parametreler	Tüberküloz (Grup 1+2)	Malignite (Grup 3+4)
Lezyon Geometrisi	Genellikle homojen, sınırlı büyüklükte, düzenli morfolojik yapılar	Daha heterojen, düzensiz ve asimetrik yapılar sergiler
Yoğunluk Dağılımı	Daha geniş bir yoğunluk aralığı, heterojen yapı	Daha simetrik ve kompakt, merkezi metabolik aktivite
Doku Heterojenitesi	Yüksek heterojenite, granülatöz doku ve nekrotik alanlar içerir	Daha homojen yapılar, yoğunluk dağılımı daha simetriktir
Histogram Dağılımı	Daha geniş ve düzensiz dağılım, yoğunluk histogramı sağa kayık	Daha dar ve simetrik yoğunluk aralıkları, histogram sol kayık
Tekstürel Parametreler	Granüler doku yapısı, küçük yoğunluk grupları ve düşük doku değişkenliği	Daha büyük yoğunluk grupları, yüksek doku değişkenliği, uzun uzaysal aralık

RADYOMİK VERİLERİNİN MAKİNE ÖĞRENME MODELLERİ İLE ANALİZİ

TB Ve Malignite Öngörmede Radyomik Verilerinin Makine Öğrenme Modelleri ile Analizi

Veri setinde yer alan 102 hasta, Grup 1+2 (Tüberküloz) ve Grup 3+4 (Malignite) olmak üzere iki sınıfa ayrılmıştır (Tüberküloz: 55 hasta, Malignite: 47 hasta). Veri %80 eğitim ve %20 test olacak şekilde ikiye bölünmüştür. Tüm özellikler, eğitim verisine göre min-max yöntemiyle [0–1] aralığına ölçeklendirilmiştir. Sınıf dağılımındaki dengesizlik için ayrıca bir dengeleme işlemi uygulanmamış; tüm örnekler eşit önemde değerlendirilmiştir. Tüberküloz ve malignite gruplarını sınıflandırmak amacıyla yürütülen özellik seçimi sürecinde, SFS yöntemi uygulanmış ve bu analiz sonucunda en yüksek ortalama doğruluğu (%89.7) sağlayan sekiz radyomik parametre belirlenmiştir.

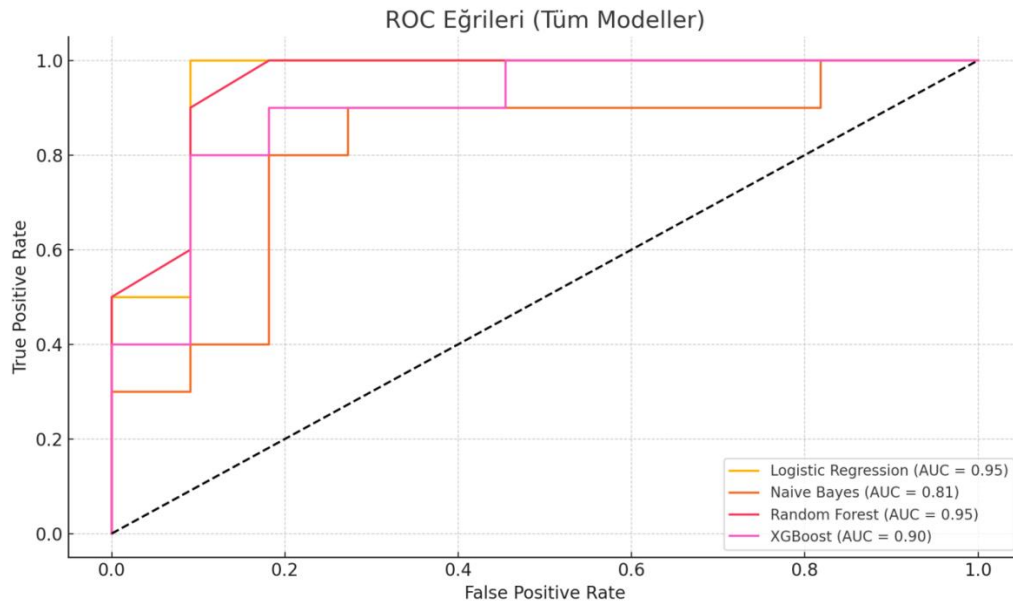
Tüberküloz ve malignite gruplarını sınıflandırmak amacıyla, SFS yöntemi uygulanmış ve model doğruluğunu en yüksek düzeye çıkararak sekiz radyomik parametre belirlenmiştir: Intensity Histogram Root Mean Square, Intensity-Based Mean SUVbw, Morphological Volume, Morphological Centre of Mass Shift, Maximum 3D Diameter, Morphological Compacity, Morphological Radius Roi Norm - Centroid Weighted Distance ve Intensity-Based Interquartile Coefficient of Dispersion.

Bu parametrelere dayalı olarak gerçekleştirilen 5-katlı çapraz doğrulama sonucunda, modelin ortalama sınıflandırma doğruluğu yaklaşık %89.7 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç, SFS yönteminin etkili özellik seçimi sağlamada başarılı olduğunu ortaya koymaktadır. Özellik seçiminin yalnızca eğitim verisi üzerinden yapılması sayesinde, modelin genelleme kapasitesi artırılmış ve veri sızıntısı (data leakage) riski minimize edilmiştir.

