



T.C.

Ege Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü



**BT Görüntülerinde Akciğer Pnömonisi ile İlişkili 13.
Jenerasyon Hava ve Damar Yollarının Segmentasyonuna
İmkan Sağlayacak Onkolojik Bulguların Sayısal Olarak
Değerlendirilmesi**

Yüksek Lisans Tezi

Nur EKENEL

Temel Onkoloji Ana Bilim Dalı

İzmir, 2022

T.C.

Ege Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**BT Görüntülerinde Akciğer Pnömonisi ile İlişkili 13.
Jenerasyon Hava ve Damar Yollarının Segmentasyonuna
İmkan Sağlayacak Onkolojik Bulguların Sayısal Olarak
Değerlendirilmesi**

Yüksek Lisans Tezi

Nur EKENEL

Danışman:

Dr. Öğretim Üyesi Özkan DOĞANAY

Temel Onkoloji Ana Bilim Dalı

Kanser Biyolojisi ve İmmunolojisi Programı

İzmir, 2022

Tez Değerlendirme Kurulu Sayfası

DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ

Nur EKENEL

Başkan: Dr. Öğr. Üyesi Özkan DOĞANAY

Üye: Doç. Dr. Ayşe CANER

Üye: Dr.Öğr.Üyesi Elif Ebru Ermiş

Yüksek Lisans Tezinin kabul edildiği tarih: 19/08/2022

ÖNSÖZ

Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ndeki yüksek lisans eğitimim 2019 yılında pandemiyle başladı. Bu süreçte tez danışmanım, sevgili hocam Dr. Öğretim Üyesi Özkan DOĞANAY, “BT görüntülerinde akciğer pnömonisi ile ilişkili hava ve damar yollarının” üzerinde çalışmak isteyip istemediğimi sorduğunda ve bu konu kapsamında kanserle benzer radyolojik görüntüler gösteren ve günümüzde en çok araştırması yapılan COVID-19 tanısı konmuş hastaların akciğer parankimasını, havayollarını ve pulmoner damarlarını inceleyeceğimizi belirttiğinde çok heyecanlanmıştım. Beni heyecanlandıran kısımlar; bunu kendini kanıtlamış ve muhteşem projelere imza atıp görüntüleme alanında bilimin ilerlemesi için durmadan çalışan hocamla çalışıyor olmamın dışında, dünyanın yakından takip ettiği COVID-19 hakkında bilgi sahibi olup kanser ile benzer radyolojik bağlantılarını araştırmak oldu. Bu süreçte yaptığım her araştırma, bir sonraki çalışmam için motivasyonumu güçlendirirken, bilim dünyasına yapmaya çabaladığım her bir katkı için kendimi şanslı hissediyordum. Tezim süresince laboratuvarında birlikte çalıştığım ve alanlarında uzman çalışma arkadaşlarımdan destekleri de yadsınamaz. Bu çalışmada, akciğer görüntülerinde solunum yolu hastalıklarının saptanmasına yardımcı olacak, bunları otomatik olarak raporlayan görüntü işleme tekniklerini yazarak radyolojik bulguların incelenmesini ve analizini otomatikleştirecek yeni bir yazılımı geliştirmeye çalıştık. Bu noktada, öngördüğümüz ve analizlerimiz sonucunda çıkan sonuçların birbiriyle eşleşmesinin verdiği mutluluk gözardı edilemez. Bilim yolculuğumu değerli danışmanım ve sevgili arkadaşlarımdan desteğiyle tamamladığım için mutluyum.

İzmir

Nur EKENEL

Ağustos, 2022

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, akciğer Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntülerinde solunum yolu hastalıklarının saptanmasına yardımcı olacak, bunları otomatik olarak raporlayan görüntü işleme tekniklerinin çıktısını vererek radyolojik bulguların incelenmesini ve analizini otomatikleştirecek yeni bir yazılımın geliştirilmesidir. Ayrıca sayısal modelleme teknikleri kullanılarak sadece radyolojik sonuçların değil fonksiyonel ölçümlerin de yapılabileceği görüntü analiz yazılımı geliştirmesi hedeflenmektedir. Kanserde oluşan radyolojik görüntülere benzer paternler göstermesi sebebiyle, bu çalışmada COVID-19 pnömonisi kullanılmıştır.

Materyal-Metod: Elli hasta ve elli sağlıklı olgunun BT görüntülerinden pnömoninin yüzdesi, havayolları, pulmoner damarlar ve fissürler çıkartılarak, yarattığı yük kantitatif olarak hesaplandı . Sağlıklı ve hasta BT görüntülerinde lobar ve tüm akciğer %pnömonisi arasındaki istatistiksel farkı bulabilmek için tek yönlü ANOVA analizi kullanıldı. Aynı zamanda sağlıklı (n=15), n=10 akut COVID-19 sendromu sonrası n=15 COVID-19 hastasının, kıvrılma, daralma, pulmoner havayollarında 15. jenerasyona kadar genişleme analizleri yapıldı. Pulmoner damarlarda ve havayollarında dansitometri analizleri görüntü sonrası algoritmalar kullanılarak araştırıldı. COVID-19 birinci taramaları ve sağlıklı grup arasında t-testi ve yüzde varyasyonları karşılaştırıldı.

Bulgular: COVID-19'un neden olduğu pnömoni ile ilgili yüksek ve düşük BT atenüasyon değerleri eşiğinin -642,4 HU ile 143 HU arasında olduğu bulundu. Tüm akciğerin, sol üst ve alt lobların %pnömonisi, hasta kohortu için sırasıyla $8,1 \pm 4,4$, $6,1 \pm 4,5$ ve $11,3 \pm 7,3$ idi ve istatistiksel olarak farklıydı ($p < 0,01$). Akut sonrası COVID-19 sendromu için, pulmoner hava yolu yarıçapının 3. - 6. jenerasyonlarında daralma ($>4\%$) varken, sağlıklı ve hasta ilk taramaları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Akut olmayan COVID-19 grubunun ikinci taramaları, 3. - 6. jenerasyonlarda azalmanın normale döndüğünü gösterdi. Akut sonrası COVID-19 sendromunun parankimal dokusundaki lobar dansitometri sağlıklı olgularla karşılaştırıldığında 2 'den azdı ve ikinci taramada RUL, RML ve LUL'de anlamlı bir fark göstermedi ($p>0,05$). Akut sonrası COVID-19 sendromu grubundaki tüm havayolu kıvrımlılığı, akut COVID-19 sendromu insidansına sahip olabilecek sağlıklı kontrol grubundan $2,48$ daha yüksekti.

Sonuç: Yazılan algoritma ile yapılan piksel analizinden elde edilen atenüasyon değeriyle, BT görüntüsünde görünen pnömoni doğru bir şekilde değerlendirilir. Yazılan algoritma kanser modelleri üzerinde de kullanılabilir. Böylece hastalığın evresi hakkında daha detaylı bilgiye sahip olurken yapılan tedavi spesifikleştirilebilir. Aynı zamanda gelecekte bu teknik, aşılardan ve ilaçların etkinliğini ve hastalık sonrası etkilerini araştırmak için kullanılabilir. 3. - 6. jenerasyondaki yarıçaplarındaki azalma, akut sonrası COVID-19 sendromu ile ilişkili olabilir ve akut sonrası COVID-19 sendromunun erken tahmininde önemli bir rol oynayabilir. Akut sonrası COVID-19 sendromu insidansı, pulmoner havayollarının ve kan damarlarının anatomisi ile de ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Bilgisayarlı Tomografi (BT), Radyolojik Bulgular, Modelleme, Akciğer Kanseri, Onkoloji, Pnömoni

ABSTRACT

Purpose: The purpose of this study is to develop a new algorithm that will help to detect respiratory diseases in CT lung images and automate the examination and analysis of radiological findings by writing image processing techniques that automatically report them. In addition, it is aimed to develop image analysis software in which not only radiological results but also functional measurements can be made by using numerical modeling techniques. In this study COVID-19 pneumonia was used because of the similar patterns with cancer in radiological images.

Material and Methods: The percent of pneumonia in the CT images of fifty patient and fifty healthy subjects, airways, pulmonary vessels, and fissures were subtracted, and the burden was calculated. One-way ANOVA analysis was used to find the statistical difference between lobar and whole lung %pneumonia in the healthy and patient cohorts. Analyzes of tortuosity, tapering, enlargement of the pulmonary airways up to 15th generation were performed in n=15 COVID-19 patients which n=10 patient is after acute COVID-19 syndrome and n=5 healthy subjects. Densitometry analyzes of pulmonary vessels and airways were investigated using post-image algorithms. The t-test and percent variation were compared between the COVID-19 first scans and the healthy group.

Results: The threshold for high and low CT attenuation values associated with pneumonia was found to be between -642.4 HU and 143 HU. The %pneumonia of the whole lung, left upper and lower lobes were $8.1\% \pm 4.4\%$, $6.1\% \pm 4.5$ and $11.3 \pm 7.3\%$ for the COVID-19 cohort, respectively, and were statistically different ($p < 0.01$). For post-acute COVID-19 syndrome, there was tapering ($>4\%$) of the pulmonary airway radius in the 3rd-6th generations, while there was no significant difference between healthy and COVID-19 first CT scans ($p>0.05$). Second scans of the non-acute COVID-19 group showed that the tapering returned to normal in the 3rd - 6th generations. Lobar densitometry in parenchymal tissue of post-acute COVID-19 syndrome was less than 2% compared with healthy subjects and showed no significant difference in RUL, RML and LUL at the second scans ($p>0.05$). The overall airway tortuosity in the post-acute COVID-19 syndrome group was 2.48% higher than the healthy control group, which may have an incidence of acute COVID-19 syndrome.

Conclusion: With the attenuation values obtained from the pixel analysis performed with the lab-built algorithm, the pneumonia on the CT image is correctly evaluated. This algorithm can also be used on cancer models. Thus, while having more detailed information about the stage of the disease, the treatment can be specified. Also, in the future, this technique can be used to investigate the efficacy and post-COVID-19 effects of vaccines and drugs. The pixel analysis generated while writing the algorithm can accurately assess the pneumonia visible on the CT image. The reduction in their radius in the 3rd - 6th generation may be associated with post-acute COVID-19 syndrome and play an important role in the early prediction of post-acute COVID-19 syndrome. The incidence of post-acute COVID-19 syndrome may also be related to the anatomy of the pulmonary airways and blood vessels.

Keywords: Computed Tomography (CT), Radiological Findings, Modelling, Lung Cancer, Oncology, Pneumonia

İÇİNDEKİLER

Tez Değerlendirme Kurulu Sayfası.....	i
ÖNSÖZ	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
Akciğer Kanseri:	4
Radyasyon Tedavi.....	4
BT'nin Önemi:	5
COVID-19 Pnömonisi ve Kanser Pnömonisi Arasındaki Benzerlikler:	5
COVID-19 Pnömonisi:	6
BT Pnömoni Bulguları:	7
GEREÇ VE YÖNTEM	10
Araştırma Tipi:	10
Araştırma Yeri/Zamanı:.....	10
Araştırmanın Evreni/Örnekleme:.....	10
Bağımlı/Bağımsız Değişkenler:	10
Veri Toplama Yöntemleri:	11
<i>Hasta Verileri:</i>	11
Etik Açıklamalar:	11
Kullanılan Gereçler:	11

<i>BT 3-Boyutlu Görüntü oluşumu:</i>	11
Verilerin Analizi ve Değerlendirme Teknikleri:	11
<i>Segmentasyon:</i>	12
<i>Yazılım Geliştirme:</i>	12
<i>İstatistiksel Analizler:</i>	20
Süre ve Olanaklar:	21
BULGULAR	22
TARTIŞMA	30
SONUÇ VE ÖNERİLER	33
KAYNAKLAR	34
EKLER	38
TEŞEKKÜR	40
ÖZGEÇMİŞ	41

TABLO LİSTESİ

<i>Tablo 1: Kohort Karakteristiği Tablosu</i>	<i>22</i>
---	-----------



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Pnömonide meydana gelen yapısal değişikliklerin şematik gösterimi.....	9
Şekil 2: Çalışma tasarımının akış şeması.	12
Şekil 3: İskelet algoritması.....	13
Şekil 4: Elde edilen iskelet parçalarının jenerasyon seviyelerine uygun şekilde sıralanması.....	14
Şekil 5: İskelet parçalarının hacim olarak elde edilmesi.....	15
Şekil 6: BT görüntülerini anatomik analizinin sağlıklı ve hasta için yapılmış şematik görüntüsü	17
Şekil 7: İskelet algoritması üzerinde analizi yapılacak noktanın oblique slice ile seçilmesi.....	18
Şekil 8: Havayolunda yarıçap, çevre, alan hesaplamaları.....	19
Şekil 9: Kıvrımlılık analizi için elde edilen heatmap	20
Şekil 10: Algoritma ile çıkarılan havayolları.....	23
Şekil 11: Algoritma ile çıkartılan pulmoner damaryolu ağı	24
Şekil 12: Kod üzerinden çıkan yarıçapların karşılaştırılması	24
Şekil 13: Sağ üst lobdaki havayollarının dansitometre analizi.....	25
Şekil 14: COVID-19 hasta gruplarından BT atenüasyon değerlerinin dağılımı, minimum ve maksimum eşik değerlerinin bulunması grafiği.....	26
Şekil 15: COVID-19 hastanın toraks BT görüntüsü	26
Şekil 16: $n = 50$ Sağlıklı ve $n = 50$ COVID-19 hastalarının tüm akciğerdeki Akciğer İçeriği (LC) ve pnömoni, sırasıyla	27
Şekil 17: Sağlıklı kohort için lobar pnömoni ve lobar pnömoni ölçümleri arasında karşılaştırma için ANOVA p değerleri gösterilmektedir.....	28
Şekil 18: COVID-19 kohortu için lobar pnömoni ve lobar pnömoni ölçümleri arasında karşılaştırma için ANOVA p değerleri gösterilmektedir	28

KISALTMALAR

BT:	Bilgisayarlı Tomografi
COVID-19:	Koronavirüs Hastalığı 2019
DICOM:	Digital Imaging and Communications in Medicine
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
GGO:	Ground Glass Opacities (Buzlu Cam Görüntüsü)
HU:	Hounsfield Unit
NSCLC:	Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri
SCLC:	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
RT-PCR:	Real-time-transcription-polymerase-chain-reaction
RT:	Radyoterapi
RILI:	Radyasyona Bağlı Akciğer Hasarı
RUL:	Right Upper Lobe (Sağ Üst Lob)
RML:	Right Middle Lobe (Sağ Orta Lob)
RLL:	Right Lower Lobe (Sağ Alt Lob)
LUL:	Left Upper Lobe (Sol Üst Lob)
LLL:	Left Lower Lobe (Sol Alt Lob)
SPECT:	Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
SFT:	Solunum Fonksiyon Testleri
%LC:	Lung Content Yüzdesi (Akciğer İçeriği Yüzdesi)
%pnömoni:	Pnömoni Yüzdesi

GİRİŞ

Akciğer kanseri, kanser ölümlerinin önde gelen nedenlerindendir (Lopez, Sayles, Bares, & Fadul, 2022). Akciğer dokusunda, genellikle havayollarını kaplayan hücrelerde meydana gelen bir kanserdir. Hayat kalitesini düşüren, pnömoni akciğer kanseri gibi çeşitli etmenlere bağlı inflamatuvar bir durumdur. Pnömoni enfeksiyon veya aspirasyondan kaynaklanan direkt akciğer hasarlanmasına veya ekstra pulmoner bir etmeden kaynaklanan indirekt hasarlanmaya da bağlı olabilir (Kaya Ugur B. , 2014) .

