

T.C.
BİLECİK ŞEYH EDEBALI ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİLGİSAYAR MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

**MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ SİNYALLERİ KULLANILARAK UZUN
KISA SÜRELİ BELLEK TİPİ DERİN SİNİR AĞLARI İLE SAHTE BEYİN
TÜMÖRLERİNİN BİLGİSAYAR DESTEKLİ TESPİTİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SEMİH KARACA

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ EMRE DANDIL

BİLECİK, 2020

10349576

T.C.
BİLECİK ŞEYH EDEBALI ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİLGİSAYAR MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

**MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ SİNYALLERİ KULLANILARAK UZUN
KISA SÜRELİ BELLEK TİPİ DERİN SİNİR AĞLARI İLE SAHTE BEYİN
TÜMÖRLERİNİN BİLGİSAYAR DESTEKLİ TESPİTİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SEMİH KARACA

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ EMRE DANDIL

BİLECİK, 2020

10349576

BİLECİK SEYH EDEBALI UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF SCIENCE
DEPARTMENT OF COMPUTER ENGINEERING

**COMPUTER-ASSISTED DETECTION OF PSEUDO BRAIN TUMORS USING
LSTM DEEP NEURAL NETWORKS ON MAGNETIC RESONANCE
SPECTROSCOPY SIGNALS**

MASTER'S THESIS

SEMİH KARACA

THESIS ADVISOR
ASST. PROF. DR. EMRE DANDIL

BİLECİK, 2020

10349576

BEYAN

Manyetik Rezonans Spektroskopi Sinyalleri Kullanılarak Uzun Kısa Süreli Bellek Tipi Derin Sinir Ağları ile Sahte Beyin Tümörlerinin Bilgisayar Destekli Tespiti adlı yüksek lisans tezi hazırlık ve yazımı sırasında bilimsel ahlak kurallarına uyduğumu, başkalarının eserlerinden yararlandığım bölümlerde bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, tezin herhangi bir kısmının Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Bu çalışmanın, Bilimsel Araştırmalar Projeleri (BAP), TÜBİTAK veya benzeri kuruluşlarca desteklenmesi durumunda; projenin ve destekleyen kurumun adı proje numarası ile birlikte beyan edilmelidir.			
DESTEK ALINMIŞTIR		☐	DESTEK ALINMAMIŞTIR
DESTEK ALINMIŞTIR		☒	DESTEK ALINMAMIŞTIR
Destek alındı ise;			
Destekleyen Kurum:			
Desteğin Türü		Proje Numarası	
1- BAP (Bilimsel Araştırma Projesi)			
2- TÜBİTAK			
Diğer;			

Semih KARACA

....../....../.....

ÖN SÖZ

Bu tez çalışmasının yazılmasında, çalışmamı sahiplenerek takip eden danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Emre DANDIL'a değerli katkı ve emekleri için teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez yazım aşamasında desteklerini esirgemeyen eşim, annem, daire başkanım Murat FİDAN, şube müdürüm Murat ÖZALP ile tüm çalışma arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Tez savunma aşamasında tezin gelişmesine katkıda bulunmak adına görüşlerini esirgemeyen değerli jüri üyeleri Dr. Öğr. Üyesi Kerim Kürşat ÇEVİK ve Dr. Öğr. Üyesi Salim CEYHAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak bu çalışmada, sınıflandırılan verilerinin yer aldığı INTERPRET veri tabanının oluşturulmasında emeği geçen Dr. Margarida Julià-Sapé ile diğer tüm bilim adamlarına ve projeyi finanse eden Avrupa Komisyonuna teşekkürlerimi sunarım.

Semih KARACA

03.09.2020

ÖZET

MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ SİNYALLERİ KULLANILARAK UZUN KISA SÜRELİ BELLEK TİPİ DERİN SİNİR AĞLARI İLE SAHTE BEYİN TÜMÖRLERİNİN BİLGİSAYAR DESTEKLİ TESPİTİ

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) günümüzde beyin tümörlerinin tespitinde kullanılan müdahalesiz araçlardan biridir. Biyopsi gibi ameliyata bağlı enfeksiyon ve ölüm riski getirmediği için hekimler tarafından son yıllarda yaygın olarak tercih edilmektedir. MRS beyinle ilgili metabolik bir profil sunmaktadır. Bu profilde tümör ve sahte tümörlerin MRS örüntüleri birbirleri ile benzerlik gösterebilmektedir. Bu sebepten dolayı beyin tümörünün doğru teşhisi ve sınıflandırılması, hastanın tedavi planlaması açısından hayati bir önem taşımaktadır. Bu çalışmada, MRS verileri kullanılarak, derin sinir ağları ile gerçek beyin tümörleri ve normal beyin dokusu ile sahte beyin tümörlerinin ikili sınıflandırılması sağlanmıştır. Çalışma kapsamında yürütülen deneysel çalışmalarda, Uzun Kısa Süreli Bellek (UKSB) ve Çift Yönlü Uzun Kısa Süreli Bellek (ÇY-UKSB) derin sinir ağları mimarileri kullanılmıştır. Bu çalışmada deneysel çalışmalar için, INTERPRET (International Network for Pattern Recognition of Tumours using Magnetic Resonance) veritabanında bulunan 29 adet glioblastom beyin tümörü, 26 adet normal beyin dokusu, 19 adet metastatik beyin tümörü, 9 adet diffüz astrositom beyin tümörü ve 9 adet sahte beyin tümörüne ait MRS sinyalleri kullanılmıştır. UKSB sinir ağlarının eğitimi ve test edilmesi için çok sayıda tümör ve sahte tümöre ait MRS verisini elde etmek gerçek dünyada zor bir prosedürel süreç olduğundan, ağ eğitilmeden ve test edilmeden önce, MRS veriseti için veri büyütme (çoğaltma) yöntemleri ile veri sayısı çoğaltılmıştır. UKSB sinir ağları bu veriler ile eğitilmiş ve test edilmiştir. Kullanılan UKSB sinir ağlarının eğitim ve testleri esnasında her model için tekrarlı k-kat çapraz doğrulama yöntemi kullanılmıştır. Eğitimler, her model için 5 kat ve 10 tekrar ile yapılmıştır. MRS verilerini bilgisayar destekli ikili sınıflandırmaya dayalı bir yöntem öneren bu çalışma sonucunda, geliştirilen uygulama ile yapılan testlerde, glioblastom beyin tümörü ve sahte beyin tümör sınıflandırmasında UKSB modeli ile %93.44, diffüz astrositom beyin tümörü ve sahte beyin tümörü sınıflandırmasında ÇY-UKSB modeli ile %85.56, metastatik beyin tümörü ve sahte beyin tümörü sınıflandırmasında UKSB modeli ile %88.33 ve normal beyin dokusu ve sahte beyin tümörü sınıflandırmasında ÇY-UKSB modeli ile %99.23 doğruluk başarımları elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Beyin tümörleri, Sahte tümör, Manyetik rezonans spektroskopisi, Sınıflandırma, Derin Öğrenme, Uzun kısa süreli bellek, Çift yönlü uzun kısa süreli bellek

ABSTRACT

COMPUTER-ASSISTED DETECTION OF PSEUDO BRAIN TUMORS USING LSTM DEEP NEURAL NETWORKS ON MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY SIGNALS

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) is one of the non-invasive tools used in the detection of brain tumors at the present time. It has been widely preferred by physicians in recent years because it does not pose the risk of infection and death due to surgery like biopsy. MRS provides a metabolic profile about the brain. In this profile, MRS patterns of the tumors and pseudo tumors can be similar to each other. For this reason, accurate diagnosis and classification of brain tumor is of vital importance for the patient's treatment planning. In this study, using MRS data, a binary classification of actual brain tumors and normal brain tissues against pseudo brain tumors was provided with deep neural networks. In the experimental studies conducted within the scope of the study, Long Short Term Memory (LSTM) and Bi-directional Long Short Term Memory (Bi-LSTM) deep neural network architectures were used. For experimental studies in this study, MRS signals of 29 glioblastoma brain tumors, 26 normal brain tissues, 19 metastatic brain tumors, 9 diffuse astrocytoma brain tumors and 9 pseudo brain tumors in the INTERPRET (International Network for Pattern Recognition of Tumours using Magnetic Resonance) database were used. Since obtaining MRS data from a large number of tumors and pseudo tumors for training and testing of LSTM neural networks is a difficult procedural process in the real world, the number of data for the MRS dataset has been increased by data augmentation (replication) methods before the network was trained and tested. LSTM neural networks have been trained and tested with these data. During the training and testing of the LSTM neural networks, repeated k-fold cross validation method was used for each model. Neural network trainings were carried out with 5 folds and 10 repetitions for each model. As a result of this study, which proposed a method based on computer aided binary classification of MRS data, in the tests performed with the developed application, an accuracy of 93.44% with LSTM model in glioblastoma brain tumor and pseudo brain tumor classification, an accuracy of 85.56% with Bi-LSTM model in diffuse astrocytoma brain tumor and pseudo brain tumor classification, an accuracy of 88.33% with LSTM model in metastatic brain tumor and pseudo brain tumor classification and an accuracy of 99.23% with Bi-LSTM model in normal brain tissue and pseudo brain tumor classification were obtained.

Keywords: Brain tumors, Pseudo tumor, Magnetic resonance spectroscopy, Classification, Deep Learning, Long short term memory, Bi-directional long short term memory

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖN SÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Önceki Çalışmaların Değerlendirilmesi.....	3
1.2. Tezin Amacı.....	7
1.3. Hipotez ve Araştırma Sorusu.....	7
2. BEYİN TÜMÖRLERİ.....	8
2.1. Beyin Tümörü Çeşitleri.....	8
2.1.1. Astrositom.....	8
2.1.2. Pilositik Astrositom.....	9
2.1.3. Diffüz Astrositom.....	9
2.1.4. Anaplastik Astrositom.....	9
2.1.5. Astrositom Evre IV (Glioblastom Multiform).....	9
2.1.6. Oligodendrogliom.....	10
2.1.7. Ependimom.....	10
2.1.8. Menenjiyom.....	10
2.1.9. Medülloblastom.....	11
2.1.10. Gangliyogliyom.....	11
2.1.11. Kraniofarenjiyom.....	11
2.1.12. Metastatik Tümörler.....	11
2.1.13. Sahte Beyin Tümörleri (Pseudotumor Cerebri Syndrome, PTCS).....	12
3. MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİSİ (¹ H MRS).....	13
3.1. N-asetil-aspartat (NAA).....	16
3.2. Kreatin (Cr).....	16
3.3. Kolin (Cho).....	16
3.4. Laktat (Lac).....	16
3.5. Myo-inositol (mI).....	17
3.6. Lipid (Lip).....	17
3.7. Glutamat / Glutamin (Glx).....	17

3.8. Glisin (Gly)	17
4. MATERYAL VE YÖNTEM.....	18
4.1. MRS Veriseti	18
4.2. UKSB ve ÇY-UKSB Derin Sinir Ağları	25
5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	29
5.1. Veriyi İçeri Aktarma ve Etiketlerin Ayrılması	31
5.2. Veri Çoğaltma Yöntemi	32
5.3. Veri Normalizasyon Yöntemi	34
5.4. Veri Yeniden Boyutlandırma	34
5.5. Tekrarlı Çapraz Doğrulama.....	36
5.6. UKSB ve ÇY-UKSB Derin Sinir Ağlarının Oluşturulması	37
5.6.1. UKSB Katmanının Özellikleri	37
5.6.2. UKSB Katmanında Eğitilebilir Parametre Sayısı.....	38
5.7. Oluşturulan Modelin Diğer Özellikleri.....	39
5.8. Test Sonuçları	40
5.9. Çalışmada Kullanılan Donanımsal Yapıların Karşılaştırılması	46
6. TARTIŞMA VE SONUÇ	48
KAYNAKÇA	50
BU TEZ KAPSAMINDA YAPILAN YAYINLAR	59
ÖZGEÇMİŞ	60

TABLÖLER LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü'nün Beyin Tümörü Sınıflandırması.....	8
Tablo 3.1. Kısa TE Zamanlı MRS İle Gözlenen Önemli Metabolitlerin Pik Değerleri ve Özellikleri.....	15
Tablo 3.2. En Yaygın Görülen Tümör Tiplerinde Görülen Metabolit Değişimleri	15
Tablo 5.1. Sahte Tümör Sayılarının Değişimi	32
Tablo 5.2. Farklı Verisetlerinin K Katlı Tekrar Sayıları	36
Tablo 5.3. UKSB Ağ Argümanları.....	38
Tablo 5.4. UKSB Eğitilebilir Parametre Sayıları	39
Tablo 5.5. UKSB Modeli İçin Giriş, Çıkış ve Diğer Parametrelerin Detayları.....	41
Tablo 5.6. ÇY-UKSB Modeli İçin Giriş, Çıkış ve Diğer Parametrelerin Detayları	41
Tablo 5.7. GBM Beyin Tümörü ve Sahte Beyin Tümörü Sınıflandırması İçin Doğruluk, Hassaslık ve Özgünlük Değerleri	42
Tablo 5.8. Diffüz Astrositom Beyin Tümörü ve Sahte Beyin Tümörü Sınıflandırması İçin Doğruluk, Hassaslık ve Özgünlük Değerleri.....	43
Tablo 5.9. Metastatik Beyin Tümörü ve Sahte Beyin Tümörü Sınıflandırması İçin Doğruluk, Hassaslık ve Özgünlük Değerleri	43
Tablo 5.10. Normal Beyin Dokusu ve Sahte Beyin Tümörü Sınıflandırması İçin Doğruluk, Hassaslık ve Özgünlük Değerleri	44
Tablo 5.11. Verisetine Göre Ağın Yaptığı Toplam Tahmin Sayıları	45
Tablo 5.12. Literatürdeki Benzer Çalışmaların Doğruluk Değerleri	46
Tablo 5.13. İkili Sınıflandırmaların CPU ve GPU Üzerinde Harcadıkları Süreler (Saniye)...	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 3.1. Sağlıklı Beyin Dokusunun MR Spektrumu	13
Şekil 3.2. Glioblastom Beyin Tümörüne Ait MR Spektrumu.....	14
Şekil 3.3. Beyinden Elde Edilen Çok Vokselli MRS.....	14
Şekil 3.4. Beyinden Elde Edilen Tek Vokselli MRS	15
Şekil 4.1. Sahte Tümörlerin Sınıflandırılması İçin Bu Tez Çalışmasında Önerilen Sistemin Genel Blok Diyagramı	18
Şekil 4.2. Çalışmada Kullanılan MRS Verisetinin Tümör Tiplerine Göre Dağılımı.....	19
Şekil 4.3. Normal Beyin Dokusuna Ait MR Spektroskopisi ve MR Görüntüsü	20
Şekil 4.4. Normal Beyin Dokusuna Ait Tüm Örneklerin Ortalama ve Standart Sapmaları	20
Şekil 4.5. Glioblastom Beyin Tümörüne Ait MR Spektroskopisi ve MR Görüntüsü	21
Şekil 4.6. Glioblastom Beyin Tümörüne Ait Tüm Örneklerin Ortalama ve Standart Sapmaları	21
Şekil 4.7. Metastatik Beyin Tümörüne Ait MR Spektroskopisi ve MR Görüntüsü	22
Şekil 4.8. Metastatik Beyin Tümörüne Ait Tüm Örneklerin Ortalama ve Standart Sapmaları	22
Şekil 4.9. Diffüz Astrositom Beyin Tümörüne Ait MR Spektroskopisi ve MR Görüntüsü	23
Şekil 4.10. Diffüz Astrositom Beyin Tümörüne Ait Tüm Örneklerin Ortalama ve Standart Sapmaları.....	23
Şekil 4.11. Sahte Beyin Tümörüne Ait MR Spektroskopisi ve MR Görüntüsü	24
Şekil 4.12. Sahte Beyin Tümörüne Ait Tüm Örneklerin Ortalama ve Standart Sapmaları	24
Şekil 4.13. UKSB Derin Sinir Ağlarında Hafıza Hücresi Yapısı	26
Şekil 4.14. Önerilen UKSB Derin Sinir Ağı Modeli	27
Şekil 4.15. Önerilen ÇY-UKSB Derin Sinir Ağı Modeli	28
Şekil 5.1. Çalışmada MRS Verileri İle Beyin Tümörü ve Sahte Tümörlerin Sınıflandırılması İçin Önerilen Yaklaşımın Akış Diyagramı.....	30
Şekil 5.2. Ham MRS Verilerinin Gösterimi.....	31

Şekil 5.3. GBM Beyin Tümörüne Ait Örnek Bir MRS Sinyali	31
Şekil 5.4. Veri Matrisi X Ve Etiket Vektörü Y'nin Gösterimi ve Boyutları	32
Şekil 5.5. Normal (Gauss) Dağılımından Elde Edilen Rastgele 200 Noktanın Histogramı	33
Şekil 5.6. Çoğaltılmış Sahte Tümör Örneği	34
Şekil 5.7. Verinin Yeniden Boyutlandırma İşlemi	35
Şekil 5.8. Normalize Edilmiş MRS Verisinin Yeniden Boyutlandırılması	35
Şekil 5.9. GBM / Sahte Veriseti İçin 5 Katlı Çapraz Doğrulama	36
Şekil 5.10. Önerilen Yığılı UKSB Derin Sinir Ağının Genel Yapısı	37
Şekil 5.11. Eğim İniş (Gradient Descent) Algoritmalarının Karşılaştırılması	40
Şekil 5.12. GBM Beyin Tümörü ve Sahte Beyin Tümörü Sınıflandırması İçin Karışıklık Matrisleri	42
Şekil 5.13. Diffüz Astrositom Beyin Tümörü ve Sahte Beyin Tümörü Sınıflandırması İçin Karışıklık Matrisleri	43
Şekil 5.14. Metastatik Beyin Tümörü ve Sahte Beyin Tümörü Sınıflandırması İçin Karışıklık Matrisleri	43
Şekil 5.15. Normal Beyin Dokusu ve Sahte Beyin Tümörü Sınıflandırması İçin Karışıklık Matrisleri	44

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

Kısaltmalar:

Ace	: Asetat (Acetate)
Ala	: Alanin
API	: Uygulama Programlama Arayüzü (Application Programming Interface)
AUC	: Eğrinin Altındaki Alan (Area Under The Curve)
BAR	: Dengeli Doğruluk Oranı (Balanced Accuracy Rate)
Bi-LSTM	: Çift Yönlü Uzun Kısa Süreli Bellek (Bidirectional Long Short Term Memory – Bi-LSTM)
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
Cho	: Kolin (Choline)
CNN	: Evrişimli Sinir Ağı (Convolutional Neural Network)
CPU	: İşlemci (Central Processing Unit)
Cr	: Kreatin (Creatin)
ÇY-UKSB	: Çift Yönlü Uzun Kısa Süreli Bellek
DG	: Doğruluk
DN	: Doğru Negatif
DP	: Doğru Pozitif
DS	: Fark Spektrumu (Difference Spectrum)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DSS	: Karar Destek Sistemi (Decision Support System)
DVM	: Destek Vektör Makinesi
ESA	: Evrişimli Sinir Ağı
GBM	: Glioblastom Multiform. Evre IV kötü huylu tümör.
GD	: Gauss Ayrışması (Gaussian Decomposition)
Gly	: Glisin (Glycine)
Glx	: Glutamat + Glutamin (Glutamate + Glutamine)
GPU	: Ekran Kartı (Graphics Processing Unit)
GUI	: Grafik Kullanıcı Arayüzü (Graphical User Interface)
HS	: Hassaslık
ICP	: Kafa İçi Basınç (Intracranial Pressure)
IIH	: İdiyopatik Kafa İçi Hipertansiyon (Idiopathic Intracranial Hypertension)
INTERPRET	: International Network for Pattern Recognition of Tumours Using Magnetic Resonance
k-EYK	: K-en Yakın Komşu

k-NN	: K-en Yakın Komşu (K-Nearest Neighbors)
ℓ^2-norm	: En Küçük Kareler Normalizasyon Yöntemi
Lac	: Laktat
LDA	: Doğrusal Diskriminant Analizi (Linear Discriminant Analysis)
Lip	: Lipid
LR	: Lojistik Regresyon
LS-SVM	: En küçük kareler destek vektör makineleri (Least Squares - Support Vector Machines)
LSTM	: Uzun Kısa Süreli Bellek (Long Short Term Memory – LSTM)
ml	: Myo-inositol
MR	: Manyetik Rezonans
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopisi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
ms	: Milisaniye
NAA	: N-asetil-aspartat
OZ	: Özgünlük
PCA	: Temel Bileşen Analizi (Principal Component Analysis)
PLS-DA	: En küçük Kareler Diskriminant Analizi (Partial Least Squares - Discriminant Analysis)
PNET	: Primitif Nöroektodermal Tümör (Primitive Neuroectodermal Tumor)
ppm	: 1 milyondaki parça sayısı (Parts Per Million)
PTCS	: Psödötümör Serebri Sendromu (Pseudotumor Cerebri Syndrome)
Pyr	: Piruvat (Pyruvate)
RNN	: Tekrarlayan Sinir Ağları (Recurrent Neural Networks)
rSVM	: Radyal Temel İşlev Çekirdekli Destek Vektör Makinesi (Support Vector Machine With Radial Basis Function Kernel)
SDK	: Yazılım Geliştirme Kiti (Software Development Kit)
SGD	: Stokastik Eğim İnişi (Stochastic Gradient Descent)
Succ	: Süksinat (Succinate)
SVM	: Destek Vektör Makinesi (Support Vector Machine)
Tau	: Taurin (Taurine)
TE	: Yankı Zamanı (Echo Time)
UKSB	: Uzun Kısa Süreli Bellek
UKSB_1	: Önerilen Derin Sinir Ağındaki Birinci UKSB Katmanı
UKSB_2	: Önerilen Derin Sinir Ağındaki İkinci UKSB Katmanı
YN	: Yanlış Negatif
YP	: Yanlış Pozitif

Simgeler:

$\cdot$	: Matris Çarpımı
$*$	: Eleman Elemana Matris Çarpımı
μ	: Mu
π	: Pi Sayısı
σ	: Sigma
$1H$	: Hidrojen
$13C$	: Karbon
$13P$	: Fosfor
b	: Bayas
b_f	: UKSB Ağında Unutma Kapısının Bayas Vektörü
b_g	: UKSB Ağında Güncelleme Hücresinin Bayas Vektörü
b_i	: UKSB Ağında Giriş Kapısının Bayas Vektörü
b_o	: UKSB Ağında Çıkış Kapısının Bayas Vektörü
e	: Euler Sayısı
f_t	: UKSB Ağında Unutma Kapısının Çıktısı
g_t	: UKSB Ağında Güncelleme Hücresinin Çıktısı
h_t	: UKSB Ağında Bir Şimdiki Zaman Adımının Gizlilik Durumu
h_{t-1}	: UKSB Ağında Bir Önceki Zaman Adımının Gizlilik Durumu
i_t	: UKSB Ağında Giriş Kapısının Çıktısı
k	: Çapraz Doğrulama İşlemindeki Bölüm Sayısı
$k - 1$	: Çapraz Doğrulama İşlemindeki Bölümden Eğitim İçin Kullanılacak Örnek Sayısı
n	: Bir UKSB Katmanındaki Nöron Sayısı
o_t	: UKSB Ağında Çıkış Kapısının Çıktısı
$\ddot{o}$	: UKSB Ağında Girdilerin Bir Zaman Adımındaki Özellik Sayısı
$p(x)$	: Olasılık Yoğunluk Fonksiyonu
t	: UKSB Ağında Şimdiki Zaman Adımı
$t - 1$	: UKSB Ağında Bir Önceki Zaman Adımı
$\tanh$	: Hiperbolik Tanjant
w_f	: UKSB Ağında Unutma Kapısının Ağırlık Matrisi
w_g	: UKSB Ağında Güncelleme Hücresinin Ağırlık Matrisi
w_i	: UKSB Ağında Giriş Kapısının Ağırlık Matrisi
w_o	: UKSB Ağında Çıkış Kapısının Ağırlık Matrisi
W_h	: UKSB Ağında Gizli Hücre Durumunun Toplu Ağırlık Matrisi

W_{hf}	:	UKSB Ağında Gizli Hücre Durumunun Unutma Kapısındaki Ağırlık Matrisi
W_{hg}	:	UKSB Ağında Gizli Hücre Durumunun Güncelleme Hücresindeki Ağırlık Matrisi
W_{hi}	:	UKSB Ağında Gizli Hücre Durumunun Giriş Kapısındaki Ağırlık Matrisi
W_{ho}	:	UKSB Ağında Gizli Hücre Durumunun Çıkış Kapısındaki Ağırlık Matrisi
W_x	:	UKSB Ağında x Değerlerinin Toplu Ağırlık Matrisi
W_{xf}	:	UKSB Ağında x Değerlerinin Unutma Kapısındaki Ağırlık Matrisi
W_{xg}	:	UKSB Ağında x Değerlerinin Güncelleme Hücresindeki Ağırlık Matrisi
W_{xi}	:	UKSB Ağında x Değerlerinin Giriş Kapısındaki Ağırlık Matrisi
W_{xo}	:	UKSB Ağında x Değerlerinin Çıkış Kapısındaki Ağırlık Matrisi
x_{norm}	:	Normalize Edilmiş x Vektörünün Gösterimi
$(x_1, x_2, x_3 \dots x_n)$	:	n Elemanlı Bir x Vektörünün Gösterimi
x_t	:	UKSB Ağında Şimdiki Zaman Adımının Girdisi
y_{t1}	:	UKSB Ağında Birinci Zaman Adımının Çıktısı
y_{t2}	:	UKSB Ağında İkinci Zaman Adımının Çıktısı
y_{t3}	:	UKSB Ağında Üçüncü Zaman Adımının Çıktısı
y_{t4}	:	UKSB Ağında Dördüncü Zaman Adımının Çıktısı
y_{t5}	:	UKSB Ağında Beşinci Zaman Adımının Çıktısı

1. GİRİŞ

Günümüzde, insan ölümlerinin başlıca sebebi olarak kalp ve damar hastalıklarından sonra kanser gelmektedir (Fitzmaurice vd., 2017: 526). Dünya sağlık örgütüne (DSÖ) göre kanser, 2018 yılında 9.1 milyon insanın ölümüne sebep olmuştur (DSÖ, 2018). Beyin tümörleri, tüm kanser tipleri arasında %2'lik bir yer kaplamasına rağmen, kanser sebepli ölüm oranlarını fazlaca arttıran bir kanser türüdür (Neugut vd., 2019: 376). Dünya sağlık örgütünün 2020 yılında yayınladığı Dünya Kanser Raporu'na göre 2018 yılında, beyin ve merkezi sinir sistemi kanserleri en çok görülen 17'nci kanser tipi olurken, dünya genelinde yaklaşık olarak 297 bin yeni vaka kaydedilmiştir.

Türkiye istatistik kurumunun en son 2018 yılında yayınladığı ölüm nedeni istatistiklerine göre (TÜİK, 2018) kanser sebepli ölümler, Türkiye'de her 5 ölümden birini oluşturmaktadır. Küresel kanser izleme merkezinin yayınladığı 2018 yılına ait verilerine göre (GCO, 2019) tüm kanser sebepli ölümlerin arasında beyin ve sinir sistemi kanserleri %4.4'lük yer kaplamıştır. Türkiye için kanser istatistikleri T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından sağlanmaktadır. Sağlık bakanlığının yayınladığı 2016 Türkiye kanser istatistikleri raporuna (T.C.Sağlık.Bakanlığı, 2019) göre Türkiye'de kanser ile ilgili kayıtçılık 1992 yılında başlamış, 2002 yılında ilk rapor 2016 yılında en son rapor yayınlanmıştır. Bu rapora göre tüm kanser türleri arasında beyin ve sinir sistemi kanserleri, tüm yaş grupları ve cinsiyetler için %2.1'lik yer tutmaktadır. Bu oran, erkekler için görülen en yaygın tümörler sıralamasında ilk 10'un sıralamasına giremezken, kadınlar için 10'uncu sıradadır.