Elde edilen bu sekiz özellik kullanılarak Lojistik Regresyon, Random Forest, XGBoost, Support Vector Machine ve Naive Bayes algoritmalarıyla makine öğrenmesi modelleri eğitilmiş ve performansları doğruluk, hassasiyet, duyarlılık, F1 skoru ve ROC-AUC metrikleriyle karşılaştırılmıştır.

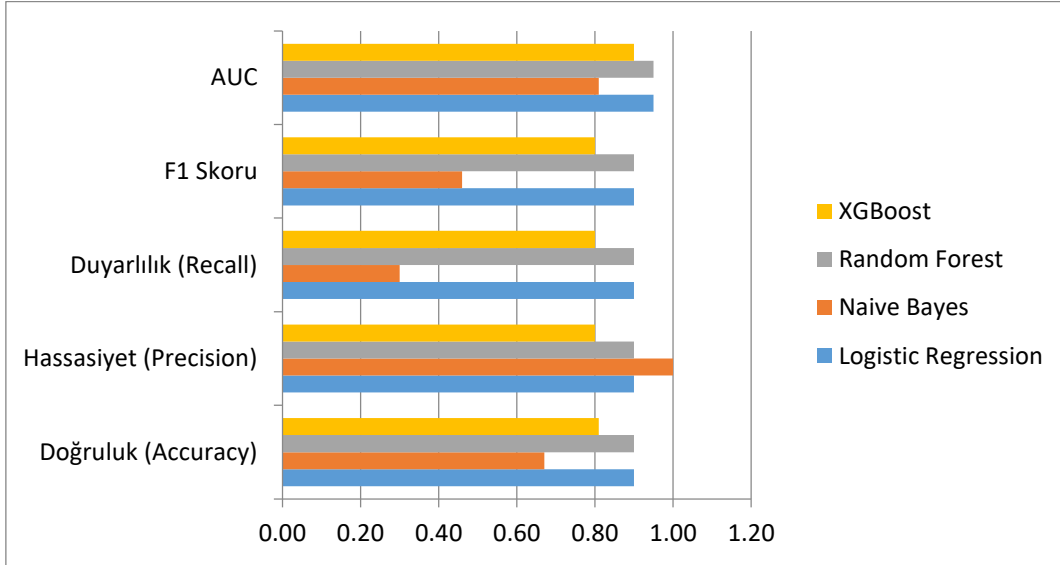
Modellerin genel ayırt edicilik kabiliyeti, ROC eğrileri üzerinden değerlendirilmiş ve her bir modelin AUC değeri hesaplanmıştır. Bu analizde Logistic Regression ve Random Forest modelleri, AUC = 0.95 ile en yüksek ayırım gücünü göstermiştir (Şekil 6).

ROC eğrilerinin yanı sıra, modellerin doğruluk, hassasiyet, duyarlılık, F1 skoru ve AUC değerleri karşılaştırmalı olarak grafiksel biçimde de sunulmuştur. Bu sayede modellerin güçlü ve zayıf yönleri daha ayrıntılı olarak analiz edilmiştir (Şekil 7).



AUC: Area Under the Curve; ROC: Receiver Operating Characteristic; XGBoost: Extreme Gradient Boosting.

Şekil 6: Tüberküloz ve malignite ayırımında kullanılan dört makine öğrenmesi modeline ait ROC eğrileri ve karşılık gelen AUC değerleri.



AUC: Area Under the Curve; ROC: Receiver Operating Characteristic; XGBoost: Extreme Gradient Boosting;

F1 Skoru: Harmonic Mean of Precision and Recall

Şekil 7. Tüberküloz ve malignite gruplarını sınıflandırmak amacıyla oluşturulan dört farklı makine öğrenmesi modeline ait doğruluk (accuracy), hassasiyet (precision), duyarlılık (recall), F1 skoru ve AUC değerlerinin karşılaştırmalı çubuk grafik sunumu.

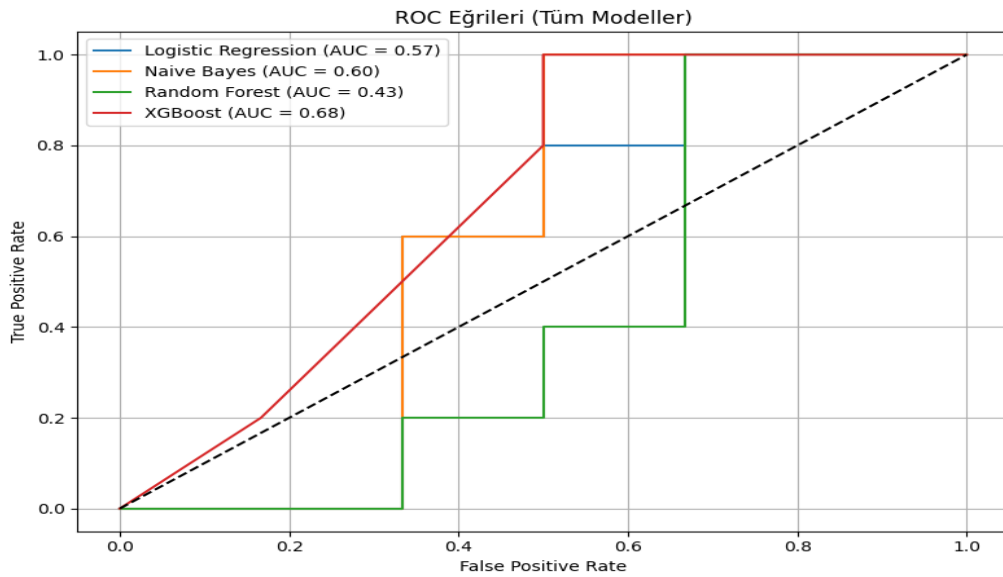
Ampirik Tedavi Alan Hasta Grubu ve Tedavi Öncesi TB tanısı Olan Hasta Grubunu Öngörmede Radyomik Verilerinin Makine Öğrenme Modelleri ile Analizi