İnsanlarda solunum sistemini etkileyen, enfekte kişilerde pnömoninin ciddiyetini değerlendirmek için fonksiyonel akciğer görüntüleme anahtar tanı araçlarıdır. Fonksiyonel akciğer görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artmasının bir sonucu olarak, radyolojik bulguların değerlendirilmesi ihtiyacı, pnömoninin anlaşılmasını önemli ölçüde artırması beklenir: Akciğerlerdeki pnömoniye bağlı radyolojik paternlerin erken tespiti ve anlaşılmasının sağlanması, akciğer fizyolojisinde meydana getirdiği değişimlerin ölçümlerinin sağlanmasıdır.

Hastalığa bağlı oluşan akciğer inflamasyonu, dünya çapında çok fazla araştırma yapılan bir alan olmasına rağmen havayolları ve pulmoner damarlar üzerinde bıraktığı etkiyi kantitatif inceleyen çok az araştırma mevcuttur. Bu sebepten dolayı bu çalışmada akciğerleri kantitatif olarak inceleyip, havayolları ve pulmoner damarlar üzerinde çalışılmıştır.

Virüs ve/veya bakteriyel kaynaklı pnömoni, fonksiyonel akciğer görüntüleme bulguları gözlemsel radyolojik değerlendirmeyi desteklemek amacı ile kantitatif modelleme yöntemleri ile analiz edilebilir. Bu amaçla akciğer görüntülerinin amfizem skoru (O. Doganay, Matin, et al., 2019), havayollarının açıklıkları, akciğer solunum fonksiyon testleri ile birleştirilerek sayısal olarak modellenabilir ((O. Doganay, Matin, et al., 2019) (O. Doganay et al., 2018) (O. Doganay, Stirrat, McKenzie, Schulte, & Santyr, 2016)). Daha önceki çalışmalarda bu tür yazılımların kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi heterojen akciğer hastalıklarında ve akciğer kanserinde kullanılabilirliğini göstermiştir ((O. Doganay et al., 2016) (Chen et al., 2020)).

Bu tezin konusu, akciğer görüntülerinde solunum yolları ile ilişkili hastalığın tespitini kolaylaştıracak, radyolojik bulguları otomatik olarak saptayan ve sayısal olarak raporlayan görüntü işleme teknikleri yazılarak, analiz edilmesini sağlayan yeni bir yazılım geliştirmektir. Buna ek olarak sadece radyolojik bulguların değil aynı zamanda sayısal modelleme tekniklerinin kullanılması ile fonksiyonel ölçümlerin yapılabileceği görüntü analiz yazılımları geliştirmektir.

Bu bağlamda bu çalışmamızda, Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntülerinde koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19)'a bağlı pnömoniye tespit edip, radyolojik bulguları otomatik olarak saptayan ve sayısal olarak raporlayan görüntü işlemleri yazılarak, yaklaşık 600 kesitten ve ~39 milyon pikselden oluşan, ve bir hastaya ait olan datanın birkaç saniye içinde analiz edilmesini sağlayan bir yazılım projesini sunduk. Buna ek olarak sadece radyolojik bulguların değil aynı zamanda sayısal modelleme tekniklerinin kullanılması ile fonksiyonel ölçümlerin yapılabileceği görüntü analiz yazılımları geliştirerek, solunum yolu sıkıntısı çeken hastaların akciğer görüntülerinin zamana göre değişimlerini inceledik.

Daha spesifik olarak bu çalışmamızın amacı;

1. Mevcut toraks BT segmentasyon veri tabanlarını kullanarak ve geliştirerek, akciğerler, loblar, havayolları, damar ağları, buzlu cam görüntüsü (GGO) ve/veya konsolidasyon dahil olmak üzere anatomik bilgilerin çıkarılmasını sağlayan bir yazılım geliştirmek,
2. Matematiksel algoritmaları kullanarak, pulmoner doku ve damar ağlarındaki değişiklikleri ölçmek için bir dizi morfolojik parametre geliştirmek,
3. BT görüntülerinden ölçülen fizyolojik değişiklikleri alveolar gaz difüzyon diferansiyel modelleri aracılığıyla akciğer fonksiyonuna bağlayan bir simülasyon modeli geliştirmektir.

Bu amaçlar doğrultusunda, tezin giriş bölümünde akciğer kanseri, radyasyon tedavisi, BT'nin önemi, COVID-19 pnömonisi ve kanser pnömonisi arasındaki benzerlikler ve COVID-19 pnömonisi ile ilgili bilgiler anlatılmıştır. Gereç ve yöntemler bölümünde araştırmanın tipi, yeri, zamanı, araştırmanın evreni ve örnekleme, bağımlı, bağımsız değişkenleri, veri toplama yöntemleri, kullanılan gereçler, verilerin analizi ve değerlendirme teknikleri, süre ve olanaklar ile etik açıklamalar yer almaktadır. Bulgular kısmında yapılan analiz sonuçları gösterilmiştir. Aynı zamanda çalışmanın

bazı çıktıları “Journal of Thoracic Imaging” dergisinde yayınlanmış ve “European Respiratory Society (ERS)” konferansında sözlü sunum olarak sunulmuştur. Aynı zamanda bu konu üzerinde yapılan son çalışmalar “Radiological Society of North America (RSNA)” ve “Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE)” dergisine sözlü sunum olarak kabul edilmiştir. Tartışma kısmında yapılan analizler yorumlanmış ve gelecekte yapılması planlanan çalışmalar anlatılmıştır. Sonuç ve öneri bölümünde analizlerden çıkarılan sonuçlar paylaşılmış ve bu doğrultuda öneriler sunulmuştur.



GENEL BİLGİLER

Akciğer Kanseri: Kanser, insan vücudunun herhangi bir yerindeki hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünmesiyle ortaya çıkan bir hastalıktır (Muthazhagan, Ravi, & Rajiniginath, 2020). Akciğer kanseri, akciğer dokularında, genellikle havayollarını döşeyen hücrelerde oluşan kanser türüdür. Erkeklerde prostat kanseri ve kadınlarda meme kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser türüdür (Chan, Pierce, Pierce, & Xie, 2022). Mortalite verileri (2019'a kadar) Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi tarafından toplanmıştır. 2022'de, Amerika Birleşik Devletleri'nde 1.918.030 yeni kanser vakası ve 609.360 kanser ölümünün meydana geleceği tahmin edilmektedir, buna kanser ölümlerinin önde gelen nedeni olan akciğer kanserinden günde yaklaşık 350 ölüm dahildir (Siegel, Miller, Fuchs, & Jemal, 2022). Akciğer kanserinin yüksek mortalitesi, erken evrelerde asemptomatik olma eğilimiyle kısmen açıklanabilir; bu da, tedavi seçeneklerinin çok daha az etkili olduğu daha ileri evrelerde ilk teşhisin konulmasını olası hale getirir. Bu hücreler, metastaz adı verilen bir süreçte akciğerin dışına nüfuz ederek vücudun doku ve organlarına yayılarak bu hastalığın ölüm riskini artırabilir (Ma & Jimenez, 2022). Bu nedenle teşhis konulduktan sonra, hasta ve doktorun en iyi tedavi yöntemine hızlı bir şekilde karar vermesi önemlidir (Chan et al., 2022). Pulmoner nodüllerin BT taraması, akciğer kanserinin erken teşhis yöntemlerinden biridir. Pulmoner nodüllerin teşhisindeki ana zorluklardan biri, pulmoner nodülleri akciğer bileşenlerinden tanımlama ve ayırt etme zorluğudur (Ma & Jimenez, 2022).

Radyasyon Tedavi: Akciğer kanseri iki ana gruba ayrılır: küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC). NSCLC, akciğer kanserinin en yaygın alt tipidir ve toplam akciğer kanseri oluşumunun %80'inden fazlasını oluşturur (Bircan et al., 2018). Devam eden tüm tıbbi tedavi denemelerinin yarısından fazlası kanser tedavilerine odaklanmaktadır (Knight et al., 2021; Stec, Bodnar, Smoter, Maczewski, & Szczylik, 2011). Kanserin türü, yeri ve yayılma hızı gibi değişkenler, tedavi seçeneklerinin seçilmesine ve ilerlemesine rehberlik eder. En yaygın olarak kullanılan geleneksel tedavi yöntemleri cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi iken, modern yöntemler hormon tedavisi, anti-anjiyojenik, kök hücre tedavileri, immünoterapi ve dendritik hücre bazlı immünoterapiyi içerir (Charmsaz, Collins, Perry, & Prencipe, 2019; Debela et al., 2021). Küçük hücreli olmayan kanser hücrelerinde radyoterapi (RT) en belirgin tedavi yöntemidir (Thind

et al., 2014). RT kanseri tedavi etmede başarılı olmasına rağmen, Radyasyona Bağlı Akciğer Hasarı (RILI) olarak bilinen normal akciğer dokusunun yanlılıkla yaralanması nedeniyle hastanın yaşam kalitesi üzerinde istenmeyen sonuçları vardır. RILI'nin şiddetini değerlendirmek için mevcut yöntemler arasında solunum fonksiyon testleri (SFT'ler), bilgisayarlı tomografi (BT), tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) bulunmaktadır (Ozkan Doganay).

BT'nin Önemi: BT taramaları, akciğer dokusu olan akciğer parankimindeki hem akut hem de kronik değişiklikleri saptamak için kullanılabilir. Normal iki boyutlu X-ışınları tümör yapılarını göstermediği için özellikle önemlidir. Ayrıca, pnömoni ve yapısal değişikliklerin ölçülmesi için kullanılır. Tümör boyutu analizlerinde, yakındaki lenf düğümlerinin büyümüş olup olmadığını veya kanserin adrenal bezler, karaciğer veya beyin gibi diğer organlara yayılıp yayılmadığını da gösterebilir. Fakat, BT taraması sırasında oluşan radyasyondan kaynaklanan toksisiteden oluşan akciğer hasarları nedeniyle tarama sonucunda bir kitle görünse bile, bulgular hakkında net bir sonuç çıkarılamaz. Şu ana kadar kullanılan yazılımlar, bu radyasyon yayılımını göz ardı edecek ve net bir sonuç çıkaracak kadar yeterli değildir.

COVID-19 Pnömonisi ve Kanser Pnömonisi Arasındaki Benzerlikler: Akciğer kanseri genellikle bir nodül veya kitle olarak ortaya çıkar, ancak bazen pulmoner tutulum paternleri gösterebilir. COVID-19'da ise hiler adenopati, kavitasyon, plevral efüzyon, pnömotoraks ve perikardiyal efüzyon nadirdir, ancak pulmoner tutulum periferik ve posterior bilateral buzlu cam görüntüleri sıklıkla görülür (Guarnera, Santini, & Podda, 2022).

Bu nedenle akciğer kanserinde oluşan pnömoni ve COVID-19 pnömonisinin BT görüntüleri birbiri ile karıştırılabilir. Örnek olarak akciğer kanserinin invaziv müsinöz adenokarsinom türünde, pnömoniye benzeyen buzlu cam opasiteleri olan veya olmayan konsolidasyon ile ortaya çıkabilir. Lepidik, asiner ve papiller ağırlıklı alt tipler dahil olmak üzere belirli alt tiplere sahip adenokarsinom, BT'de buzlu cam opasitesi alanları olarak görülebilir (Austin et al., 2013). Bu lezyonlar akciğerde birden fazla bölgede mevcut olduğunda, göğüs BT görüntüleri COVID-19 ile benzer radyolojik bulguları paylaşabilir (Yoon & Goo, 2020). Klinisyenler teşhis aşamasında yaygın olmayan klinik ve radyolojik bulguların farkında olmalıdırlar.

Pnömoninin klinik teşhisi ARDS olarak gözükebilir. ARDS enfeksiyon veya aspirasyondan kaynaklanan direkt akciğer hasarlanmasına veya ekstra pulmoner bir prostesten kaynaklanan indirekt bir hasarlanmaya da bağlı olabilir (Kaya Ugur B. , 2014) .Sonuç olarak ayırıcı tanıda eski görüntüleme tetkiklerinin değerlendirilmesi gerektiği önceki makalelerde belirtilmiştir (Gonlugur, Resorlu, Sener, & Gonlugur, 2022).

2020 yılında kanser tanı ve tedavisi, COVID-19 pandemisinden olumsuz etkilenmiştir. COVID-19'a maruz kalma korkusu ve sağlık birimlerindeki kapanmalardan dolayı bakıma olan ulaşımın azalması, tanı ve tedavilerdeki gecikmeyle kısa dönem kanser insidansında düşüşün ardından ileri-aşama hastalıklarda yükselmeye ve nihayetinde artan mortaliteyle sonuçlanır (Siegel et al., 2022). Aynı zamanda, COVID-19 pnömonisinin giderek yaygınlaşması ile birlikte, radyologların iş yükü artmış ve doğru teşhislerin konulması geçikmiş olabilir (Cavallo & Forman, 2020). Bu noktada bilgisayar yazılımları tıp alanında daha önemli hale gelmiş ve BT'deki pnömoni ve diğer radyolojik bulguların analizleri daha da önem kazanmıştır. Bu nedenle bu çalışmada akciğerlerde oluşan pnömonin ve diğer yapısal değişikliklerin kantitatif belirlenmesine imkan sağlayacak yazılımlar geliştirilmiştir ve COVID-19 datalarının kolay ulaşılabilmesi nedeniyle yazılan yazılımlar COVID-19 hasta dataları üzerinde denenmiştir.

COVID-19 Pnömonisi: COVID-19, solunum sistemi, havayolları ve alveoller, pulmoner vasküler endotelyum ve pulmoner kan akışı dahil olmak üzere solunum sisteminin tüm bileşenlerini etkileyen bir hastalıktır ((Pan et al., 2020); (Xie et al., 2020)). SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu, akut solunum sendromuna yol açan bir hastalıktır (Li et al., 2020). 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) COVID-19 virüsü pandemi ilan etmiştir (Organization, 2020). COVID-19 çoğu insanda hafif düzeyde seyretmekte iken, bazı insanlarda (özellikle yaşlı ve kronik hastalığı bulunanlarda) pnömoni, akut solunum yetmezliği sendromu ve doku organ yetmezliğine neden olabilmektedir (Singhal, 2020). COVID-19 kesin teşhisi, hastadan alınan sürüntüler ile gerçek zamanlı reverse-transcription-polymerase-chain-reaction (RT-PCR) testi sayesinde yapılmaktadır.