Beyin tümörlerinin teşhisinde klinik bulgular, radyolojik görüntüleme ve histopatoloji raporları önemli rol oynar. Beyin hakkında anatomik bilgi veren manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve beyindeki metabolitler hakkında bilgi veren MRS, beyin tümörlerinin teşhisinde kullanılan müdahalesiz yöntemlerdir. Tümörlü dokunun histopatoloji raporu, tümörün doğru teşhisi açısından en iyi yöntemdir. Ancak biyopsi, her tür tümör için uygulanamayacağı gibi beraberinde ölüm riskini de getirir (Devos vd., 2004: 165). MRG, 1980'lerin başından beri klinik ortamda beyin tümörünün teşhisinde kullanılmaktadır (Ladd vd., 2018: 1). Görüntüleme yöntemleri arasında en iyi yumuşak doku kontrastını veren yöntem MRG'dir (Soares ve Law, 2009: 12). Ancak MRG düşük hassasiyete sahiptir ve tümörün tipi ve evresinin belirlenmesi konularında yanıltıcı olabilir (Hekmatnia vd., 2019: 940). MRS, beyin tümörlerinin teşhisinde kullanılan müdahalesiz bir yöntemdir. İncelenen bölgedeki dokuda bulunan metabolitler hakkında bilgi verir. Tümörün evresi, tipi, agresifliğinin tespiti ile iyi huylu veya kötü huylu olduğunun teşhisinde kullanılır (Majós vd.,

2003: 583). Görüntüleri birbirine benzeyen bazı tümör tiplerinin ayırt edilmesi MRG ile mümkün olmazken MRS ile teşhis konulabilmektedir.

Gliomlar, merkezi sinir sistemi tümörleridir. Histopatolojik özelliklerine göre DSÖ tarafından I'den IV'e kadar dört farklı evreye ayrılmıştır (Louis vd., 2016: 804). Evre I olarak kategorilendirilen tümörler genellikle ameliyatsız tedavi edilirler ve iyi huylu sayılırlar. Evre II beyin tümörleri genellikle iyi huylu olmasına karşın, bazı vakalarda kötü huylu da olabilmektedir. Evre III tümörler ise çoğunlukla kötü huyludur. Evre IV tümörler ise glioblastom multiform olarak adlandırılır ve en kötü huylu olanlarıdır. MRG veya MRS sinyal verilerinde görülen bazı metabolit pikleri tümörler ile benzerlik gösteren fakat neoplastik olmayan yapılara sahte tümör denir. Bir lezyonun sahte tümör olarak sınıflandırılması olası bir biyopsiyi engeller ve tedavi yönetimini değiştirir. Sahte tümörlere örnek olarak apse, enfeksiyöz, iskemik veya demiyelinizan lezyonlar verilebilir (Horská ve Barker, 2010: 295).

Gerçek tümör ile sahte tümörün ayrımının yapılması, hastaya uygulanacak tedavi sürecini tamamen değiştirecektir. Sahte bir tümör için süreç laboratuvar testleri ile sınırlı kalabileceken, gerçek bir tümör için biyopsi ve ameliyat planlanabilir. Çoğu durumda geleneksel MRG yöntemleri ile gerçek tümör ile sahte tümörün ayrımının yapılması zordur (Silva vd., 1999: 921). Öte yandan MR spektroskopi verisi ile beyin tümörlerinin evreleri belirlenebilirken, gerçek ve sahte tümör ayrımı da yapılabilir (Cianfoni vd., 2007: 273).

Tümör gibi davranan ve görüntüsel örüntüsü gerçek tümörle çok fazla eşleşen sahte tümörlerin tespiti, hasta için hayati öneme sahiptir ve tedavi planlanmasının doğru yürütülebilmesi için çok önemlidir. MRS sinyalleri yardımıyla beyin tümörlerinin tespiti için literatürde önerilen çalışmalar incelendiğinde, sahte beyin tümörlerinin gerçek tümörlerden ayrımının yapılmasında sınırlı sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Sahte tümörlerin tespiti için önerilen sınırlı sayıdaki çalışmanın ise genellikle metabolitlerin orantısal değerlerinin yorumlamasına dayalıdır. Bu konuda önerilen, bir karar destek sistemi, öğrenmeye dayalı bir hibrit sistem veya sınıflandırmaya dayalı bir yaklaşımın olmadığı dikkat çekmektedir. MRS verileri ile tümörlerin sınıflandırması yüksek tecrübe isteyen bir iştir. Bu çalışmada, bu işi yapan radyologların işlerini kolaylaştırmak ve karar verme aşamasında onlara bir ön fikir sunmak için bir yaklaşım sunulmuştur. Çalışmada, Evre IV glioblastom multiform (GBM) beyin tümörleri, metastatik beyin tümörleri, diffüz astrositom beyin tümörleri ve normal beyin dokularının, sahte beyin tümörleri ile bilgisayar destekli ikili sınıflandırılması için UKSB derin sinir ağlarına dayalı bir yöntem önerilmiştir. Çalışmada yürütülen deneysel çalışmalar sonucunda UKSB ve ÇY-UKSB derin sinir ağları ile yüksek doğruluk başarımları sağlanmıştır.

1.1. Önceki Çalışmaların Değerlendirilmesi

Literatürde MRS verileri kullanılarak beyin tümörlerinin tespiti, sınıflandırılması ve evrelenmesi konularından birçok çalışma bulunmaktadır.

McBride vd. (McBride vd., 1995: 137), MRS spektrumundaki metabolitleri birbirine oranlayarak ve bunları normal beyin dokusu ile karşılaştırarak tümör tespiti yapmışlardır. Çalışmada, 23 kanserli hasta ve 16 normal beyin dokusuna ait MRS verileri analiz etmişlerdir. Beyinde bulunan N-asetil-aspartat (NAA), kolin (Cho), kreatin (Cr) ve laktat (Lac) metabolitleri oranlanarak tümörlü dokunun normal dokuyla karşılaştırdıkları çalışmada, NAA/Cho, NAA/Cr ortalama pik yükseklik oranlarında büyük düşüş, Cho/Cr ortalama pik yükseklik oranlarında ise büyük bir artış gözlemişlerdir.

Bir başka çalışmada, Butzen vd. (Butzen vd., 2000: 1213), tümör ve sahte tümörlerin MR spektroskopisi kullanılarak sınıflandırılması için lojistik regresyon (LR) örüntü tanıma modeli önermişlerdir. Geliştirdikleri istatistiksel LR modeli ile neoplastik lezyonları beyin parankiminden veya neoplastik olmayan beyin lezyonlarından ayırmayı amaçlamışlardır. Neoplastik dokunun, anormal veya neoplastik olmayan dokudan ayrımının çok zor olduğu ve klinik açıdan önemli bir konu olduğunun üzerinde durmuşlardır.

Bu konudaki bir diğer çalışmada, Devos vd. (Devos vd., 2004: 164) beyin tümörlerine ait MRS verilerini, doğrusal diskriminant analizi ve en küçük kareler destek vektör makineleri (LS-SVM) kullanarak sınıflandırmışlardır. Sınıflandırdıkları tümörleri, glioblastom, menenjiyom, metastas ve Evre II astrositom beyin tümörleri olarak belirtmişlerdir. Eğrinin altındaki alan (area under the curve, AUC) yöntemiyle performans ölçtükleri testlerde, ikili sınıflandırma yapmışlardır.

Tate vd. (Tate vd., 2006: 411) çalışmalarında, beyin tümörlerinin tespiti ve evrelendirilmesi için bir karar destek sistemi önermişlerdir. Dört farklı merkezdeki 334 hastanın verileri, otomatik örüntü tanıma teknikleri kullanılarak patolojilerine göre kümelenmiş ve sonuçlar, sezgisel bir grafik kullanıcı arayüzü (GUI) kullanılarak iki boyutlu bir dağılım grafiği olarak sunmuşlardır.

Arús vd. (Arús vd., 2006: 208), beyin tümörü tespitini yapabilmek için, dağıtık servislerle çalışan web tabanlı bir karar destek sistemi önermişlerdir. Geliştirdikleri sistem ajan tabanlı bir mimari uygulamışlardır. Bu mimari ile beyin tümörleri için dağıtılmış bir teşhis aracı sağlamayı, veri madenciliği tekniklerini uygulamayı, klinik verileri aktarmayı ve veriden bilgi çıkarımını amaçlamışlardır. Oluşturdıkları yaklaşımının dağıtılmış doğası

sayesinde, kullanıcıların dağıtılmış bir veri ambarı kullanımından yararlanmalarına izin verirken, yerelde belirli bir hasta popülasyonunu hedefleyen yerel sınıflandırıcıların tasarımına izin vermesini sağlamışlardır.

Hourani vd. (Hourani vd., 2008: 366), MRS verilerinden elde ettikleri metabolit oran ve yoğunluklarını, diskriminant fonksiyon analizi kullanarak, neoplastik ve neoplastik olmayan beyin lezyonlarının sınıflandırılmasını önermişlerdir. NAA/Cho, Cho/Normal, NAA/Normal ve NAA/Cr oranlamalarını temel alan diskriminant fonksiyon analizleriyle sınıflandırma sonuçlarını elde etmişlerdir.

Majos vd. (Majos vd., 2009: 544) çalışmalarında, beyindeki tümör ve sahte tümörlerin ayırt edilebilmesi için MRS verisindeki metabolitlerin birbiriyle oranlanmasına dayanan bir yöntem önermişlerdir. Uzun yankı zamanı (echo time, TE) kullanarak Cho/NAA ve kısa TE kullanarak myo-inositol(mI)/NAA metabolit oranlamalarını temel alarak sınıflandırıcılar geliştirmiş ve bunlar ile sınıflandırma yapmışlardır.

Weis vd. (Weis vd., 2010: 39) çalışmalarında, MRS verileri kullanılarak beyin tümörlerinin sınıflandırılmasında, fark spektrumu (DS) kullanımının avantajlı olacağını öne sürmüşlerdir. Yaptıkları çalışmada, tümörlerin heterojen olduğunu, MRS spektrumunda tümör, çürüyen hücre, kist, ödem gibi dokulardan karışma yaşanabileceğini ve böyle durumlarda metabolitlerde yaşanan değişimleri tümör tespitinde belirleyici olamayabileceğini belirtmişlerdir. Yazarlar yaptıkları çalışmada, normalizasyon işlemi uygulanmış spektral genliklerin korelasyon analizi ve dağılım grafiğinin standart sapmasını kullanarak beyin tümörlerinin sınıflandırmasını ve evrenlenmesini gerçekleştirmişlerdir.

Georgiadis vd. (Georgiadis vd., 2011: 525) çalışmalarında, beyin tümörlerini sınıflandırmak için MR görüntü özelliklerini ve MRS metabolit oranlarını birleştirerek bir örüntü tanıma yöntemi önermişlerdir. Geliştirdikleri örüntü tanıma sistemini, radyal tabanlı fonksiyon çekirdeğine sahip destek vektör makineleri sınıflandırıcısı kullanılarak tasarlamış ve sistemin genelleme performansını, “bilinmeyen” vakalara ilişkin sonuçlarını göstermek için harici bir çapraz doğrulama süreci kullanılarak değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak, MR görüntü ve MR spektroskopik özelliklerinin kombinasyonu ile metastatik beyin tümörlerinden menenjiyomları ayırt etmede belli bir oranda doğruluk elde etmişlerdir.

Faria vd. (Faria vd., 2011: 149) çalışmalarında, beyin tümörlerine ait MRS verilerini, örüntü tanıma yöntemlerinden en küçük kareler diskriminant analizini (PLS-DA) kullanarak sınıflandırmışlardır. PLS-DA yönteminin grup farklılaşmasında en önemli 9 metaboliti (γ -

aminobutirik asit, asetoasetat, alanin (Ala), Cr, glutamat+glutamin (Glx), glisin (Gly), mI, NAA ve Cho) ortaya çıkardığını göstermişlerdir. Bir grubu dışarıda bırakarak yaptıkları çapraz doğrulama yöntemi ile PLS-DA'nın grup karakterizasyonunda etkili olduğunu göstermişlerdir.

Tsolaki vd. (Tsolaki vd., 2013: 751) çalışmalarında, beyin tümörlerinin doğru bir şekilde sınıflandırılabilmesi için MRS verilerini örüntü tanıma sistemi ile işlemişlerdir. Yaptıkları çalışmada, 35 glioblastom ve 14 metastas beyin tümörünün olduğu toplamda 45 örnekten oluşan bir verisetiyle çalışmışlardır. Sınıflandırma prosedürü için, maksimum farklılaşma sağlayan parametrelerin en uygun kombinasyonunu bulmak için üç veri kümesi oluşturulmuş ve Naïve-Bayes, destek vektör makinesi (SVM, DVM) ve k-en yakın komşu (k-NN, k-EYK) olmak üzere üç makine öğrenme yöntemi kullanmışlardır.

Vicente vd. (Vicente vd., 2013: 658) beyin tümörlerinin sınıflandırılması için pik entegrasyon metodu ile özellik çıkarımı ve doğrusal diskriminant analizi ile teşhis sınıflandırıcılarını ürettikleri bir yöntem önermişlerdir. Çalışmalarında kullandıkları MR verisini uzun ve kısa TE (20–32 milisaniye (ms) ve 135–136 ms) olarak iki farklı şekilde elde etmişlerdir. Dengeli doğruluk oranını (Balanced Accuracy Rate, BAR) ölçmek için yeniden örnekleme temelinde tanı doğruluğunun değerlendirilmesi yapmışlardır. Uzun ve kısa TE kombinasyonunu kullandıklarında, sınıflandırmaya çalıştıkları tümör tipleri için sınıflandırıcılarının doğruluğunu yüksek ölçmüşlerdir. Her iki TE kombinasyonunun sınıflandırma performansını önemli ölçüde artırdığı gözlemlenmiştir.

Nachimuthu ve Baladhandapani (Nachimuthu ve Baladhandapani, 2014: 496) çalışmalarında, beyin tümörlerinin teşhisi için MRG ve MRS verilerini kullanarak otomatikleştirilmiş bir örüntü tanıma yöntemi önermişlerdir. Çalışmalarında, MRG ve MRS verilerini beraber kullanarak, patolojik dokuların (tümör ve ödem), normal dokuların (beyaz cevher, gri cevher) ve beyin omurilik sıvısının (BOS) saptanmasına yardımcı olan çok boyutlu birlikte oluşma matrislerine dayalı sınıflandırıcının doğruluğunu artırmayı hedeflemişlerdir.

Arizmendi vd. (Arizmendi vd., 2014: 5296) gauss ayrışması, kayan pencere ve varyans analizleri ile boyutluluk azaltma ve sınıflandırma yöntemlerini birleştirdikleri regüle bir derin sinir ağı ile beyin tümörlerini sınıflandırmışlardır. Çalışmalarında, belirli bir MR spektrumunu, genlik, standart sapma ve dönüştürüm katsayıları ile temsil edilen bileşen tonlarına ayırmak için Gauss ayrışma (Gaussian Decomposition, GD) sinyal işleme tekniği kullanılmıştır. GD ile elde ettikleri bu katsayıları, dönüşüm eksenini ve genlik ve standart sapma farklılık indeksi matrislerinin birleştirilmesiyle birlikte, farklı beyin tümörleri türleri

arasında MR spektrumlarına dayanarak ayırım yapmak için kullanmışlardır. Yazarlar, nadiren bu bakış açısından analiz edilen tümör tipleri için bile, insan beyni tümörlerinin ikili sınıflandırması için kullanılan yöntemin umut veren sonuçlar verdiğini söylemektedirler.

Vieira vd. (Vieira vd., 2017: 185) MRS verileri üzerinde örüntü tanıma yöntemleri ile bir sınıflandırma metodu önermişlerdir. Yazarlar, apse, tümörlü ve normal beyin dokusunu ikili sınıflandırmalara, menenjiyomlar, Evre I-II-III gliomlar ve glioblastom tümörleri çoklu sınıflandırmaya tabi tutmuşlardır. AUC değeri ile performans ölçtükleri uygulamada ikili sınıflandırma ile daha iyi sonuçlar elde etmişlerdir.

Crain vd. (Crain vd., 2017: 97) metabolitlerin pik yüksekliklerini oranlayarak bir sınıflandırma yönetimi önermişlerdir. Yazarlar çalışmalarında ikili sınıflandırma yapmış ve beyinde tekrarlayan yüksek evreli tümörler ile tedavi sonrası radyasyon tesirlerini ayırt etmeye çalışmışlardır. Çalışmada kullanılan metabolitler arasında NAA, Cho, Cr, Lac ve lipitler (Lip) bulunmaktadır. Çalışmada, hassaslık ve özgünlük açısından, metabolitlere ait tekil pik yüksekliklerinin oranlandığı modellerin çok değişkenli modellere göre daha iyi sonuçlar verdiği kanısına ulaşmışlardır.

Kaur vd. (Kaur vd., 2018: 409), metabolitleri oranlayarak ve bu oranları Fisher ve parametresiz yarıya optimizasyon algoritmaları ile ağırlıklandırdıkları bir yöntem geliştirmişlerdir. Araştırmacılar deneysel çalışmalarını, 27'si düşük, 23'ü yüksek evreli olmak üzere toplam 50 hastanın MRS verisi ile gerçekleştirmişlerdir. Cho/NAA ve Cho/Cr gibi geleneksel metabolit oranlarını, tümör evreleri arasında fark sergileyen pik entegrasyon kullanılarak nicelendirmişlerdir. Geleneksel metabolit oranlarındaki fark, önerdikleri kaynaşmış metabolit oranı yöntemi ile arttırmış ve çalışmalarını doğruluk, hassaslık ve özgünlük metrikleriyle doğrulamışlardır.

Depciuch vd. (Depciuch vd., 2020: 1) Raman spektroskopisi ve kızılötesi spektroskopisi metodlarını kullandıkları bir sınıflandırma yöntemi önermişlerdir. Yaptıkları çalışmada kanserli beyin dokularının Raman ve kızılötesi spektrumlarının, kontrol beyin dokusuna kıyasla kimyasal bileşimdeki en yüksek farklılıkların, lipitlere, kolajen ve proteinlere karşılık gelen bölgelerde meydana geldiğini görmüşlerdir. Çalışmalar sonrasında araştırmacılar, temel bileşen analizi (principal component analysis, PCA) yönteminin kanser ve kontrol dokuları arasında görülen kimyasal değişikliklerin önemini ortaya çıkartmakta ve enfekte olmuş dokuyu sağlıklı olandan ayırt etmekte etkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca PCA analizinin, bitişik beyin dokularının kontrol dokularından farklı kimyasal bileşime sahip olduğunu da gösterdiği sonucuna varmışlardır.

Dandıl (Dandil, 2020: 361) çalışmasında INTERPRET veritabanından alınan MRS sinyallerinden özellik çıkarımı için yapay bağışıklık algoritmalarına dayanan bir yöntem önermiştir. Önerilen aiMRS isimli özellik çıkarım algoritmasının MRS sinyalleri üzerinde beyin tümörlerinin sınıflandırmaya başarımı olasılıksal sinir ağıları, aşırı öğrenme makineleri, destek vektör makineleri, doğrusal diskriminant analizi, k-en yakın komşu algoritması ve bayes sınıflandırma yöntemleri ile ölçülmüştür. Çalışma ile elde edilen buğular, önerilen özellik çıkarım yönteminin MRS sinyalleri kullanılarak beyin tümörlerinin sınıflandırmasında başarılı olduğunu göstermektedir.

Dandıl ve Biçer (Dandil ve Biçer, 2020: 1967) çalışmalarında UKSB derin sinir ağıları kullanarak INTERPRET veritabanından elde edilen MRS sinyalleri ile beyin tümörlerinin otomatik evrelenmesini sağlamışlardır. Çalışmada farklı evrelere sahip beyin tümörlerine ait MRS sinyal örüntüleri üzerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda, beyin tümörlerinin başarılı olarak evrelendiği raporlanmıştır. Çalışmada MRS sinyallerinden spektral entropi ve anlık frekans ölçümleri yapılarak tespit başarımının yükseldiği görülmüştür.

1.2. Tezin Amacı

Bu çalışmada, insan beynindeki tümörlü ve normal dokulara ait MR sinyallerinin hekim veya uzman yorumu olmadan bilgisayar destekli bir yöntem ile birbirinden ayrılıp ayrılamayacağı araştırılmıştır. Çalışmalar sonucunda UKSB ve ÇY-UKSB derin sinir ağıları kullanılmaya karar verilmiştir. Eldeki verisetinde ikili sınıflandırma grupları oluşturulmuş ve birbirlerinden ayrılmaya çalışan sınıflar yüksek başarı yüzdeleri ile sınıflandırılmıştır.

1.3. Hipotez ve Araştırma Sorusu

UKSB ve ÇY-UKSB derin sinir ağıları kullanılarak, beyinden elde edilen MRS verileriyle, tümör, sahte tümör ve normal beyin dokusunun ayrımının yüksek başarı oranı ile yapılabileceği öngörülmektedir.

2. BEYİN TÜMÖRLERİ

Beyin tümörleri, beyin dokusundaki anormal hücre büyümesinin artışı olarak tanımlanır (Cancer.gov, 2020a). Beyin tümörleri iyi huylu (kansersiz olmayan) veya kötü huylu (kansersiz) olabilir. Normal hücrelerin aksine, kanser hücreleri kontrolsüz hücre büyümesinden kaynaklanır ve bitişik dokuya doğru büyüme yapabilir. İyi huylu tümörler de aşırı büyüyüp sağlıklı organlara ve dokulara baskı yapabilirler ve bunların işlevlerini kısıtlayabilirler. Fakat nadiren diğer dokuları istila ederler. Birincil beyin tümörleri beynin kendisinden başlar, ikincil beyin tümörleri (yani metastatik tümörler) vücuttaki diğer kısımlardan kaynaklanır.

Dünya Sağlık Örgütüne beyinde oluşan tümörlere ait evreler Tablo 2.1.'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütünün Beyin Tümörü Sınıflandırması

	Evre	Karakteristik	Tümör Tipi
Düşük Evreli	DSÖ Evre I	- En az zararlı tümör (iyi huylu) - Sadece ameliyat ile tedavi edilmesi muhtemel - Yayılmacı değil - Uzun süre hayatta kalma - Yavaş büyüme	- Pilositik Astrositom - Kraniyofarenjiyom - Gangliyositom - Gangliyogliyom
	DSÖ Evre II	- Nispeten yavaş büyüme - Yayılmacı sayılabilir - Yüksek evreli tümör olarak nüks edebilir	- Diffüz Astrositom - Pineositom - Saf Oligodendrogliom
Yüksek Evreli	DSÖ Evre III	- Kötü huylu - Yayılmacı - Yüksek evreli tümör olarak nüks etme eğilimi var	- Anaplastik Astrositom - Anaplastik Ependimom - Anaplastik Oligodendrogliom
	DSÖ Evre IV	- En kötü huylu - Yüksek derecede ve saldırgan yayılma - Hızlı tekrar görülme - Nekroz eğilimli	- Glioblastom Multiform - Pineoblastom - Medüloblastom - Ependimoblastom

Kaynak: (Gupta ve Dwivedi, 2017: 631)

2.1. Beyin Tümörü Çeşitleri

Beyin tümörlerinin 120'den fazla çeşidi olduğu bilinmektedir (NBTS, 2020). Aşağıda bu tümörlerinin en yaygın olanları ile ilgili bilgiler verilmiştir.

2.1.1. Astrositom

Astrositomlar, beynin “tutkal benzeri” veya destekleyici dokusunu oluşturan yıldız şekilli hücreler olan astrositlerden kaynaklanan tümörlerdir (MayoClinic, 2020). Bu tümörler, hücrelerin ne kadar normal veya anormal görüldüğüne bağlı olarak I'den IV'e kadar bir ölçekte evrenirler (Gupta ve Dwivedi, 2017: 631). Düşük evreli astrositomlar ve yüksek evreli astrositomlar vardır. Düşük evreli astrositomlar genellikle bölgeseldir ve yavaş

büyürler. Yüksek evreli astrositomlar hızlı bir şekilde büyür ve farklı bir tedavi süreci gerektirir (Fults vd., 1990: 5784).

2.1.2. Pilositik Astrositom

Bu tip tümörler, Evre I astrositomlar olarak bilinir ve tipik olarak başladığı alanda kalır ve yayılmaz (Collins vd., 2015: 775). Tüm astrositomların “iyi huylu” (kansersiz) olduğu düşünülür. Daha az bilinen iki Evre I astrositom, serebellar astrositom ve desmoplastik infantil astrositomdur. Pilositik astrositomlar genellikle sıvı keseleri (kistler) oluşturur veya bir kist içine alınabilir (Clark vd., 1985: 1128). Genellikle yavaş büyümelerine rağmen, bu tümörler çok büyük hale gelebilir.

2.1.3. Diffüz Astrositom

Bu Evre II astrositomlar, çevreleyen dokuyu istila etme ve nispeten yavaş bir hızda büyüme eğilimindedir (Kim vd., 2010: 2708). Diffüz astrositomlar mikrosist ve mukoza benzeri sıvı içerirler. İsimlendirildikleri hücrelerin görünümü ve davranışı ile gruplandırılırlar.

2.1.4. Anaplastik Astrositom

Anaplastik astrositom Evre III bir tümördür (Dreyfuss vd., 2009: 2). Bu nadir tümörler, iyi huylu pilositik astrositomdan daha agresif tedavi gerektirir. Anaplastik astrositomlar, bulunduğu bölgenin çevresindeki dokuya doğru büyüyen dokunaç benzeri çıkıntılara sahip olma eğilimindedir ve bu da ameliyat sırasında tamamen çıkarılmasını zorlaştırır (NORD, 2020).

2.1.5. Astrositom Evre IV (Glioblastom Multiform)

Glioblastomlar, tümör hücrelerinin büyük bir bölümünün sürekli çoğaldığı ve bölündüğü kötü huylu Evre IV tümörlerdir (Gupta ve Dwivedi, 2017: 631). Birincil (de novo) ve ikincil olmak üzere iki tip Evre IV astrositom vardır (Lasocki vd., 2015: 77). Birincil tümörler çok agresiftir ve Evre IV astrositom (Glioblastom Multiform) en yaygın şeklidir (Holland, 2000: 6242). İkincil tümörler, düşük evreli bir tümör olarak ortaya çıkan ve Evre IV tümöre dönüşen tümörlerdir (Tohma vd., 1998: 684). Evre IV astrositomlar, kistik materyal, kalsiyum birikintileri, kan damarları ve / veya karışık evreli hücreler içerebilir.

2.1.6. Oligodendrogliom

Bu tümörler oligodendrositler adı verilen beyin glial hücrelerinde başlar. Bunlar yavaş büyüme eğilimi gösteren Evre II tümörlerdir (Gupta ve Dwivedi, 2017: 631). Ancak çoğu yakın beyin dokusuna büyüyebilir (sızabilir) ve ameliyatla tamamen çıkarılamaz. Oligodendrogliomlar nadiren beyin veya omuriliğin dışına yayılır (Van den Bent vd., 2008: 264). Astrositomlarda olduğu gibi, zamanla daha agresif olabilirler. Bu tümörlerin çok agresif (Evre III) formları anaplastik oligodendrogliomlar olarak bilinir (Cancer.gov, 2020b). Beyin tümörlerinin sadece %1 ila %2'si oligodendrogliomdur.

2.1.7. Ependimom

Bu tümörler ependimal hücrelerde başlar ve tipik olarak erişkinlerde ventriküllerde veya omurilikte büyür (Reni vd., 2007: 82). Oldukça düşük evreli (Evre II) tümörlerden anaplastik ependimomlar olarak adlandırılan daha yüksek evreli (Evre III) tümörlere kadar değişebilir (Gupta ve Dwivedi, 2017: 631). Beyin tümörlerinin sadece yaklaşık %2'si ependimomdur. Ependimomların BOS yolları boyunca yayılma olasılığı diğer gliomalara göre daha yüksektir, ancak beynin veya omuriliğin dışına yayılmazlar (Kilday vd., 2009: 765). Bu tümörler, ventriküllerden BOS akışını engelleyerek, ventriküllerin çok büyük olmasına neden olur ve hidrosefali adı verilen bir durumu ortaya çıkarır (Merchant vd., 2004: 159). Bazı ependimomlar tamamen çıkarılabilir ve cerrahi operasyon ile tedavi edilebilir. Ancak, ependimal yüzeyler ve BOS yolları boyunca yayılabildikleri için, bunları tedavi etmek bazen zor olabilir.