Grup 1 (ampirik tedavi alan tüberküloz) ile Grup 2 (tanısı tedavi öncesi kesinleşmiş tüberküloz) arasındaki ayrımı değerlendirmek amacıyla, SPSS analizlerinde anlamlı fark gösteren iki radyomik parametre (Centre of Mass Shift ve RadiusSphereNorm-CentroidCoor-WCentroidCoor-Dist) seçilmiştir. Yalnızca iki değişken kullanıldığı için, bu analizde SFS yöntemi uygulanmamıştır.

Bu iki parametreyle oluşturulan Logistic Regression, Naive Bayes, Random Forest ve XGBoost modellerinin sınıflandırma performansı; doğruluk, hassasiyet, duyarlılık, F1 skoru ve AUC metrikleriyle değerlendirilmiştir.

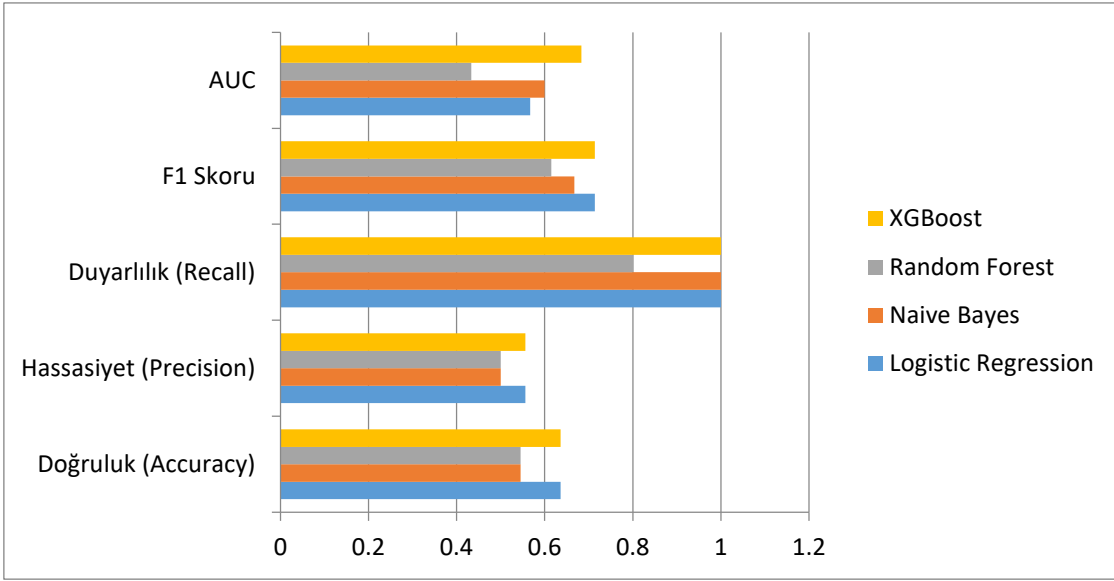
Grup 1 ve Grup 2 ayırımında XGBoost modeli, $AUC = 0.683$ ile en yüksek ayırt edicilik performansını göstermiştir (şekil 8). Duyarlılığının (recall) 1.000 olarak hesaplanması, modelin Grup 2 hastalarını eksiksiz şekilde tanımlayabildiğini göstermektedir. Buna karşılık, hassasiyet değerinin 0.556 olması, bazı Grup 1 bireylerinin yanlışlıkla Grup 2 olarak sınıflandırıldığını (false positive) ortaya koymaktadır. F1 skorunun tüm modeller içinde en yüksek değerde hesaplanması, XGBoost'un genel sınıflandırma performansında en dengeli sonuçları verdiğini ortaya koymuştur.

Logistic Regression modeli, XGBoost ile benzer doğruluk oranı elde etmesine rağmen, daha düşük AUC değeri (0.567) ile ayırım gücünün daha sınırlı olduğunu göstermektedir. Bu durum, XGBoost'un yalnızca doğruluk açısından değil, gruplar arası ayırım gücü ve performans istikrarı açısından da üstün olduğunu ortaya koymaktadır.



AUC: Area Under the Curve; **ROC:** Receiver Operating Characteristic; **XGBoost:** Extreme Gradient Boosting.

Şekil 8. Grup 1 ve Grup 2'nin sınıflandırılmasında kullanılan modellerin ROC eğrileri ve AUC değerleri. En yüksek AUC değeri XGBoost modelinde gözlenmiştir.