Salgının başlangıcından günümüze kadar olan süreçte RT-PCR tanı koymada referans kabul edilmiştir. Ancak ilk incelemede RT-PCR'ın pozitifliği saptama oranı

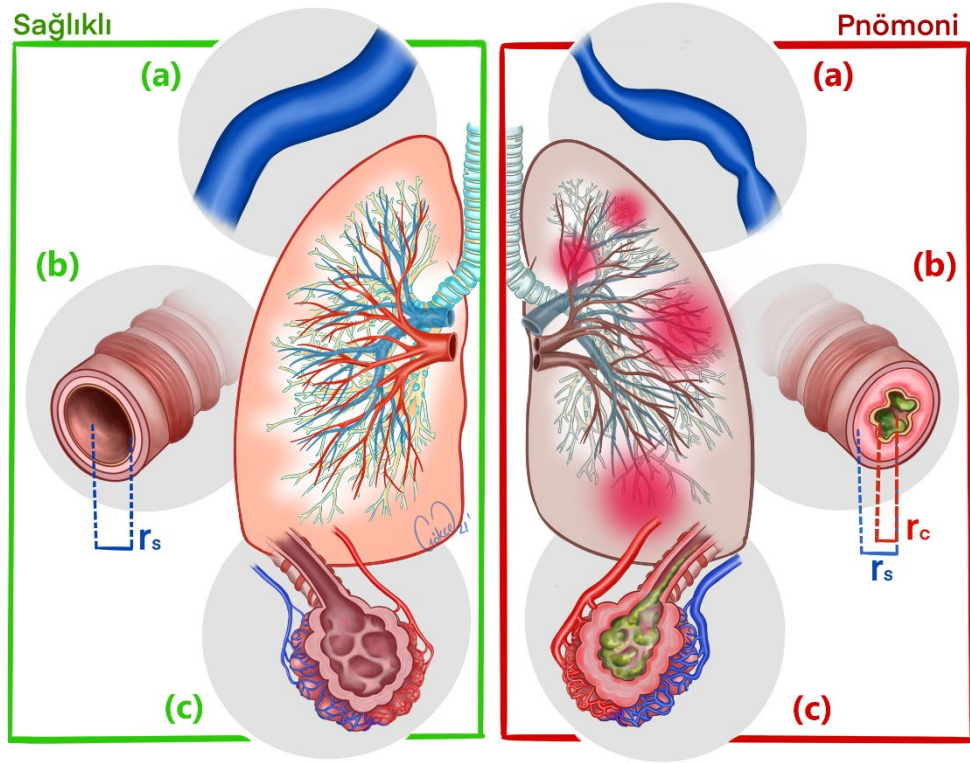
%30 - 60'tır (Yanlış-Negatif sonuç verme oranı yüksektir.). BT, yanlış-negatif sonuç veren RT-PCR'a tamamlayıcı bir rolü vardır. RT-PCR ile göğüs BT'nin hassaslığı karşılaştırıldığında göğüs BT (%98), RT-PCR (%71) bulunur. COVID-19 şüphesiyle hastaneye başvuran hastaların toraks BT görüntüleri ile RT-PCR karşılaştırıldığında BT'nin daha duyarlı olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. COVID-19 hastalarının BT görüntülerinde en yaygın radyolojik bulgular, buzlu cam görüntüsü (GGO), fokal konsolidasyonlar ve pulmoner vasküler perfüzyon anormallikleri olarak raporlanmıştır. GGO ve konsolidasyonlar ortak atenüasyon değerleri ile ilişkili akciğerin beş lobunun tamamında 5-10 cm arasında değişen lezyonlardan oluşabilmektedir (Bernheim et al., 2020; Kanne, 2020). BT'de buzlu cam görünümünün bu hastalığın (i) erken eksüdatif fazı temsil ettiği, sonrasında (ii) intra-alveolar organizasyon, (iii) fibroblastik proliferasyon (iv) alveolar çöküş ile konsolidasyona doğru ilerlediği düşünülmektedir (Tian et al., 2020). Buna göre, semptom başlangıcından sonraki ilk 5 gün içindeki göğüs BT tipik olarak buzlu cam baskın bir dağılım gösterir ve bunu 14 güne kadar artan konsolidatif değişiklikler izler (Bernheim et al., 2020), (Pan et al., 2020), (Shim et al., 2020), (Wang et al., 2020). Bulgular genellikle bilateral, periferik ve dorsal olup alt loblarda izlenmektedirler (Zhao, Zhong, Xie, Yu, & Liu, 2020) (Song et al., 2020) (Brosnahan, Jonkman, Kugler, Munger, & Kaufman, 2020) Konsolidasyon, COVID-19 pnömonisinin zirve aşamasını temsil etmektedir ve hastalığın kritik seviyede olduğunu göstermektedir (Zhou et al., 2020) Ayrıca BT görüntülerinde fibrozis ve amfizem bulgusu hastalığın ciddiyetini anlamada önemli belirteçlerdir (Cinkooglu, Bayraktaroglu, & Savas, 2020).

BT Pnömoni Bulguları: Her ne kadar buzlu-cam, konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü, COVID-19 hastalarda ortak BT bulgusu olarak değerlendirilse de bunlar var olan diğer virüs ve/veya bakteriyel kaynaklı pnömoni ile kolaylıkla karıştırılabilir. Bu gibi BT bulguları gözlemsel radyolojik değerlendirmeyi desteklemek amacı ile kantitatif modelleme yöntemleri ile analiz edilebilir. Bu amaçla BT görüntülerinin amfizem skoru (O. Doganay, Matin, et al., 2019), havayollarının açıklıkları, akciğer solunum fonksiyon testleri ile birleştirilerek sayısal olarak modellenilebilir (O. Doganay, Matin, et al., 2019; O. Doganay et al., 2018). Daha önceki çalışmalar bu tür yazılımların kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi heterojen akciğer hastalıklarında ve akciğer kanserinde

kullanılabilirliğini göstermiştir (O. Doganay, Chen, et al., 2019; O. Doganay, Matin, et al., 2019; Kim, Doganay, Matin, Povey, & Gleeson, 2019).

Toraks BT radyolojik bulgularını ve bilateral yaygın alveolar hasarla ilişkisini anlamak, modelleme yoluyla açıklanabilecek daha fazla çalışma gerektirir. Özellikle, toraks BT bulgularının modellenmesinin, alveolar seviyelerde pnömoniye sebep olan hastalıklar ile ilişkili radyolojik bulguların anlaşılmasını büyük ölçüde iyileştirmesi beklenmektedir. Akciğer pnömonisine sebep olan hastalıkların göğüs BT'deki karakteristik değişiklikler ile alveolar düzeydeki morfolojik değişiklikler arasındaki ilişkinin hastalık bazında spesifikleştirilmesi, yeni bir simülasyon platformunun kapısını açabilir ve pnömoniye sebep olan hastalıklara ilişkin temel bilgiler kantitatif olarak elde edilerek hastalıkların ayırıcı tanısının konulmasını sağlanabilir.

Radyolojik bulgular halihazırda atenüasyon değerlerine dayalı lezyon hacmi ve yoğunluğu dahil olmak üzere bazı kantitatif ölçütleri tanımlamak için yoğun bir şekilde kullanılırken, aslında akciğer havayolları, damar ağı ve alveolar seviyedeki fonksiyonel değişimler hakkında çok az bilgi sunmaktadır. Dahası, GGO ve konsolidasyon hacimsel analizleri kendi başına, (i) hastalığa bağlı pnömoninin akciğerlerde oluşturduğu tahribatın ölçümü hakkında ve (ii) pnömoninin etkilerini önlemek veya hafifletmek için potansiyel ilaçlara verdiği yanıtlarla ilişkili bilgi sağlayamaz. Pnömoninin akciğerlerde neden olduğu yapısal (yani damar ve hava yollarındaki komplikasyonlara) ve fonksiyonel değişikliklere (yani alveoler çöküşlerden kaynaklı gaz ventilasyon ve gaz alışverişi bozukluklarına) duyarlı yeni göğüs BT görüntü işleme algoritmalarına ihtiyaç vardır.



Şekil 1: Pnömonide meydana gelen yapısal değişikliklerin şematik gösterimi; (a) Pulmoner vasküler düzensizliği, (b) hava yolları daralması, (c) alveollerde meydana gelen yapısal değişiklikler.

Şekil 1’de pnömonide meydana gelen pulmoner yapısal değişiklikler şematik olarak gösterilmiştir. (a) Pulmoner vasküler sistemde meydana gelen yapısal bozukluklar, (b) Hava yollarında duvar kalınlaşmaları nedeniyle oluşan daralmalar ($r_s > r_c$), (c) Alveollerde meydana gelen alveolar kalınlaşmalar ve alveol içlerini dolduran enfektif sıvı ile kılcal damarlardaki genişlemeler gösterilmiştir.

Bu çalışmada havayolları, pulmoner damarlar ve akciğer parankim hakkında daha detaylı bilgiye sahip olabilmek için yazılımlar geliştirilmiş ve bu yazılımlar COVID-19 hastalığı üzerinde denenip sayısal veriler sunulmuştur.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Tipi: Bu çalışma retrospektif bir yaklaşım ile yapılmış analitik bir araştırmadır. Bu çalışma kapsamında geliştirilen algoritma olarak BT'den elde edilen anatomik bilgiler önceki yazılımlardan farklı olarak pulmoner havayollarını 15. jenerasyona kadar görüntüleyebiliyor ve sayısal analiz gerçekleştirebiliyor. Bunun avantajı, akciğer hastalığında görülen havayolu değişikliklerini otomatik olarak hesaplanabilmesidir. Aynı zamanda bu süreçte, hazır yazılım paketleri kullanılarak oluşturulan teknikler, karşılaştırmalı analiz için geliştirilen algoritmalar ile karşılaştırılmıştır.

BT görüntülerinin nümerik modellerle analiz edilmesi sonucunda buzlu cam, konsolidasyon, kaldırım taşı ve pnömoni yüzdelerin ölçülmesi gibi bulguların yanı sıra olan dokulardaki ve akciğerlerin sağlıklı kısımlarındaki fonksiyonel ve işlevsel bozukluklar kantitatif olarak belirlenmiştir.

Araştırma Yeri/Zamanı: Yüksek lisans öğrencisi olarak çalıştığım, Fonksiyonel Akciğer Görüntüleme (FAG) laboratuvarları, Dr. Öğr. Üyesi Özkan Doğanay liderliğinde TÜBİTAK 118C189 projesi tarafından desteklenen ve akciğer görüntüleme teknikleri geliştiren bir laboratuvarıdır. FAG laboratuvarı Ege Üniversitesi Hastanesinde yeni kurulmakta olan Akciğer Hastalıkları Araştırma Merkezinde (EGE-SAM) faaliyete başlamıştır. FAG laboratuvarlarında şu anda kayıtlı 5 burslu doktora öğrencisi Türkiye'de ve dünyada akciğer görüntüleme alanında ilkleri geliştirmek için çalışmaktadır. EGE-SAM bünyesinde Kalkınma Bakanlığı bütçesi ile görev yapmakta olan diğer 5 laboratuvar ve 20'ye yakın akademisyen yine akciğer hastalıklarının tedavisi ve erken tanı ve teşhisi ile ilgili araştırmalar yapmaktadır.

Araştırmanın Evreni/Örnekleme: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde, Mart 2020 ile Temmuz 2020 tarihleri arasında RT-PCR sonucu pozitif olan 323 COVID-19 hasta datalarının içinden seçilen 50 hasta verisi kullanılmış olup yazılacak algoritmanın doğruluğunun ispatı için 11 Mart 2020 öncesinde hastaneye başvurup BT çekilen 200 sağlıklı bireyin içinden seçilen 50 sağlıklı olgu kullanılmıştır.

Bağımlı/Bağımsız Değişkenler: Çalışmayı gerçekleştirebilmek için analizlerini gerçekleştirdiğimiz olguların yaşları, araştırma için kullanılan COVID-19 pozitif BT görüntüleri, algoritmanın doğruluğunu ıspatlamak için kullanılan sağlıklı olguların

BT görüntüleri bu çalışmanın bağımsız değişkenlerindendir. Hastaların BT datalarına bağlı olarak çıkartılan; çap, çevre, alan, kıvrımlılık, dansitometri değişkenleri bu çalışmanın bağımlı değişkenleri arasındadır.

Veri Toplama Yöntemleri:

Hasta Verileri:

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde, Mart 2020 ile Temmuz 2020 tarihleri arasında RT-PCR sonucu pozitif olan 323 COVID-19 hasta dataları kullanılmıştır. Yazılacak algoritmanın doğruluğunun ispatı için 11 Mart 2020 öncesinde hastaneye başvurup BT çekilen 200 sağlıklı bireyin verisi kullanıldı. BT görüntüleri RT-PCR testin pozitif çıktığı gün çekilmiştir. Akciğer BT görüntülerinde hastanın hareket etmesinden kaynaklanan görüntü bozuklukları olan veya akciğer kanseri veya amfizem gibi COVID-19 hastalığı dışındaki akciğer hastalıklarından kaynaklanan görüntüler görünmesi durumunda COVID-19 hastaları çalışmamıza dahil edilmemiştir. Sağlıklı verilerin dahil edilme kriteri RT-PCR testinin negatif olmasıdır. Hastanın hareket etmesinden kaynaklanan görüntü bozuklukları olan, 18 yaşından küçük olan, daha önceki tıbbi kayıtlarında akciğer hastalığı geçirdiği bilinen veya BT görüntülerinde lezyon veya nodül gibi bozuklukları olan sağlıklı datalar çalışmamıza eklenmemiştir.

Etik Açıklamalar: Çalışmamız medikal etik komitesi tarafından kabul edilmiştir. (Kabul numarası: 20–6T/36). Bütün hastalar bilgilendirilmiş ve onayları alınmıştır.

Kullanılan Gereçler:

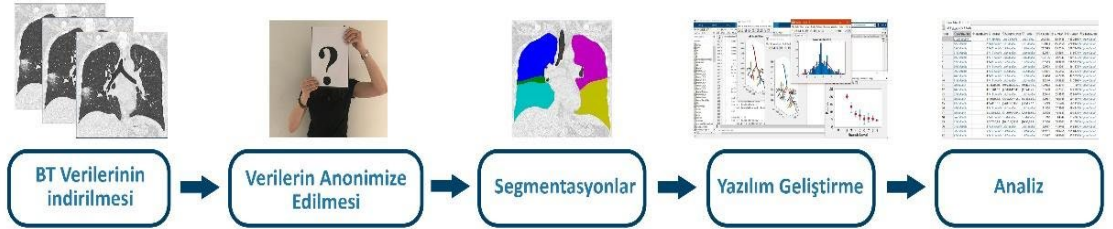
BT 3-Boyutlu Görüntü oluşumu:

Tüm BT taramaları, 160 dilimli bir BT tarayıcı (Aquilion Prime, Canon Medical Systems, Japan) aracılığıyla alındı. Eksenel görüntüler, sığ inspirasyonda kranyokaudal olarak alındı ve göğüs girişinden diyaframa kadar vücut kısmını içermektedir. Görüntüler 120 kVp, 100–200 mA, $80 \times 0,5$ mm kolimasyon ile yüksek çözünürlüklü BT protokolünde alındı ve keskin bir rekonstrüksiyon çekirdeği ile 0,5 mm kesit kalınlığında yeniden oluşturuldu.

Verilerin Analizi ve Değerlendirme Teknikleri:

Segmentasyon:

Ege Üniversitesi Hastanesinden alınan bütün BT görüntüleri anonimize edildi. Anonimize işleminden sonra gruplar oluşturuldu. Elli sağlıklı birey, elli COVID-19 hastası üzerinde akciğer parankimasındaki pnömoni atenüasyon değerlerinin tespiti üzerinde çalışılırken, bu 100 kişinin içinden seçilen on-beş sağlıklı, 2 ay zarfında çekilmiş iki BT'si olan on tanesi post-akut sendromu olan on-beş COVID-19 hastası, üzerinde pulmoner havayollarının 15. jenerasyonuna kadar olan kısımlarında kıvrımlılık, daralma, genişleme analizlerine ek olarak damarlarda ve havayollarında dansitometri analizleri üzerinde çalışıldı. Analizler için kullanılan bütün BT görüntülerindeki havayollarının ve damarlarının segmentasyonu yapıldı. Havayolu ve damar segmentasyonu 3D-Slicer (Fedorov et al., 2012) yardımı ile yarı otomatik olarak yapılmaktadır. 3D-Slicer ile segmente edilen havayolları, uzman tarafından kontrol edilip iyileştirilmiş ve aynı zamanda 3D-Slicer ile etiketlenememiş daha ince havayollarının da segmentasyonu yapılmıştır. Çalışmanın tasarım akış şeması Şekil 2'de gösterilmiştir.