2.1.8. Menenjiyom

Kafatasının içinde beyin ve omuriliği kaplayan zarlarda oluşan bir tümördür ve çoğu iyi huylu, yani kanserli değildir (Marosi vd., 2008: 154). Spesifik olarak, tümör meninks adı verilen üç zar tabakası üzerinde oluşur (Longstreth Jr vd., 1993: 639). Bu tümörler genellikle yavaş büyürler. Menenjiyomların çoğu beyinde görülür. Ancak omuriliğin bazı kısımlarında da büyüyebilirler. Genellikle, menenjiyomlar semptomlara neden olmaz ve acil tedavi gerektirmez. Ancak iyi huylu menenjiyomların büyümesi ciddi sorunlara neden olabilir ve hatta bazı durumlarda, bu büyüme ölümcül olabilir (Perry vd., 1997: 1455). Menenjiyomlar, merkezi sinir sisteminden kaynaklanan en yaygın tümör türüdür (Wiemels vd., 2010: 307). Kadınlarda erkeklerden daha sık görülürler ve az sayıda menenjiyom kanserlidir (Buetow vd., 1991: 1087). Çabuk büyüme eğilimindedirler. Ayrıca beynin diğer bölgelerine, genellikle akciğerlere yayılabilirler (Enam vd., 1996: 1172).

2.1.9. Medülloblastom

Medulloblastomlar beyincikte nöroektodermal hücrelerden (sinir hücrelerinin erken formları) gelişir ve merkezi sinir sisteminin diğer kısımlarında da başlayabilen embriyonal tümör adı verilen bir tümör sınıfının parçasıdır (Rorke, 1983: 4). Hızlı büyüyen (Evre IV) tümörler olup sıklıkla BOS yolları boyunca yayılırlar ve sadece cerrahi operasyon, radyasyon tedavisi veya kemoterapi ile tedavi edilebilirler (de Bont vd., 2008: 594). Medulloblastomlar çocuklarda yetişkinlerden daha sık görülür (Northcott vd., 2011: 1408).

2.1.10. Gangliyogliom

Gangliyogliomlar hem nöronları hem de glial hücreleri içerir (Hirose vd., 1997: 989). Bu tümörler yetişkinlerde çok nadirdir (Patel vd., 1998: 879). Tipik olarak yavaş büyüyen (Evre I) tümörlerdir ve genellikle tek başına ameliyatla veya radyasyon terapisi ile beraber ameliyatla tedavi edilebilirler (Pekmezci vd., 2018: 1).

2.1.11. Kraniofarenjiom

Bu yavaş büyüyen (Evre I) tümörler hipofiz bezinin üstünde, ancak beyin altında başlar (Gupta ve Dwivedi, 2017: 631). Hipofiz bezine ve hipotalamusa baskı yaparak hormon sorunlarına neden olabilirler (Müller, 2014: 516). Optik sinirlere çok yakın oldukları için görme problemlerine de neden olabilirler (Garnett vd., 2007: 2). Bu önemli yapılara bağlı olma eğilimleri, görme veya hormon dengesine zarar vermeden tamamen çıkarılmasını zorlaştırabilir. Kraniofarenjiomlar çocuklarda daha sık görülür, ancak bazen yetişkinlerde görülür (Jane ve Laws, 2006: 323).

2.1.12. Metastatik Tümörler

Kanser hücrelerinin ilk oluştukları yerden vücudun başka bir yerine yayılmasına metastaz denir (Robinson vd., 2017: 297). Metastazda, kanser hücreleri orijinal (birincil) tümörden ayrılır, kan veya lenf sisteminden geçer ve vücudun diğer organlarında veya dokularında yeni bir tümör oluşturur (Woodhouse vd., 1997: 1529). Yeni metastatik tümör, birincil tümörle aynı kanser türüdür. Örneğin, meme kanseri beyne yayılırsa, beyindeki kanser hücreleri beyin kanseri hücreleri değil, göğüs kanseri hücreleridir.

2.1.13. Sahte Beyin Tümörleri (Pseudotumor Cerebri Syndrome, PTCS)

Sahte tümörler literatürde idiyopatik kafa içi hipertansiyon (idiopathic intracranial hypertension, IIH) (Giuseffi vd., 1991: 239), psödotümör serebri sendromu (pseudotumor cerebri syndrome, PTCS) veya iyi huylu kafa içi hipertansiyon (benign intracranial hypertension) (Gjerris vd., 1985: 158) olarak da bilinirler. Bu çalışmada çeşitli beyin tümör tipleriyle ve normal beyin dokusuyla ikili sınıflandırması yapılmaya çalışılan tümör tipine kısaca sahte tümör denmiştir.

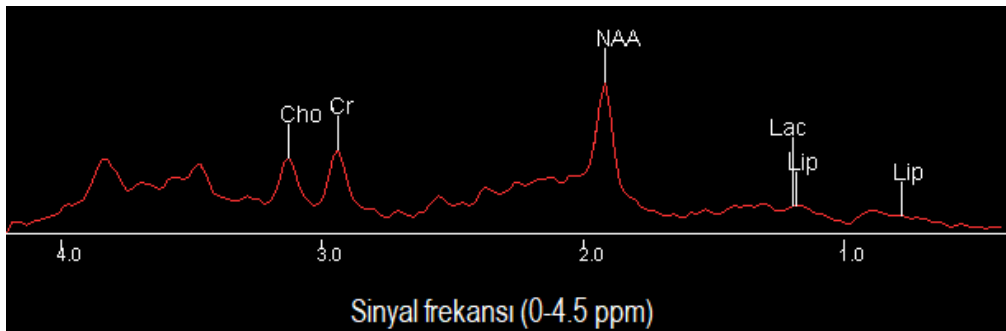
Sahte tümörler, kitle lezyonu, altta yatan enfeksiyon veya kötü huylu tümör olmamasına rağmen artmış kafa içi basınç (intracranial pressure, ICP), baş ağrısı ve görme kaybına sebep olan nörolojik sendromlardır (Burkett ve Ailani, 2018: 1). Kesin fokal nörolojik semptomların veya işaretlerin olmadığı ve BOS'un normal bileşimini koruduğu durumlardır (Katz vd., 1989: 442). Bu sebepten dolayı tespit edilmesi veya tespit yöntemlerinin belirlenmesi zordur. Daha çok doğurma yaşlarındaki obez kadınlarda görüldüğü bilinmektedir (Celebisoy vd., 2002: 367). Sahte tümörler ile ilgili olabilecek bazı hastalıklar ve durumlar: bronşit, sinüzit, orta kulak enfeksiyonları, gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonları, HIV enfeksiyonu, Lyme hastalığı ve suçiçeği olarak sıralanabilir (Taşdemir vd., 2006: 395).

Sahte tümörün sebepleri olarak ise beyin ödemi, ozmotik ödem, vazojenik ödem, artmış vasküler hacim, venöz hipertansiyon, arteriyel dilatasyon olarak sıralanabilir (Milhorat, 1992: 305).

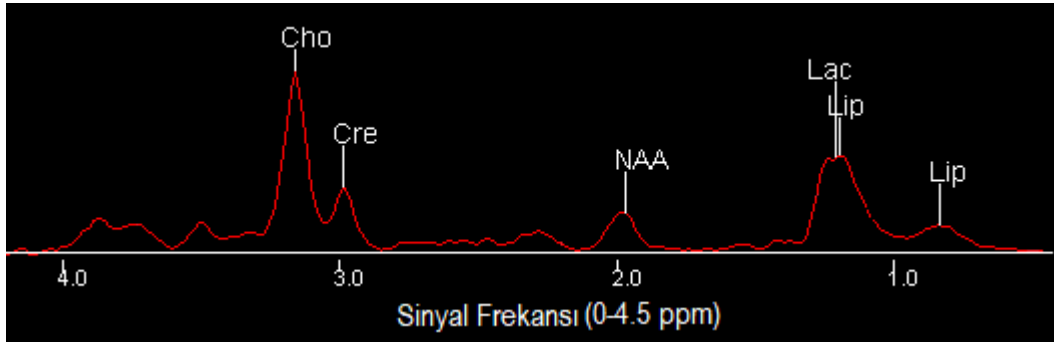
3. MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİSİ (^1H MRS)

MRS'in çalışma yapısında canlı doku üzerine güçlü manyetik alanların uygulanması vardır. Uygulanan bu dış manyetik alan ile canlı dokuda çokça bulunan hidrojen(^1H), fosfor(^{31}P) veya karbon(^{13}C) arasında enerji değişimi oluşturmak amaçlanır. Klinik uygulamalarda en yaygın kullanılan yöntem ^1H MRS'dir (Callot vd., 2008: 269). Sonuç olarak MRS'de, beyindeki farklı metabolitlerin farklı frekans veya frekans aralıklarında pik yaptığı frekans tanım kümesinde bir sinyal elde edilir. Dikey eksen sinyalin yoğunluğunu temsil ederken sinyalin yatay eksenindeki frekans skalasında yeri ise milyondaki parça sayısı (parts per million, ppm) cinsinden ifade edilir. Beyinde yoğunluğu fazla olan metabolitlerin pikleri büyük olurken az olanlarındaki küçük olur. Elde edilen sinyal, beyindeki doku metabolizması hakkında ölçülebilir bir profil sağlar ve tümörün teşhis ve evrelendirilmesini kolaylaştırır. Beyin tümörlerinin teşhisinde, klinik kontrollerden sonra biyopsi yapılmadan tanı konulabilmesi MRS ile mümkün olabilmektedir. MRS ile beyin gibi hassas bir organ, cerrahi operasyonların getirdiği risklerden uzak tutulmuş olur.

Beyin dokusunda, MR spektroskopisi ile görülebilecek başlıca metabolitler pikleri 3.56 ppm'de mI, 3.2 ppm'de Cho, 3.0 ppm'de Cr, 2.0 ppm'de NAA, 1.3 ppm'de Lac ve 0.9 ile 1.3 ppm'de Lip olarak sıralanabilir (Kimura vd., 2001: 341). Beyinde Cho seviyesinin yükselişi, hızlanan membran üretimi ve çoğalan beyin tümörüne işarettir (Ramin vd., 2003: 255). NAA sadece nöronlarda bulunduğu ve çoğu beyin tümörü de nöron kökenli olmadığı için tümörlü dokuda varlığı yok denecek kadar azdır (Howe ve Opstad, 2003: 125). Tablo 3.1'de en yaygın görülen tümör tiplerinde görülen metabolit değişimleri verilmiştir. NAA/Cho, Cho/Cr gibi farklı metabolit yoğunluklarının birbirleri ile oranlanması ile tümörün tipi hakkında bir ön fikir elde edilebilir (Nagori ve Joshi, 2013: 331). Şekil 3.1'de sağlıklı, Şekil 3.2'de ise glioblastom beyin tümörü olan bir bireyin beyin dokusundan elde edilmiş MR spektroskopisi üzerinde bazı metabolit pikleri görülmektedir.

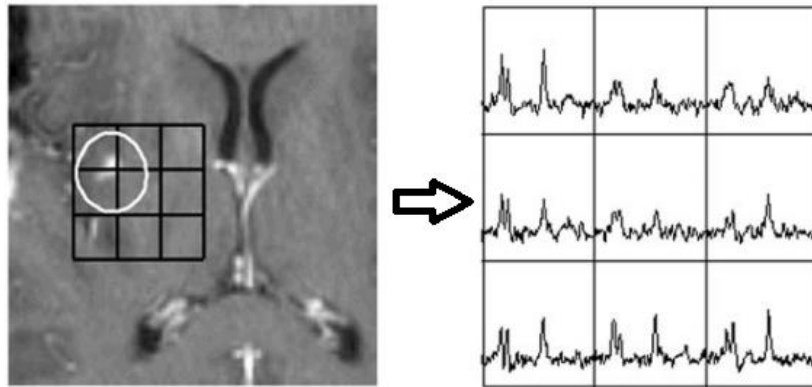


Şekil 3.1. Sağlıklı Beyin Dokusunun MR Spektrumu



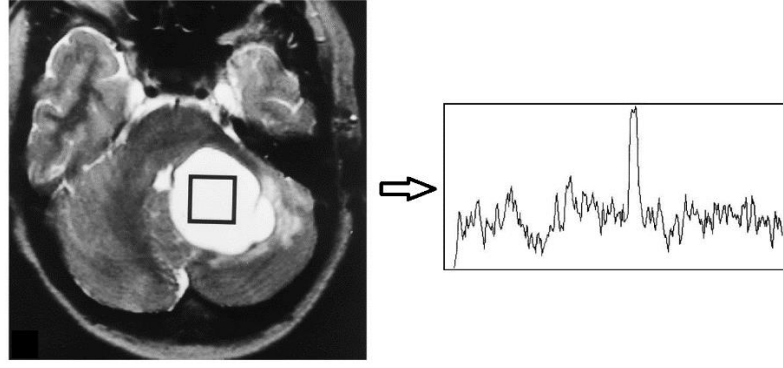
Şekil 3.2. Glioblastom Beyin Tümörüne Ait MR Spektrumu

MR spektroskopisi, sadece sınırlı bir beyin bölgesinden tek vokselle (bölge) olarak elde edilebileceği gibi birden fazla vokselle üzerinden de elde edilebilir. Şekil 3.3'te gösterilen çok voksellili örnekten de görüldüğü gibi MRS, incelenmek istenen beyin dokusu ve çevresindeki birçok bölgeden ayrı ayrı elde edilir. Tek vokselle MRS sinyali alınırken seçili bölgenin dışında kalan alandan gelen sinyaller bastırılır (Blüml, 2013: 15). Şekil 3.4'te tek vokselle MRS uygulaması görülmektedir. Tek vokselle uygulamalarda STEAM ve PRESS yaygın kullanılan yöntemlerdir (Moonen vd., 1989: 201). MRS sinyalinin elde edilmesi esnasında uygulanan titreşimlerin yoğunluğu, yankı zamanı (TE) ile belirlenmektedir. TE zamanı PRESS yönetiminde uzunken STEAM'de kısadır (van der Graaf, 2010: 530). Uzun TE zamanları sadece Cho, Cr ve NAA metabolitleri hakkında bilgi verirken az sayıda pik değeri, ilgilenen bölgedeki metabolitlerin ayrıştırılmasını kolaylaştırır. Kısa TE zamanları ise daha fazla metabolit hakkında bilgi verir.



Şekil 3.3. Beyinden Elde Edilen Çok Vokselli MRS

Kaynak: (Nelson, 2003: 504)



Şekil 3.4. Beyinden Elde Edilen Tek Vokselli MRS

Kaynak: (Chang vd., 1998: 402)

Tablo 3.1’de kısa TE zamanlı ^1H MRS ile gözlenen önemli metabolitlerin gözlemlendikleri ppm aralıkları, pik değerleri ve bazı önemli karakteristik özellikleri verilmiştir.

Tablo 3.1. Kısa TE Zamanlı MRS İle Gözlenen Önemli Metabolitlerin Pik Değerleri ve Özellikleri

ppm aralığı / pik değer (63 MHz)	Metabolit ataması	Gözlenebilir özellikler
0.9 – 1.3	makromoleküller, amino asitler, Lip	beyin dokusunun parçalanması
1.35	Lac	anaerobik glikoz belirteci
1.47	Ala	apse ve menenjiyom’da ortaya çıkar
1.9	asetat (Ace)	apse ile birlikte görünür olur
2.02, 26	NAA	nöron sağlığı/sinirsel belirteç göstergesidir
2.05/2.5	Glx	sinir taşıyıcısı
2.4	piruvat (Pyr), süksinat (Succ)	irinli apse durumlarında
3.02, 3,9	Cr	hücre metabolizması, hücre çoğalması
3.2	Cho	hücre metabolizması, hücre çoğalması
3.36	scyllo-inositol ve taurin (Tau)	primitif nöroektodermal tümör (PNET) ve bazı gliomlarda görünür olur
3.56, 4.06	mI, Gly	geçişimsel belirteç, önerilen glial belirteç

Tablo 3.2. En Yaygın Görülen Tümör Tiplerinde Görülen Metabolit Değişimleri

En yaygın görülen tümör tipleri	Metabolitlerde olan önemli değişiklikler				
	NAA	Cr	Cho	mI	Lip
DSÖ Evre II gliom	↓↓	↓/=	↑↑	↑↑/=	–
DSÖ Evre III gliom	↓↓	↓	↑↑	↑/=	+/-
Glioblastom	↓↓↓	↓↓	↑↑	=/↓	++
Lenfoma	↓↓↓	↓↓	↑↑↑	↓↓	++
Metastas	↓↓↓	↓↓↓	↑↑	↓↓↓	+++
Gliyomatoz	↓	↑↑	↑↑	↑↑↑	–
Menenjiyom	↓↓↓	↓↓	↑/↑↑	↓↓↓	+/-

Kaynak: (Callot vd., 2008: 270)

Tablo 3.2’de beyinde en yaygın görülen tümör tipleri ve bu tümörlerin görüldüğü durumlarda beyinde gözlemlenen önemli metabolit değişiklikleri verilmiştir. “↑” ve “+” sembolü metabolitteki artışı, “↓” ve “–” sembolü metabolitteki düşüşü, “=” sembolü

metabolitte değişiklik olmadığını belirtmektedir. “/” sembolü ise “veya” anlamına gelir ve iki farklı durumun olabileceği durumlarda kullanılır. Kullanılan bir sembolün tekrarlanması, artış veya düşüşün şiddetini belirtir. Tüm tümör tiplerinde en belirgin olarak Cho seviyesi yükselirken NAA seviyesinde düşüş görölmektedir.

Aşağıdaki alt bölümlerde, beyindeki bazı önemli metabolitler ile ilgili bilgiler verilmiştir.

3.1. N-asetil-aspartat (NAA)

Olgun beyinde NAA sadece nöronlarda ve endonlarda bulunur (Urenjak vd., 1993: 981). NAA, enfarktlar (Graham vd., 1995: 228) gibi nöronal ve / veya aksonal kaybın olduğu durumlar, beyin tümörleri (Tedeschi vd., 1997: 516), epilepsi (Connelly vd., 1998: 61), multipl skleroz (Narayanan vd., 1997: 385) ve nörodejeneratif hastalıklar (Cheng vd., 1997: 6410) gibi birçok beyin bozukluğunda azalır.

3.2. Kreatin (Cr)

Cr piki, kreatin ve fosfokreatinin toplamı tarafından üretilir ve dolaylı olarak enerji metabolitlerini yansıtır (Abe vd., 2000: 589). Bu toplam, çeşitli patolojik süreçler altında nispeten sabit olduğundan, metabolit sinyal yoğunluklarını normalleştirmek için sıklıkla bir 'referans' tepe noktası olarak kullanılmıştır (Bonavita vd., 1999: 126).

3.3. Kolin (Cho)

Cho sinyali, membran sentezi ve bozulmasına katılan gliserofosfokolin, fosfokolin ve serbest kolin tarafından üretilir (Miller vd., 1996: 1929). Cho sinyali demiyelinizan hastalıklarda (Narayanan vd., 1997: 386) ve beyin tümörlerinde artarken (Tedeschi vd., 1997: 517), hipomiyelinizan hastalıklarda azalmış bir Cho sinyali bulunur (Tedeschi vd., 1995: 1527).

3.4. Laktat (Lac)

Normal koşullarda, düşük konsantrasyonundan dolayı Lac sinyali tespit edilemez. Patolojik durumlarda, enerji metabolizması bozulduğunda (iskemi, beyin tümörleri, mitokondriyal rahatsızlıklar, vb.) Lac sinyali tespit edilebilir hale gelir (Bonavita vd., 1999: 126).

3.5. Myo-inositol (mI)

mI'nin sadece glial hücrelerde olduğu düşünülmektedir ve bu nedenle glial bir belirleyici olarak kabul edilmektedir (Ross, 1991: 59). Demiyelinizan hastalıklarda ve demansta mI artar (Shonk vd., 1995: 65).

3.6. Lipid (Lip)

Lip'ler, beyin tümörlerinin teşhisinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde önemli biyobelirteçlerdir. Kötü huylu tümörlerde daha yüksek Lip seviyeleri ve nekroz varlığı, Evre IV astrositomların histopatolojik bir belirteçidir (Opstad vd., 2008: 677). Nekrozu olmayan tümörlerde de Lip'lerin olabileceği bilinmektedir (Kuesel vd., 1996: 1486).

3.7. Glutamat / Glutamin (Glx)

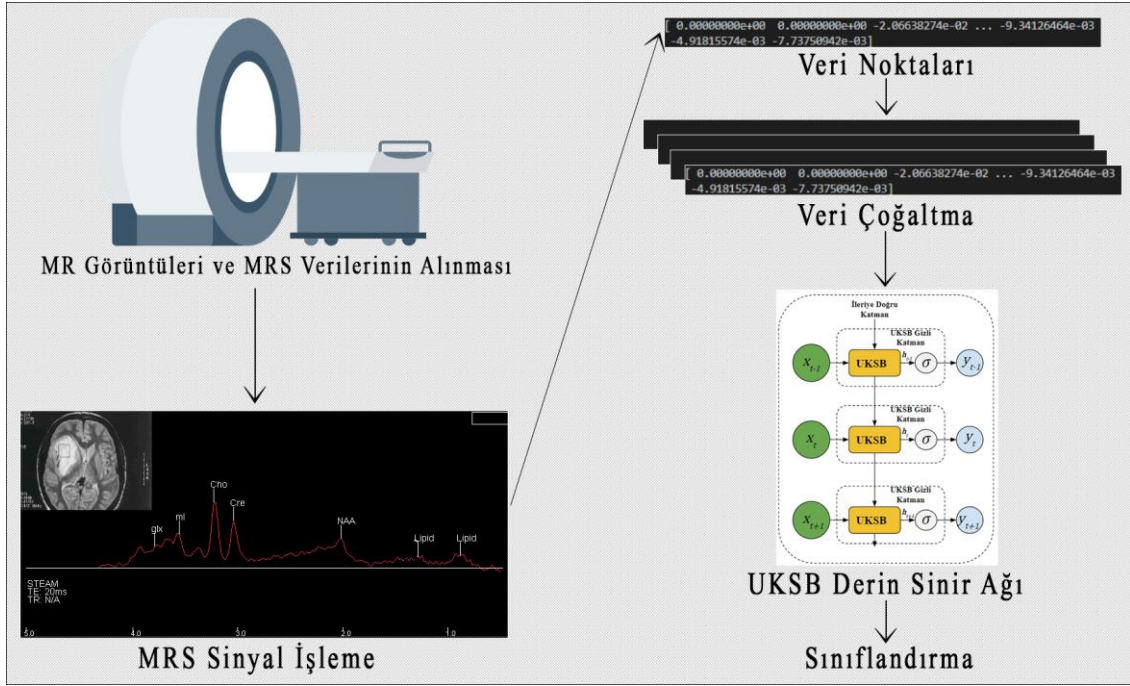
Glutamat, beyin fonksiyonu ve gelişiminde önemli bir rol oynar (Meldrum, 1994: 2). Glutamin, hem bir metabolit hem de nöroaktif olmayan prekürsör olduğu glutamat-glutamin döngüsünde yer alarak doğru miktarda fizyolojik glutamat nöronunun ateşlenmesini sağlar ve nörotoksisiteyi önler (Gras vd., 2006: 1068).

3.8. Glisin (Gly)

Gly, proteinlerin, nükleik asitlerin ve diğer moleküllerin sentezi için gerekli olan önemli bir metabolik ara maddedir. Bu nedenle Gly metabolitinin kanserdeki tespiti, tümörün büyümesi hakkında biyolojik olarak önemli bilgiler sağlaması açısından önemlidir (Choi vd., 2011: 609). Kanserli dokularda Gly seviyesinin arttığı bilinmektedir (Bobek-Billewicz vd., 2010: 191).

4. MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmada önerilen sistemin genel akış diyagramı Şekil 4.1’de verilmiştir. Başlangıç olarak, hastanın görüntülenmek istenen beyin bölgesi MR makinesi ile tarandıktan sonra MR görüntüsü ve MR spektroskopisi elde edilir. Daha sonra, MR spektroskopi verileri bu çalışmada tasarlanan derin sinir ağlarında kullanılmak üzere önce standart hale getirilir ve veri çoğaltma işlemleri yapılır. En son aşamada ise tasarlanan UKSB ağı ile sınıflandırma işlemi yapılarak sahte tümörlerin ayrımı gerçekleştirilir.



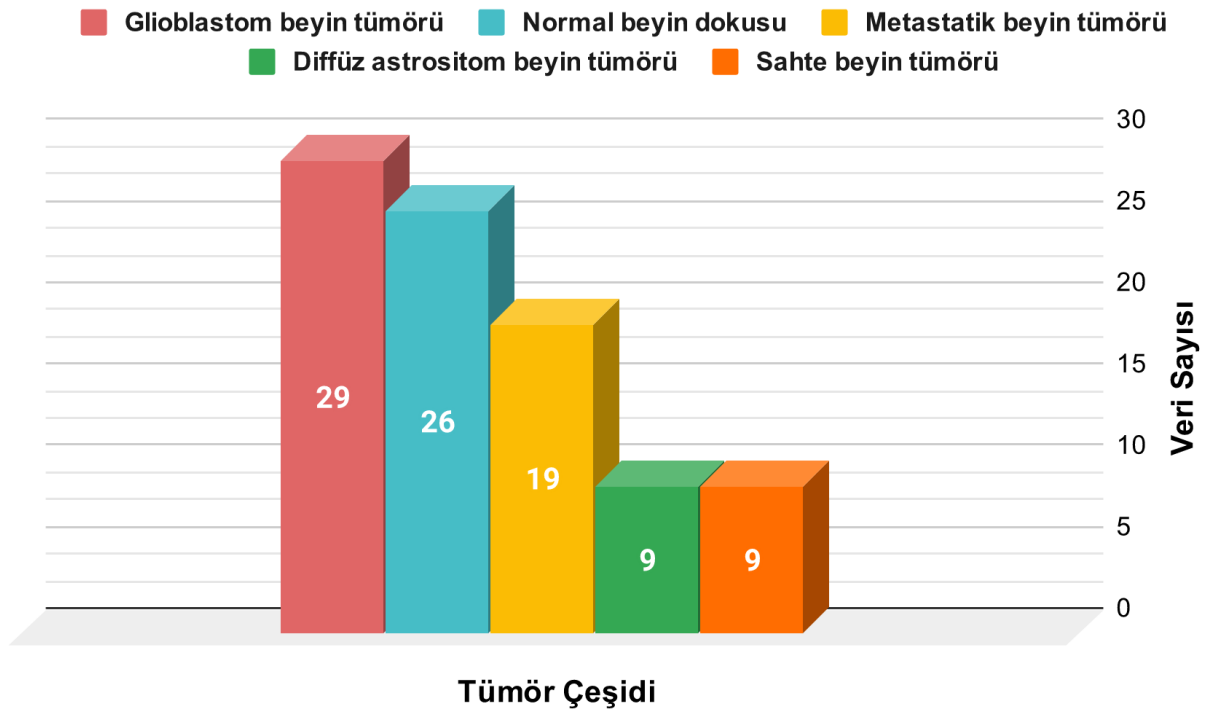
Şekil 4.1. Sahte Tümörlerin Sınıflandırılması İçin Bu Tez Çalışmasında Önerilen Sistemin Genel Blok Diyagramı

4.1. MRS Veriseti

Çalışmada, sahte beyin tümörlerini tespiti için kullanılan MRS verileri INTERPRET (INTERPRET, 2002) veritabanından alınmıştır. INTERPRET veriseti 01.01.2000-31.12.2002 tarihleri arasında çalışılmış bir AB projesidir. INTERPRET projesin amaçları arasında, MRS kullanımını yaygınlaştırmak, radyologların beyin tümörlerinin MRS kullanarak sınıflandırmasına olanak sağlamak, tedavi ve terapi süreçlerinin planlanmasına yardımcı olmak ve MRS'yi biyopsi alternatifi olarak konumlandırmak sayılabilir. Bu hedefler çerçevesinde beyin tümörleri, diğer patolojik beyin kitleleri ve normal beyin dokularından oluşan yaklaşık 800 vakanın bulunduğu bir MRS veri tabanı oluşturulmuştur. Ayrıca radyologların spektroskopi verisini daha iyi yorumlayabilmesi için bir karar destek sistemi (decision support system, DSS) yazılımı geliştirilmiştir. Beyne ait çok sayıda MRS verisinin

bir araya getirilip araştırmacıların kullanımına açıldığı veritabanı sayısı azdır. Bu çalışmada, MRS verisinin elde edilebileceği yerlerin kısıtlı olması, çeşitli tümör tiplerini bir araya getirmesi ve INTERPRET veritabanının halen güncel çalışmalarda kullanılıyor olması sebebiyle INTERPRET veritabanı seçilmiştir.