AUC: Area Under the Curve; **ROC:** Receiver Operating Characteristic; **XGBoost:** Extreme Gradient Boosting; **F1 Skoru:** Harmonic Mean of Precision and Recall

Şekil 9. Grup 1 ve Grup 2'yi sınıflandırmak için kullanılan dört makine öğrenmesi modelinin doğruluk, hassasiyet, duyarlılık, F1 skoru ve AUC metriklerine göre karşılaştırmalı performans sonuçları.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, FDG PET/BT görüntülerinden elde edilen radyomik parametreler kullanılarak ampirik tedavi sonrası tüberküloz tanısı alan hastalar, mikrobiyolojik/histopatolojik olarak kesin tüberküloz tanısı konulan hastalar ve malign akciğer lezyonları bulunan hastalar (adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom) karşılaştırılmıştır. Bulgular, konvansiyonel PET/BT parametreleri olan SUVmax, MTV ve TLG'nin gruplar arasında ayırt edici olmadığını; buna karşın radyomik parametrelerin büyük çoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandığını ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, klasik metabolik PET/BT parametrelerinin tanısal ayırımıda yetersiz kalabileceğini, buna karşın radyomik analizlerin morfolojik, yoğunluk temelli ve tekstürel özellikleri değerlendirilerek lezyonlar arasındaki yapısal ve metabolik farklılıkları daha hassas biçimde ortaya koyabildiğini göstermektedir.

Ampirik tedavi sonrası tüberküloz tanısı doğrulanan hastalar ile mikrobiyolojik ve/veya histopatolojik olarak kesin tüberküloz tanısı almış hastalar karşılaştırıldığında, lezyon içerisindeki metabolik dağılımın simetrisini ve organizasyon düzeyini yansıtan iki morfolojik ölçütte anlamlı fark saptanmıştır. Bu ölçütlerden biri metabolik aktivitenin lezyonun geometrik merkezinden ne derece saptığını; diğeri ise metabolik ağırlık merkezi ile geometrik merkez arasındaki mesafenin normalize edilmiş değerini ifade etmektedir(19). Her iki parametrede de ampirik tedavi grubunda daha yüksek değerlerin izlenmesi, bu gruptaki lezyonlarda metabolik dağılımın daha düzensiz, asimetrik ve heterojen bir yapı gösterdiğini düşündürmektedir. Bu durum, ampirik tedavi grubunda yer alan hastalarda lezyon morfolojisinin daha kompleks ve tanı koymayı güçleştiren bir profile sahip olabileceğine

işaret etmektedir. Tanısı zorluk arz eden bu hastalarda, yalnızca boyutsal ya da metabolik yoğunluk parametreleriyle değil, lezyonun iç organizasyon yapısını değerlendiren radyomik ölçütlerle daha anlamlı ayırt edici sonuçlara ulaşılabileceği görülmektedir.

Grup 1 ile Grup 3-4 ve Grup 2 ile Grup 3-4 arasındaki karşılaştırmalarda saptanan radyomik farklılıkların büyük ölçüde benzerlik göstermesi nedeniyle, tartışma bölümünde tüberküloz grubu (Grup 1+2) ile malignite grubu (Grup 3 ve Grup 4) arasındaki bulgular birlikte ele alınmıştır.

Grup 1+2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında, tüberküloz grubuna ait lezyonların morfolojik ve metabolik özellikleri, adenokarsinom lezyonlarından belirgin şekilde ayrılmaktadır. Tüberküloz lezyonları, granülomatöz inflamasyon ve nekroz içeriği nedeniyle daha düzensiz, heterojen ve asimetrik yapılar sergilerken; adenokarsinom lezyonları daha kompakt, sınırlı büyüklükte ve simetrik morfolojik yapılara sahiptir. Bu durum, adenokarsinomun neoplastik hücre proliferasyonunun düzenli paternini yansıtırken, tüberküloz lezyonlarının inflamatuvar doğasının yapısal düzensizlikle sonuçlandığını göstermektedir.

Metabolik dağılım açısından, tüberküloz lezyonları heterojen ve merkezi olmayan bir dağılım eğilimindeyken; adenokarsinom lezyonları daha merkezi, düzenli ve simetrik metabolik aktivite profili ile karakterizedir. Bu durum, tüberkülozda enfeksiyonun odakla sınırlı kalmayıp lezyon içerisinde düzensiz olarak yayılmasına karşılık, adenokarsinomda hücre çoğalmasının kontrollü ve organizasyonlu olmasından kaynaklanabilir.

Yoğunluk temelli analizlerde de benzer bir farklılık gözlemlenmiştir. Tüberküloz lezyonları daha geniş yoğunluk aralıklarında dağılırken; adenokarsinom lezyonları daha dar ve homojen yoğunluk profili sergilemiştir. Bu bulgu, adenokarsinom dokusunun daha tek tip hücre kompozisyonuna sahip olduğunu, tüberküloz lezyonlarının ise inflamasyon, fibrozis ve nekroz gibi çok çeşitli histopatolojik bileşenler içerdiğini göstermektedir.

Histogram ve dağılım ölçütleri açısından, tüberküloz lezyonlarının histogramları daha geniş ve düzensiz bir dağılım sunarken; adenokarsinom lezyonları daha dar ve simetrik bir dağılım göstermektedir. Bu fark, iki patolojinin yapısal organizasyonundaki temel ayrımı yansıtmaktadır. Tüberkülozun karmaşık ve çok bileşenli yapısı, histogram analizlerinde heterojenliğe neden olurken; adenokarsinomun daha uniform hücre yapısı daha düzenli histogram profilleri ile temsil edilmektedir.