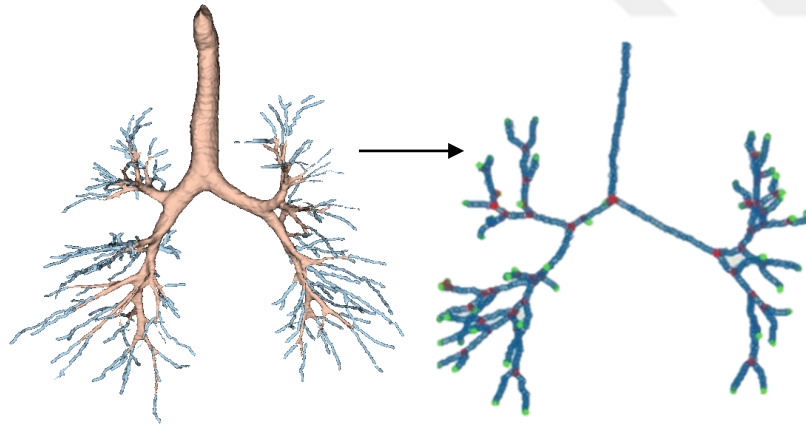


Şekil 2: Çalışma tasarımının akış şeması.

Yazılım Geliştirme:

Bu algoritma, daha önce yapılmış yazılımlardan farklı olarak, havayollarını 15. jenerasyona kadar gösterip, sayısal analizini yapabilmektedir. Bunun avantajı pulmoner akciğer hastalıklarında görülen havayollarındaki değişimleri otomatik olarak hesaplayabilmesidir. Aynı zamanda bu süreçte, hazır paket programları kullanarak, oluşturulan teknikler karşılaştırmalı analiz için geliştirilen algoritmalarla kıyaslandı.

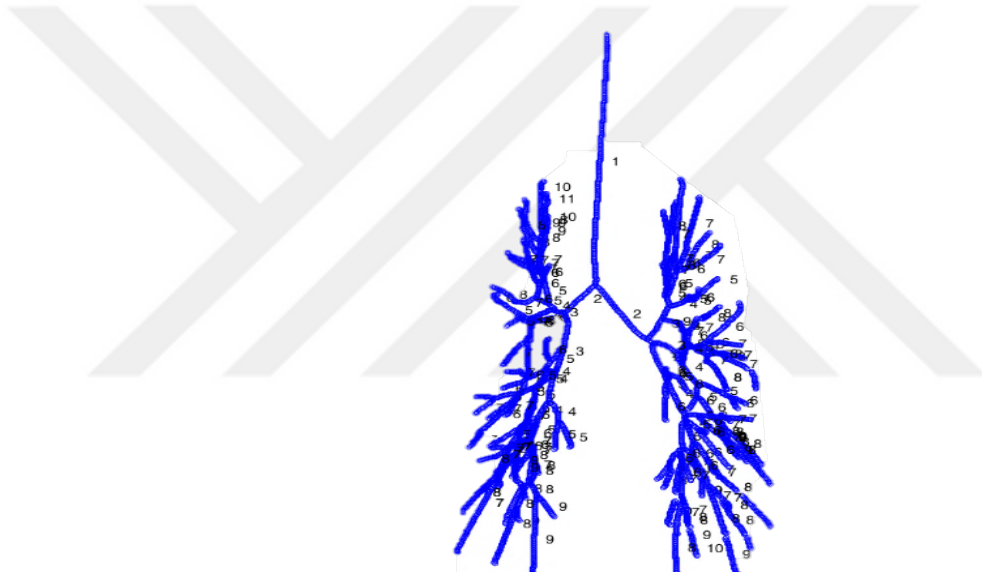
Segmente edilen havayolları ve pulmoner damarlar, MATLAB (Gomez, 2021) programı ile Şekil 3'te gösterildiği gibi iskelet algoritmasına çevrildi. Wagner G. M. makalesinde (Wagner, 2020) önerdiği yöntem, iskelet algoritması olarak kullanılmıştır. Bu yöntem ile bitiş ve bağlantı noktalarından ayrılmış olarak etiketli havayolu hacminin iskeleti elde edilmiştir. Bu yöntemin tercih edilmesinin en önemli sebeplerinden biri bitiş ve bağlantı noktalarında iskeleti parçalamasıdır. Bu sayede diğer iskelet algoritmaları sonrasında hesaplanması gereken bağlantı noktaları için işlem yükünü ortadan kaldırmaktadır. Pnömoninin radyolojik belirtileri olan buzlu cam görüntüsü, konsolidasyon ve kaldırım taşı nedeniyle hasta datalarının havayolları segmente edilirken, özellikle ileri jenerasyonlarda, tıkanmalarla karşılaşmıştır. Bu nedenle iskelet kısmında bulunacak noktaların sıklığı ve iskelete dahil edilecek minimum nokta sayısı değişken parametreler olarak belirlendi. Bu parametrelerin değiştirilebilmesi sayesinde havayolundaki kısa dallanmaların iskelet parçaları daha fazla nokta içerecek şekilde elde edilebilmektedir.



Şekil 3: İskelet algoritması (Kırmızı noktalar başlangıç, Yeşil noktalar bitiş noktaları)

İskelet algoritması, elde edilen iskelet parçalarını belirli bir sırayla çıktı olarak kaydeder. Bu parçalar, jenerasyon seviyelerine göre sıralanmış ve gelecekteki çalışmalar için jenerasyon seviyelerine göre tanımlamak amacı ile uygun şekilde kaydedilmiştir. Karışık sıradaki iskelet parçalarını uygun jenerasyon seviyelerinde

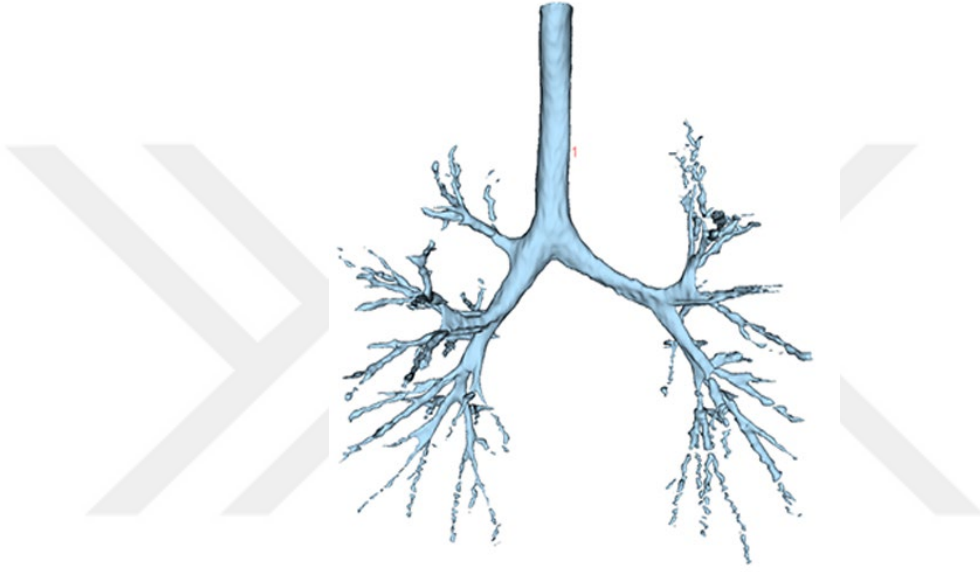
sıralayabilmek için öklit uzaklığı hesaplanmıştır. Ardışık iskelet algoritmasının parçalarının tüm noktaları arasındaki minimum mesafe 0'a yakın olmalıdır. Bu mantık ile öncelikle trakea (1. jenerasyon seviyesi, Şekil 4'te 1 numara ile gösterilen yer) z eksenindeki maksimum değere sahip olması gerektiği bilinerek bulunmuş ve ardından tüm iskelet parçaları taranarak 1. jenerasyon seviyesine en yakın (minimum Öklit uzaklığına sahip) iskelet parçaları 2. jenerasyon seviyesi (Şekil 4'te 2 numara ile gösterilen yerler) olarak belirlenmiştir. Algoritma, tüm iskelet parçaları işlenene kadar işlenmiş iskelet parçalarını listeden çıkararak devam eder.



Şekil 4: Elde edilen iskelet parçalarının jenerasyon seviyelerine uygun şekilde sıralanması

Elde edilen ve sıralanan iskelet parçalarından etiketli hacimde ilgili jenerasyonların elde edilmesi için MATLAB programında region growing algoritması kullanılmıştır. Region growing algoritması, kartezyen koordinat sisteminde öklit uzaklığına göre, verilen belirli bir noktadan belirtilen uzaklığa varana kadar büyümektedir. Büyüme algoritmasının başlangıç noktası, ilgili iskelet parçasının orta noktası olarak belirlenir. Ardından bu başlangıç noktasının etiketlenen bölgede olup olmadığı kontrol edilmiş, eğer değilse bu bölgedeki en yakın komşusu başlangıç noktası kabul edilmiştir. İskelet algoritmasında yer alan iskelet parçasının ne kadar sıklıkta nokta

içereceğini belirleyen parametre bu kontrolün yapılmasını gerektirmiştir. Başlangıç noktasının belirlenmesinin ardından iskelet parçasının ilk noktası ile bu orta nokta arasındaki öklit uzaklık hesaplanmış ve büyümenin sınırı olarak belirlenmiştir. Bu algoritma sonunda her bir jenerasyon yalnızca iskelet olarak değil, aynı zamanda hacim olarak da elde edilmiştir.



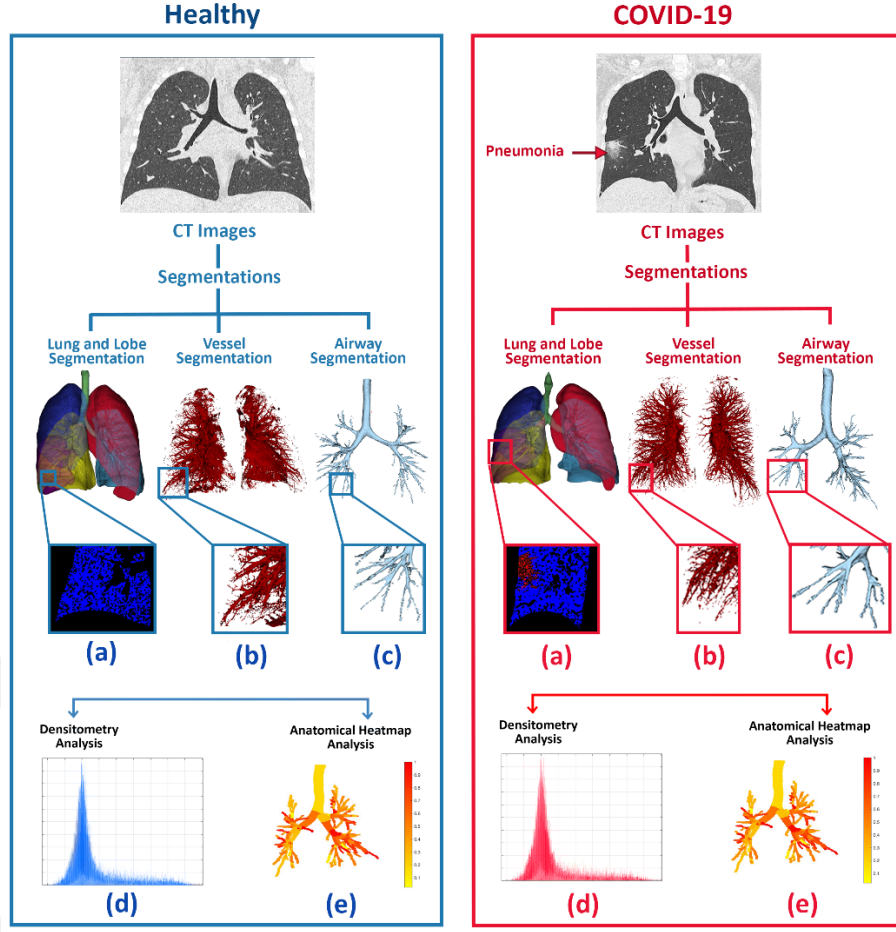
Şekil 5: İskelet parçalarının hacim olarak elde edilmesi

Anonimize edilmiş ve havayolu ve pulmoner damar ağları segmente edilmiş hasta verilerinin kantitatif analizi hazır programlarla yapıldı ve daha sonra yazılan algoritma ile kontrol edildi. Çalışma grubunun BT görüntüleri, akciğer fonksiyon testleri, difüzyon gaz diferansiyel denklemleri ve BT'den elde edilen anatomik bilgilerin ve amfizem skoru kombinasyonu olarak oluşturması planlanan bir modelle analiz edildi.

Kontrol amaçlı yapılan BT analizleri 20 yıl tecrübeye sahip radyolog tarafından yapılmıştır. BT görüntülerinin nümerik modellerle analiz edilmesi sonucunda pnömoni, için Pnömoni Yüzdesi (%pnömoni) skoru aşağıda gösterilen denklem ile hesaplanarak, BT HU eşik değerleri bulunmuştur.

$$\%pn\ddot{ö}moni = \left[\frac{n_{piksel}(pn\ddot{ö}moni)}{n_{piksel}(lob)} \right] \times 100$$

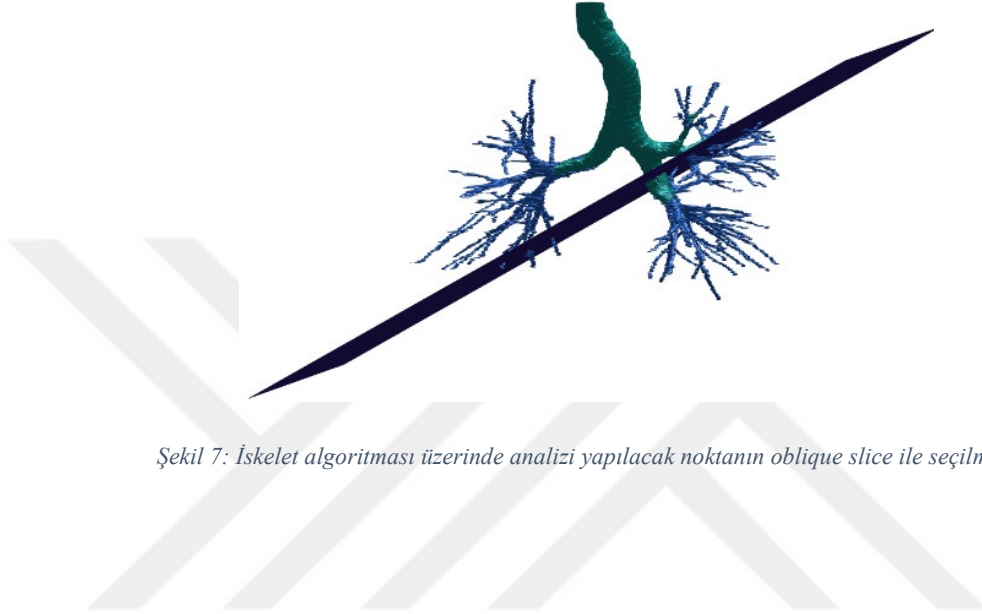
$n_{piksel}(pn\ddot{ö}moni)$ hastalığın yarattığı pnömoni piksel miktarını ifade eder, $n_{piksel}(lob)$ ilgili lobun total piksel miktarını ifade eder. Bu sayede görülen pnömoni alanlarının akciğerlerde yarattığı yük kantitatif olarak hesaplandı. Bir hastadan farklı zamanlarda alınan BT'ler ile hastanın akciğerlerindeki yük zamana bağlı olarak hesaplandı. Özet olarak bu adım, pnömoniye bağlı değişiklikleri araştırmak için Şekil 6'da gösterildiği gibi; (a) BT atenüasyon eşik değerleri için pnömoninin hesaplanması, (b) Segmente edilmiş pulmoner damar ağı (c) Segmente edilmiş pulmoner hava yolları ve (d) Havayolları, damarlar için yapılan dansitometri analizi (e) Havayolları için yapılan heatmap analizleri içermektedir. Bu amaçla yarı otomatik ve tam otomatik olmak üzere iki ayrı teknik kullanıldı.