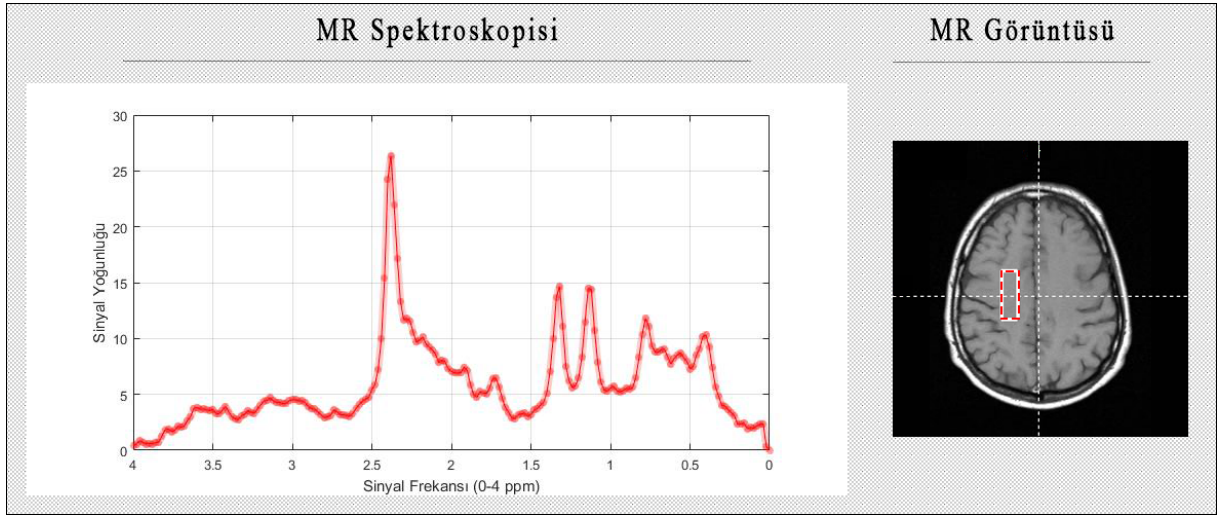
Bu çalışmada, INTERPRET veri tabanından alınan 29 adet Evre IV glioblastom beyin tümörü, 26 adet normal beyin dokusu, 19 adet metastatik beyin tümörü, 9 adet diffüz astrositom beyin tümörü ve 9 adet sahte beyin tümörünün MRS verileri ile bir veriseti oluşturulmuştur. Sahte beyin tümörlerinden altısının apse olduğu, diğerlerinin ise farklı beyin rahatsızlıkları olduğu bilinmektedir. Şekil 4.2’te bu çalışmada kullanılan MRS verisetinin tümör tipine göre dağılımı verilmiştir.



Şekil 4.2. Çalışmada Kullanılan MRS Verisetinin Tümör Tiplerine Göre Dağılımı

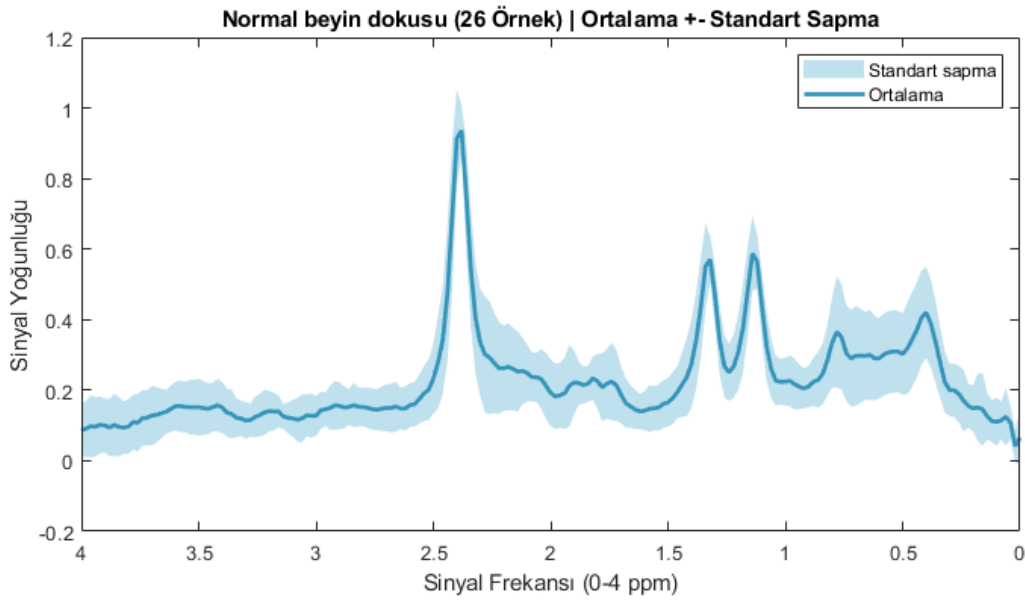
Verisetinde bulunan normal beyin dokusu, glioblastom beyin tümörü, metastatik beyin tümörü, diffüz astrositom beyin tümörü ve sahte beyin tümörüne örnek vermek için MR görüntüleri ve MR spektroskopileri Şekil 4.3’te, Şekil 4.5’te, Şekil 4.7’de, Şekil 4.9’da ve Şekil 4.11’de sırasıyla gösterilmiştir.

Şekil 4.3’te normal beyin dokusuna ait MR görüntüsü ve MR spektroskopisi verilmiştir. Şekil 4.3’te görüldüğü gibi, normal beyin dokusunun MR spektroskopisinde Cho seviyesi düşük, NAA seviyesi ise beyinde tümör bulunmadığı için yüksek görünmektedir.



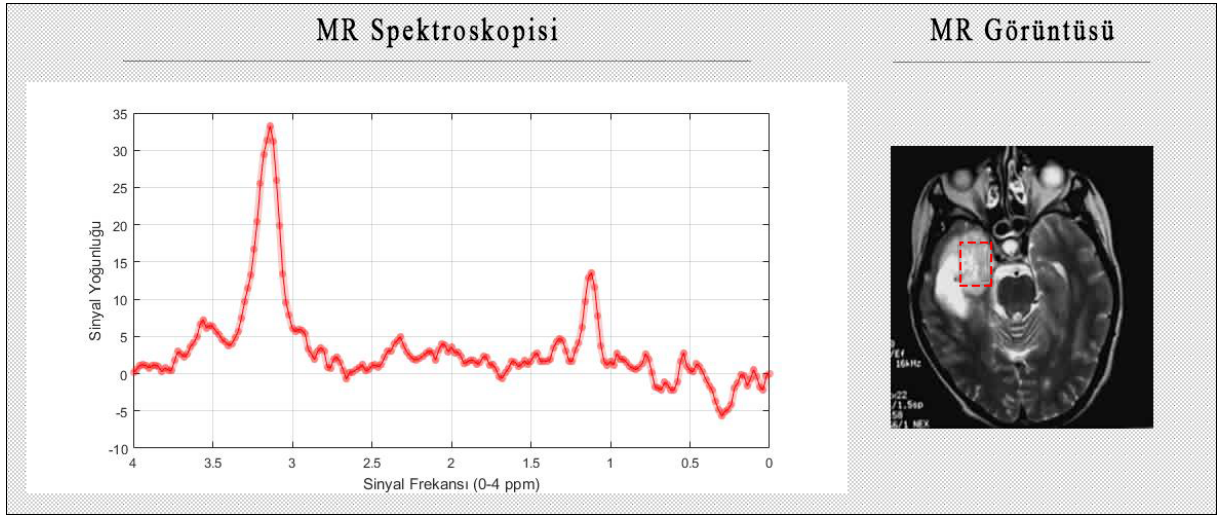
Şekil 4.3. Normal Beyin Dokusuna Ait MR Spektroskopisi ve MR Görüntüsü

Şekil 4.4'te, 26 normal beyin dokusu örneğinin MRS sinyallerindeki tüm veri noktalarının ayrı ayrı ortalaması alınıp standart sapmaları hesaplandıktan sonra normalize edilerek gösterilmiştir. Şekil 4.3'te görülen Cho seviyesin düşük, NAA seviyesinin yüksek olması, tüm örnekler için geçerlidir. Lac ve Lip pikleri de tüm örnekler için benzer sinyal yoğunluklarına sahiptir.



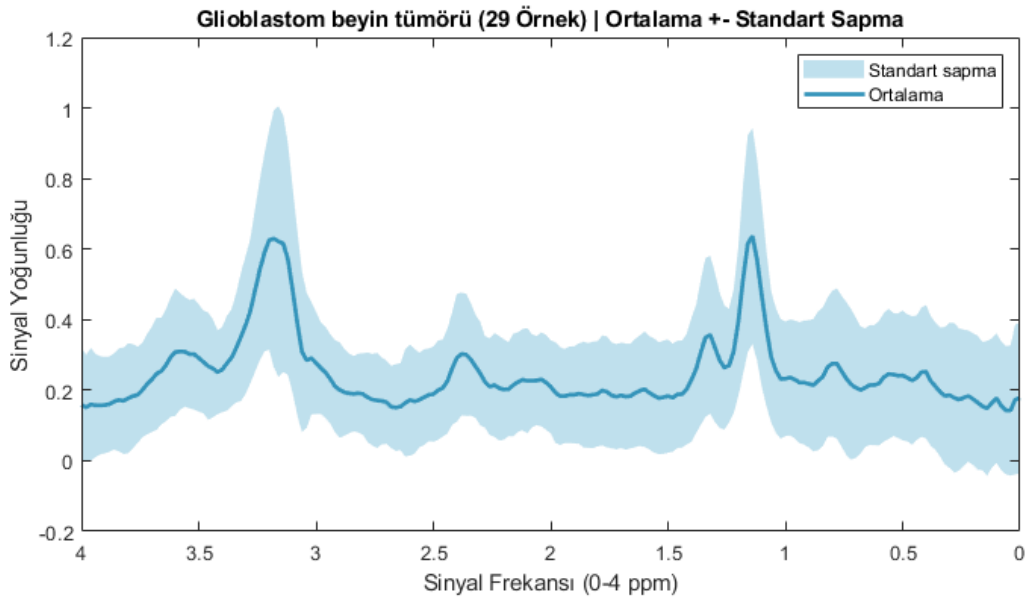
Şekil 4.4. Normal Beyin Dokusuna Ait Tüm Örneklerin Ortalama ve Standart Sapmaları

Şekil 4.5'te glioblastom beyin tümörüne ait MR spektroskopisi ve MR görüntüsü verilmiştir. Glioblastom beyin tümöründe Cho seviyesi yüksek, NAA seviyesi düşüktür.



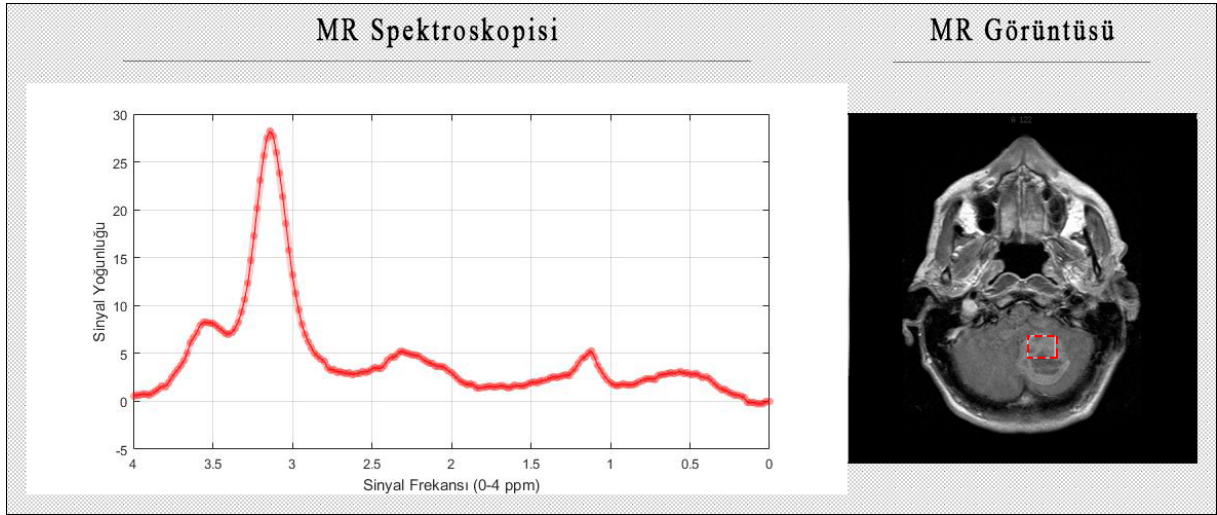
Şekil 4.5. Glioblastom Beyin Tümörüne Ait MR Spektroskopisi ve MR Görüntüsü

Şekil 4.6’da, 29 glioblastom beyin tümörü örneğinin MRS sinyallerindeki tüm veri noktalarının ayrı ayrı ortalaması alınıp standart sapmaları hesaplandıktan sonra normalize edilerek gösterilmiştir. Glioblastom beyin tümöründe Cho pikinin yüksek, NAA pikinin düşük olması, nispeten tüm örnekler için geçerlidir. Normal beyin tümörüne göre, glioblastom beyin tümöründe standart sapma yüksek olup tümörlerin MRS verileri daha çeşitlidir.



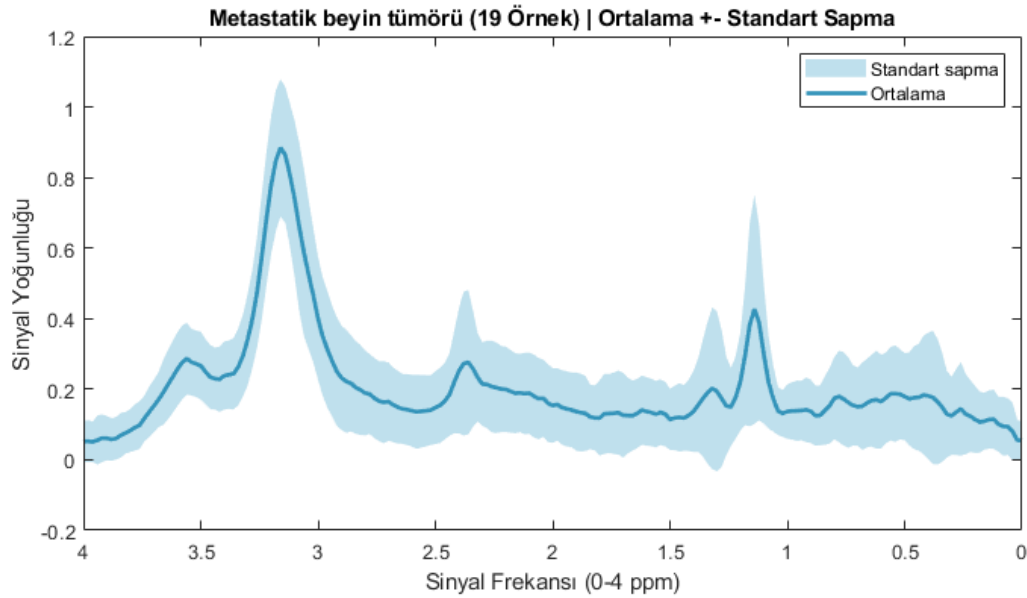
Şekil 4.6. Glioblastom Beyin Tümörüne Ait Tüm Örneklerin Ortalama ve Standart Sapmaları

Şekil 4.7’de metastatik beyin tümörüne ait MR spektroskopisi ve MR görüntüsü verilmiştir. Glioblastom beyin tümörüyle benzer bir şekilde Cho seviyesi yüksek, NAA seviyesi düşüktür.



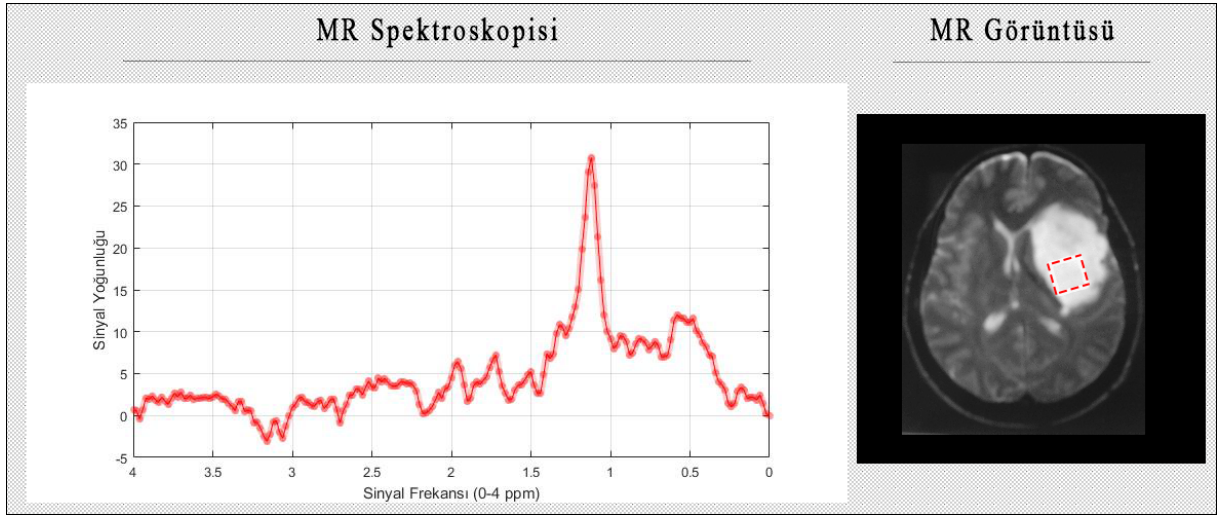
Şekil 4.7. Metastatik Beyin Tümörüne Ait MR Spektroskopisi ve MR Görüntüsü

Şekil 4.8’de, 19 metastatik beyin tümörü örneğinin MRS sinyallerindeki tüm veri noktalarının ayrı ayrı ortalaması alınıp standart sapmaları hesaplandıktan sonra normalize edilerek gösterilmiştir. Metastatik beyin tümöründe Cho pikinin yüksek, NAA pikinin düşük olması, hemen hemen tüm örnekler için geçerlidir. Verisetindeki metastatik beyin tümörlerinin standart sapmaları, normal beyin dokusundan sonra en düşük olanlardır. Tüm örnekler birbirine yakındır.



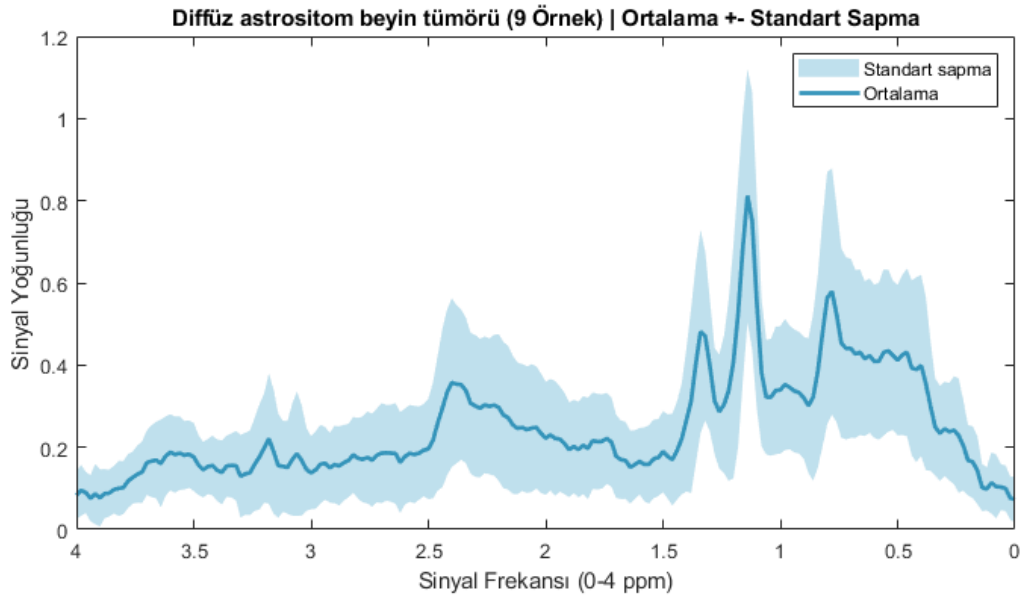
Şekil 4.8. Metastatik Beyin Tümörüne Ait Tüm Örneklerin Ortalama ve Standart Sapmaları

Şekil 4.9’da diffüz astrositom beyin tümörüne ait MR spektroskopisi ve MR görüntüsü verilmiştir. Bu beyin tümöründe ise Cho ve NAA seviyeleri düşükken, 1.3 ppm seviyesinde Lip seviyesinde artış görülmektedir.



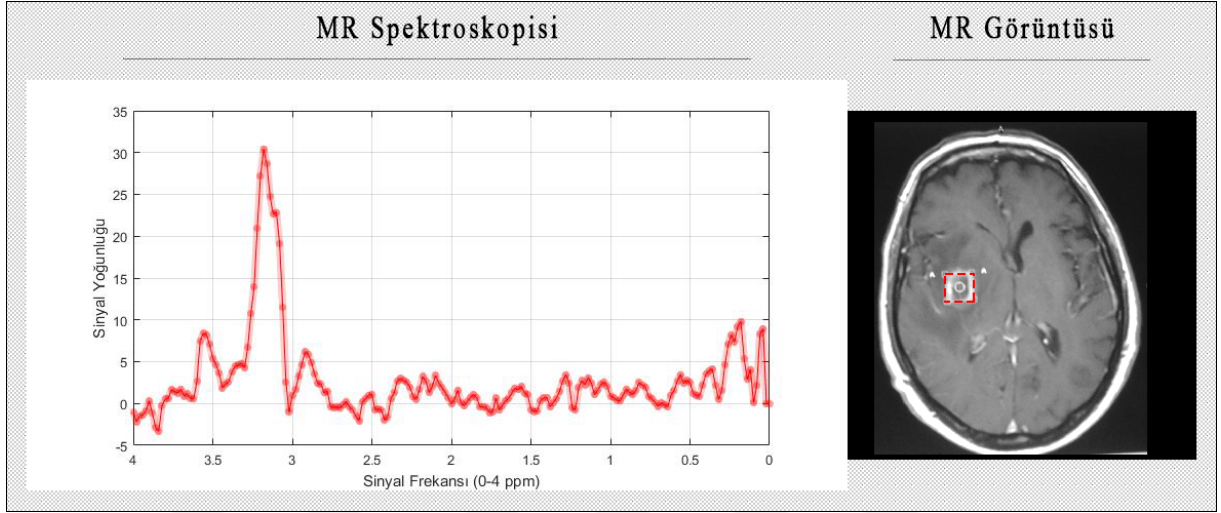
Şekil 4.9. Diffüz Astrositom Beyin Tümörüne Ait MR Spektroskopisi ve MR Görüntüsü

Şekil 4.10’da, 9 diffüz astrositom beyin tümörü örneğinin MRS sinyallerindeki tüm veri noktalarının ayrı ayrı ortalaması alınıp standart sapmaları hesaplandıktan sonra normalize edilerek gösterilmiştir. Diffüz astrositom beyin tümöründe Cho ve NAA seviyelerinin düşük olup Lip seviyesinde artış olması durumu, nispeten tüm örnekler için geçerlidir. Verisetindeki diffüz astrositom beyin tümörlerinin standart sapmaları nispeten düşüktür. Hiçbir örnekte Cho seviyesinde artış olmadığı görülmektedir. NAA seviyesi düşük fakat glioblastom ve metastatik beyin tümörlerine göre yüksektir.



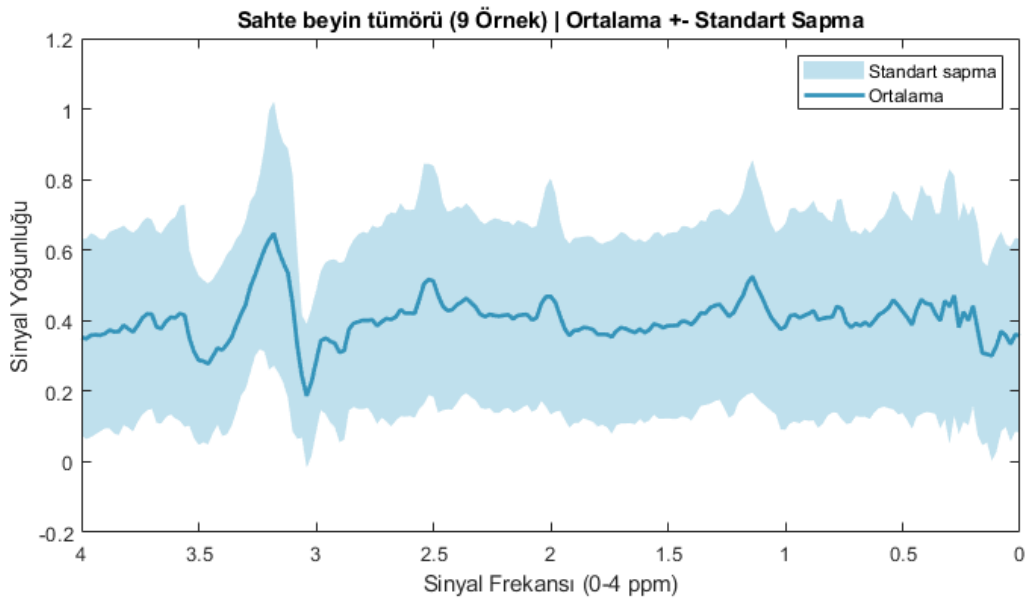
Şekil 4.10. Diffüz Astrositom Beyin Tümörüne Ait Tüm Örneklerin Ortalama ve Standart Sapmaları

Şekil 4.11’te sahte beyin tümörüne ait MR spektroskopisi ve MR görüntüsü verilmiştir. Glioblastom ve metastatik beyin tümörlerinde olduğu gibi Cho piki yüksek NAA düşüktür.



Şekil 4.11. Sahte Beyin Tümörüne Ait MR Spektroskopisi ve MR Görüntüsü

Şekil 4.12’de, 9 sahte beyin tümörü örneğinin MRS sinyallerindeki tüm veri noktalarının ayrı ayrı ortalaması alınıp standart sapmaları hesaplandıktan sonra normalize edilerek gösterilmiştir. Şekil 4.11’de görülen Cho pikinin yüksek NAA pikinin düşük olma durumunun tüm örnekler için aynı olmadığı görülmektedir. İncelenen tüm örnekler arasında sahte beyin tümörlerinin standart sapmaları en yüksek olanıdır. Cho seviyesindeki artış benzer olmasına rağmen örnekler birbirinden çok fazla farklılık göstermektedir.



Şekil 4.12. Sahte Beyin Tümörüne Ait Tüm Örneklerin Ortalama ve Standart Sapmaları

Şekil 4.5'ten, Şekil 4.7'den ve Şekil 4.11'den görüleceği gibi glioblastom, metastatik ve sahte beyin tümörünün MR spektroskopileri birbirleriyle benzerlik göstermektedir. Tüm örnekler için 3.2 ppm noktasında Cho piki, 2.0 ppm noktasında NAA piki görülmektedir. Beyinde yükselen Cho miktarı genellikle hücresel yıkımı ve tümör varlığını gösterir. NAA seviyesinin düşük olması da tümörün varlığına işaretir.