Grup 1 ve Grup 2 ile Grup 4 karşılaştırıldığında, her iki tüberküloz grubunun lezyonlarının yapısı ve metabolik dağılımı, SCC lezyonlarına kıyasla daha heterojen ve asimetrik bir profile sahiptir. Tüberküloz lezyonlarında, özellikle inflamasyon ve

granülomların varlığı nedeniyle lezyonlar daha karmaşık, düzensiz ve heterojen yapılar gösterirken; SCC lezyonları daha düzenli, simetrik ve homojen yapılar sergilemektedir.

Morfolojik açıdan, tüberküloz ve SCC lezyonları arasında belirgin farklar izlenmiştir. Tüberküloz lezyonları genellikle daha büyük ve düzensiz morfolojik yapılara sahipken; SCC lezyonları daha küçük, kompakt ve simetrik bir büyüme paternine sahiptir. Bu farklılık, SCC lezyonlarının sistematik proliferatif özelliklerinden kaynaklanırken; tüberküloz lezyonlarının granümatöz doğası ve inflamatuvar içerikleri nedeniyle daha heterojen morfoloji sergilemesine neden olmaktadır.

Metabolik dağılım açısından tüberküloz lezyonlarının, metabolik aktivitenin lezyon merkezinden dışarıya doğru düzensiz bir şekilde yayıldığı ve heterojenlik gösterdiği izlenmiştir. SCC lezyonları ise daha simetrik ve düzenli bir metabolik dağılıma sahiptir. Bu da malignite grubunda metabolik aktivitenin merkezi bir biçimde yoğunlaştığını göstermektedir.

Yoğunluk temelli değerlendirmelerde, tüberküloz lezyonlarının daha geniş bir yoğunluk aralığına sahip olduğu görülmektedir. Bu durum, granülatik yapıların ve nekrotik alanların bir arada bulunmasından kaynaklanmaktadır. SCC lezyonları ise daha dar yoğunluk aralığında ve daha homojen iç yapıya sahiptir.

Histogram ve dağılım ölçütleri açısından da benzer farklılıklar belirgindir. Tüberküloz lezyonlarının histogramları daha geniş ve düzensiz yoğunluk dağılımı sergilerken; SCC lezyonlarının histogramları daha dar ve simetrik yoğunluk profili sunmaktadır. Bu bulgu, tüberküloz lezyonlarının yapısal heterojenitesini yansıtırken; SCC lezyonlarının daha homojen yapıda olduğunu göstermektedir.

Tüberküloz (Grup 1+2) ile malignite (Grup 3+4) karşılaştırmasında, FDG PET/BT radyomik parametreleri açısından anlamlı düzeyde farklar belirlenmiştir. Bu iki ana patolojik grubun yapısal, metabolik ve tekstürel özellikleri arasında ortaya çıkan farklılıklar, FDG PET/BT tabanlı radyomik analizlerin tanısal ayırım gücünü klinik anlamda desteklediğini göstermektedir.

Yapılan analizde, 159 radyomik parametrenin önemli bir kısmında anlamlı farklar gözlemlenmiş olup; bu farklar özellikle lezyon geometrisi, yoğunluk dağılımı ve doku heterojenitesine ilişkin parametrelerde yoğunlaşmıştır. Tüberküloz lezyonları, malign lezyonlara kıyasla daha düzensiz ve heterojen bir yapı sergilerken; malignite grubundaki lezyonlar genellikle daha kompakt ve homojen metabolik özellikler göstermektedir.

Ayrıca, histogram temelli ve tekstürel parametrelerde de anlamlı farklar belirlenmiştir. Tüberküloz lezyonlarının yoğunluk histogramları genellikle daha geniş ve düzensiz dağılım sergilerken; malignite lezyonlarında daha dar ve simetrik bir yoğunluk profili izlenmiştir.

Bu bulgulara ek olarak, radyomik veriler üzerinden eğitilen makine öğrenmesi modelleri ile gerçekleştirilen sınıflandırma analizleri, tüberküloz ve malignite lezyonlarının ayırımında yüksek doğruluk ve ayırt edicilik gücü sunmuştur. Özellikle Logistic Regression ve Random Forest modelleri, TB-malignite ayırımında AUC = 0.95 değeri ile öne çıkmıştır. Grup 1 ve Grup 2 arasında yapılan sınıflandırmada ise, XGBoost modeli en yüksek AUC (0.683) ve F1 skoru ile dikkat çekmiş; Grup 2 hastalarının tamamını tanımlayarak yüksek duyarlılık sağlamıştır. Bu sonuçlar, XGBoost'un yalnızca doğruluk değil, aynı zamanda dengesiz sınıflarda ayırt edicilik bakımından da güçlü bir model olduğunu göstermektedir. Modellerde özel bir dengeleme uygulanmamasına rağmen elde edilen bu başarı, seçilen radyomik özelliklerin tanısallığının yüksek olduğunu ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, radyomik parametrelerin yanı sıra bu parametrelerle eğitilmiş makine öğrenmesi modelleri, tüberküloz ve malignite gibi farklı patolojik süreçlerin ayırt edilmesinde güçlü bir araç sunmakta; klasik PET parametrelerinin yetersiz kaldığı durumlarda anlamlı katkı sağlayabilecek alternatif yöntemler olarak öne çıkmaktadır. Özellikle tanısı ampirik tedavi sonrası konulan tüberküloz olgularında da, bu yöntemlerin morfolojik ve tekstürel düzeyde sunduğu detaylı analizler sayesinde tanısallık sürecine belirgin katkı sağladığı görülmüştür.