Şekil 6: BT görüntülerini anatomik analizinin sağlıklı ve hasta için yapılmış şematik görüntüsü; (a) BT atenuasyon eşik değerleri için pnömoninin hesaplanması : sağlıklı bireyde sadece mavi renk görülmesi hiç pnömoni olmadığı ve COVID-19 bireyde kırmızı renkli bölgeler pnömoni miktarının göstergesidir, (b) Segmente edilmiş pulmoner damar ağı (c) Segmente edilmiş pulmoner hava yolları (d) Hava yolları, damarlar için yapılan densitometri analizi (e) Hava yolları için yapılan heatmap analizleri

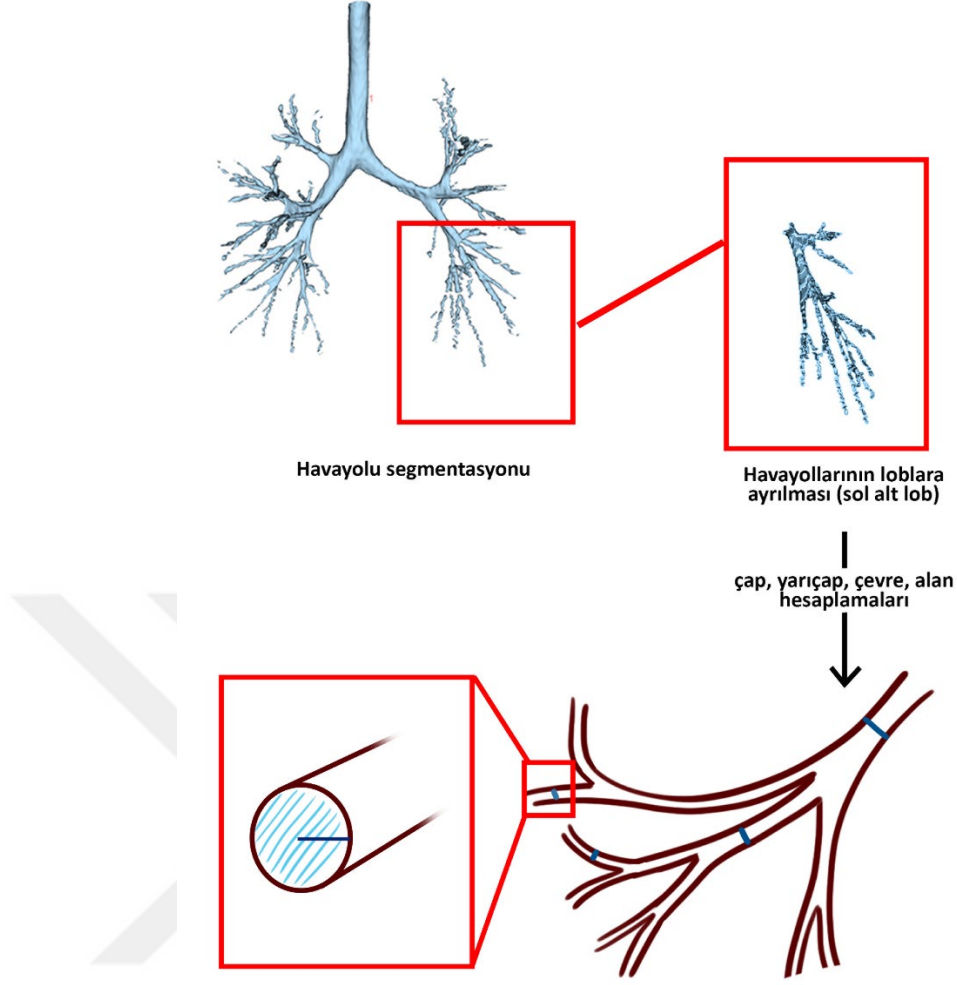
Bu çalışmada havayolları için yarıçap, çevre ve alan hesaplamaları yapılmaktadır. Bu sayede jenerasyon seviyelerine göre havayollarındaki daralma veya genişleme ölçülebilecek, hasta ve sağlıklı kişiler arasındaki farklılıklar hakkında yorum yapılabilecektir. Bu analizlerin yapılabilmesi için öncelikle ilgili jenerasyon hacmi için her kesitin, hacmin konumu ve/veya açısı en doğru biçimde elde edilmesidir. Oblique slice algoritması bu amaç için MATLAB’da bulunan bir hacimden slice çıkarım algoritmasıdır. Bu algoritmanın doğru çalışabilmesi için kesit içinde bulunacak bir nokta ve bu kesite dik olacak olan normal doğrusunun belirlenmiş olması gerekmektedir. Çalışmamızda, iskelet parçalarında yer alan noktalardan faydalanarak bu girdileri belirleyebilmekteyiz. İskelet parçasının hacim içinde yer alan her noktası için Şekil 7’de gösterildiği gibi bir kesit hesaplanmıştır. Bu

hesaplama yapılırken iskelet parçasının ilgili noktası kesitin içinde yer alacak nokta olarak seçilmiştir. Kesitin normali ise bir önceki nokta ile o anda kesiti hesaplanan noktanın farkı kullanılarak belirlenmiştir.



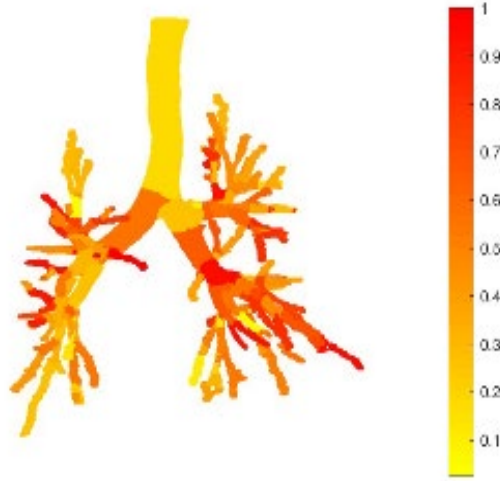
Şekil 7: İskelet algoritması üzerinde analizi yapılacak noktanın oblique slice ile seçilmesi

İlgili kesitin elde edilmesinin ardından MATLAB’da bulunan ve görüntüdeki alanın özellikleri hakkındaki bilgileri hesaplayan regionprops fonksiyonu kullanılarak Şekil 8’de gösterildiği gibi yarıçap hesaplanmıştır. Fakat bu yarıçap hesaplaması piksel cinsinden yapıldığından, DICOM verisinden elde edilen voxel boyutu ile çarpılarak metrik sisteme çevrilmiştir. Yarıçap hesaplanmasının ardından çevre ve alan da hesaplanarak kayıt edilmiştir.



Şekil 8: Havayolunda yarıçap, çevre, alan hesaplamaları

Jenerasyon seviyelerinin hacim olarak elde edilmesinin ardından, her hacmin BT görüntüsündeki karşılığı da maskeleme yöntemi ile elde edilmiştir. Elde edilen bu hacimlere orijinal hacim denmektedir. Jenerasyonların orijinal hacimlerine göre her bir jenerasyon için piksel değerlerinin dağılımı (histogram) ve piksel miktarı hesaplanmıştır. 1-10. jenerasyon seviyelerinden elde edilen her bir histogram için, skewness, kurtosis, mean, median ve standart deviation parametreleri hesaplanmıştır. Aynı zamanda havayollarında yapılan kıvrımlılık hesaplamaları Şekil 9’da gösterildiği gibi heatmap oluşturularak incelenmiştir.



Şekil 9: Kıvrımlılık analizi için elde edilen heatmap

İstatistiksel Analizler:

Sağlıklı ve COVID-19 grupları arasındaki yaş ve tüm akciğer hacimlerindeki farklılıklar, SPSS (sürüm 25.0, IBM SPSS İstatistikleri) (Arkkelin, 2014) ile bağımsız örneklem t-testi kullanılarak test edildi. Tüm veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak ifade edilir. Elli COVID-19 ve elli sağlıklı kohortundan oluşan ilk iki grubu karşılaştırmak için veri dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Sağlıklı ve COVID-19 hastaları için %pnömoni ve %LC'nin loblar arası karşılaştırması, Tukey ayarlamaları ile tek yönlü varyans analizi kullanılarak yapıldı. Tüm ölçümler için istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

On-beş sağlıklı, 2 ay zarfında çekilmiş iki BT'si olan on tanesi post-akut sendromu olan on-beş COVID-19 hastasının pulmoner havayollarının karşılaştırılması için, kıvrımlılık, daralma, 15. jenerasyona kadar genişleme ve damarların karşılaştırılması için dansitometri analizleri geliştirilen algoritma ile araştırıldı. COVID-19 BT görüntülerinin ilk ve ikinci taramaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında t testi ve yüzde varyasyonları karşılaştırıldı.

Süre ve Olanaklar:

Bu çalışma bir yıl sürmüştür. İlk 1 – 2 ay arası etik kurul başvurusu, projede kullanılacak yazılım ve ürünlerin satın alınması, 3 – 4 ay uygun hastaların klinik verilerinin ve akciğer görüntülerinin elde edilmesi, anonimleştirilmesi ve düzenlenmesi, 5 – 6 ay yazılım ve sayısal model geliştirme çalışmaları, 7 – 8 ay segmentasyon çalışmaları, 9 – 10 ay analiz sonuçlarının değerlendirilmesi ve istatistiksel analizlerin yapılması ve 11 – 12 ay sonuçların dergilerde yayınlanmak üzere derleme çalışması üzerinde çalışılarak geçirilmiştir. Veriler, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinden temin edilmiş olup etik izinleri alınmıştır. Aynı zamanda çalışma TÜBİTAK 118C189 projesi tarafından desteklenmiş olup çalışılan grafik kartı, bilgisayarlar bu bütçeden sağlanmıştır. Aynı zamanda bu süreç boyunca TÜBİTAK 2232, ve STAR 2247-C'den burs alınmıştır.

BULGULAR

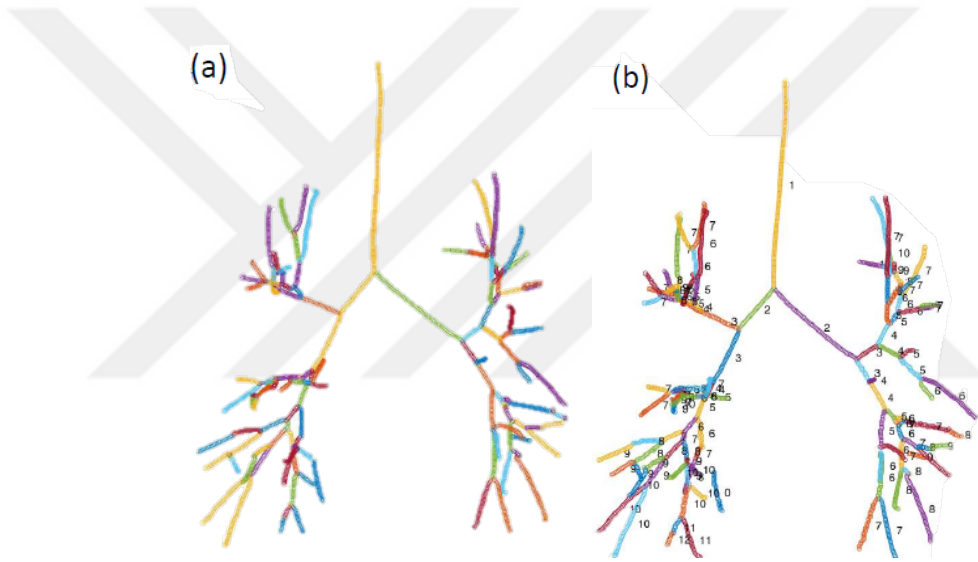
Tez süresince, sadece radyolojik bulguların değil aynı zamanda sayısal modelleme tekniklerinin kullanılması ile fonksiyonel ölçümlerin yapılabileceği görüntü analiz algoritması geliştirildi. Aynı zamanda hastalardan alınan BT görüntüleri ile, akciğerlerin sağlıklı kısımlarındaki fonksiyonel ve işlevsel bozukluklar kantitatif olarak belirlendi. Daha sonra yapılacak çalışmalarla bu algoritma kanser hastalarının BT görüntüleri üzerinde denenip kanserin havayollarında ve damarlarda oluşturduğu fizyolojik değişimler incelenecektir.

Bu çalışma için 100 birey kullanılmıştır. Çalışmamıza katılan 100 bireydeki 50 olgunun RT-PCR testi negatif, sağlıklı kohortunun 24'ü erkek (%48), 26'sı kadın (%52) idi. Diğer 50 olgunun ise RT-PCR testi pozitif, hasta kohortunun 34'ü erkek (%68), 16'sı kadın (%32) idi. Sağlıklı kohortun yaş ortalaması 46.40 ± 14.09 ve 18 – 72 yaş aralığındadır. COVID-19 hastalarının yaş ortalaması 52 ± 14 ve 20 – 79 yaş aralığındadır. Segmente edilen bütün hastalarda buzlu cam görüntüsüne rastlanmıştır. Dört hastada buzlu cam görüntüsüne ek olarak konsolidasyon görüntüsüyle de karşılaşmıştır. Altı hasta ateş, sekiz hasta öksürük belirtisi gösterirken, on hasta kırılganlık ve yorgunluk şikayetiyle, yedi boğaz ağrısı, iki baş ağrısı, bir nefes tıkanıklığı ve on-altı hasta semptomsuz olmak üzere Ege Üniversitesi Hastanesine başvurmuştur. Tablo 1 iki kohortun karakteristiğini göstermektedir.