4.2. UKSB ve ÇY-UKSB Derin Sinir Ağları

Tekrarlayan sinir ağları (Recurrent Neural Networks, RNN), zaman serilerinin analizinde yaygın olarak kullanılan derin öğrenme algoritmalarıdır. Doğal dil işleme (Yao vd., 2013: 2524), ses tanıma (Graves vd., 2013: 6645), el yazısı tanıma (Zhang vd., 2016: 286) gibi uygulamaların gerçekleştirilmesinde de kullanılırlar. Tekrarlayan sinir ağlarında diğer ileri beslemeli ağlarından farklı olarak ağın girdileri, sadece eldeki mevcut örnek değil, ağın daha önce gördüğü örneklerle ilgili öğrendiklerini de içerir. Yani ağın $t - 1$ zamanında verdiği karar t zamanında vereceği kararı etkilemektedir. Tekrarlayan sinir ağları ilk olarak Hopfield ağlarında tarif edilmiştir (Hopfield, 1982: 2554).

Hochreiter ve Schmidhuber (Hochreiter ve Schmidhuber, 1997: 1735), tekrarlayan sinir ağlarının geliştirilmiş bir sürümü olan UKSB ağlarını tasarlamış, kaybolan ve patlayan gradyan problemini çözmek için Şekil 4.13'te gösterilen hafıza bloğu kavramını geliştirmişlerdir. Hafıza bloğu sayesinde UKSB hücreleri, bilgiyi önemine göre hatırlar veya unuturlar. Önemi yüksek olan bilgi geri yayılımında kullanılırken önemi düşük olanlar unutulur. ÇY-UKSB ağları ise, aynı anda iki UKSB ağının eğitilmesi mantığı ile çalışır (Schuster ve Paliwal, 1997: 2673). Ağın girdisi olarak, verinin olduğu gibi ve zamana göre ters çevrilmiş hali olmak üzere iki farklı hali kullanılır. Böylece ağ, geçmiş hakkındaki bilgilerin yanı sıra gelecek hakkında bilgileri de tutar. Hafıza bloğu kapılardan oluşur ve bunlar: unutma kapısı, giriş kapısı ve çıkış kapılarıdır. UKSB modeli için hesap eşitlikleri şöyledir:

$$f_t = \sigma(w_f \cdot [h_{t-1}, x_t] + b_f) \quad (4.1)$$

$$i_t = \sigma(w_i \cdot [h_{t-1}, x_t] + b_i) \quad (4.2)$$

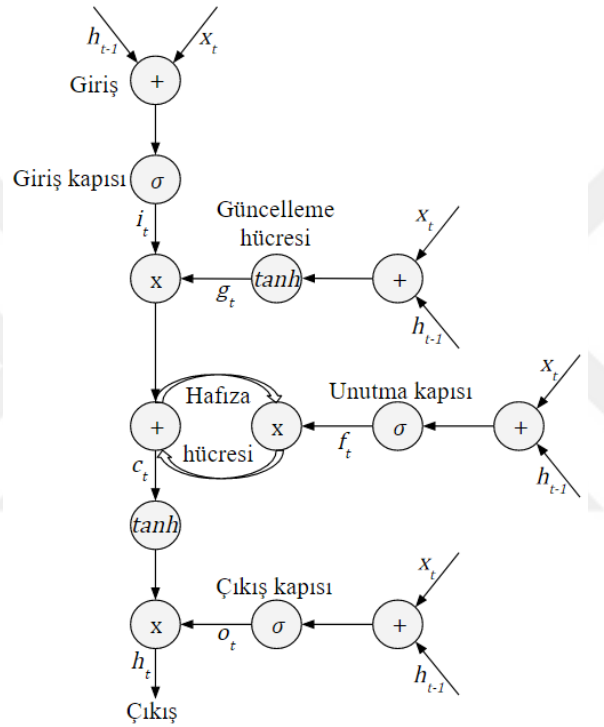
$$g_t = \tanh(w_g \cdot [h_{t-1}, x_t] + b_g) \quad (4.3)$$

$$o_t = \sigma(w_o \cdot [h_{t-1}, x_t] + b_o) \quad (4.4)$$

$$c_t = f_t * c_{t-1} + i_t * g_t \quad (4.5)$$

$$h_t = o_t * \tanh(c_t) \quad (4.6)$$

Unutma kapısının çıktısı f_t , eşitlik (4.1)'de, giriş kapısının çıktısı i_t , eşitlik (4.2)'de, güncelleme hücresinin çıktısı g_t eşitlik (4.3)'te ve çıkış kapısının çıktısı o_t eşitlik (4.4)'te verilmiştir. Bu üç kapının ve güncelleme hücresinin girdisi olarak bir önceki zaman adımı olan $t - 1$ adımının gizlilik durumu h_{t-1} ve şimdiki zamanın girdisi x_t kullanılır. $w_{f,i,g,o}$ ağırlık matrisleri iken, $b_{f,i,g,o}$ bias vektörüdür. Hafıza hücresi c_t eşitlik (4.5)'te sunulmuştur. Eşitlik (4.6)'da hücrenin gizlilik durumu h_t 'nin hesabı vardır. *sigmoid* aktivasyonu σ olarak gösterilmiştir. Matris çarpımı “.” ve eleman elemana matris çarpımı “*” ile gösterilmiştir.



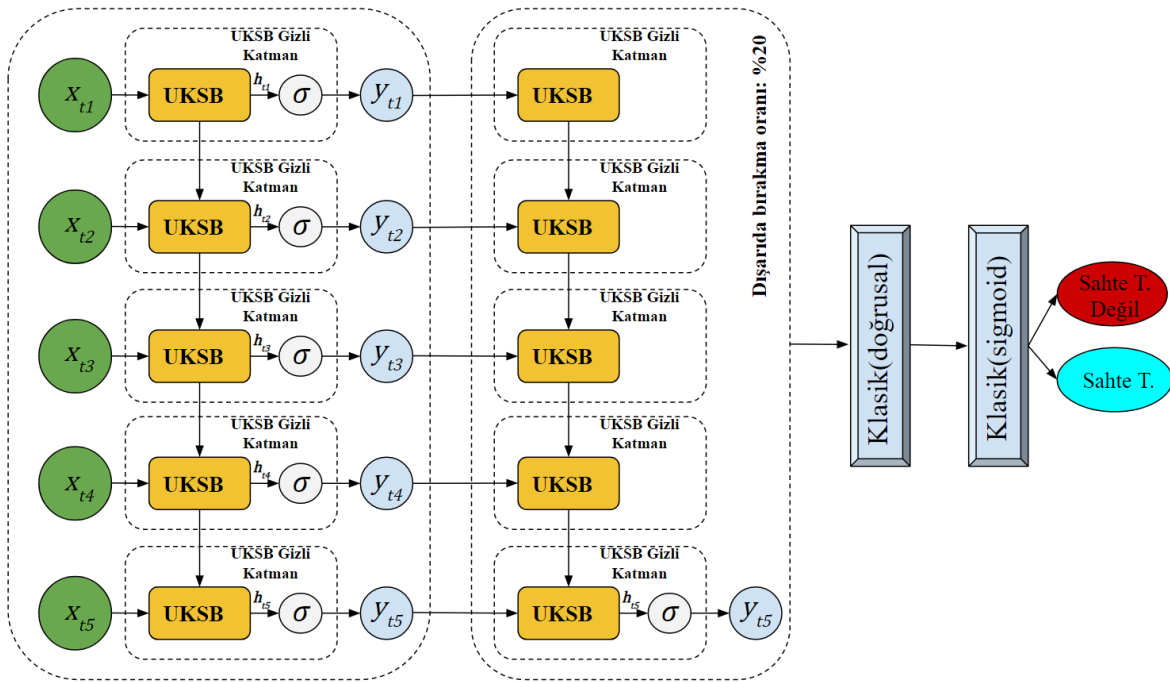
Şekil 4.13. UKSB Derin Sinir Ağlarında Hafıza Hücresi Yapısı

Bu çalışmada önerilen modellerde kullanılan UKSB ve ÇY-UKSB derin sinir ağları Şekil 4.14'te ve 4.15'te sırasıyla gösterilmiştir. Ağların ilk katmanı olan UKSB ve ÇY-UKSB katmanlarının çıktıları yine bir UKSB katmanına girdi olarak alınmaktadır. Bu tip ağlara, literatürde yığılı (stacked) UKSB ağları da denmektedir (Althelaya vd., 2018: 2). Birinci UKSB katmanının tüm zaman basamaklarındaki çıktılar ikinci UKSB katmanına girdi olurlar. İkinci UKSB katmanında dışarıda bırakma (dropout) denilen regülasyon metodu uygulanır. Bu, modelin aşırı uyma (overfitting) problemini azaltır ve model performansını artırır. İkinci UKSB katmanının çıktısı sadece son zaman adımından alınır ve sınıflandırma yapmadan önce, bu katmanın çıktısının daha iyi öğrenilebilmesi ve eğitilebilir parametre sayısını

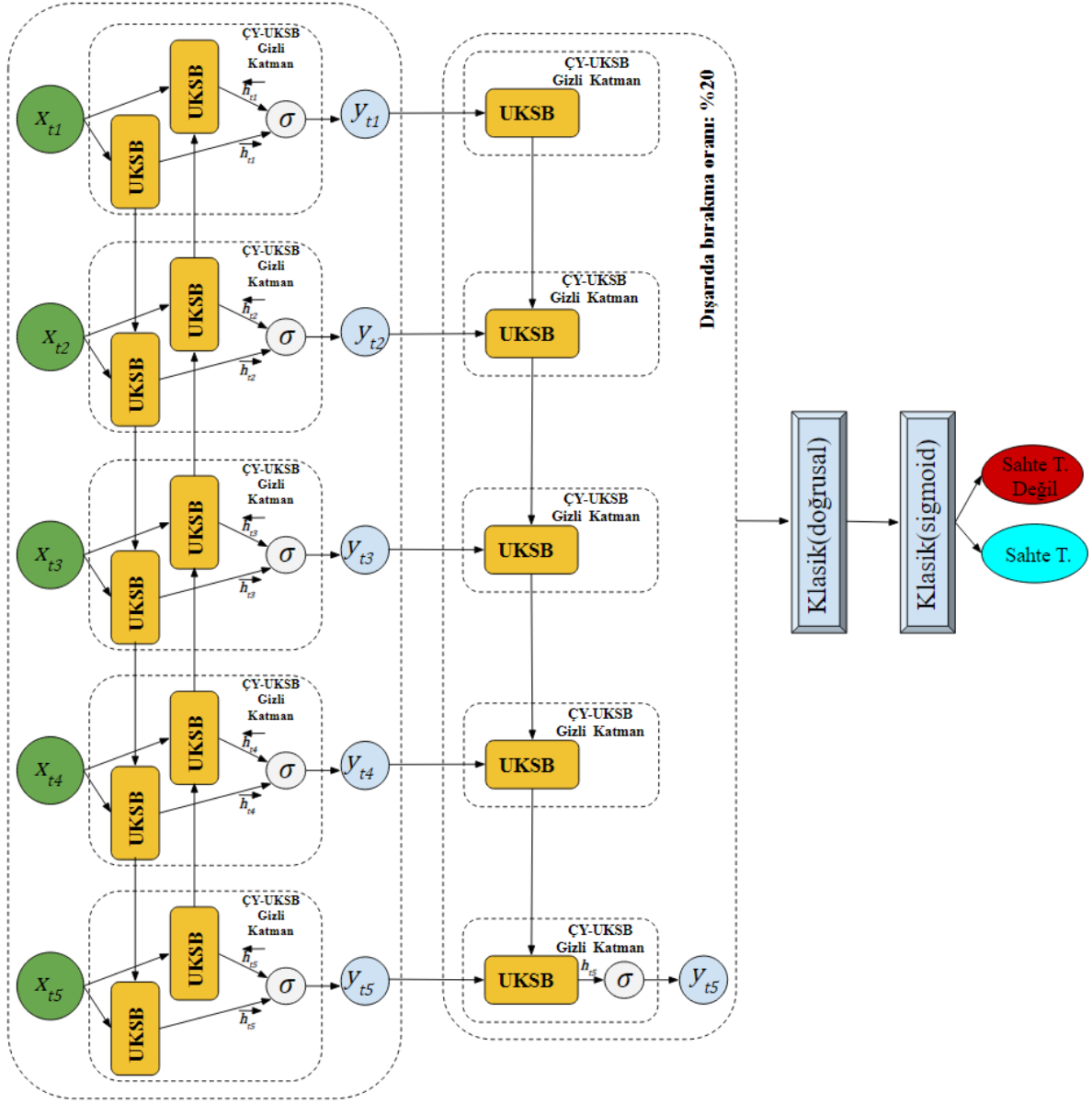
arttırmak için bir klasik sinir ağı katmanına verilir. Bu katmanın da çıktıları, aktivasyon fonksiyonu sigmoid olan son klasik sinir ağına girdi olur ve burada ikili sınıflandırma yapılır.

Tek yönlü UKSB ağı için ağ sadece geçmiş ile ilgili bilgi sahibi iken, çift yönlü UKSB ağı için hem geçmiş hem de gelecek hakkında bilgiye sahip olması hedeflenmiştir. ÇY-UKSB ağları iki yönde bilgiye sahip olduğu için problemi daha iyi anlayabilme potansiyeli vardır.

Önerilen çalışmadaki UKSB ve ÇY-UKSB derin sinir ağlarının ilk UKSB katmanı, ağın tüm zaman adımlarında bir sınıf tahmini yapacak şekilde oluşturulmuştur. Ağın ilk katmanından elde edilen $[y_{t1}, y_{t2}, y_{t3}, y_{t4}, y_{t5}]$ şeklindeki çıktılar sayesinde UKSB ağları yığılı olarak tasarlanıp art arda eklenebilirler.



Şekil 4.14. Önerilen UKSB Derin Sinir Ağı Modeli



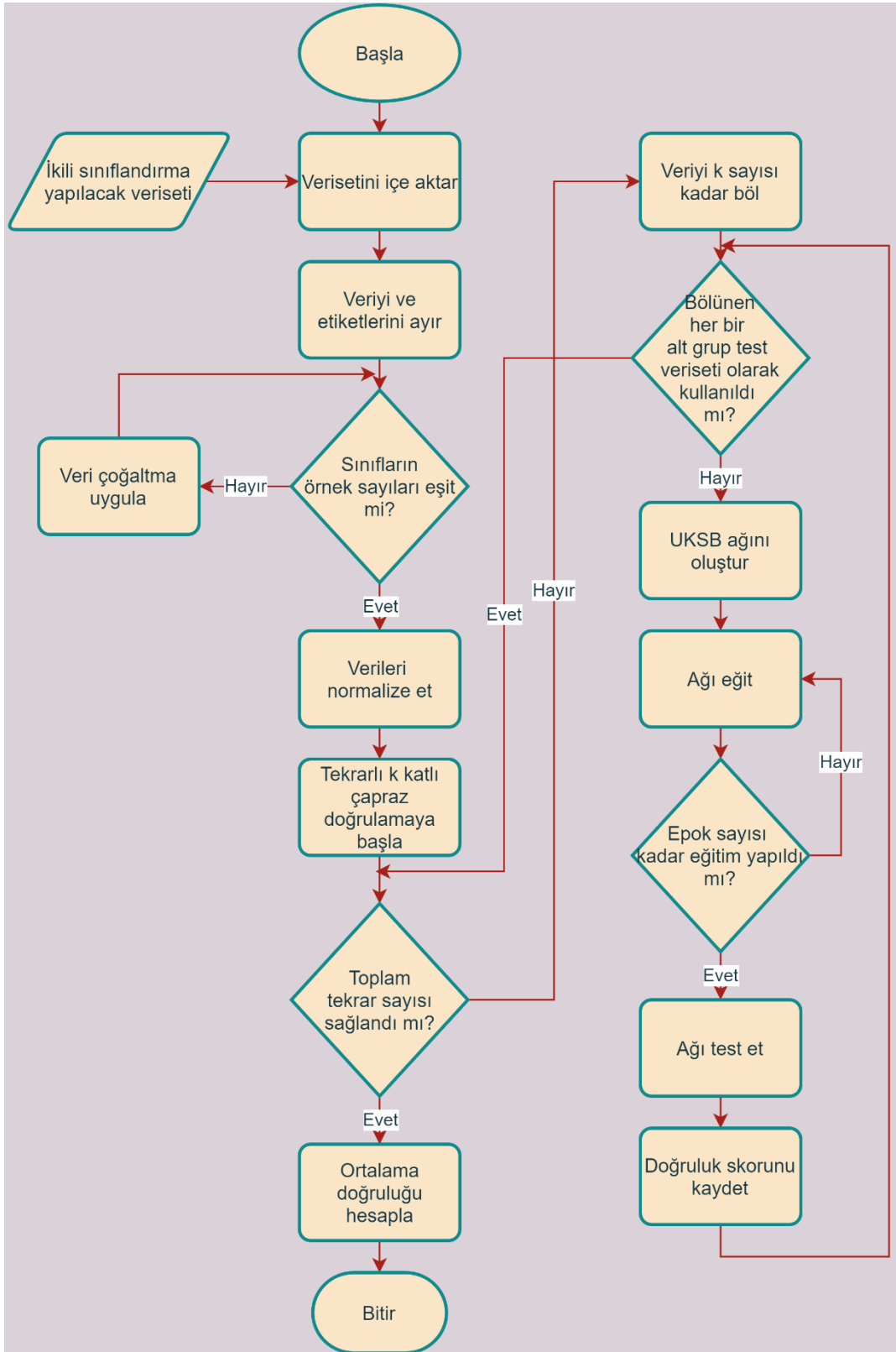
Şekil 4.15. Önerilen ÇY-UKSB Derin Sinir Ağı Modeli

5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bu tez çalışmasında, INTERPRET veri tabanından alınan 29 adet Evre IV glioblastom beyin tümörü, 26 adet normal beyin dokusu, 19 adet metastatik beyin tümörü, 9 adet diffüz astrositom beyin tümörü ve 9 adet sahte beyin tümörü olmak üzere toplamda 92 adet MRS verisi kullanılmıştır. Verisetindeki tüm sınıflar ayrı ayrı sahte beyin tümörü ile UKSB ve ÇY-UKSB derin sinir ağları kullanılarak ikili sınıflandırılmıştır. Çalışmanın akış diyagramı ise Şekil 5.1’de gösterilmiştir.

Uygulamada yapılan işlemlerin basamakları kabaca şöyle sıralanabilir:

- i. *MRS verisinin içeri aktarılması ve etiketlere göre ayrımın yapılması*
- ii. *Veri çoğaltma yöntemlerinin uygulanması*
- iii. *Veri normalizasyonunun gerçekleştirilmesi*
- iv. *Verinin UKSB ağına göre yeniden boyutlandırılması*
- v. *10 tekrarlı ve veriye göre değişken katlı (3,4,5) çapraz doğrulama işleminin uygulanması*
- vi. *UKSB ve ÇY-UKSB derin sinir ağlarının oluşturulması*
- vii. *Modellerin eğitilmesi ve test prosedürlerinin tamamlanması*
- viii. *Tüm çapraz doğrulamaların ortalama doğruluk skorlarını alınması*



Şekil 5.1. Çalışmada MRS Verileri İle Beyin Tümörü ve Sahte Tümörlerin Sınıflandırılması İçin Önerilen Yaklaşımın Akış Diyagramı

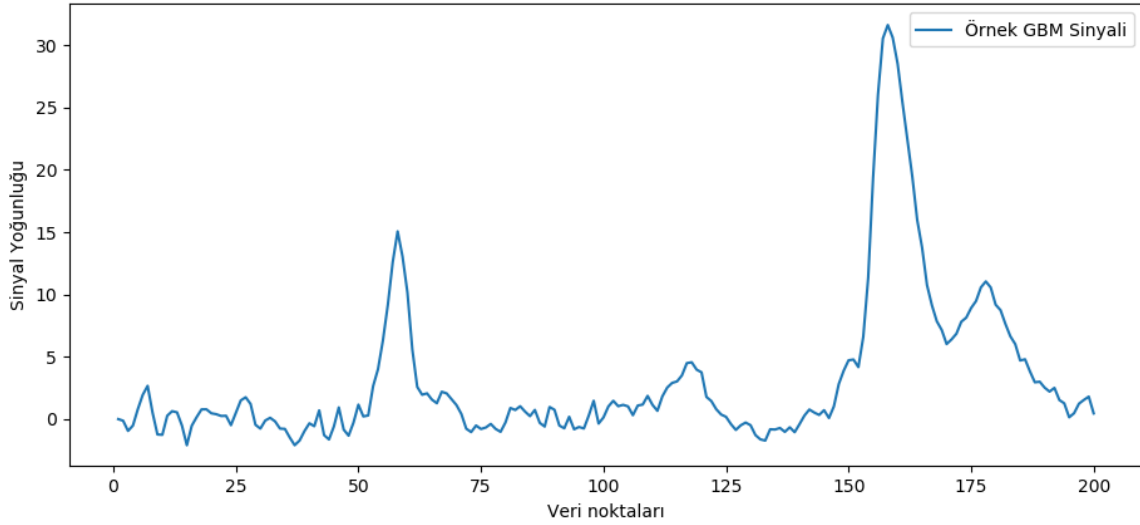
5.1. Veriyi İçeri Aktarma ve Etiketlerin Ayrılması

Her bir hastanın MR verisi, 200 veri noktası ve bir etiketten oluşan vektörlerdir. Şekil 5.2.'de bu vektörler kısaltılarak gösterilmiştir.

```
[[0.0 0.0 -1.841745 ... -0.43835 -0.689636 'pseudotumor']  
[0.373795 2.390489 0.002122 ... -2.865347 -1.557871 'pseudotumor']  
[0.0 -0.129763 -0.94698 ... 1.804515 0.457767 'glioblastoma']  
...  
[0.0 0.0 -10.3223305287324 ... 2.2627412996869465 1.5570267862690983  
'pseudotumor']  
[0.0 0.0 -7.524711 ... 0.78415 -0.352689 'glioblastoma']  
[0.0 0.0 1.698115 ... 1.983402 1.776698 'glioblastoma']]
```

Şekil 5.2. Ham MRS Verilerinin Gösterimi

Şekil 5.3'te ise bu veri noktalarından GBM beyin tümörüne ait bir vektörün grafiği gösterilmiştir.



Şekil 5.3. GBM Beyin Tümörüne Ait Örnek Bir MRS Sinyali

Veriler içe aktarıldıktan sonra (örnek sayısı x 201) boyutunda bir matris oluşturulur. Her bir satırın 201. sütunu etiket bilgisi içerir. Bu etiket bilgisi matristen ayrılarak örnek sayısı uzunluğunda bir vektör oluşturulur ve etiketler 0 veya 1 olarak kodlanır. Sonuç olarak veri matrisinin boyutu (örnek sayısı x 200) şeklinde olur. Veri matrisi X ve etiket vektörü Y'nin gösterimi Şekil 5.4'te verilmiştir.

[[0.0000000e+00 0.0000000e+00 -1.84174500e+00 ... -8.32577000e-01 -4.38350000e-01 -6.89636000e-01] [3.73795000e-01 2.39048900e+00 2.12200000e-03 ... -4.48112000e-01 -2.86534700e+00 -1.55787100e+00] [0.0000000e+00 -1.29763000e-01 -9.46980000e-01 ... 1.53887500e+00 1.80451500e+00 4.57767000e-01] ... [0.0000000e+00 0.0000000e+00 -1.03223305e+01 ... 1.17504876e+00 2.26274130e+00 1.55702679e+00] [0.0000000e+00 0.0000000e+00 -7.52471100e+00 ... -1.02113200e+00 7.84150000e-01 -3.52689000e-01] [0.0000000e+00 0.0000000e+00 1.69811500e+00 ... 2.19392500e+00 1.98340200e+00 1.77669800e+00]]	X (Örnek Sayısı x 200)
[1 1 0 1 0 0 1 1 1 0 1 0 0 1 1 1 1 0 1 0 1 0 1 1 1 0 1 1 1 0 0 0 0 1 1 0 0 0 1 1 0 0 0 1 1 0 0 0 0 0 1 0 1 0 1 1 0 0]	Y (1 x Örnek Sayısı)

Sekil 5.4. Veri Matrisi X Ve Etiket Vektörü Y'nin Gösterimi ve Boyutları

Veri içe aktarıldıktan sonra kendi içinde rastgele bir şekilde karıştırılmıştır. Bu rastgeleliğin ve uygulamanın diğer yerlerinde yapılan rastgele işlemlerin tekrarlanabilir olması için bir rastgelelik tohumu (seed) kullanılmıştır.

5.2. Veri Çoğaltma Yöntemi

Bu çalışmada kullanılan verisetindeki sahte tümörler örneklerinin sayılarının az olması sebebiyle ve ikili sınıflandırmaya konu olan her iki sınıfın da başlangıçta aynı sayıda örneğe sahip olması için gerektiği yerlerde sahte tümör verilerine veri çoğaltma yöntemi uygulanmıştır. Tablo 5.1'de karşılaştırma yapılan sınıfların başlangıçtaki hali ve veri çoğaltma yönteminden sonraki sayıları verilmiştir.

Tablo 5.1. Sahte Tümör Sayılarının Değişimi

	İkili Sınıflandırma			
	GBM / Sahte	Normal / Sahte	Metastatik / Sahte	Diffüz Astrositom / Sahte
MRS Veri Sayısı	29 / 9 → 29	26 / 9 → 26	19 / 9 → 19	9 / 9

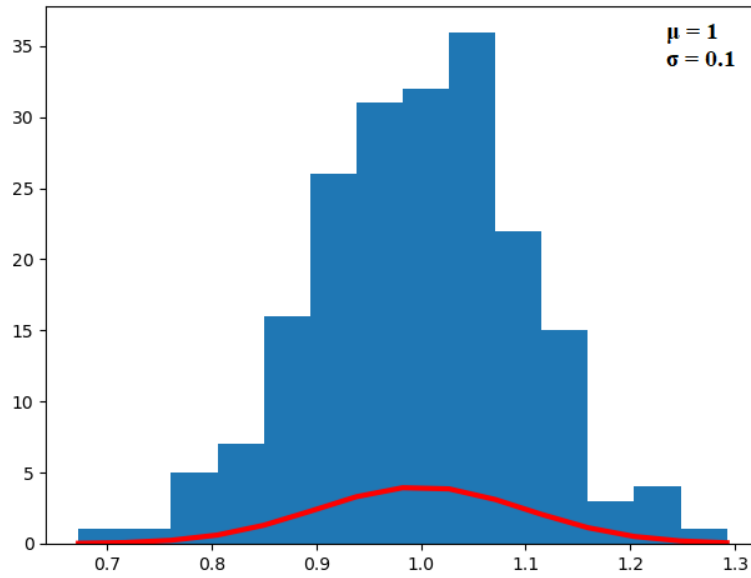
Veri çoğaltma işlemi için normal (Gauss) dağılımdan alınan rastgele değerler (1x200 boyutunda) ile çoğaltılmak istenen örnekler çarpılarak yeni değerler elde edilir. Gauss dağılımının olasılık yoğunluk fonksiyonu, eşitlik (5.1)'de verilmiştir.

$$p(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2} \quad (5.1)$$

Burada μ ortalamayı belirtirken, σ standart sapmadır. Veri çoğaltma işlemleri için $\mu = 1$ alınırken, $\sigma = (0.1, 0.2, 0.3)$ alınarak 3 farklı dağılımdan rastgele değerler elde edilmiştir. Bu değerlerin 9x200 boyutundaki sahte tümör matrisiyle çarpımıyla, orijinal sahte tümör verileri en başta olmak üzere 36x200 boyutunda bir veriseti elde edilmiştir. Daha sonraki

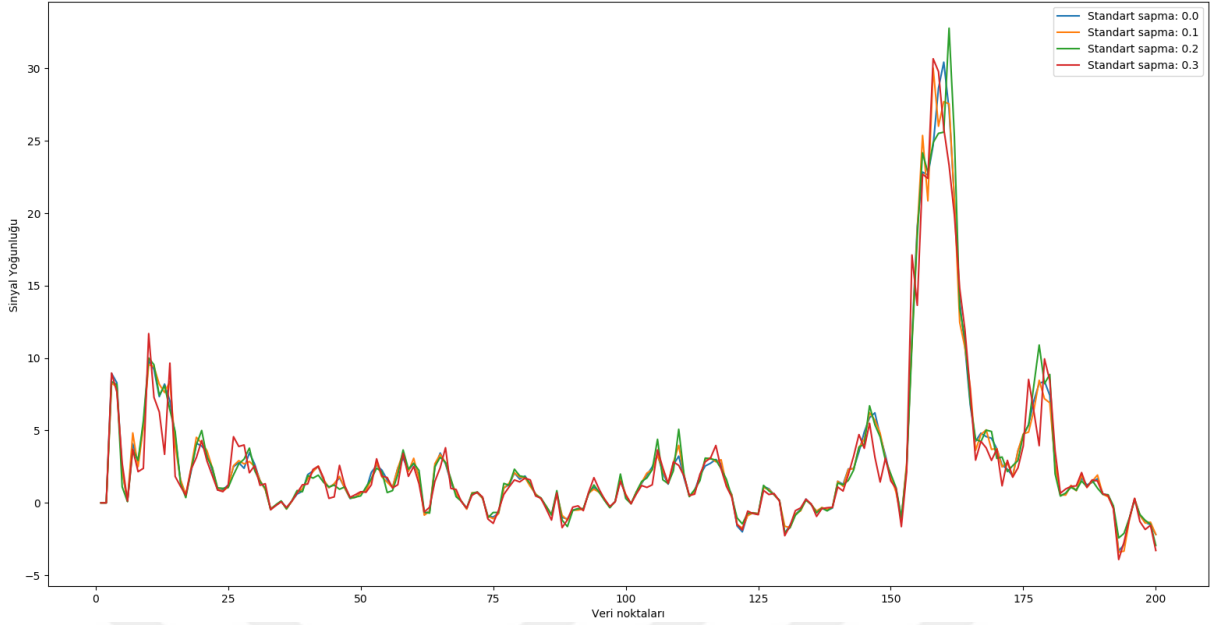
aşamalarda, ikili sınıflandırma yapılan sınıfın büyüklüğüne göre bu verisetinden sahte tümör verileri alınarak kullanılmıştır.