Literatür incelendiğinde, FDG PET/BT görüntülerinden elde edilen radyomik veriler kullanılarak yapay zeka tabanlı modellerle tüberküloz ve malign akciğer lezyonlarının ayırımını yapan sınırlı sayıda çalışmanın bulunduğu görülmektedir. Özellikle, ampirik tedavi sonrası tüberküloz tanısı alan hastalarla mikrobiyolojik/histopatolojik olarak doğrulanmış tüberküloz olgularının ayırımına yönelik bir modelleme çalışmasına ise literatürde hemen hiç rastlanmamıştır.

Zhang ve ark. (25) tarafından yapılan bir çalışmada, FDG PET/BT görüntülerinden elde edilen radyomik ve derin öğrenme temelli özellikler, klinik verilerle birleştirilerek tüberküloz nodülleri ile akciğer kanserini ayırt etmeye yönelik dört farklı model geliştirilmiştir. Toplam 174 hasta (97 akciğer kanseri, 77 tüberküloz) verisi kullanılmış; geleneksel radyomik model, yalnızca derin öğrenme modeli (CNN), radyomik + CNN birleşik modeli ve tüm bu özelliklere klinik verilerin de eklendiği entegre model karşılaştırılmıştır. En

yüksek ayırt edicilik entegre modelde elde edilmiş, AUC = 0,84, duyarlılık %85, özgüllük %84 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, FDG PET/BT görüntülerinden elde edilen radyomik verilerle geliştirilen klasik makine öğrenmesi modelleriyle TB ve malignite ayrımı yapılmış; bazı modellerde AUC = 0,95 gibi yüksek ayırt edicilik düzeylerine ulaşılmıştır. Bu sonuçlar, PET/BT radyomik analizlerinin TB ve malignite ayrımında güçlü bir tanısal araç olduğunu desteklemektedir.

Günther ve ark. (26) çalışmasında, daha önce tüberküloz tedavisi almış bir hastada yeni semptomlar gelişmesi üzerine yapılan FDG PET/BT’de, akciğer lezyonlarında yüksek FDG tutulumu saptanmıştır. Ancak moleküler testler M. tuberculosis DNA’sını gösterse de, kültürler canlı bakteri üretememiştir. Bu durum, FDG tutulumu ile saptanan metabolik aktivitenin aktif enfeksiyon mu yoksa fibrotik ya da immünolojik bir sürecin yansıması mı olduğunu belirlemeyi güçleştirmiştir. Çalışmada, yüksek TLG değerlerine rağmen kültür negatifliği ve yeniden tedavi gerekliliğini desteklemeyen klinik veriler ışığında, PET/BT bulgularının tek başına tedavi kararı için yeterli olmadığı vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise, klasik PET parametrelerinin ötesine geçilerek radyomik analizler yoluyla lezyonların morfolojik, yoğunluk temelli ve tekstürel özellikleri ayrıntılı biçimde değerlendirilmiş; bu veriler makine öğrenmesi modellerinde kullanılarak, tüberküloz ve malignite lezyonları yüksek doğrulukla ayırt edilebilmiştir. Bu sayede, FDG tutulumunun yorumlanmasına yalnızca kantitatif değil, aynı zamanda yapısal bir derinlik kazandırılmış ve tanısal belirsizliklerin aşılmasına yönelik model temelli bir katkı sunulmuştur.

Hu ve ark. Çalışmasında (27), retrospektif 235 hastalık bir seride adenokarsinom (n=131) ile TB (n=104) ayrımı için 18F-FDG PET/BT radyomik modelleri oluşturmuştur. Hasta verisi %70 eğitim, %30 doğrulama şeklinde bölünmüştür. Çalışmada yalnızca adenokarsinom lezyonları değerlendirilmiş ve seçilen radyomik parametrelerle geliştirilen model AUC \approx 0,89 gibi yüksek bir sınıflandırma başarısı göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise, hem adenokarsinom hem de skuamöz hücreli karsinom lezyonları yer almakta, ayrıca ampirik tedavi sonrası tanısı doğrulanan TB olguları da analiz edilmektedir. Buna ek olarak, yalnızca radyomik verilerle değil, farklı makine öğrenmesi algoritmalarıyla geliştirilen modellerle TB-malignite ayrımı yapılmış ve bazı modellerde AUC = 0,95 düzeyine ulaşılmıştır. Her iki çalışmanın sonuçları, PET/BT radyomik analizlerinin TB ve malign lezyonları ayırt etmede yüksek tanısal performans sunduğunu göstermektedir.

SONUÇLAR

Bu çalışmada 01.01.2014–31.12.2019 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde F18-FDG PET/BT görüntülemesi yapılan tüberküloz, adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom tanılı hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

1. F18-FDG PET/BT görüntülerinden elde edilen radyomik parametreler, klasik PET parametrelerine kıyasla tüberküloz ve malign akciğer lezyonları arasında daha güçlü ayırım sağlamıştır.
2. Morfolojik, yoğunluk temelli, histogram tabanlı ve tekstürel radyomik özelliklerin büyük kısmında TB ve malignite grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır.
3. Tüberküloz lezyonları genellikle daha büyük, düzensiz, heterojen ve periferik metabolik aktivite gösterirken; akciğer kanserleri daha kompakt, simetrik ve merkezi dağılımlı metabolik özellikler sergilemiştir.
4. Ampirik tedavi sonrası tanısı doğrulanan TB hastaları ile klasik yöntemlerle tanısı konulmuş TB hastaları karşılaştırıldığında, yalnızca morfolojik dağılıma ilişkin iki radyomik parametrede anlamlı fark gözlenmiş; bu grup, lezyon içi metabolik organizasyon açısından daha asimetrik yapı göstermiştir.