Tablo 1: Kohort Karakteristiği Tablosu

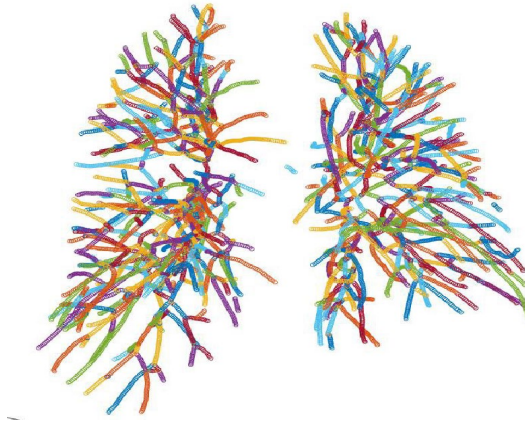
	Parametre	Kohort	
		Sağlıklı	COVID-19
Cinsiyet	Erkek	n = 24	n = 34
	Kadın	n = 26	n = 16
Yaş	Yaş Ortalaması	46.40	52.02
	Yaş Standart Sapması	14.09	14.80
	Yaş aralığı	18 – 72	20 – 79
Semptomlar	Ateş		6
	Öksürük		8
	Kırılganlık & Yorgunluk		10
	Baş Ağrısı		2
	Nefes Tıkanıklığı		1
	Boğaz Ağrısı		7
	Semptomsuz		16

Pulmoner havayolları ve damar yollarının her bireyde benzersiz oluşundan, geliştirilen algoritma, kantitatif analizleri gerçekleştirebilmek, havayolları jenerasyonlarını ve pulmoner damar ağı ölçümlerini hesaplayabilmek için, ayrı ayrı havayolları ve damarları bir eksen üzerinde çıkartmaktadır. Şekil 10'da, eksen üzerinde yeri bulunduktan sonra havayollarındaki her bir jenerasyonu farklı renklerde olmak üzere (a) üç boyutlu bir grafik üzerine çizdirildiği gösterilmiştir. Ardından havayolların jenerasyon sayısını ve jenerasyonların yerlerinin görsel olarak incelenebilmesi için üç boyutlu başka bir grafik çizdirilmiştir (b).



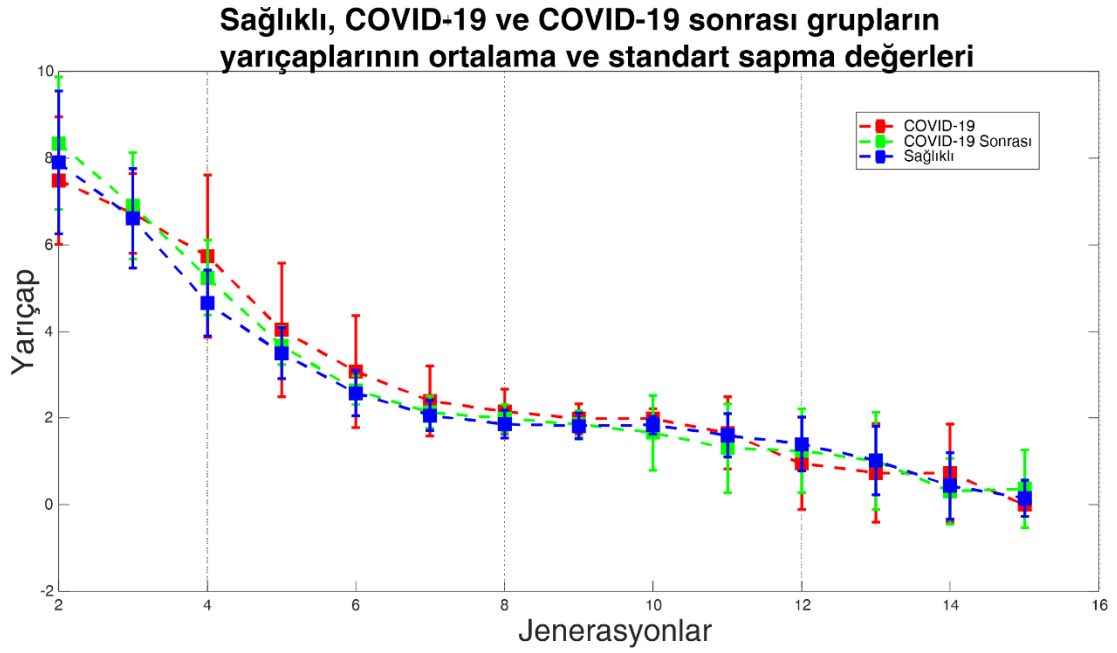
Şekil 10: (a) Algoritma ile çıkarılan havayolları, (b) Algoritma ile çıkarılan havayolu jenerasyonları

Şekil 11' te, pulmoner damaryolu ağının üç boyutlu bir grafik üzerine çizdirildiği gösterilmiştir.



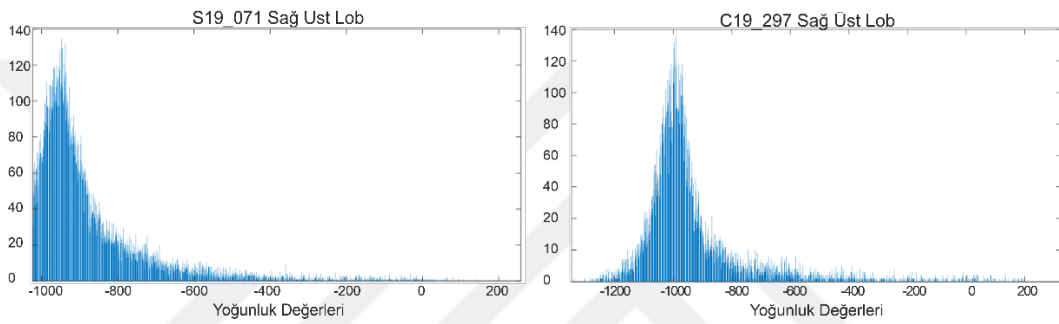
Şekil 11: Algoritma ile çıkartılan pulmoner damaryolu ağı

Havayollarındaki jenerasyonlarının ve pulmoner damar ağlarının kantitatif olarak bulunup grafikleştirilmesinin ardından algoritma, bütün havayollarının çap, çevre ve alan uzunluğunun hesaplanmasına imkan sağlamaktadır. Örnek olarak Şekil 12’da 15 sağlıklı ve ilki hastalık sırasında, ikincisi hastalık sonrasında çekilmiş çift BT’si olan 15 COVID-19 hastasının çap analizi gösterilmiştir.



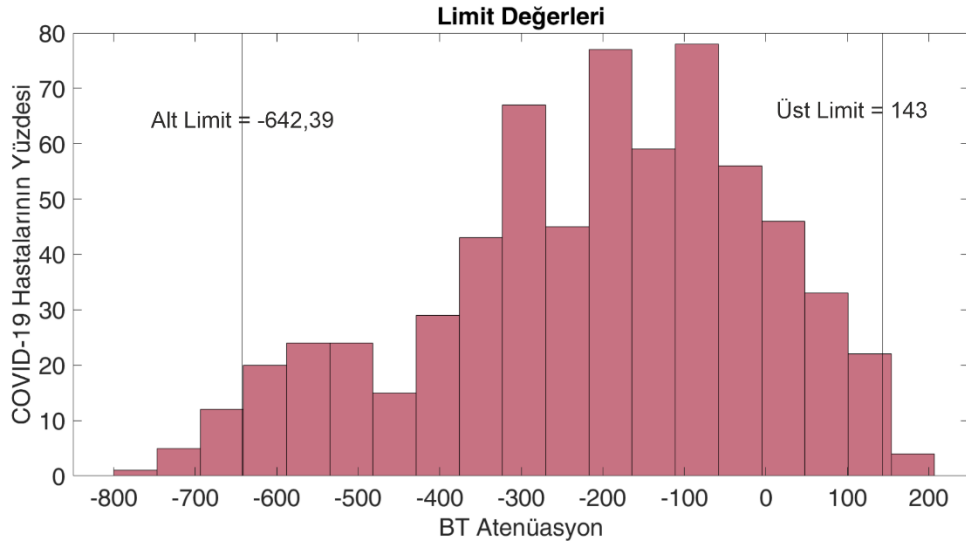
Şekil 12: Kod üzerinden çıkan yarıçapların karşılaştırılması

Havayollarında, damarlarda ve parankima dokusunda lobar olarak dansitometre analizine imkan sağlaması için kod aynı zamanda histogram çıktısı da verebilmektedir. Böylece, akciğeri etkileyen hastalıkların havayolları değişikliklerinin veya damar yollarında gelişen vasküler genişlemenin anında fark edilmesini sağlamaktadır. Şekil 13’ de, bir sağlıklı bireyde ve bir COVID-19 hastasından hastalık sırasında çekilen BT görüntülerinden alınan sağ üst lobdaki havayollarının dansitometre analizleri gösterilmiştir.



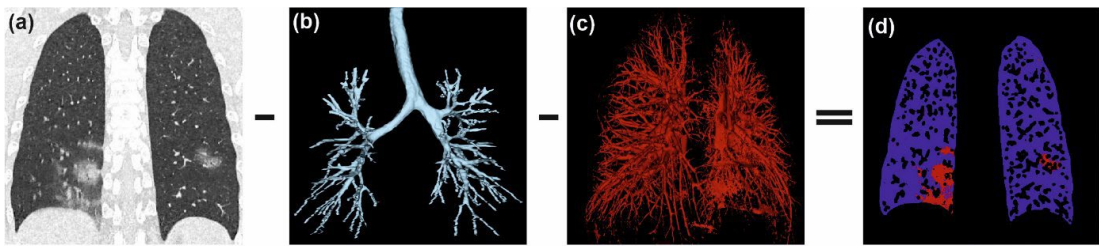
Şekil 13: Sağ üst lobdaki havayollarının dansitometre analizi

BT görüntülerinin saniyeler içinde analiz edilmesini sağlayan algoritma son halini aldığı anda, öncelikli olarak elli sağlıklı ve iki BT'si olan elli COVID-19 hastasından alınan yüz toraks BT görüntüsünün, damaryolları ve havayolları 3D Slicer programında segmente edildi. Düşük eşik ve yüksek eşik hesaplaması için 50 COVID-19 bireyin minimum ve maksimum BT atenuasyon değerlerinin dağılımı Şekil 14 'te gösterilmiştir. Akciğer atenuasyonu için %95 güven aralığının sınırları en düşük -642.4 HU ve en yüksek 143 HU idi.



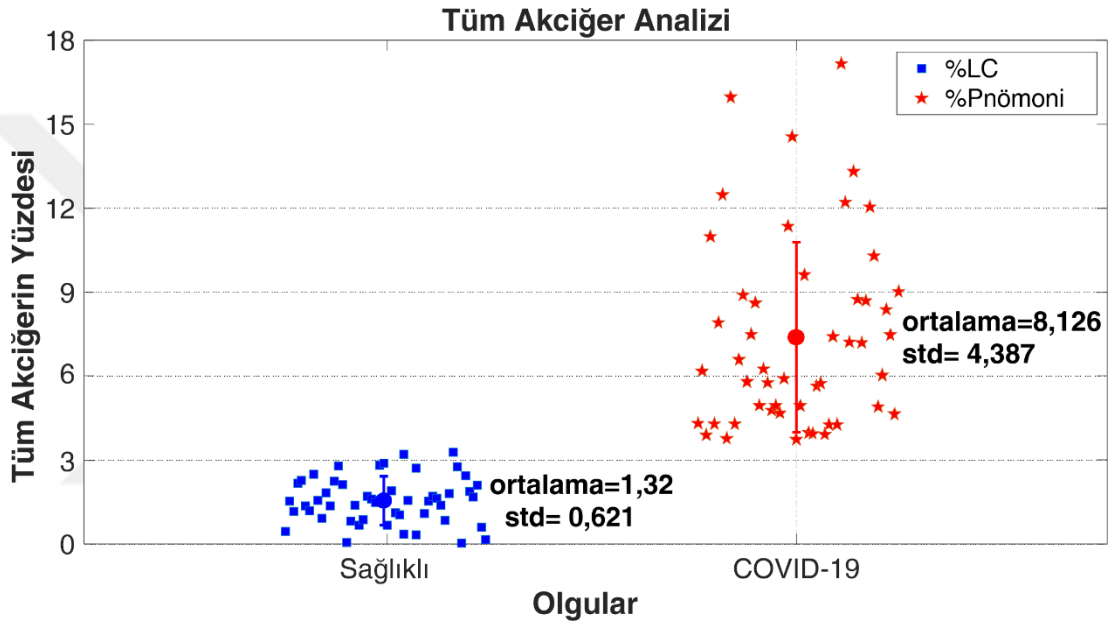
Şekil 14: COVID-19 hasta gruplarından BT atenüasyon değerlerinin dağılımı, minimum ve maksimum eşik değerlerinin bulunması grafiği.

Pnömoniye sebep olan hastalıkların, radyolojik belirtileri, buzlu cam görüntüsü, konsolidasyon ve kaldırım taşının, BT atenüasyon hacimlerinin doğru bir şekilde analiz edilebilmesi adına Şekil 15'te gösterilen, segmentasyonları gerçekleştirilen havayolları (b), damar ağı (c) ve parankim doku bölgeleri yapılan analizden çıkarılmıştır ve sadece GGO alanı (d) gösterilmiştir.



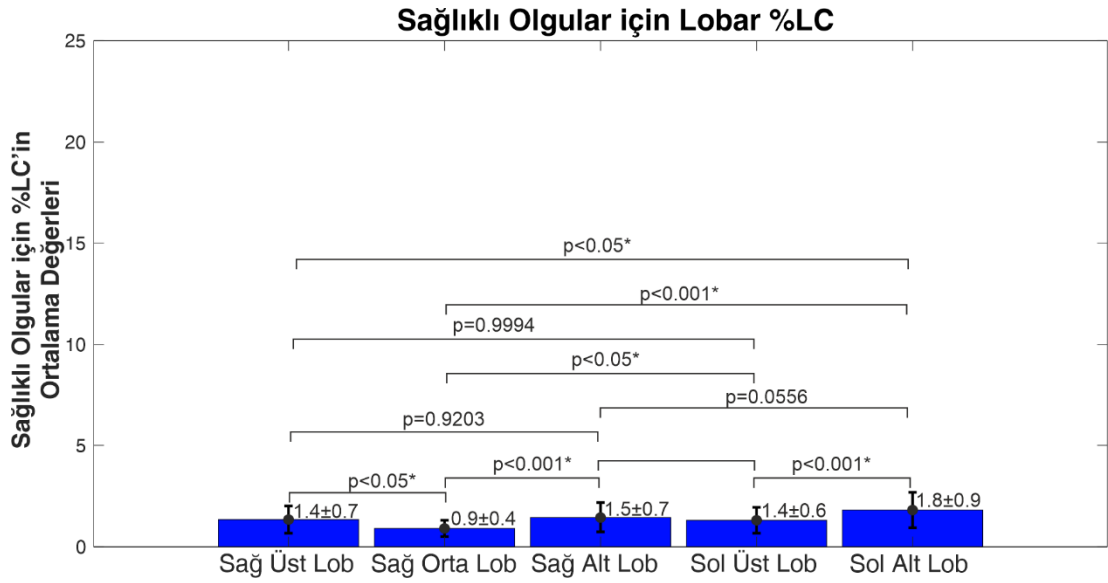
Şekil 15: (a) 24 yaşındaki erkek COVID-19 hastanın toraks BT görüntüsü, (b) Toraks BT görüntüsünden çıkartılan havayolları, (c) Toraks BT görüntüsünden çıkartılan damar yolları, (d) Toraks BT görüntüsündeki buzlu cam alanı. (Soya et al., 2021)

Yapılan çalışmadaki hastalık yükünün analiz tekniğinin güvenilirliğini incelemek için, sağlıklı ve COVID-19 kohortlarından tüm akciğerin analizi yapıldı. Şekil 16’da görüldüğü gibi sağlıklı gruptaki BT tüm akciğer analiz sonuçlarına bakıldığında Akciğer İçeriği Yüzdesi (%LC) $1,4 \pm 0,62$ iken COVID-19 hastalarının tüm akciğerlerinde çıkan %pnömoni $8,13 \pm 4,39$ ve istatistiksel olarak farklıydı ($p < 0,001$).