Normal dağılım fonksiyonu, $x - \sigma$ ve $x + \sigma$ noktalarında maksimumunun 0.607 katına ulaşır (Peebles Jr, 1987: 44). Bu sebepten dolayı normal dağılımdan elde edilen noktalar, ortalama değer μ 'ye uzak değerden daha çok, yakın değerler olacaktır. $\mu = 1$ ve $\sigma = 0.1$ alınarak oluşturulan dağılımdan elde edilen rastgele 200 noktanın Şekil 5.5'te histogramı gösterilmektedir. Dağılımdan alınan değerlerin ortalamaya yakın olduğu görülmektedir. Bu da veri çoğaltma işlemi sırasında orijinal veriden çok uzaklaşmayacağını gösterir.



Şekil 5.5. Normal (Gauss) Dağılımından Elde Edilen Rastgele 200 Noktanın Histogramı

Şekil 5.6'da ilk sahte tümör örneğinin orijinal hali ($\sigma = 0.0$) ve bu yöntem kullanılarak çoğaltılmış versiyonlarının ($\sigma = 0.1, 0.2, 0.3$) grafikleri üst üste çizdirilerek gösterilmiştir. Şekil 5.6'dan da görüleceği gibi çoğaltma işlemi sırasında örnekten çok uzaklaşmamıştır.



Şekil 5.6. Çoğaltılmış Sahte Tümör Örneği

5.3. Veri Normalizasyon Yöntemi

İkili sınıflandırma yapılan verilerin örnek sayıları eşit hale getirildikten sonra veriler üzerinde normalizasyon işlemi uygulanmıştır. Normalizasyon için ℓ^2 -norm veya en küçük kareler olarak da bilinen ve makine öğrenmesi problemlerinde sıkça kullanılan yöntem kullanılmıştır. Normalizasyon işleminden sonra, vektördeki tüm elementlerin karelerinin toplamının 1 olduğu bir birim vektör elde edilir. $x = (x_1, x_2, x_3 \dots x_n)$ olmak üzere x vektörünün ℓ^2 -norm'u eşitlik (5.2)'de gösterildiği gibi hesaplanırken vektör, eşitlik (5.3)'te gösterildiği gibi normalize edilir. Bu normalizasyon işlemi her bir örnek için veya her bir özellik için yapılabilir (Scikit-learn.org, 2020). Bu uygulamada her bir örnek için yapılmıştır.

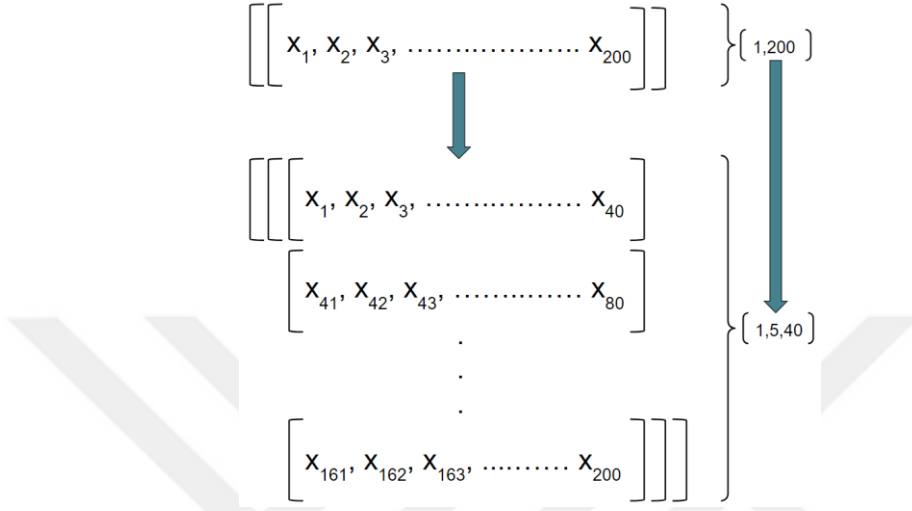
$$||x||_2 = \sqrt{\sum_{k=1}^n x_k^2} \quad (5.2)$$

$$x_{norm} = x / ||x||_2 \quad (5.3)$$

5.4. Veri Yeniden Boyutlandırma

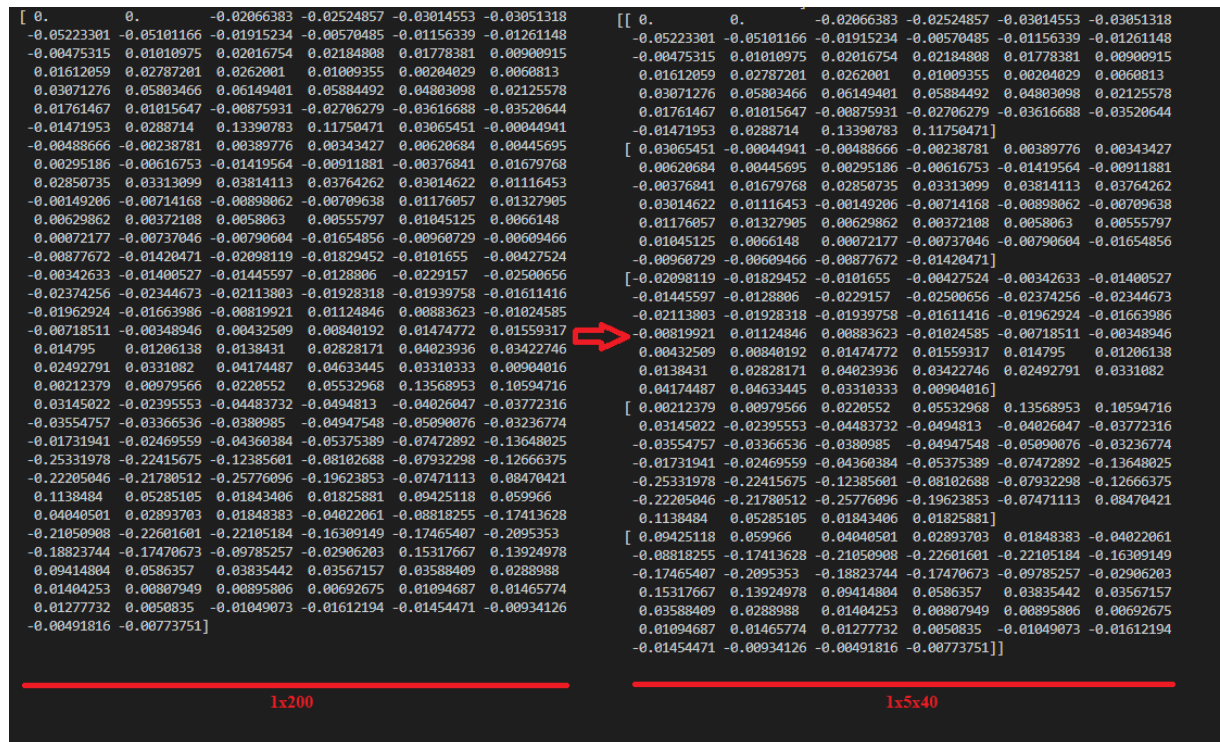
Veriler, UKSB derin sinir ağı yapısına uyması için yeniden boyutlandırılmıştır. Bir örnek için tek boyutlu 200 veri noktası (özellik), 5 zaman adımı (timesteps) ve her adımda 40 özellik olacak şekilde tekrar boyutlandırılmıştır. Şekil 5.7'de tek bir örnek için bu tekrar boyutlandırma işlemi gösterilmektedir. Bu yeniden boyutlandırma aşamasında, MRS

verisinden özellik çıkarmak ve belli başlı bölgelerdeki majör metabolit piklerini ölçmek için kullanılan pik entegrasyon metodundan (Devos vd., 2004: 168) (García-Gómez vd., 2009: 9) (Kaur vd., 2018: 410) esinlenilmiştir. Majör metabolit piklerinin 5 farklı zaman adımına ayrılması, bu piklerin UKSB derin sinir ağı ile sınıflandırma sonucuna etkisine göre hatırlanıp, unutulması amaçlanarak yapılmıştır.



Şekil 5.7. Verinin Yeniden Boyutlandırma İşlemi

Şekil 5.8’de ise verinin yeniden boyutlandırması normalize edilmiş gerçek MRS verisi üzerinde gösterilmiştir.



Şekil 5.8. Normalize Edilmiş MRS Verisinin Yeniden Boyutlandırılması

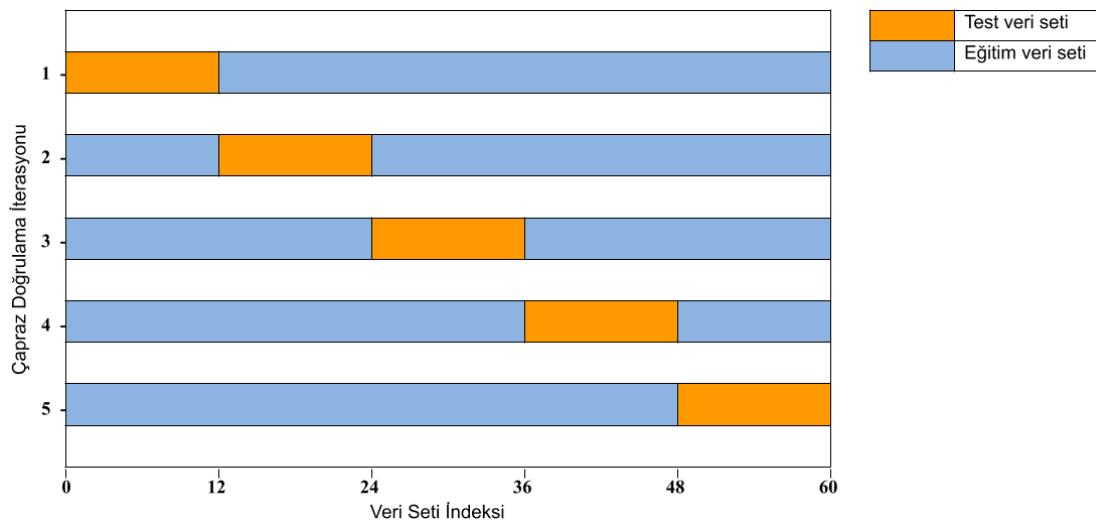
5.5. Tekrarlı Çapraz Doğrulama

Eğitim yapılan ve test edilen ağın farklı örnekler görmesi açısından çapraz doğrulama işlemi yapılmıştır. k -fold olarak bilinen bu işlemde, verisetindeki örnekler k sayısı kadar örnek gruplarına mümkün olduğu kadar eşit bölünürler. $k - 1$ kadar örnek, eğitimde kullanılırken dışarıda kalan grup test için kullanılır. Bu çapraz doğrulama işlemi sayesinde k sayıda gruba bölünen verisetindeki tüm gruplar hem eğitim hem de test için kullanılmış olur (Sengur, 2009: 6684). Bu çalışmada, ikili sınıflandırma yapılan verisetinin büyüklüğüne göre farklı katlar seçilerek doğrulama yapılmıştır. Yapılan çapraz doğrulamalar ise 10 defa tekrar edilerek her tekrarda eğitim ve test verilerinin farklı seçilmesi sağlanmıştır. Tablo 5.2’de her bir verisetinin büyüklüğü, seçilen kat sayısı ve toplamdaki tekrar sayıları verilmiştir.

Tablo 5.2. Farklı Verisetlerinin K Katlı Tekrar Sayıları

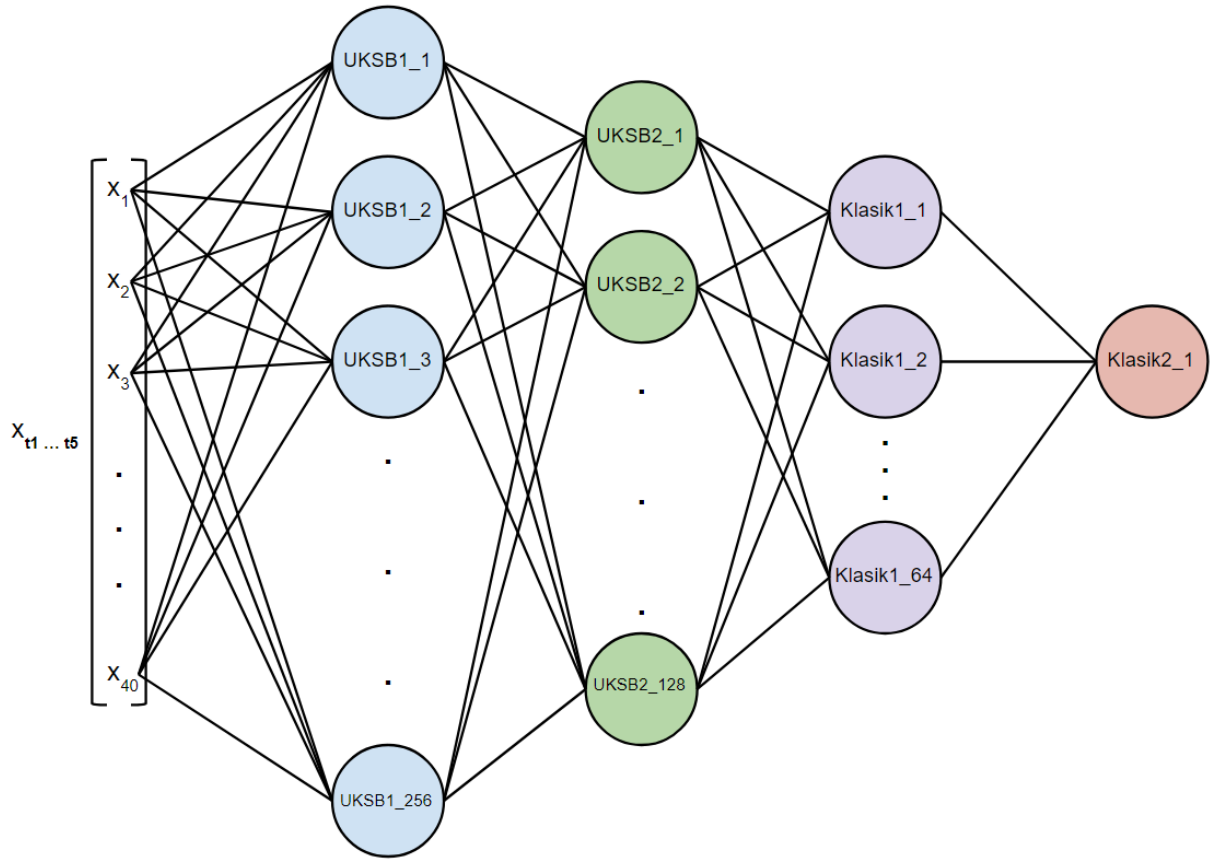
	İkili Sınıflandırmalar			
	GBM / Sahte	Normal / Sahte	Metastatik / Sahte	Diffüz Astrositom / Sahte
Veri Sayısı	58	52	38	18
k kat sayısı	5	4	5	3
Tekrar sayısı	10	10	10	10
Toplam Eğitim ve Test Sayısı	50	40	50	30

Örnek verecek olursak, GBM ve sahte beyin tümörünün karşılaştırıldığı 58 örnekli verisetinde, 5 katlı çapraz doğrulama yapılmış ve eğitim ve test verilerinin her doğrulama iterasyonu için nasıl ayrıldığı Şekil 5.9’da gösterilmiştir. Her bir çapraz doğrulama iterasyonu için yaklaşık 46 eğitim ve 12 test örneği vardır. Yapılan çapraz doğrulama ile verisetindeki örnekler 50 farklı şekilde bölünerek eğitilir ve test edilir.



Şekil 5.9. GBM / Sahte Veriseti İçin 5 Katlı Çapraz Doğrulama

5.6. UKSB ve ÇY-UKSB Derin Sinir Ağlarının Oluşturulması



Şekil 5.10. Önerilen Yığılı UKSB Derin Sinir Ağının Genel Yapısı

Bu çalışmada oluşturulan UKSB ve ÇY-UKSB ağları için genel grafik Şekil 5.10'da verilmiştir. Oluşturulan her iki ağ, 256 nöronlu UKSB veya ÇY-UKSB katmanı ile başlar. Bu katmanın girdisi UKSB derin sinir ağı için (5,40) şeklinde boyutlandırılmış örneklerdir. Bu katmanın çıktıları 128 nöronlu bir UKSB katmanına girdi olur. İkinci UKSB katmanının çıktıları 64 nöronlu klasik tam bağlı (multi layer perceptron) katmana bağlanır. Son olarak da klasik katmanın çıktıları tek bir klasik nörona sahip katmana bağlanarak ikili sınıflandırma gerçekleştirilir.

5.6.1. UKSB Katmanının Özellikleri

Oluşturulan derin sinir ağının birinci ve ikinci UKSB katmanlarında kullanılan çekirdek (kernel) ve tekrarlı (recurrent) aktivasyon fonksiyonları ile dışarda bırakma oranı (dropout), durum saklama (stateful) olup olmadığı Tablo 5.3'te verilmiştir.

Tablo 5.3. UKSB Ağ Argümanları

Katman	UKSB_1 (256)	UKSB_2 (128)
Aktivasyon	Hiperbolik tanjant ($\tanh$)	Hiperbolik tanjant ($\tanh$)
Tekrarlı aktivasyon	Sigmoid	Sigmoid
Dışarda bırakma oranı	%0	%20
Durum saklama	Var	Yok

Çalışmada kullanılan UKSB katmanında, güncelleme hücresi g_t 'nin (eşitlik (4.3)) aktivasyonu $\tanh$ olup -1 ile 1 arasında çıktı vermektedir. Unutma kapısı f_t (eşitlik (4.1)), giriş kapısı i_t (eşitlik (4.2)) ve çıkış kapısı o_t (eşitlik (4.4))'nin aktivasyonları ise sigmoid olup 0 ile 1 arasında çıktı vermektedirler. Dışarda bırakma oranı sadece ikinci UKSB katmanında %20 olarak kullanılmıştır. Bu, ikinci UKSB katmanının girdilerinin %20'sinin, rastgele biçimde aktivasyon fonksiyonlarından ve ağırlık güncellemelerinden yoksun bırakılacağı anlamına gelir (MachineLearningMastery.com, 2019). Dışarda bırakma yöntemi bir düzenleme (regularization) yöntemi olup, ağırlık aşırı uyma (overfitting) problemini azaltır ve modelin performansını artırır. Durum saklama özelliğini anlatmak için örnek verecek olursak, tek seferde bir örnek işleyip ağırlık güncellenen bir ağda (batch_size=1), UKSB nöronu tüm zaman adımlarını bitirdikten sonra son zaman adımının çıktısını saklar ve o çıktı bir sonraki örnek işlenirken ona başlangıç durumu (initial state) olur.

5.6.2. UKSB Katmanında Eğitilebilir Parametre Sayısı

UKSB derin sinir ağlarında ağırlıklar, çekirdek (kernel), tekrarlı çekirdek (recurrent_kernel) ve bayas (bias) olarak adlandırılırlar. Çekirdek ağırlıklarını, ağırlık girdilerinin UKSB katmanındaki tüm nöronlara olan ağırlıkları olarak tanımlayabiliriz. Ağırlık ilk katmanı için örnek verecek olursak, ağ girdilerimizi 5 zaman adımı ve her adımda 40 özellik olacak şekilde yeniden boyutlandırılmıştır. İlk katmandaki her bir UKSB nöronunda 4 farklı aktivasyon fonksiyonu olduğundan, her zaman adımındaki 40 özellik, bu aktivasyonlar için ayrı ayrı ağırlığa sahip olacaktır. İlk katmanda 256 UKSB nöronu bulunduğu için çekirdek ağırlıklarını $(40 \times (256 \times 4)) = (40 \times 1024)$ olarak tanımlanabilir. Tekrarlı çekirdek, gizli katmanların ağırlıkları olarak tanımlanır. Bir önceki zaman adımındaki $(t - 1)$ gizli UKSB çıktıların bir sonraki zaman adımındaki tüm gizli UKSB nöronlarına olan ağırlıklarıdır. İlk katmanda 256 UKSB nöronu bulunduğu için bir önceki zaman adımında 256 çıktı vardır. Bu çıktıların bir sonraki zaman adımında 4 farklı aktivasyonu olan her bir UKSB nöronuna olan ağırlıkları $(256 \times (256 \times 4)) = (256 \times 1024)$

olacaktır. Her UKSB nöronuna ait 4 farklı aktivasyonun her birine bağlı bayas değerleri (4×256) olarak hesaplanabilir.

Tablo 5.4'te, 256 nöronlu ilk UKSB katmanı için eğitilebilir parametreler olan ağırlık matrislerinin büyüklükleri verilmiştir.

Tablo 5.4. UKSB Eğitilebilir Parametre Sayıları

Eşitlik numarası	Ağırlıklar (çekirdek: W_x)	Ağırlıklar (tekrarlı çekirdek: W_h)	bayas (b)	Toplam
(4.1)	$W_{xf} : (40,256)$	$W_{hf} : (256,256)$	$b_f : (256,)$	76.032
(4.2)	$W_{xi} : (40,256)$	$W_{hi} : (256,256)$	$b_i : (256,)$	76.032
(4.3)	$W_{xg} : (40,256)$	$W_{hg} : (256,256)$	$b_g : (256,)$	76.032
(4.4)	$W_{xo} : (40,256)$	$W_{ho} : (256,256)$	$b_o : (256,)$	76.032
Toplam	$W_x : (40,1024)$	$W_h : (256,1024)$	$b : (1024,)$	304.128

Bir UKSB ağı için toplam eğitilebilir parametre hesabı eşitlik (5.4)'te verilmiştir. Burada n , UKSB katmanındaki nöron sayısını temsil ederken $\ddot{o}$, tek zaman adımındaki özellik sayısını göstermektedir. İlk UKSB katmanı için hesap yapacak olursak, eşitlik (5.5)'teki gibi sonuç elde edilir.

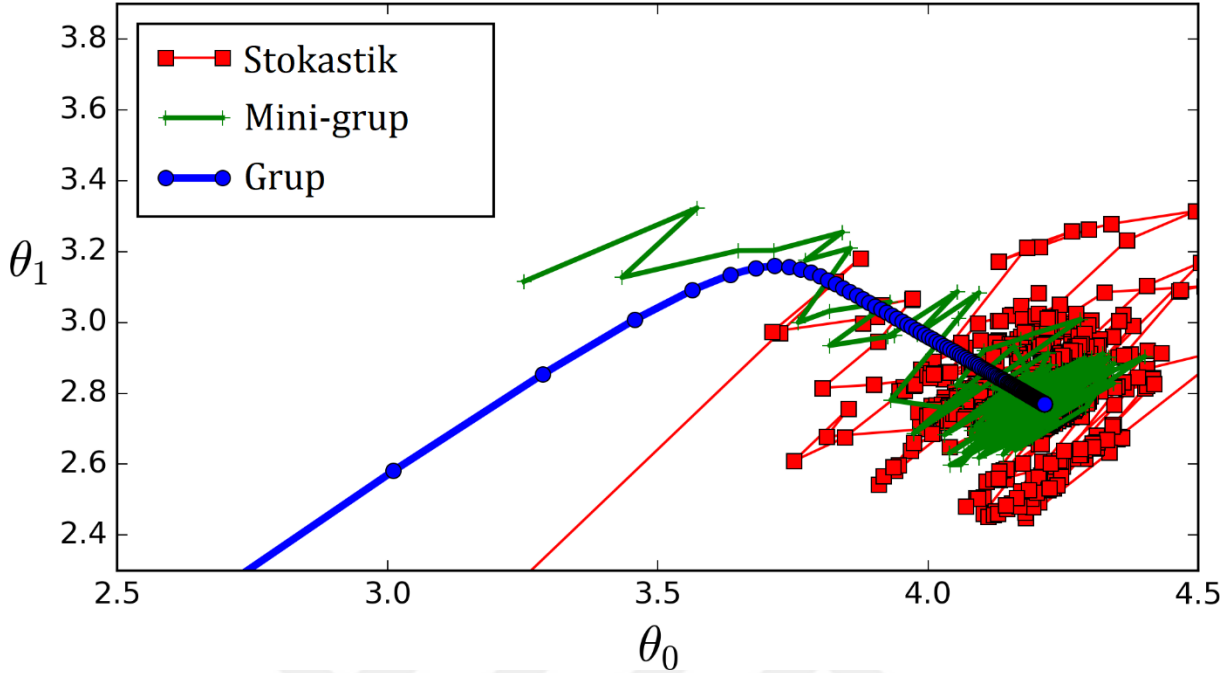
$$Parametre\ sayısı = 4 * [n(n + \ddot{o}) + n] \quad (5.4)$$

$$Parametre\ sayısı = 4 * [n(n + \ddot{o}) + n] = 4 * [256(256 + 40) + 256] = 304.128 \quad (5.5)$$

5.7. Oluşturulan Modelin Diğer Özellikleri

Model, her bir çapraz doğrulama için 25 epok (epoch) ile eğitilmiştir. Eğitim ve test esnasında derin sinir ağının ağırlıkları her bir örnekten sonra güncellenmiştir. Yani bir defada alınan örnek sayısı (batch size) 1'dir. Buna literatürde stokastik eğitim inişi (Stochastic Gradient Descent, SGD) denmektedir (Bottou, 2010: 178). Ağırlıklarının güncellemek için işlenen örnek sayısı, toplam örnek sayısının bir kısmı (mini batch) olabileceği gibi tamamı da (batch) olabilir. Normal durumlarda SGD yöntemi büyük veri sayısına sahip olan eğitimlerde tüm ağırlıklarının belleğe sığmadığı durumlarda ve eğitimi hızlandırmak için kullanılır. Fakat çalışmada önerilen derin sinir ağı yapısının ilk UKSB katmanı durum saklama özelliğine sahip olması sebebiyle tek seferde işlenen örnek sayısının eğitim ve test esnasında hep aynı olması gerekmektedir. Çapraz doğrulama için bölünen verilerin, sınıflandırılması yapılan her grup için ayrı büyüklükte olmasından dolayı tek seferde işlenecek örnek sayısı 1 alınmıştır. Şekil 5.11'de SGD ve diğer eğitim iniş (gradient descent) algoritmalarının doğru sonuca

ulaşırken izlediği eğimler iki boyutlu olarak görünmektedir. SGD her örnekte ağırlık güncellediği için zıplamaları fazla olmaktadır.