5. Tüberküloz ve malignite ayırımında kullanılan makine öğrenmesi modelleri içinde Logistic Regression ve Random Forest algoritmaları en yüksek sınıflandırma başarısını göstermiştir (AUC = 0,95).
6. Ampirik ve klasik TB gruplarını ayırt etmeye yönelik oluşturulan modellerde en yüksek performans XGBoost algoritmasıyla elde edilmiş; bu model özellikle yüksek duyarlılık ile dikkat çekmiştir.
7. Radyomik temelli makine öğrenmesi modelleri, konvansiyonel PET parametrelerinin yetersiz kaldığı durumlarda tanısal karar süreçlerine sayısal ve objektif katkı sunabilecek potansiyele sahiptir.

Bu çalışma, F18-FDG PET/BT görüntüleme ve radyomik analiz yöntemleri kullanılarak tüberküloz ve akciğer kanseri (adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom) hastalarının ayırt edilmesinde görüntü tabanlı parametrelerin klinik önemini ortaya koymuştur. Klasik metabolik PET/BT parametrelerinin tanısal ayırcılıkta yetersiz kaldığı durumlarda, radyomik verilerin ve bu verilere dayalı makine öğrenmesi modellerinin, tanı sürecine anlamlı katkılar sağlayabileceği gösterilmiştir. Özellikle zor tanı konulan tüberküloz olgularında, bu yeni yöntemlerin erken ve doğru tanı açısından kritik bir rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır.

ÖZET

Tüberkülozun klasik tanı yöntemleri bazı hasta gruplarında yetersiz kalmakta, bu da ampirik tedaviye başvurulmasına yol açmaktadır. Bu çalışmada, Flor18-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi görüntülemesi ile elde edilen radyomik verilerin Tüberküloz ve malign akciğer lezyonları (adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom) ayrımındaki tanısal rolü araştırılmış, ayrıca ampirik tedavi sonrası tanı konulan vakalar ile klasik yöntemlerle tanı alan olgular karşılaştırılmıştır. 2014–2019 yılları arasında Flor18-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi incelemesi yapılmış olan toplam 102 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar ampirik tedavi sonrası tanı doğrulanan Tüberküloz (n=27), klasik yöntemlerle tanısı konulmuş Tüberküloz (n=28), akciğer adenokarsinomu (n=20) ve skuamöz hücreli karsinom (n=27) olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. ‘Local Image Feature Extraction’ yazılımı ile radyomik parametreler elde edilmiş, bu verilerden anlamlı bulunanlar üzerinden Python tabanlı makine öğrenimi modelleri geliştirilmiştir.

Analizlerde, özellikle morfolojik, yoğunluk temelli ve tekstürel parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır. Elde edilen verilerle geliştirilen makine öğrenmesi modelleri Tüberküloz ve malignite ayrımında yüksek doğruluk oranlarına ulaşmış; en iyi modelde ‘Area Under the Curve’ değeri 0.95 olarak hesaplanmıştır. Grup 1 ile Grup 2’nin ayrımında ise ‘Extreme Gradient Boosting’ algoritması en yüksek duyarlılığı sağlamıştır.

Bu çalışma, Bu çalışma, radyomik analizlerin lezyonların yapısal özelliklerini nicel olarak değerlendirdiğini ve özellikle tanısı zor tüberküloz vakalarında tanıya anlamlı katkı sağladığını ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: tüberküloz, FDG PET/BT, radyomik, yapay zeka, akciğer neoplazileri



CLINICAL SIGNIFICANCE OF FDG PET/BT PARAMETERS AND RADIOMICS IN THE EVALUATION OF TUBERCULOSIS

LESIONS SUMMARY

Conventional diagnostic methods for tuberculosis may be insufficient in certain patient groups, leading to the initiation of empirical treatment. This study aimed to investigate the diagnostic value of radiomic features extracted from Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography / Computed Tomography imaging in differentiating from malignant lung lesions (adenocarcinoma and squamous cell carcinoma), and to compare empirically treated tuberculosis cases with microbiologically/histopathologically confirmed tuberculosis cases. A total of 102 patients who underwent Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography / Computed Tomography between 2014 and 2019 were retrospectively evaluated. Patients were categorized into four groups: empirically treated tuberculosis with confirmed response (n=27), Tuberculosis diagnosed by conventional methods (n=28), lung adenocarcinoma (n=20), and squamous cell carcinoma (n=27). Radiomic features were extracted using Local Image Feature Extraction software, and statistically significant parameters were used to develop Python-based machine learning models.

The analysis revealed statistically significant differences particularly in morphological, intensity-based, and textural parameters. Machine learning models trained with these features achieved high accuracy in differentiating tuberculosis from malignancy, with the best model reaching an Area Under the Curve of 0.95. In the classification between Group 1 and Group 2, the Extreme Gradient Boosting algorithm demonstrated the highest sensitivity.

This study demonstrated that radiomic analysis quantitatively evaluates the structural characteristics of lesions and provides significant diagnostic contribution, particularly in tuberculosis cases that are difficult to diagnose.