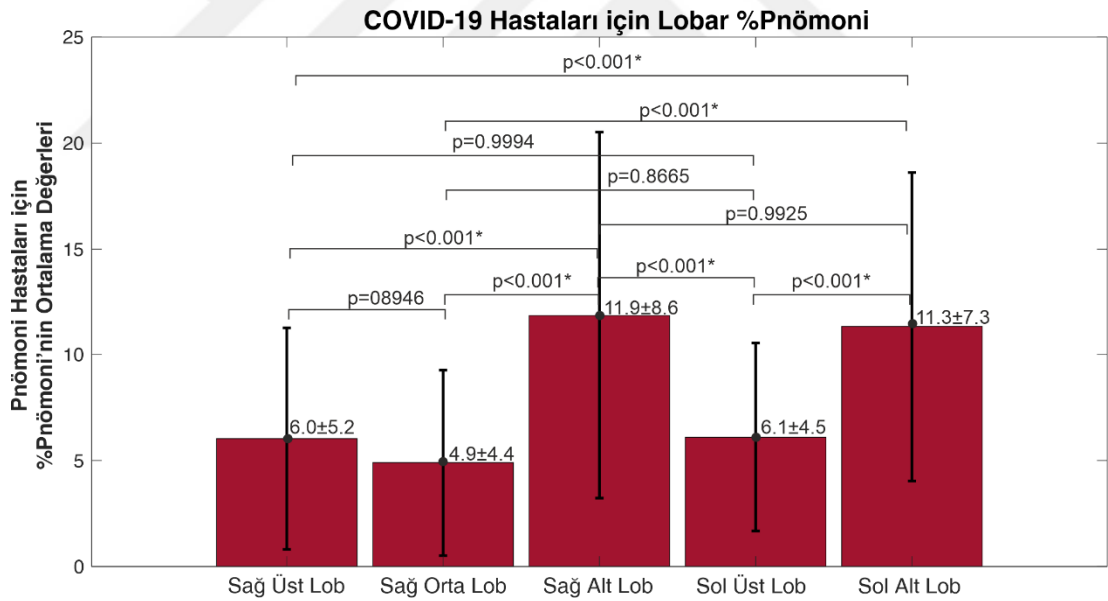


Şekil 16: $n = 50$ Sağlıklı ve $n = 50$ COVID-19 hastalarının tüm akciğerdeki Akciğer İçeriği (LC) ve pnömoni, sırasıyla (* istatistiksel olarak anlamlı).

Sağlıklı bireylerin lobar %LC değerleri ve COVID-19 hastalarının %pnömoni değerleri ve loblar arasındaki p değerleri sırasıyla Şekil 17 ve Şekil 18’de gösterilmiştir. Sağ Üst Lob (RUL), Sağ Orta Lob (RML) ve Sol Üst Lob (LUL) arasında %pnömoni değerlerinde istatistiksel bir fark yoktu ($p > 0,05$), ancak Sağ Alt Lob (RLL) ve Sol Alt Lob (LLL), $p < 0,05$ ile RUL, RML ve LUL’den istatistiksel olarak farklıydı.



Şekil 17: Sağlıklı kohort için lobar pnömoni ve lobar pnömoni ölçümleri arasında karşılaştırma için ANOVA p değerleri gösterilmektedir (* istatistiksel olarak anlamlı).



Şekil 18: COVID-19 kohortu için lobar pnömoni ve lobar pnömoni ölçümleri arasında karşılaştırma için ANOVA p değerleri gösterilmektedir (* istatistiksel olarak anlamlı).

COVID-19 hastalığındaki lobar atenüasyon değerleri bulunduğundan sonra 15 sağlıklı ve hastalık sonrasında çekilmiş çift BT'si olan 15 COVID-19 hastasının havayolu ve pulmoner damarlarında çap, dansitometri, kıvrımlılık analizleri yapıldı.

Akut sonrası COVID-19 sendromu için, pulmoner hava yolu yarıçapının 3. ve 6. jenerasyonlarında daralma ($>4\%$) varken, sağlıklı ve COVID-19 ilk taramaları arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0,05$). Akut olmayan COVID-19 grubunun ikinci taramaları, 3. ve 6. jenerasyonlarında azalmanın normale döndüğünü gösterdi. Post-akut COVID-19 sendromunda parankimal dokudaki lobar dansitometri sağlıklı bireye kıyasla 2% 'den düşüktü ve ikinci taramalarda RUL, RML ve LUL'de anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). Ancak post-akut COVID-19'da solunum yollarında ve damarlarda lobar dansitometri RLL: $7,8 - 5,3$, RML: $7,4 - 5,9$, RUL: $7,5 - 5,7$, LLL: $7,3 - 5,5$, LUL: $7,2 - 5,1$ ($p< 0,05$) idi. Post akut COVID-19 sendromlu grupta nefes darlığına bağlı gaz değişim fonksiyonunda bozulma olabilir. Havayolu ve damarlardaki lobar dansitometri, akut COVID-19 sendromu sonrası birinci ve ikinci taramalar arasında istatistiksel olarak farklı değildi ($p = 0,085$); ancak akut olmayan COVID-19 grubu önemli ölçüde iyileşti. Akut sonrası COVID-19 sendromlu grubundaki tüm havayollarının kıvrımlılığı, akut sonrası COVID-19 sendromu insidansı olabilecek sağlıklı kontrolden $2,48\%$ daha yüksekti.

Gelecekte, yazılımda yapılacak geliştirme ile algoritmanın kullanıcıya olan bağımlılığının azaltılması sağlanacaktır. Yapılacak bu iyileştirmeler ile algoritmaların havayolları ve damar ağları konusunda çok daha stabil, veriden ve kullanıcıdan bağımsız çalışması planlanmaktadır. Algoritmanın otonomlaştırılması ve yazılımın lisansının alınması halinde Ege Üniversitesi Araştırma Hastanesinin hizmetine sunulacaktır. Takiben ürün ticari bir ürün haline getirilerek yurt içi veya dışı kullanıma açılacaktır.

TARTIŞMA

Akciğer hastalıklarında, özellikle akciğer kanserinde kanserin tanısı ve hangi evrede olduğu hakkında bilgi veren görüntüleme yöntemleri, verdiği bilgiler ile hastalığın tedavi planını önemli ölçüde etkilemektedir. Yapılan bu çalışma ile bilgisayar programlarının özellikle küçük havayolları ve damar ağlardaki değişikliklerin kantitatif ölçülmesine odaklanılmış akciğer hastalıkları ile ilgili radyolojik bulguların değerlendirmesi konusunda yeni BT görüntü sonrası işleme algoritmaları geliştirilerek uygulanmasına odaklanılmıştır.

Son dönemde COVID-19 ile ilgili radyolojik bulguların değerlendirmesi konusunda karşılanmamış ihtiyacı karşılamak, aynı zamanda algoritmanın doğruluğunun test edilebilmek için COVID-19 hastalığına bağlı BT bulguları sayısal olarak değerlendirilmiştir. COVID-19 hastalığı hızla yayıldığından, etkilenen bireyleri erken evrelerinde belirlemek önemlidir. Bu nedenle, bilgisayar programlarının radyologların iş akışına entegre edilmesi, COVID-19 pnömonisi ile ilgili tanı sonuçlarını iyileştirmenin yanı sıra hastalığın seyrini araştırmak için pnömoni hacimlerinin, havayolu çaplarının, kıvrımlılıklarının ve damarlar dansitometrelerini kantitatif olarak analiz edilmesini sağlayacak programların da ihtiyacını doğurmuştur.

Bu çalışmada, fokal pnömoni yaklaşımını kullanmak yerine, BT atenüasyon pencereleme yaklaşımı kullanılarak COVID-19'da %pnömoni ve sağlıklı kohortlarında %LC'nin lobar analizleri incelenmiştir. Bu yöntem aynı zamanda kanserli hastanın pnömoni değerlendirilmesi hakkında fikir sunacaktır. Aynı zamanda COVID-19 hastalığına bağlı oluşan havayolları jenerasyonlarında kıvrımlılık, genişleme ve daralmaya bakılırken damarlar üzerinde dansitometre analizleriyle hastalığın seyri hakkında bilgi edinilmiştir. Bu algoritma, yaptığı kıvrımlılık analizler ile akciğer kanserinde oluşan anjiyogenez yapılarının tespitinde kullanılabilir.

COVID-19 pnömonisi ile ilişkili BT atenüasyon değerleri en düşük = -642 HU ve en yüksek = 143 HU değerleri olarak hesaplandı. Yapılan lobar analiz, önceki çalışmalarla uyumlu olarak, hastalığın alt loblarda predominansı olduğunu göstermiştir. Bu sonuç, COVID-19 ve akciğer kanserli olgularda oluşan pnömoninin farkının anlaşılmasına katkıda bulunmaktadır.

COVID-19 ile ilişkili pnömoninin önceki analizleri, rastgele seçilen BT atenüasyon değerleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda, BT görüntülerinden seçilen 500 pikselin istatistiksel analizi yapıldı ve pnömoninin kantitatif analizi için standart bir eşik olarak kabul edilebilecek BT atenüasyon penceresinin –642 HU ile 143 HU arasında olduğunu hesaplandı.

Önerilen piksel tabanlı teknik, COVID-19 ile ilişkili pnömoni insidansının alt loblarda üst loblardan yaklaşık iki kat daha fazla olduğunu gösterdi. Bu çalışmada kullanılan nicel yöntemler, önceki çalışmalara kıyasla COVID-19 hastalarının alt loblarında beklenilenden daha fazla pnömoni olabileceğini gösterdi. Guan et al. Sağ alt lobda nispeten daha yüksek bir pnömoni insidansı bildirmiştir (%72.34), bu sağ üst lobdan %61,7 daha fazladır, bu farkın COVID-19'lu 53 olgunun arasında sadece %11'dir, ancak hastaların %79 göz ardı edilmiştir. [13]

Çalışmamızda önerilen piksel tabanlı pnömoni analizi, fokal pnömoni insidansından ziyade %pnömoninin mutlak hacimsel ölçümüne odaklanmıştır. Piksel tabanlı analizde; bilgisayarlı tomografi görüntülerindeki hava yolları, damarlar ve yumuşak dokular, pnömoni hesaplamaları üzerindeki etkilerini ortadan kaldırmak için analizden çıkarıldı, ayrıca pnömoni yüzdesindeki mutlak değişikliklerin ölçümü için %LC, sağlıklı kohortta hesaplandı. Sağlıklı kohortunun %LC değerleri bilindiğinde, COVID-19 pnömonisinin raslantısal hesaplanması yerine mutlak hacimsel ölçümü hesaplanabilmiştir.

COVID-19 pnömonisinin sağ ve sol alt lobar bronküslerde direkt enfeksiyon göstermesi nedeniyle çekilen BT görüntülerinde alt lobların daha sık tutulum göstermesi ile karakterizedir. COVID-19 enfeksiyonunun diffüzer alveoler hasar yapmasından dolayı, alt loblarda daha uzun parankimal yapıların olması nedeniyle patolojik bulguların bu bölgede tutulum görülme sıklığı artmıştır. Aynı şekilde alt lobların enfeksiyon tutulumu göstermesi daha yüksek ventilasyon kapasitesi olmasına da bağlıdır. Yapılan çalışmaya göre, COVID-19 pnömonisinin fokal tutulumunun tomografi çekim tekniklerinde pikselize alanda hasarla uyumlu olmasını beklenir, ancak milimetrik çekimlerde alveolar hasarı birebir korele etmek COVID-19 pnömonisi nedeniyle beklenildiği kadar kolay değildir. Toraks BT radyolojik bulgularını anlamak ve bilateral difüzer alveoler hasarla korele etmek için numerik modelleme ile açıklamanın daha ilerisinde patolojik ve histolojik bulgularla

birlikte COVID-19 pnömonisine yeni simülasyon platformlarına kapıların açılması ve temel içgörü sağlaması beklenmektedir. Bu doğrultuda, hiperpolarize gaz değişim ve ventilasyon manyetik rezonans görüntülemesinin de içinde olduğu fonksiyonel görüntüleme teknikleri ile yüksek-çözünürlük BT ve modellemenin, gelecekte pnömoniye sebep olan akciğer hastalıklarının altında yatan mekanizmasıyla ilintili, daha fazla bilgiye ışık tutması beklenmektedir.

15 sağlıklı ve 15 COVID-19 hastasının havayolları ve damarları üzerinde yapılan analizler sonrasında, COVID-19 semptomlarının, göğüs BT'sinde pulmoner havayollarının ve damarların dansitometrisinde artışa neden olduğu gözlenmiştir. Önceki çalışmalardan, hava yollarının lümeni azaldığında artan bir akciğer atenüasyon paterninin geliştiği bilinmektedir. Bu çalışma, pulmoner havayollarının ve damarların dansitometri analizi ve havayollarında kıvrım analizi ile akut COVID-19 sendromu sonrası erken tahmin için önemli bir rol sunmaktadır. Aynı zamanda kanserli olguların havayollarında ve damarlarındaki kıvrımlılık analizi hastalığın tanısına ve tedavisi için oluşturulacak protokole yön verilebilecektir.

Bu çalışmanın bazı limitleri vardır. GGO genellikle birçok akciğer hastalığında bulunan spesifik olmayan bir bulgu olarak tanımlanır bu nedenle koronavirüs adı verilen ve COVID-19'a neden olan virüs, diğer virüslerin neden olduğu pnömoni ile bazı BT benzerlikleri gösterebilir. Ancak bu çalışmada seçilen olguların her biri Mart 2020 - Mayıs 2020 tarihlerinde seçilmiş, RT-PCR testi pozitif olan hasta datalarıdır. Ayrıca daha önce akciğer hastalığı tanısı konmuş olan hiçbir hasta çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bilgisayar programları ile yapılan çalışmaların çoğu, hastalık seyrinin ancak son aşamalarını tespit edebilmektedir. Çalışmamız COVID-19 hastalığının her aşamadaki pnömoni yüzdesinin kantitatif ölçümünü sunmakla kalmayıp aynı zamanda havayolu ve damarlarda oluşan değişiklikleri göstermektedir. Gelecekte kanserli olgulardaki havayolları ve damarlardaki değişikliklerin, hastalığın seyrinde önemli bir rol alacağı öngörülmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, sayısal modelleme teknikleri kullanılarak sadece radyolojik bulguların değil aynı zamanda fonksiyonel ölçümlerin de yapılabileceği bir görüntü analiz algoritması geliştirilmiştir. Aynı zamanda hastalardan alınan BT görüntüleri ile akciğerlerin sağlıklı kısımlarındaki fonksiyonel ve işlevsel bozukluklar kantitatif olarak belirlendi. Bu çalışmada, kanser ile benzer radyolojik görüntülere sahip olduğu ve günümüzde hızla yayılan bir hastalık olduğu için COVID-19 hastaları ile çalışıldı.

Bunun sonucu olarak, COVID-19 ile ilişkili pnömoni BT atenüasyon değerleri tipik olarak -642,4 HU ile 143 HU arasında değişir. Bu çalışmada sunduğumuz, piksel tabanlı algoritma, BT görüntüsü olan COVID-19 hastalarında pnömoniyi doğru bir şekilde değerlendirebilir.