Şekil 5.11. Eğim İniş (Gradient Descent) Algoritmalarının Karşılaştırılması

Kaynak: (StackExchange, 2019)

Oluşturulan ağı, tahminde bulunması gereken sadece iki sınıf olduğu için ağı kayının hesaplaması ikili çapraz-entropy (binary cross-entropy) yöntemi ile yapılır.

5.8. Test Sonuçları

Verinin içe aktarılması, veri çoğaltma, normalizasyon, veriyi tekrar boyutlandırma ve UKSB ağlarının oluşturulmasından sonra bölünen örnekler ile eğitim ve testler yapılmıştır. Model, her bir çapraz doğrulama için 25 epok ile eğitilmiş ve test verileri ile model doğruluğu hesaplanmıştır. Genel doğruluk ise tüm çapraz doğrulamanın doğruluklarının ortalaması şeklinde alınmıştır.

Tablo 5.5'te, gerçekleştirilen UKSB modeli için her bir katmandaki girdi ve çıktı boyutları ile eğitilebilir parametre sayıları verilirken, Tablo 5.6'da bu bilgiler ÇY-UKSB modeli için verilmiştir.

Tablo 5.5. UKSB Modeli İçin Giriş, Çıkış ve Diğer Parametrelerin Detayları

	Katman	Girdi Boyutu	Çıktı Boyutu	Eğitilebilir Parametreler
↓	Giriş	-	(1,5,40)	-
	UKSB(256)	(1,5,40)	(1,5,256)	304128
	UKSB(128)	(1,5,256)	(1,128)	197120
	Klasik(64)	(1,128)	(1,64)	8256
	Klasik(1)	(1,64)	(1,1)	65
	Toplam	-	-	509569

Tablo 5.6. ÇY-UKSB Modeli İçin Giriş, Çıkış ve Diğer Parametrelerin Detayları

	Katman	Girdi Boyutu	Çıktı Boyutu	Eğitilebilir Parametreler
↓	Giriş	-	(1,5,40)	-
	ÇY-UKSB(256)	(1,5,40)	(1,5,512)	608256
	UKSB(128)	(1,5,512)	(1,128)	328192
	Klasik(64)	(1,128)	(1,64)	8256
	Klasik(1)	(1,64)	(1,1)	65
	Toplam	-	-	944769

Tablo 5.5'te ve Tablo 5.6'da görülen girdi ve çıktı boyutları, 3 boyutlu ise (*örnek sayısı, zaman adımı sayısı, özellik sayısı*), 2 boyutlu ise (*örnek sayısı, özellik sayısı*) şeklinde gösterilmiştir.

Tekrarlı biçimde gerçekleştirilen tüm eğitimlerin ve testlerin sonrasında, elde edilen doğrulukların ortalaması ve standart sapmaları, hassaslık ve özgünlük değerleri hesaplanmıştır. İkili sınıflandırmalar esnasında doğruluk, hassaslık ve özgünlük hesaplamaları için sahte beyin tümörü pozitif (1) alınırken diğer beyin tümörleri ve normal beyin dokusu negatif (0) olarak alınmıştır. Bu değerlerin hesaplanması Doğru Pozitif (DP), Doğru Negatif (DN), Yanlış Pozitif (YP) ve Yanlış Negatif (YN) sayıları ile yapılır. DP: gerçekte sahte tümör olup sahte tümör olarak sınıflandırılanları, DN: gerçekte sahte tümör olmayıp sahte tümör değil şeklinde sınıflandırılanları, YP: gerçekte sahte tümör olmayıp sahte tümör olarak sınıflandırılanları, YN: gerçekte sahte tümör olup sahte tümör değil olarak sınıflandırılanları göstermektedir. Doğruluk, hassaslık ve özgünlük için kullanılan eşitlikler, eşitlik (5.6)'da, (5.7)'de ve (5.8)'de sunulmuştur (Baratloo vd., 2015: 48).

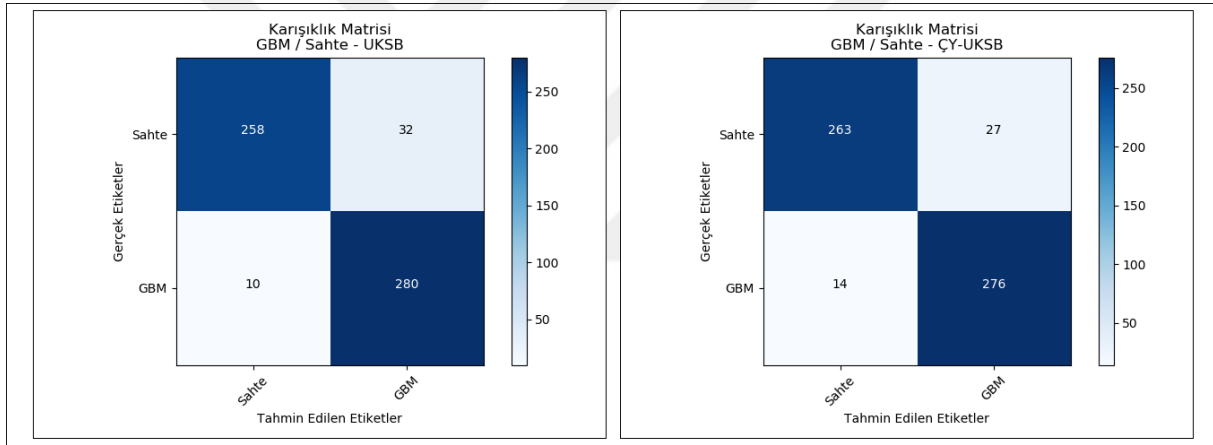
$$\text{Doğruluk (DG)} = \frac{DP + DN}{DP + DN + YP + YN} \quad (5.6)$$

$$\text{Hassaslık (HS)} = \frac{DP}{DP + YN} \quad (5.7)$$

$$\text{Özgünlük (OZ)} = \frac{DN}{DN + YP} \quad (5.8)$$

Eğitim örnek sayısı (EOS) ve test örnek sayısı (TOS), ikili sınıflandırma yapılan grupta bulunan tüm örneklerin 10 tekrar ve Tablo 5.2’de gösterilen sayılarda katlı çapraz doğrulamalarının toplamı şeklinde verilmiştir. DG değeri, tüm çapraz doğrulama adımlarında hesaplanmış ve hesaplanan tüm DG değerlerinin ortalaması ile standart sapması verilmiştir. HS ve OZ değerleri ise tüm çapraz doğrulama adımları bittikten sonra elde edilen toplam sınıflandırma sayıları üzerinden hesaplanarak verilmiştir.

58 örnekli GBM beyin tümörü ve sahte beyin tümörü sınıflandırmasının 5 katlı ve 10 tekrarlı çapraz doğrulaması sonucunda elde edilen karışıklık matrisi (confusion matrix) gösterimi Şekil 5.12’de verilirken, doğruluk, hassaslık ve özgünlük değerleri Tablo 5.7’de sunulmuştur.

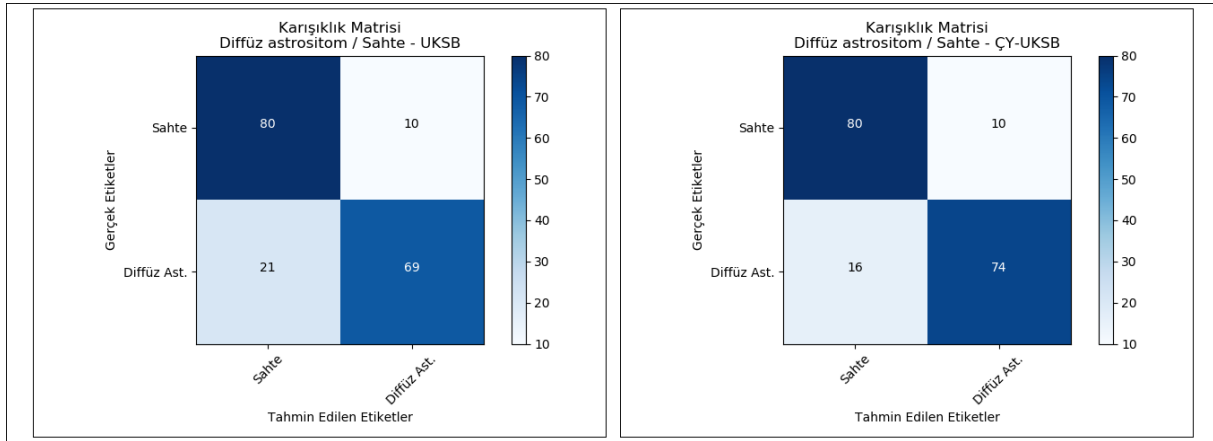


Şekil 5.12. GBM Beyin Tümörü ve Sahte Beyin Tümörü Sınıflandırması İçin Karışıklık Matrisleri

Tablo 5.7. GBM Beyin Tümörü ve Sahte Beyin Tümörü Sınıflandırması İçin Doğruluk, Hassaslık ve Özgünlük Değerleri

Model	EOS	TOS	DP	YN	YP	DN	DG(%)	HS (%)	OZ(%)
UKSB	460	120	258	32	10	280	93.44 (±8.54)	88.97	96.55
ÇY-UKSB			263	27	14	276	92.95 (±8.51)	90.69	95.17

18 örnekli diffüz astrositom beyin tümörü ve sahte beyin tümörü sınıflandırmasının 5 katlı ve 10 tekrarlı çapraz doğrulaması sonucunda elde edilen karışıklık matrisi gösterimi Şekil 5.13’te verilirken, doğruluk, hassaslık ve özgünlük değerleri Tablo 5.8’de sunulmuştur.

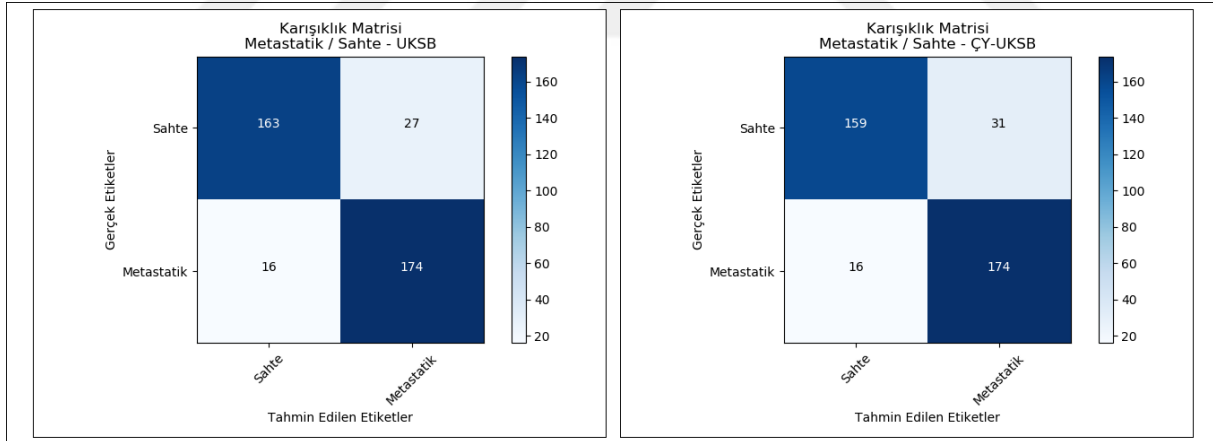


Şekil 5.13. Diffüz Astrositom Beyin Tümörü ve Sahte Beyin Tümörü Sınıflandırması İçin Karışıklık Matrisleri

Tablo 5.8. Diffüz Astrositom Beyin Tümörü ve Sahte Beyin Tümörü Sınıflandırması İçin Doğruluk, Hassaslık ve Özgünlük Değerleri

Model	EOS	TOS	DP	YN	YP	DN	DG(%)	HS (%)	OZ(%)
UKSB	120	60	80	10	21	69	82.78 (± 13.25)	88.89	76.67
ÇY-UKSB			80	10	16	74	85.56 (± 12.72)	88.89	82.22

38 örnekli metastatik beyin tümörü ve sahte beyin tümörü sınıflandırmasının 5 katlı ve 10 tekrarlı çapraz doğrulaması sonucunda elde edilen karışıklık matrisi gösterimi Şekil 5.14'te verilirken, doğruluk, hassaslık ve özgünlük değerleri Tablo 5.9'da sunulmuştur.

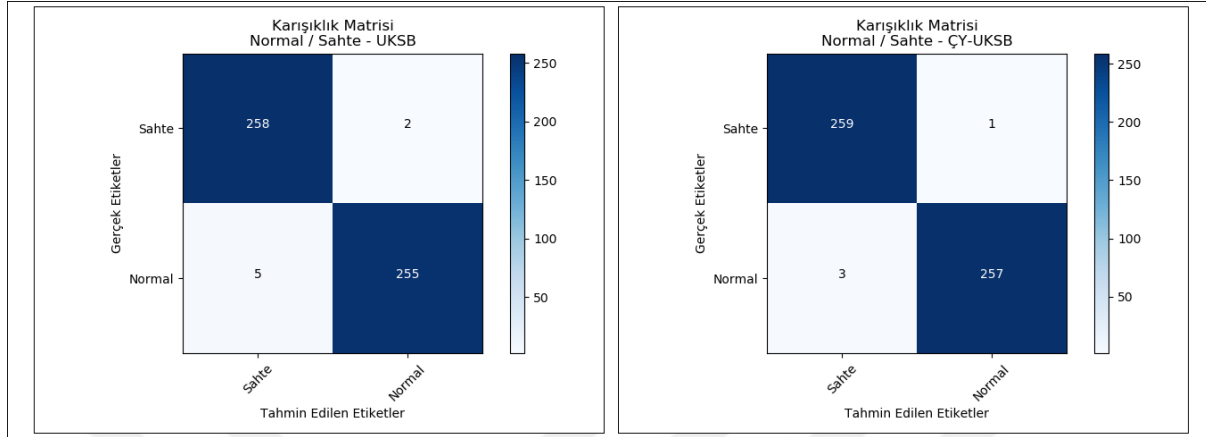


Şekil 5.14. Metastatik Beyin Tümörü ve Sahte Beyin Tümörü Sınıflandırması İçin Karışıklık Matrisleri

Tablo 5.9. Metastatik Beyin Tümörü ve Sahte Beyin Tümörü Sınıflandırması İçin Doğruluk, Hassaslık ve Özgünlük Değerleri

Model	EOS	TOS	DP	YN	YP	DN	DG(%)	HS (%)	OZ(%)
UKSB	300	80	163	27	16	174	88.33 (± 13.23)	85.79	91.58
ÇY-UKSB			159	31	16	174	87.62 (± 12.48)	83.16	91.58

52 örneklı normal beyin dokusu ve sahte beyin tümörü sınıflandırmasının 5 katlı ve 10 tekrarlı çapraz doğrulaması sonucunda elde edilen karışıklık matrisi gösterimi Şekil 5.15'te verilirken, doğruluk, hassaslık ve özgünlük değerleri Tablo 5.10'de sunulmuştur.



Şekil 5.15. Normal Beyin Dokusu ve Sahte Beyin Tümörü Sınıflandırması İçin Karışıklık Matrisleri

Tablo 5.10. Normal Beyin Dokusu ve Sahte Beyin Tümörü Sınıflandırması İçin Doğruluk, Hassaslık ve Özgünlük Değerleri

Model	EOS	TOS	DP	YN	YP	DN	DG(%)	HS (%)	OZ(%)
UKSB	390	130	258	2	5	255	98.85 (±4.05)	99.23	98.08
ÇY-UKSB			259	1	3	257	99.23 (±3.77)	99.62	98.85

İkili sınıflandırma yapılan her verisetinin büyüklüğü farkı olduğu ve çapraz doğrulama için farklı katlar seçildiği için bazı eğitim ve test örneklerin sayıları tek epok için farklılık gösterebilmektedir. Eğitim ve test örneği sayıları tüm epoklardaki eğitim ve test örneği sayılarının toplamı şeklinde verilmiştir.

İkili eşleştirmelerin örnek sayıları ve k çapraz doğrulama katları farklı olduğu için hata matrislerindeki toplam rakamlar farklıdır. Çapraz doğrulama sayesinde verisetindeki her örnek hem eğitim de hem de test için kullanılacağı için herhangi bir veriseti için toplamda yapılan tahmin sayısı (Örnek sayısı * tekrar edilen çapraz doğrulama sayısı) şeklinde hesaplanabilir. Tüm verisetleri için toplamda yapılan tahmin sayıları Tablo 5.11'de gösterilmiştir.

Tablo 5.11. Verisetine Göre Ağın Yaptığı Toplam Tahmin Sayıları

	İkili Sınıflandırmalar			
	GBM / Sahte	Normal / Sahte	Metastatik / Sahte	Diffüz Astrositom / Sahte
Veri Sayısı	58	52	38	18
Tekrar sayısı	10	10	10	10
Ağın Toplam Tahmin Sayısı	580	520	380	180

Test sonuçlarına bakıldığında, oluşturulan derin sinir ağlarının ikili sınıflandırma yaptığı tüm verisetleri için iyi doğruluk seviyeleri elde ettiği görülmüştür. En yüksek doğruluk normal beyin dokusu ile sahte tümörün sınıflandırıldığı testlerde, en düşük doğruluk ise diffüz astrositom beyin tümörü ve sahte beyin tümörünün sınıflandırıldığı testlerde elde edilmiştir. Her iki derin sinir ağı için de en yüksek hassaslık ve özgünlük değerleri normal beyin dokusu ve sahte beyin tümörü sınıflandırmasında elde edilmiştir. Geliştirilen ağ, normal beyin dokusu ile sahte beyin tümörü ayrımını çok iyi yapmıştır. Bu sınıflandırma için ağ, toplamda 260 sahte tümör tahmininden 259'unu, 260 normal doku tahmininden 255'ini doğru yapmıştır.

UKSB ile ÇY-UKSB modellerinin birbirlerine çok yakın doğruluk değerleri elde ettiği görülmüştür. Tablo 5.7'de ve Tablo 5.9'da görüleceği gibi, ÇY-UKSB modelinin ilgili verisetleri için doğruluk seviyesi UKSB modelinden az oranda düşük çıkmıştır. Tablo 5.8'den ve Tablo 5.10'dan da görüleceği ÇY-UKSB modelinin ilgili verisetleri için doğruluk seviyesi UKSB modelinden az oranda yüksek çıkmıştır. Modellerin kendi içlerinde hassaslık ve özgünlük farkının en yüksek olduğu durum Tablo 5.8'de, diffüz astrositom beyin tümörü ve sahte beyin tümörü sınıflandırmasında görülmüştür. Bu sınıflandırmanın hassaslık ve özgünlük arasındaki fark, ÇY-UKSB derin sinir ağı ile azalmıştır. Bu durum Tablo 5.9'da metastatik beyin tümörü ve sahte beyin tümörü sınıflandırmasında tam tersi olarak gerçekleşmiş ve hassaslık ve özgünlük arasındaki fark, ÇY-UKSB derin sinir ağı ile artmıştır.

Tablo 5.12'de literatürde bilgisayar destekli beyin tümörü sınıflandırma konusunda yapılan bazı çalışmaların elde ettikleri en yüksek doğruluk değerleri ile bu çalışmadaki testler sonucunda elde edilen en yüksek doğruluk değerinin ortalaması ve standart sapması verilmiştir. Buradan da görülebileceği gibi, önerdiğimiz sınıflandırma yöntemi yüksek bir doğruluk değeri elde etmiştir. Karşılaştırdığımız ve bizim çalışmamızda olduğu gibi INTERPRET verisetini kullanan çalışmalara bakıldığında, benzer yükseklikte doğruluklar elde edildiği görülmüştür.

Tablo 5.12. Literatürdeki Benzer Çalışmaların Doğruluk Değerleri

Çalışma	MRS Veriseti	Yöntem	Algoritma	Doğruluk (%)
(Majós vd., 2004: 1702)	INTERPRET	Tümör sınıflandırma	Doğrusal LS-DVM	94.00
(González-Navarro ve Belanche-Muñoz, 2009: 137)	INTERPRET	Tümör sınıflandırma, özellik seçimi	Radyal temel işlev çekirdekli DVM (rSVM)	91.00 (± 0.05)
(Dimou vd., 2009: 1369)	Çalışmaya özgü	Tümör sınıflandırma	DVM	85.00
(Majos vd., 2009: 547)	Çalışmaya özgü	Tümör ve sahte tümör ayrımı	Metabolit oranlama temelli sınıflandırıcılar	82.00
(Lu vd., 2013: 2)	Çalışmaya özgü	Tümör sınıflandırma	DVM + Doğrusal diskriminant analizi (LDA)	96.67
(Wang vd., 2015: 215)	Çalışmaya özgü	Tümör evreleme	LS-DVM + LDA	98.63
(Vieira vd., 2017: 190)	INTERPRET	Tümör ve abse ayrımı	Rastgele orman + DVM	98.9
(Kaur vd., 2018: 422)	INTERPRET	Tümör evreleme	Fisher ve parametresiz yarasa optimizasyon algoritmaları + k-NN	93.72
(Dandil, 2020: 361)	INTERPRET	Özellik çıkarımı, tümör sınıflandırma	Aşırı öğrenme makineleri, bayes, DVM, olasılıksal sinir ağları, k-NN, LDA	100 (normal-tümör), 98.58 (düşük evre-yüksek evre), 98.94 (birincil-metastas)
(Dandil ve Biçer, 2020: 1967)	INTERPRET	Tümör evreleme	UKSB derin sinir ağları	98.20
Önerilen çalışma	INTERPRET	Sahte tümör tespiti	UKSB ve ÇY-UKSB	99.23 (± 3.77)

5.9. Çalışmada Kullanılan Donanımsal Yapıların Karşılaştırılması

Bu çalışma, Intel i7-4790k işlemci (CPU), 8GB bellek (RAM) ve NVIDIA Geforce GTX 970 ekran kartına (GPU) sahip Windows 10 işletim sistemiyle çalışan bir bilgisayarda yapılmıştır. Uygulama Python programlama dili ile geliştirilmiştir. Tensorflow makine öğrenme kütüphanesi, kullanımı kolaylaştırmak adına Keras isimli yüksek seviye sinir ağı uygulama programlama arayüzü (API) ile kullanılmıştır. Tensorflow için GPU desteği CUDA Toolkit ve CuDNN yazılım geliştirme kiti (SDK) ile sağlanmıştır. Pandas, numpy, sklearn, matplotlib gibi makine öğrenme problemlerinde sıkça kullanılan kütüphaneler kullanılmıştır.

Tablo 5.13'te bu çalışmada yapılan eğitim ve testlerin, ikili sınıflandırma yapılan her bir verisetine göre işlemci ve GPU üzerindeki çalışma süreleri saniye cinsinden verilmiştir.

Testlerin GPU ve CPU üzerinde harcadıkları zamanlara bakıldığında, GPU zamanlarının ortalama 91.5 saniye düşük olduğu görülmektedir. Bazı durumlarda ise aynı testin CPU'da harcadığı zamanın daha az olduğu görülmektedir. Ağın eğitiminde tek seferde işlenen örnek sayısının (batch size) 1 olarak alınması ve kullanılan verisetlerinde örnek sayısının az olması sebebiyle grafik işlemcinin sağladığı paralellik ve hız avantajlarından çok

fazla yararlanılamamıştır. GPU, çift yönlü ve veri sayısının daha fazla olduğu UKSB ağlarının eğitiminde daha belirgin avantaj sağlamıştır. ÇY-UKSB ağlarında veri aynı anda bir düz bir test olmak üzere 2 UKSB ağına aynı anda verilmesi sebebiyle paralellığe daha uygundur. Genel olarak sistemde bulunan CPU, GPU kadar paralellik sağlamasa da tek çekirdek hızında GPU'dan daha iyidir. Aynı zamanda GPU tümleşik bir sistemdir ve RAM'i üstünde bulunmaktadır. Bu sebepten dolayı RAM bant genişliği yüksektir. Tek seferde belleğe alınabilecek verinin sayısı fazladır ve verinin ram ve grafik işlemci arasında dolaşımı daha kolaydır.

Tablo 5.13. İkili Sınıflandırmaların CPU ve GPU Üzerinde Harcadıkları Süreler (Saniye)

	İkili Sınıflandırmalar			
	GBM ve Sahte	Normal ve Sahte	Metastatik ve Sahte	Diffüz Astrositom ve Sahte
CPU UKSB	610.21	628.35	703.59	131.96
CPU ÇY-UKSB	1203.16	1125.97	1276.51	248.32
GPU UKSB	601.53	600.95	676.35	141.10
GPU ÇY-UKSB	947.27	944.29	1085.30	209.29

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, hem tek yönlü ve hem de çift yönlü uzun kısa süreli bellek tipi derin sinir ağları kullanılarak sahte beyin tümörlerinin bilgisayar destekli tespiti sağlanmıştır. Her iki derin sinir ağı için de 3 farklı tümör tipi ile normal beyin dokusuna ait MRS verileri ve sahte beyin tümörüne ait MRS verilerinin ikili sınıflandırması sonucunda yüksek doğruluk başarımı elde edilmiştir. GBM beyin tümörü ve sahte beyin tümörü sınıflandırması için UKSB derin sinir ağı ile %93.44 ($\pm$ %8.54), ÇY-UKSB derin sinir ağı ile %92.95 ($\pm$ %8.51), diffüz astrositom beyin tümörü ve sahte beyin tümörü sınıflandırması için UKSB derin sinir ağı ile %82.78 ($\pm$ %13.25), ÇY-UKSB derin sinir ağı ile %85.56 ($\pm$ %12.72), metastatik beyin tümörü ve sahte beyin tümörü sınıflandırması için UKSB derin sinir ağı ile %88.33 ($\pm$ %13.23), ÇY-UKSB derin sinir ağı ile %87.62 ($\pm$ %12.48), normal beyin dokusu ve sahte beyin tümörü sınıflandırması için ise UKSB derin sinir ağı ile %98.85 ($\pm$ %4.05), ÇY-UKSB derin sinir ağı ile %99.23 ($\pm$ %3.77) doğruluk elde edilmiştir.

ÇY-UKSB modeli için eğitilebilir parametre sayısı UKSB ağının iki katı olmasına rağmen, doğruluklar arasındaki fark çok az seviyede kalmış ve bazı durumlarda daha düşük doğrulukta sonuçlar vermiştir. ÇY-UKSB modelinde MRS sinyalinin tersinin ağın eğitiminde kullanılması ve ağın gelecek ile ilgili tuttuğu bilgiler öğrenmeye fazla etki etmemiştir. Eldeki veriler farklı kombinasyonlar ile defalarca eğitim ve test için bölündüğünden, elde edilen sonuçlar sadece bir kümenin değil, birçok kümenin doğruluğunu, yani uygulanan modellerin doğruluğunu göstermektedir.