Key words: tuberculosis, FDG PET/CT, radiomics, artificial intelligence, pulmonary neoplasms



KAYNAKLAR

1. Fellag M, Loukil A, Drancourt M. The puzzle of the evolutionary natural history of tuberculosis. *N Microbes New Infect* 2021;41:100712.
2. Sharma S, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004;120(4):316.
3. Pai M, Dewan PK, Swaminathan S. Transforming tuberculosis diagnosis. *Nat Microbiol* 2023;8(5):756-9.
4. Kara F.,Tolunay T. TC Sağlık Bakanlığı, Ulusal Tüberküloz Kontrol Programı. Ankara ; 2022:4-7
5. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. 2. Baskı. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları; 2019:55-66.
6. Collins CH, Grange JM, Yates M. Organization and practice in tuberculosis bacteriology. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2014.
7. Faller M, Niederweis M, Schulz GE. The structure of a mycobacterial outer-membrane channel. *Science* 2004;303(5661):1189-92.
8. Philips JA, Ernst JD. Tuberculosis pathogenesis and immunity. *Ann Rev Pathol Mech Dis* 2012;7(1):353-84.
9. Ko JM, Park HJ, Kim CH, Song SW. The relation between CT findings and sputum microbiology studies in active pulmonary tuberculosis. *Eur J Radiol* 2015;84(11):2339-44.
10. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:328-54.

11. Soydal Ç, Uçmak G, Bozkurt MF, Atasever T, Demirci E, Sivrikoz İA. F-18 FDG PET/BT Onkolojik Uygulama Kılavuzu. Ankara: Türkiye Nükleer Tıp Derneği; 2020:340.
12. Anand S, Singh H, Dash A. Clinical applications of PET and PET-CT. *Med J Armed Forces India* 2009;65(4):353-8.
13. Wagner T, Basu S. PET/CT in Infection and Inflammation. Berlin: Springer; 2018.
14. Park I-N, Ryu J-S, Shim TS. Evaluation of therapeutic response of tuberculoma using F-18 FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2008;33(1):1-3.
15. Hara T, Kosaka N, Suzuki T, Kudo K, Niino H. Uptake rates of 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-choline in lung cancer and pulmonary tuberculosis: a positron emission tomography study. *Chest* 2003;124(3):893-901.
16. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, et al. Introduction to radiomics. *J Nucl Med* 2020;61(4):488-95.
17. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology* 2016;278(2):563-77.
18. Lambin P, Leijenaar RT, Deist TM, Peerlings J, De Jong EE, Van Timmeren J, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(12):749-62.
19. Nioche C, Orhac F, Buvat I. LIFEx Texture Guide. 2023.
20. Zhang W, Guo Y, Jin Q. Radiomics and its feature selection: a review. *Symmetry* 2023;15:1834.
21. Li G, Xie H, Ning H, Citrin D, Capala J, Maass-Moreno R, et al. Accuracy of 3D volumetric image registration based on CT, MR and PET/CT phantom experiments. *J Appl Clin Med Phys* 2008;9(4):17-36.
22. Zhang M, Driewer J, Zhang Y, Zhou S, Zhu X. The measurement accuracy of ball bearing center in portal images using an intensity-weighted centroid method. *Int J Med Phys Clin Eng Radiat Oncol* 2015;4(4):273-83.
23. Banos-Capilla M, García M, Bea J, Pla C, Larrea L, López E. PET/CT image registration: preliminary tests for its application to clinical dosimetry in radiotherapy. *Med Phys* 2007;34(6 Pt 1):1911-7.
24. Morland D, Triumbari EKA, Boldrini L, Gatta R, Pizzuto D, Annunziata S. Radiomics in oncological PET imaging: a systematic review. Part 1, supradiaphragmatic cancers. *Diagnostics* 2022;12(6):1329.
25. Zhang X, Dong X, Saripan Mİb, Du D, Wu Y, Wang Z, et al. Deep learning PET/CT-based radiomics integrates clinical data: A feasibility study to distinguish between tuberculosis nodules and lung cancer. *Thoracic Cancer* 2023;14(19):1802-11.

26. Günther G, Abu-Hussain N, Keller PM, Guler R, Mukasa SL, Wolmarans K, et al. To treat or not to treat tuberculosis—clinical decision making in patients with previous pulmonary tuberculosis using 18F-FDG PET/CT. *Respiratory Medicine Case Rep* 2023;46:101932.
27. Hu Y, Zhao X, Zhang J, Han J, Dai M. Value of 18 F-FDG PET/CT radiomic features to distinguish solitary lung adenocarcinoma from tuberculosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:231-40.



EKLER



EK 1:

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOBAEK 2024/335	
	PROTOKOL ADI	Tüberküloz Lezyonlarının Değerlendirilmesinde PET Parametreleri ve FDG PET/BT Radyomiklerinin Rolü	
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI	Prof. Dr. Ali SARIKAYA	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:13/23	Tarih:19.08.2024	
	Fakültemiz Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ali SARIKAYA'nın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Zihra MAMMADKHANLI'nın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekeceği amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödendiği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcut oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOBAEK Yönergesi		

ÜYELER

Unvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Doç. Dr. Fatma Gülşim ONAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan UMIT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sema TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Rabvan DURAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Ayşegül KURT Üye	Protetik Diş	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİÇEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekani	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretim Üyesi Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretim	Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki

**Toplantıda Bulunma