Havayolu ve damarlar üzerinde yapılan analizler, havayollarının 3. - 6. jenerasyondaki azalmanın akut sonrası COVID-19 sendromu ile ilişkili olabileceğini ve akut sonrası COVID-19 sendromunun erken tahmininde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Post-akut COVID-19 sendromu insidansı, pulmoner havayollarının ve damarların anatomik yapısı ile de ilintili olabilir.

Bu çalışmadaki algoritma, gelecekteki çalışmalarda, kanser hastalarının BT görüntüleri üzerinde test edilebilecek ve kanserin solunum yollarında ve pulmoner damarlarda neden olduğu fizyolojik değişiklikleri incelenebilecektir.

KAYNAKLAR

- Arkkelin, D. (2014). Using SPSS to Understand Research and Data Analysis.
- Austin, J. H. M., Garg, K., Aberle, D., Yankelevitz, D., Kuriyama, K., Lee, H. J., . . . Travis, W. D. (2013). Radiologic Implications of the 2011 Classification of Adenocarcinoma of the Lung. *Radiology*, 266(1), 62-71. doi:10.1148/radiol.12120240
- Bernheim, A., Mei, X., Huang, M., Yang, Y., Fayad, Z. A., Zhang, N., . . . Chung, M. (2020). Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*, 295(3), 200463. doi:10.1148/radiol.2020200463
- Bircan, H. A., Gurbuz, N., Pataer, A., Caner, A., Kahraman, N., Bayraktar, E., . . . Ozpolat, B. (2018). Elongation factor-2 kinase (eEF-2K) expression is associated with poor patient survival and promotes proliferation, invasion and tumor growth of lung cancer. *Lung Cancer*, 124, 31-39. doi:10.1016/j.lungcan.2018.07.027
- Brosnahan, S. B., Jonkman, A. H., Kugler, M. C., Munger, J. S., & Kaufman, D. A. (2020). COVID-19 and Respiratory System Disorders: Current Knowledge, Future Clinical and Translational Research Questions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 40(11), 2586-2597. doi:10.1161/ATVBAHA.120.314515
- Cavallo, J. J., & Forman, H. P. (2020). The Economic Impact of the COVID-19 Pandemic on Radiology Practices. *Radiology*, 296(3), E141-E144. doi:10.1148/radiol.2020201495
- Chan, H., Pierce, L. D., Pierce, C. F., & Xie, K. L. (2022). Imaging of Lung Cancer: A Pictorial Review of TNM8. *Contemporary Diagnostic Radiology*, 45(9), 1-8. doi:10.1097/01.CDR.0000829368.21122.bb
- Charmsaz, S., Collins, D. M., Perry, A. S., & Prencipe, M. (2019). Novel Strategies for Cancer Treatment: Highlights from the 55th IACR Annual Conference. *Cancers*, 11(8). doi:ARTN 1125 10.3390/cancers11081125
- Chen, M., Doganay, O., Matin, T., McIntyre, A., Rahman, N., Bulte, D., & Gleeson, F. (2020). Delayed ventilation assessment using fast dynamic hyperpolarised Xenon-129 magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*, 30(2), 1145-1155. doi:10.1007/s00330-019-06415-1
- Cinkooglu, A., Bayraktaroglu, S., & Savas, R. (2020). Lung Changes on Chest CT During 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *European Journal of Breast Health*, 16(2), 89-90. doi:10.5152/ejbh.2020.010420
- Debela, D. T., Muzazu, S. G., Heraro, K. D., Ndalama, M. T., Mesele, B. W., Haile, D. C., . . . Manyazewal, T. (2021). New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. *SAGE Open Medicine*, 9, 205031212110343. doi:10.1177/20503121211034366
- Doganay, O. Hyperpolarized 129Xe Magnetic Resonance Imaging of Radiation-Induced Lung Injury.
- Doganay, O., Chen, M., Matin, T., Rigolli, M., Phillips, J. A., McIntyre, A., & Gleeson, F. V. (2019). Magnetic resonance imaging of the time course of hyperpolarized (129)Xe gas exchange in the human lungs and heart. *Eur Radiol*, 29(5), 2283-2292. doi:10.1007/s00330-018-5853-9
- Doganay, O., Matin, T., Chen, M., Kim, M., McIntyre, A., McGowan, D. R., . . . Gleeson, F. V. (2019). Time-series hyperpolarized xenon-129 MRI of lobar

- lung ventilation of COPD in comparison to V/Q-SPECT/CT and CT. *Eur Radiol*, 29(8), 4058-4067. doi:10.1007/s00330-018-5888-y
- Doganay, O., Matin, T. N., McIntyre, A., Burns, B., Schulte, R. F., Gleeson, F. V., & Bulte, D. (2018). Fast dynamic ventilation MRI of hyperpolarized (129) Xe using spiral imaging. *Magn Reson Med*, 79(5), 2597-2606. doi:10.1002/mrm.26912
- Doganay, O., Stirrat, E., McKenzie, C., Schulte, R. F., & Santyr, G. E. (2016). Quantification of regional early stage gas exchange changes using hyperpolarized (129)Xe MRI in a rat model of radiation-induced lung injury. *Med Phys*, 43(5), 2410. doi:10.1118/1.4946818
- Fedorov, A., Beichel, R., Kalpathy-Cramer, J., Finet, J., Fillion-Robin, J. C., Pujol, S., . . . Kikinis, R. (2012). 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*, 30(9), 1323-1341. doi:10.1016/j.mri.2012.05.001
- Gomez, A. (2021). MIPROT: A Medical Image Processing Toolbox for MATLAB. *arXiv pre-print server*. doi:arxiv:2104.04771
- Gonlugur, U., Resorlu, M., Sener, A., & Gonlugur, T. (2022). COVID-19 or not? *Klinik Dergisi/Klinik Journal*, 35(1), 49-53. doi:10.36519/kd.2022.3606
- Guarnera, A., Santini, E., & Podda, P. (2022). COVID-19 Pneumonia and Lung Cancer: A Challenge for the Radiologist Review of the Main Radiological Features, Differential Diagnosis and Overlapping Pathologies. *Tomography*, 8(1), 513-528. doi:10.3390/tomography8010041
- Kanne, J. P. (2020). Chest CT Findings in 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections from Wuhan, China: Key Points for the Radiologist. *Radiology*, 295(1), 16-17. doi:10.1148/radiol.2020200241
- Kaya Ugur B. , G. S. (2014). UP TO DATE MECHANICAL VENTILATION INTERVENTIONS IN ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. *Toraks Cerrahisi Bulteni*, 5(180-186). doi:10.5152/tcb.2014.029.
- Kim, M., Doganay, O., Matin, T. N., Povey, T., & Gleeson, F. V. (2019). CT-based Airway Flow Model to Assess Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pilot Study. *Radiology*, 293(3), 666-673. doi:10.1148/radiol.2019190395
- Knight, S. R., Shaw, C. A., Pius, R., Drake, T. M., Norman, L., Ademuyiwa, A. O., . . . Grp, G. S. W. (2021). Global variation in postoperative mortality and complications after cancer surgery: a multicentre, prospective cohort study in 82 countries. *Lancet*, 397(10272), 387-397. doi:10.1016/S0140-6736(21)00001-5
- Li, H., Zhou, Y., Zhang, M., Wang, H., Zhao, Q., & Liu, J. (2020). Updated Approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother*, 64(6). doi:10.1128/AAC.00483-20
- Lopez, W., Sayles, H., Bares, S. H., & Fadul, N. (2022). Low Rates of Lung Cancer Screening Referrals in Patients With Human Immunodeficiency Virus: A Correlational Study. *Cancer Control*, 29, 10732748221103624. doi:10.1177/10732748221103624
- Ma, Q. F., & Jimenez, G. (2022). Lung cancer diagnosis of CT images using metaheuristics and deep learning. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part H-Journal of Engineering in Medicine*. doi:Artn 09544119221090725

10.1177/09544119221090725

- Muthazhagan, B., Ravi, T., & Rajiniginath, D. (2020). An enhanced computer-assisted lung cancer detection method using content based image retrieval and data mining techniques. *Journal of Ambient Intelligence and Humanized Computing*. doi:10.1007/s12652-020-02123-7
- Organization, W. H. (2020). Weekly epidemiological update.
- Pan, F., Ye, T., Sun, P., Gui, S., Liang, B., Li, L., . . . Zheng, C. (2020). Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*, 295(3), 715-721. doi:10.1148/radiol.2020200370
- Shim, Y., Mata, J., Hartwig, M., Aragaki-Nakahodo, A., West, K., Emami, K., . . . Driehuys, B. (2020). Randomized Phase III Trial Assessing Regional Lung Function for Thoracic Resection by Hyperpolarized ¹²⁹Xenon Gas MRI. *European Respiratory Journal*, 56. doi:10.1183/13993003.congress-2020.2080
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2022). Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(1), 7-33. doi:10.3322/caac.21708
- Singhal, T. (2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*, 87(4), 281-286. doi:10.1007/s12098-020-03263-6
- Song, F., Shi, N., Shan, F., Zhang, Z., Shen, J., Lu, H., . . . Shi, Y. (2020). Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology*, 295(1), 210-217. doi:10.1148/radiol.2020200274
- Soya, E., Ekenel, N., Kocoglu, S., Savas, R., Kim, M., & Doganay, O. (2021). The absolute lobar and pixel analysis of COVID-19 pneumonia in CT images. *European Respiratory Journal*, 58. doi:10.1183/13993003.congress-2021.PA3241
- Stec, R., Bodnar, L., Smoter, M., Maczewski, M., & Szczylik, C. (2011). Metastatic colorectal cancer in the elderly: An overview of the systemic treatment modalities (Review). *Oncology Letters*, 2(1), 3-11. doi:10.3892/ol.2010.212
- Thind, K., Jensen, M. D., Hegarty, E., Chen, A. P., Lim, H., Martinez-Santesteban, F., . . . Santyr, G. E. (2014). Mapping metabolic changes associated with early Radiation Induced Lung Injury post conformal radiotherapy using hyperpolarized ¹³C-pyruvate Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging. *Radiotherapy and Oncology*, 110(2), 317-322. doi:10.1016/j.radonc.2013.11.016
- Tian, S., Hu, W., Niu, L., Liu, H., Xu, H., & Xiao, S. Y. (2020). Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 15(5), 700-704. doi:10.1016/j.jtho.2020.02.010
- Wagner, M. G. (2020). Real-time thinning algorithms for 2D and 3D images using GPU processors. *Journal of Real-Time Image Processing*, 17(5), 1255-1266. doi:10.1007/s11554-019-00886-7
- Wang, C., Huang, P., Wang, L., Shen, Z., Lin, B., Wang, Q., . . . Zhang, M. (2020). Temporal changes of COVID-19 pneumonia by mass evaluation using CT: a retrospective multi-center study. *Ann Transl Med*, 8(15), 935. doi:10.21037/atm-20-4004
- Xie, X., Zhong, Z., Zhao, W., Zheng, C., Wang, F., & Liu, J. (2020). Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*, 296(2), E41-E45. doi:10.1148/radiol.2020200343

- Yoon, S. H., & Goo, J. M. (2020). CT Findings of COVID-19 Pneumonia and Mimicking Diseases in Patients With Lung Cancer. *ILCN*
- Zhao, W., Zhong, Z., Xie, X., Yu, Q., & Liu, J. (2020). Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol*, 214(5), 1072-1077. doi:10.2214/AJR.20.22976
- Zhou, Y., Zheng, Y., Yang, Q., Hu, L., Liao, J., & Li, X. (2020). Cohort study of chest CT and clinical changes in 29 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur Radiol*, 30(11), 6213-6220. doi:10.1007/s00330-020-07007-0



EKLER



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel : 0 232 390 2134 e-mail: tibbietik@yahoo.com.
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

Microsoft Teams Programı ile Teletoplantı gerçekleştirilmiştir.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bilgisayarlı Tomografi ve Sayısal Modelleme ile COVID-19 un Akciğerlerde Oluşturduğu Etkilerin Ölçülmesi
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Özkan DOĞANAY
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Prof. Dr Recep Savaş, Prof. Dr Tuncay Göksel, Uzman Moleküler Biyolog Elif Soya
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Merkezi Araştırma Test ve Analiz Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi
	DESTEKLEYİCİ	TÜBİTAK 2232 VE TÜBİTAK 2247C PROJELERİ

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi				
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	-				
	BİLGİLENDİRME FORMU	-				
	VERİ İZLEME FORMU/ ANKET	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	DİĞER	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu:20-6T/32	Tarih: 10.06.2020				
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğu toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI		Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Kabılım (**)	İmza
Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU Başkan	Halk Sağlığı AD	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR
Prof. Dr. Şafak DAĞHAN Başkan Yardımcısı	Halk Sağlığı Hemşireliği AD.	Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR
Prof. Dr. Zeliha KERRY Üye	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR
Prof. Dr. Eyüp Sabri ERCAN Üye	Çocuk Ruh Sağlığı	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR
Prof. Dr. Güzide AKSU Üye	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel: 0 232 390 2134 e-mail: tibbietik@yahoo.com.
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bilgisayarlı Tomografi ve Sayısal Modelleme ile COVID-19 un Akciğerlerde Oluşturduğu Etkilerin Ölçülmesi
-----------------------	--

KARAR BİLGİLERİ		Karar Nu:20-6T/32				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ayhan DÖNMEZ Üye	İç Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Murat ULUKUŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Ceyda KABAROĞLU Üye	Klinik Biyokimya	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D. Klinik Biyokimya B.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR
Prof. Dr. Özen Önen SERTÖZ Raportör Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR
Prof. Dr. H. Oya TÜRKOĞLU Üye	Periodontoloji	Ege Üniversitesi Diş Hek. Fakültesi Periodontoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR
Prof. Dr. Meltem SEZİŞ DEMİRCİ Üye	İç Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR
Doç. Dr. Ahmet ÖZGÜRYENİEL Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR
Doç. Dr. Recı MESERİ Üye	Beslenme ve Diyetetik AD	Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR
Doç. Dr. Tahir ATİK Üye	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.D. Çocuk Genetik BD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR
Doç. Dr. Tolga AKŞİT Üye	Antrenörlük Eğitimi - Hareket ve Antrenman Bilimleri	Ege Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Hareket ve Antrenman Bilimleri AD	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	UYGUNDUR

- * Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda bilgi ve desteğini almaktan çekinmediğim, araştırmanın planlanmasından yazılmasına kadar tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen, teşvik eden, aynı titizlikte beni yönlendiren değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Özkan DOĞANAY'a teşekkürlerimi sunarım.

Görsel oluşturmada yardımcı olan aynı zamanda medikal illüstratör çalışma arkadaşım Gökçe TANIYAN'a, veri seti oluşturmamda bana yardımcı olan çalışma arkadaşım Elif SOYA ve Mine AKBOĞA'ya, birlikte çalıştığım Belkıs Aysu ÖZBEK ve Ceren YÜRÜMEZ'e, yazılım konusunda desteklerini esirgemeyen Tuğçe TOPRAK, Yenal GÖKPEK ve Özgün Boray YURDAKOŞ'a, yazılım uzmanlarımız Şevket AŞURGAN ve Serkan KOÇOĞLU'na yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Ayrıca bu çalışmanın maddi ve manevi açıdan desteklerini esirgemeyen aileme, arkadaşlarıma ve bölüm hocalarıma teşekkür ederim.

İZMİR

Nur EKENEL

Ağustos 2022