Çalışmada kullanılan derin sinir ağı modelleri, UKSB ve ÇY-UKSB katmanlarının kendi içinde veya birbirleriyle katmanlı bir yapıda bağlanarak oluşturulan deneysel yapılar ile test edilmiş, fakat doğruluk başarımında kayda değer bir artış gözlenmemiştir. Yine bu modeller için UKSB ve ÇY-UKSB katmanlarının önüne veya sonuna bağlanan klasik sinir ağı yapıları da sınıflandırma doğruluğunda bir artış sağlamamıştır. Modelde kullanılan UKSB ve klasik sinir ağı katmanlarının parametreleri farklı şekillerde test edilmiş ve model, tüm verisetlerine uyacak şekilde optimize edilmeye çalışılmıştır. Deneysel çalışmalar kapsamında evrimsel sinir ağları (CNN, ESA) ile de testler yapılmış fakat bu ağların çok değişken (standart sapması yüksek) sonuçlar verdiği gözlemlenmiş ve deneysel çalışmalara dahil edilmemiştir.

Derin sinir ağlarının eğitilmesi ve test edilmesinde çok sayıda örnekle çalışılması, ağın öğrenmesinin gerçekçi olması açısından önemlidir. Klasik bir derin sinir ağı eğitiminde binlerce örnek kullanılabilir. Fakat MRS verilerini için durum böyle değildir. Hem verilerin

elde edilmesi zor, hem de kullanılabilir veri sayısı azdır. Bu tez çalışmasında ikili sınıflandırmaya konu olan sahte beyin tümörü ve diğer tüm tümör ile normal doku tipleri için INTERPRET verisetindeki örnek sayısı oldukça azdı. Özellikle sahte beyin tümörü sınıfının veri sayısı diğerlerinden az olmasından dolayı veri çoğaltma yöntemi kullanılmıştır. Veri çoğaltma işlemi mevcut verilerin kopyalanması ile de yapılabileceği gibi eşsiz ve farklı veriler elde etmek adına veriyi çok farklılaştırmadan ve rastgelelik katılarak çoğaltılmıştır. Veri çoğaltma işleminin, sahte tümörlerin tespit doğruluğunu artırdığı deneysel çalışmalar ile doğrulanmıştır.

Gelecek çalışmalarda, MRS verilerinin çoğaltılması için farklı yöntemler tek başına veya birlikte kullanılarak yapay veriler elde edilebilir. Kullanılan ağı parametrelerinde ince ayar yapılarak daha iyi sonuçlar elde edilmeye çalışılabilir. Tümör sınıflandırılması için evrimsel derin sinir ağı ile UKSB ağlarının birleşimi ile oluşturulacak bir model daha iyi sonuçlar verebilir. Ayrıca, yeni bir MRS verisetinin oluşturulması veya var olan başka MRS verisetleri ile tez çalışması kapsamında önerilen yöntemin doğruluğu tekrarlanabilir.

KAYNAKÇA

- Abe, K., Terakawa, H., Takanashi, M. vd.** (2000). Proton magnetic resonance spectroscopy of patients with parkinsonism. *Brain research bulletin*, 52(6), 589-595.
- Althelaya, K. A., El-Alfy, E.-S. M., & Mohammed, S.** (2018). Stock market forecast using multivariate analysis with bidirectional and stacked (LSTM, GRU). *2018 21st Saudi Computer Society National Computer Conference (NCC)*, s. 1-7.
- Arizmendi, C., Sierra, D. A., Vellido, A. vd.** (2014). Automated classification of brain tumours from short echo time in vivo MRS data using Gaussian Decomposition and Bayesian Neural Networks. *Expert systems with applications*, 41(11), 5296-5307.
- Arús, C., Celda, B., Dasmahaptra, S. vd.** (2006). On the design of a web-based decision support system for brain tumour diagnosis using distributed agents. *2006 IEEE/WIC/ACM International Conference on Web Intelligence and Intelligent Agent Technology Workshops*, s. 208-211.
- Baratloo, A., Hosseini, M., Negida, A. vd.** (2015). Part 1: simple definition and calculation of accuracy, sensitivity and specificity. *Emergency*, 3(2), 48-49.
- Blüml, S.** (2013). Magnetic resonance spectroscopy: basics, *MR spectroscopy of pediatric brain disorders*, Springer, s. 11-23.
- Bobek-Billewicz, B., Hebda, A., Stasik-Pres, G. vd.** (2010). Measurement of glycine in a brain and brain tumors by means of ¹H MRS. *Folia neuropathologica*, 48(3), 190-199.
- Bonavita, S., Di Salle, F., & Tedeschi, G.** (1999). Proton MRS in neurological disorders. *European journal of radiology*, 30(2), 125-131.
- Bottou, L.** (2010). Large-scale machine learning with stochastic gradient descent, *Proceedings of COMPSTAT'2010*, Springer, s. 177-186.
- Buetow, M. P., Buetow, P. C., & Smirniotopoulos, J.** (1991). Typical, atypical, and misleading features in meningioma. *Radiographics*, 11(6), 1087-1106.
- Burkett, J. G., & Ailani, J.** (2018). An up to date review of pseudotumor cerebri syndrome. *Current neurology and neuroscience reports*, 18(6), 1-7.
- Butzen, J., Prost, R., Chetty, V. vd.** (2000). Discrimination between neoplastic and nonneoplastic brain lesions by use of proton MR spectroscopy: the limits of accuracy with a logistic regression model. *American journal of neuroradiology*, 21(7), 1213-1219.
- Callot, V., Galanaud, D., Le Fur, Y. vd.** (2008). ¹H MR spectroscopy of human brain tumours: a practical approach. *European journal of radiology*, 67(2), 268-274.
- Cancer.gov.** (2020a). American National Cancer Institute. [Erişim 19.07.2020, <https://www.cancer.gov/>]
- Cancer.gov.** (2020b). American National Cancer Institute - Tumor Types, Oligodendroglioma. [Erişim 24.07.2020, <https://www.cancer.gov/>]

- Celebisoy, N., Secil, Y., & Akyürekli, Ö.** (2002). Pseudotumor cerebri: etiological factors, presenting features and prognosis in the western part of Turkey. *Acta neurologica scandinavica*, 106(6), 367-370.
- Chang, K.-H., Song, I. C., Kim, S. H. vd.** (1998). In vivo single-voxel proton MR spectroscopy in intracranial cystic masses. *American journal of neuroradiology*, 19(3), 401-405.
- Cheng, L., Ma, M., Becerra, L. vd.** (1997). Quantitative neuropathology by high resolution magic angle spinning proton magnetic resonance spectroscopy. *Proceedings of the national academy of sciences*, 94(12), 6408-6413.
- Choi, C., Ganji, S. K., DeBerardinis, R. J. vd.** (2011). Measurement of glycine in the human brain in vivo by 1H-MRS at 3 T: application in brain tumors. *Magnetic resonance in medicine*, 66(3), 609-618.
- Cianfoni, A., Niku, S., & Imbesi, S.** (2007). Metabolite findings in tumefactive demyelinating lesions utilizing short echo time proton magnetic resonance spectroscopy. *American journal of neuroradiology*, 28(2), 272-277.
- Clark, G. B., Henry, J. M., & McKeever, P. E.** (1985). Cerebral pilocytic astrocytoma. *Cancer*, 56(5), 1128-1133.
- Collins, V. P., Jones, D. T., & Giannini, C.** (2015). Pilocytic astrocytoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta neuropathologica*, 129(6), 775-788.
- Connelly, A., Van Paesschen, W., Porter, D. vd.** (1998). Proton magnetic resonance spectroscopy in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 51(1), 61-66.
- Crain, I. D., Elias, P. S., Chapple, K. vd.** (2017). Improving the utility of 1 H-MRS for the differentiation of glioma recurrence from radiation necrosis. *Journal of neuro-oncology*, 133(1), 97-105.
- Dandil, E.** (2020). aiMRS: A feature extraction method from MRS signals based on artificial immune algorithms for classification of brain tumours. *IET Signal Processing*, 14(6), 361-373.
- Dandil, E., & Biçer, A.** (2020). Automatic grading of brain tumours using LSTM neural networks on magnetic resonance spectroscopy signals. *IET Image Processing*, 14(10), 1967-1979.
- de Bont, J. M., van Doorn, J., Reddingius, R. E. vd.** (2008). Various components of the insulin-like growth factor system in tumor tissue, cerebrospinal fluid and peripheral blood of pediatric medulloblastoma and ependymoma patients. *International journal of cancer*, 123(3), 594-600.
- Depciuch, J., Tolpa, B., Witek, P. vd.** (2020). Raman and FTIR spectroscopy in determining the chemical changes in healthy brain tissues and glioblastoma tumor tissues. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 225, 1-8.
- Devos, A., Lukas, L., Suykens, J. vd.** (2004). Classification of brain tumours using short echo time 1H MR spectra. *Journal of Magnetic Resonance*, 170(1), 164-175.

Dimou, I., Tsougos, I., Tsolaki, E. vd. (2009). Classification of pathological human brain lesions using Magnetic Resonance Spectroscopy at 3T. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7-12, 2009, Munich, Germany*, s. 1368-1370.

Dreyfuss, J. M., Johnson, M. D., & Park, P. J. (2009). Meta-analysis of glioblastoma multiforme versus anaplastic astrocytoma identifies robust gene markers. *Molecular cancer*, 8(1), 1-10.

DSÖ. (2018). *Dünya Sağlık Örgütü - Cancer*. [Erişim 21.07.2020, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>]

Enam, S. A., Abdulrauf, S., Mehta, B. vd. (1996). Metastasis in meningioma. *Acta neurochirurgica*, 138(10), 1172-1178.

Faria, A. V., Macedo Jr, F., Marsaioli, A. vd. (2011). Classification of brain tumor extracts by high resolution ¹H MRS using partial least squares discriminant analysis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 44(2), 149-164.

Fitzmaurice, C., Allen, C., Barber, R. M. vd. (2017). Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA oncology*, 3(4), 524-548.

Fults, D., Pedone, C. A., Thomas, G. A. vd. (1990). Allelotype of human malignant astrocytoma. *Cancer Research*, 50(18), 5784-5789.

García-Gómez, J. M., Luts, J., Julià-Sapé, M. vd. (2009). Multiproject-multicenter evaluation of automatic brain tumor classification by magnetic resonance spectroscopy. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 22(1), 5-18.

Garnett, M. R., Puget, S., Grill, J. vd. (2007). Craniopharyngioma. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2(1), 1-7.

GCO. (2019). *The Global Cancer Observatory - Turkey Statistics*. [Erişim 22.07.2020, <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>]

Georgiadis, P., Kostopoulos, S., Cavouras, D. vd. (2011). Quantitative combination of volumetric MR imaging and MR spectroscopy data for the discrimination of meningiomas from metastatic brain tumors by means of pattern recognition. *Magnetic resonance imaging*, 29(4), 525-535.

Giuseffi, V., Wall, M., Siegel, P. Z. vd. (1991). Symptoms and disease associations in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): a case-control study. *Neurology*, 41(2 Part 1), 239-239.

Gjeris, F., Sørensen, P. S., Vorstrup, S. vd. (1985). Intracranial pressure, conductance to cerebrospinal fluid outflow, and cerebral blood flow in patients with benign intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 17(2), 158-162.

González-Navarro, F. F., & Belanche-Muñoz, L. A. (2009). Using machine learning techniques to explore 1H-MRS data of brain tumors. *2009 Eighth Mexican International Conference on Artificial Intelligence*, s. 134-139.

Graham, G. D., Kalvach, P., Blamire, A. M. vd. (1995). Clinical correlates of proton magnetic resonance spectroscopy findings after acute cerebral infarction. *Stroke*, 26(2), 225-229.

Gras, G., Porcheray, F., Samah, B. vd. (2006). The glutamate-glutamine cycle as an inducible, protective face of macrophage activation. *Journal of Leukocyte Biology*, 80(5), 1067-1075.

Graves, A., Mohamed, A.-r., & Hinton, G. (2013). Speech recognition with deep recurrent neural networks. *2013 IEEE international conference on acoustics, speech and signal processing*, s. 6645-6649.

Gupta, A., & Dwivedi, T. (2017). A simplified overview of World Health Organization classification update of central nervous system tumors 2016. *Journal of neurosciences in rural practice*, 8(4), 629-641.

Hekmatnia, A., Sabouri, M., Ghazavi, A. H. vd. (2019). Diagnostic value of Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) for detection of Brain Tumors in patients. *Medical Science*, 23(100), 939-945.

Hirose, T., Scheithauer, B. W., Lopes, M. B. S. vd. (1997). Ganglioglioma: an ultrastructural and immunohistochemical study. *Cancer*, 79(5), 989-1003.

Hochreiter, S., & Schmidhuber, J. (1997). Long short-term memory. *Neural computation*, 9(8), 1735-1780.

Holland, E. C. (2000). Glioblastoma multiforme: the terminator. *Proceedings of the national academy of sciences*, 97(12), 6242-6244.

Hopfield, J. J. (1982). Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proceedings of the national academy of sciences*, 79(8), 2554-2558.

Horská, A., & Barker, P. B. (2010). Imaging of brain tumors: MR spectroscopy and metabolic imaging. *Neuroimaging Clinics*, 20(3), 293-310.

Hourani, R., Brant, L., Rizk, T. vd. (2008). Can proton MR spectroscopic and perfusion imaging differentiate between neoplastic and nonneoplastic brain lesions in adults? *American journal of neuroradiology*, 29(2), 366-372.

Howe, F. A., & Opstad, K. S. (2003). 1H MR spectroscopy of brain tumours and masses. *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo*, 16(3), 123-131.

INTERPRET. (2002). *International network for pattern recognition of tumours using magnetic resonance*. . [Erişim 30.05.2020, <http://gabrmn.uab.es/interpret/index.html>]

Jane, J. A., & Laws, E. R. (2006). Craniopharyngioma. *Pituitary*, 9(4), 323-326.

- Katz, V. L., Peterson, R., & Cefalo, R. C.** (1989). Pseudotumor cerebri and pregnancy. *American journal of perinatology*, 6(04), 442-445.
- Kaur, T., Saini, B. S., & Gupta, S.** (2018). An optimal spectroscopic feature fusion strategy for MR brain tumor classification using Fisher Criteria and Parameter-Free BAT optimization algorithm. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 38(2), 409-424.
- Kilday, J.-P., Rahman, R., Dyer, S. vd.** (2009). Pediatric ependymoma: biological perspectives. *Molecular Cancer Research*, 7(6), 765-786.
- Kim, Y.-H., Nobusawa, S., Mittelbronn, M. vd.** (2010). Molecular classification of low-grade diffuse gliomas. *The American journal of pathology*, 177(6), 2708-2714.
- Kimura, T., Sako, K., Gotoh, T. vd.** (2001). In vivo single-voxel proton MR spectroscopy in brain lesions with ring-like enhancement. *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo*, 14(6), 339-349.
- Kuesel, A., Briere, K., Halliday, W. vd.** (1996). Mobile lipid accumulation in necrotic tissue of high grade astrocytomas. *Anticancer research*, 16(3B), 1485-1489.
- Ladd, M. E., Bachert, P., Meyerspeer, M. vd.** (2018). Pros and cons of ultra-high-field MRI/MRS for human application. *Progress in nuclear magnetic resonance spectroscopy*, 109, 1-50.
- Lasocki, A., Tsui, A., Tacey, M. vd.** (2015). MRI grading versus histology: predicting survival of World Health Organization grade II–IV astrocytomas. *American journal of neuroradiology*, 36(1), 77-83.
- Longstreth Jr, W., Dennis, L. K., McGuire, V. M. vd.** (1993). Epidemiology of intracranial meningioma. *Cancer*, 72(3), 639-648.
- Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G. vd.** (2016). The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta neuropathologica*, 131(6), 803-820.
- Lu, D., Sun, Y., & Wan, S.** (2013). Brain tumor classification using non-negative and local non-negative matrix factorization. *2013 IEEE International Conference on Signal Processing, Communication and Computing (ICSPCC 2013)*, s. 1-4.
- MachineLearningMastery.com.** (2019). *How to Use Dropout with LSTM Networks for Time Series Forecasting*. [Erişim 14.08.2020, <https://machinelearningmastery.com/use-dropout-lstm-networks-time-series-forecasting/>]
- Majos, C., Aguilera, C., Alonso, J. vd.** (2009). Proton MR spectroscopy improves discrimination between tumor and pseudotumoral lesion in solid brain masses. *American journal of neuroradiology*, 30(3), 544-551.
- Majós, C., Alonso, J., Aguilera, C. vd.** (2003). Proton magnetic resonance spectroscopy (1 H MRS) of human brain tumours: assessment of differences between tumour types and its applicability in brain tumour categorization. *European radiology*, 13(3), 582-591.

- Majós, C., Julià-Sapé, M., Alonso, J. vd.** (2004). Brain tumor classification by proton MR spectroscopy: comparison of diagnostic accuracy at short and long TE. *American journal of neuroradiology*, 25(10), 1696-1704.
- Marosi, C., Hassler, M., Roessler, K. vd.** (2008). Meningioma. *Critical reviews in oncology/hematology*, 67(2), 153-171.
- MayoClinic.** (2020). *Diseases & Conditions, Glioma, Astrocytoma*. [Erişim 24.07.2020, <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/astrocytoma/cdc-20350132>]
- McBride, D. Q., Miller, B. L., Nikas, D. L. vd.** (1995). Analysis of brain tumors using ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Surgical neurology*, 44(2), 137-144.
- Meldrum, B. S.** (1994). The role of glutamate in epilepsy and other CNS disorders. *Neurology*, 44(11), 14-23.
- Merchant, T. E., Lee, H., Zhu, J. vd.** (2004). The effects of hydrocephalus on intelligence quotient in children with localized infratentorial ependymoma before and after focal radiation therapy. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 101(2), 159-168.
- Milhorat, T. H.** (1992). Classification of the cerebral edemas with reference to hydrocephalus and pseudotumor cerebri. *Child's Nervous System*, 8(6), 301-306.
- Miller, B. L., Changl, L., Booth, R. vd.** (1996). In vivo ¹H MRS choline: correlation with in vitro chemistry/histology. *Life sciences*, 58(22), 1929-1935.
- Moonen, C. T., Kienlin, M. V., Van Zijl, P. C. vd.** (1989). Comparison of single-shot localization methods (STEAM and PRESS) for in vivo proton NMR spectroscopy. *NMR in Biomedicine*, 2(5-6), 201-208.
- Müller, H. L.** (2014). Craniopharyngioma. *Endocrine reviews*, 35(3), 513-543.
- Nachimuthu, D. S., & Baladhandapani, A.** (2014). Multidimensional texture characterization: on analysis for brain tumor tissues using MRS and MRI. *Journal of digital imaging*, 27(4), 496-506.
- Nagori, M., & Joshi, M.** (2013). Methods and Algorithms for Extracting Values from MRS Graph for Brain Tumour Detection. *IERI Procedia*, 4, 331-336.
- Narayanan, S., Fu, L., Pioro, E. vd.** (1997). Imaging of axonal damage in multiple sclerosis: spatial distribution of magnetic resonance imaging lesions. *Annals of neurology*, 41(3), 385-391.
- NBTS.** (2020). *American National Brain Tumor Society*. [Erişim 19.07.2020, <https://braintumor.org/brain-tumor-information/>]
- Nelson, S. J.** (2003). Multivoxel magnetic resonance spectroscopy of brain Tumors1. *Molecular cancer therapeutics*, 2(5), 497-507.
- Neugut, A. I., Sackstein, P., Hillyer, G. C. vd.** (2019). Magnetic Resonance Imaging-Based Screening for Asymptomatic Brain Tumors: A Review. *Oncologist*, 24(3), 375-384.

NORD. (2020). *American National Organization for Rare Disorders - Rare Disease Database, Anaplastic Astrocytoma*. [Erişim 24.07.2020, <https://rarediseases.org/rare-diseases/anaplastic-astrocytoma/>]

Northcott, P. A., Korshunov, A., Witt, H. vd. (2011). Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *Journal of clinical oncology*, 29(11), 1408–1414.

Opstad, K. S., Bell, B. A., Griffiths, J. R. vd. (2008). An investigation of human brain tumour lipids by high-resolution magic angle spinning 1H MRS and histological analysis. *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo*, 21(7), 677-685.

Patel, U., Pinto, R. S., Miller, D. C. vd. (1998). MR of spinal cord ganglioglioma. *American journal of neuroradiology*, 19(5), 879-887.

Peebles Jr, P. Z. (1987). *Probability, random variables, and random signal principles*. McGraw Hill Book Company.

Pekmezci, M., Villanueva-Meyer, J. E., Goode, B. vd. (2018). The genetic landscape of ganglioglioma. *Acta neuropathologica communications*, 6(1), 1-11.

Perry, A., Stafford, S. L., Scheithauer, B. W. vd. (1997). Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *The American journal of surgical pathology*, 21(12), 1455-1465.

Ramin, S. L., Tognola, W. A., & Spotti, A. R. (2003). Proton magnetic resonance spectroscopy: clinical applications in patients with brain lesions. *Sao Paulo Medical Journal*, 121(6), 254-259.

Reni, M., Gatta, G., Mazza, E. vd. (2007). Ependymoma. *Critical reviews in oncology/hematology*, 63(1), 81-89.

Robinson, D. R., Wu, Y.-M., Lonigro, R. J. vd. (2017). Integrative clinical genomics of metastatic cancer. *Nature*, 548(7667), 297-303.

Rorke, L. B. (1983). Presidential address: the cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 42(1), 1-15.

Ross, B. D. (1991). Biochemical considerations in 1H spectroscopy. Glutamate and glutamine; myo-inositol and related metabolites. *NMR in Biomedicine*, 4(2), 59-63.

Schuster, M., & Paliwal, K. K. (1997). Bidirectional recurrent neural networks. *IEEE transactions on Signal Processing*, 45(11), 2673-2681.

Scikit-learn.org. (2020). *Machine Learning in Python*. [Erişim 14.08.2020, <https://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.preprocessing.normalize.html>]

Sengur, A. (2009). Multiclass least-squares support vector machines for analog modulation classification. *Expert systems with applications*, 36(3), 6681-6685.

Shonk, T. K., Moats, R. A., Gifford, P. vd. (1995). Probable Alzheimer disease: diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiology*, 195(1), 65-72.

Silva, H. C. A., CALLEGARO, D., Marchiori, P. E. vd. (1999). Magnetic resonance imaging in five patients with a tumefactive demyelinating lesion in the central nervous system. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 57(4), 921-926.

Soares, D., & Law, M. (2009). Magnetic resonance spectroscopy of the brain: review of metabolites and clinical applications. *Clinical radiology*, 64(1), 12-21.

StackExchange. (2019). *What is batch size in neural network?* [Erişim 17.07.2020, <https://stats.stackexchange.com/questions/153531/what-is-batch-size-in-neural-network>]

T.C.Sağlık.Bakanlığı. (2019). *TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ*. [Erişim 23.07.2020, https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Trkiye_Kanser_statistikleri_2016.pdf]

Taşdemir, H. A., Dilber, C., Totan, M. vd. (2006). Pseudotumor cerebri complicating measles: a case report and literature review. *Brain and Development*, 28(6), 395-397.

Tate, A. R., Underwood, J., Acosta, D. M. vd. (2006). Development of a decision support system for diagnosis and grading of brain tumours using in vivo magnetic resonance single voxel spectra. *NMR in Biomedicine*, 19(4), 411-434.

Tedeschi, G., Lundbom, N., Raman, R. vd. (1997). Increased choline signal coinciding with malignant degeneration of cerebral gliomas: a serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging study. *Journal of neurosurgery*, 87(4), 516-524.

Tedeschi, G., Schiffmann, R., Barton, N. vd. (1995). Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in childhood ataxia with diffuse central nervous system hypomyelination. *Neurology*, 45(8), 1526-1532.

Tohma, Y., Gratas, C., Biernat, W. vd. (1998). PTEN (MMAC1) mutations are frequent in primary glioblastomas (de novo) but not in secondary glioblastomas. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 57(7), 684-689.

Tsolaki, E., Svolos, P., Kousi, E. vd. (2013). Automated differentiation of glioblastomas from intracranial metastases using 3T MR spectroscopic and perfusion data. *International journal of computer assisted radiology and surgery*, 8(5), 751-761.

TÜİK. (2018). *Türkiye İstatistik Kurumu - Ölüm Nedeni İstatistikleri*. [Erişim 22.07.2020, <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=30626>]

Urenjak, J., Williams, S. R., Gadian, D. G. vd. (1993). Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. *Journal of Neuroscience*, 13(3), 981-989.

Van den Bent, M. J., Reni, M., Gatta, G. vd. (2008). Oligodendroglioma. *Critical reviews in oncology/hematology*, 66(3), 262-272.

van der Graaf, M. (2010). In vivo magnetic resonance spectroscopy: basic methodology and clinical applications. *European Biophysics Journal*, 39(4), 527-540.

- Vicente, J., Fuster-Garcia, E., Tortajada, S. vd.** (2013). Accurate classification of childhood brain tumours by in vivo ¹H MRS—a multi-centre study. *European Journal of Cancer*, 49(3), 658-667.
- Vieira, B. H., Santos, A. C. d., & Salmon, C. E. G.** (2017). Pattern recognition of abscesses and brain tumors through MR spectroscopy: Comparison of experimental conditions and radiological findings. *Research on Biomedical Engineering*, 33(3), 185-194.
- Wang, L., Wan, S., Sun, Y. vd.** (2015). Automatic Classification of Brain Tumor by in Vivo MRS Data based on LDA and SVM. *2015 Seventh International Conference on Measuring Technology and Mechatronics Automation*, s. 213-216.
- Weis, J., Ring, P., Olofsson, T. vd.** (2010). Short echo time MR spectroscopy of brain tumors: grading of cerebral gliomas by correlation analysis of normalized spectral amplitudes. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 31(1), 39-45.
- Wiemels, J., Wrensch, M., & Claus, E. B.** (2010). Epidemiology and etiology of meningioma. *Journal of neuro-oncology*, 99(3), 307-314.
- Woodhouse, E. C., Chuaqui, R. F., & Liotta, L. A.** (1997). General mechanisms of metastasis. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 80(S8), 1529-1537.
- Yao, K., Zweig, G., Hwang, M.-Y. vd.** (2013). Recurrent neural networks for language understanding. *Interspeech*, s. 2524-2528.
- Zhang, X.-Y., Xie, G.-S., Liu, C.-L. vd.** (2016). End-to-end online writer identification with recurrent neural network. *IEEE Transactions on Human-Machine Systems*, 47(2), 285-292.

BU TEZ KAPSAMINDA YAPILAN YAYINLAR

Dandıl, E., & Karaca, S. (2020). MR Spektroskopi Sinyalleri Kullanılarak LSTM Derin Sinir Ağları ile Beyinde Sahte Tümörlerin Tespiti. *2nd International Congress on Human-Computer Interaction, Optimization and Robotic Applications(HORA2020)*, June 26-27, 2020, Turkey. **(Özet Metin)**

Dandıl, E., & Karaca, S. (2020). MR Spektroskopi Sinyalleri Kullanılarak LSTM Derin Sinir Ağları ile Beyinde Sahte Tümörlerin Tespiti. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi (EJOSAT)*, Özel Sayı, S. 426-433, Ağustos 2020. **(Tam Metin)**



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Semih KARACA
Doğum Yeri ve Tarihi : Solhan 08.11.1986



Eğitim Durumu

Lisans Öğrenimi : İstanbul Kültür Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü (2007-2013)
Bildiği Yabancı Diller : İngilizce, YDS 96,25 - IELTS Akademik 7.5

Deneyim

Projeler : Bilingual, Searchable Annotated Software Engineering Standards, Bitirme Projesi, Semih KARACA, 2012
Stajlar : Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Bilgi İşlem Daire Başkanlığı (2013)
Çalıştığı Kurumlar : Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Bilgi İşlem Daire Başkanlığı Ağ ve Sistem Yönetimi Şube Müdürlüğü (2016 - ...)

İletişim

Adres : Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Bilgi İşlem Daire Başkanlığı Ağ ve Sistem Yönetimi Şube Müdürlüğü Oda: D06 Merkez / BİLECİK
E-posta : krcsemih@gmail.com

Akademik Çalışmaları

Dandıl, E., & Karaca, S. (2020). MR Spektroskopi Sinyalleri Kullanılarak LSTM Derin Sinir Ağları ile Beyinde Sahte Tümörlerin Tespiti. 2nd International Congress on Human-Computer Interaction, Optimization and Robotic Applications June 26-27, 2020, Turkey