



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOİSTATİSTİK ve TIP BİLİŞİMİ ANABİLİM DALI

**MAKİNE ÖĞRENMESİ YÖNTEMLERİYLE
TÜMÖR KONTROL OLASILIĞININ
HESAPLANMASI**

Işık ÇAKMAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Kemal TURHAN

TRABZON-2017



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOİSTATİSTİK ve TIP BİLİŞİMİ ANABİLİM DALI

**MAKİNE ÖĞRENMESİ YÖNTEMLERİYLE
TÜMÖR KONTROL OLASILIĞININ
HESAPLANMASI**

Işık ÇAKMAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Kemal TURHAN

TRABZON-2017

ONAY

Bu tez Yüksek Lisans Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur

Prof. Dr. Kemal TURHAN

Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı Başkanı

.....

(İmza)

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Işık Çakmak'ın hazırladığı “Makine Öğrenmesi Yöntemleriyle Tümör Kontrol Olasılığının Hesaplanması” başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Prof. Dr. Kemal TURHAN

Yüksek Lisans/Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Kemal TURHAN

Yrd.Doç.Dr. Burçin KURT

Yrd.Doç.Dr.Mustafa Ergin ŞAHİN

Tarih: 11/01/2017

Bu tez KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/....../.... tarih ve ...sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....

Prof. Dr. Ali Osman KILIÇ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

11/01/2017

Işık ÇAKMAK

TEŞEKKÜR

Bugüne kadar bana her zaman inanan yanımda olan başta annem olmak üzere babama, kardeşime ve eşime yanımda oldukları ve beni hiçbir zaman yalnız bırakmadıkları için sonsuz teşekkür ediyorum.

Tez boyunca yaptığı katkılardan dolayı danışmanım Sn. Prof. Dr. Kemal TURHAN’a, yardımlarını esirgemeyen Serbülent ÜNSAL hocama , birlikte aynı ortamda olmaktan mutlu olduğum sevgili arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu tez çalışması “Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavi Sonrası Tümör Gelişim Sürecinin Modellenmesi Ve Simülasyonu” başlıklı 2012/189 no’lu TÜBİTAK projesi tarafından desteklenmiştir.

Işık ÇAKMAK

İÇİNDEKİLER

Sayfa	Sayfa No
İç Kapak Sayfası	
ONAY	
BEYAN	
TEŞEKKÜR	
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLO DİZİNİ	vii
SİMGE ve KISALTMALAR	viii
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	3
3. GİRİŞ ve AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Kanser	6
4.1.1. Akciğer Kanseri	6
4.1.1.1. Khdak'ın Histolojik Sınıflandırılması	7
4.1.2. Akciğer Kanselerinde Evreleme	8
4.1.3. Tedavi Şekilleri	9
4.1.4. Radyasyonun Hücre Öldürme Modelleri	15
4.1.4.1. Lineer Quadratik Model	16
4.2. TCP	17
4.2.1. Poisson TCP	17
4.2.2. Doğum –Ölüm Modeli	18
4.3. Makine Öğrenmesi	19
4.3.1. Destek Vektör Makineleri (DVM)	19
4.3.2. Yapay Sinir Ağları (YSA)	19
5. GEREÇ ve YÖNTEM	20
5.1. Çalışmada Kullanılan Yöntemlerin Detayları	20
5.1.1. Destek Vektör Makineleri (DVM)	20
5.1.1.1. Doğrusal Ayrılabilen Veriler İçin DVM	20
5.1.1.2. Doğrusal Ayrılamayan Veriler İçin DVM	21
5.1.2. Yapay Sinir Ağları	23

5.2. Çalışmada Kullanılan Metodların Amaç ve Kapsamları	27
5.3. Çalışmada Kullanılan Programlar	27
5.4. Verilerin Hazırlanması	28
6. BULGULAR	30
6.1. Veri Setinin Analizi	30
6.2. Destek Vektör Makineleri ile Sınıflamada Bulunan Bulgular	30
6.2.1. Değerlendirme	32
6.3. Yapay Sinir Ağları ile Sınıflamada Bulunan Bulgular	32
6.3.1. Değerlendirme	35
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	37
9. KAYNAKLAR	39
10. ETİK KURUL ONAYI	45
11. ÖZGEÇMİŞ	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1. Radyasyonun direk ve indirek etkisi	12
Şekil 2. Harici (Eksternal) radyoterapi cihazı	14
Şekil 3. Brakiterapi cihazı ve radyasyon kaynağı	15
Şekil 4. Hücre sağkalım eğrisi	15
Şekil 5. Lineer kuadratik model	16
Şekil 6. İki sınıflı bir problem için hiper-düzlemler	21
Şekil 7. Doğrusal olarak ayrılabilen veri setleri için hiper-düzlemin belirlenmesi	21
Şekil 8. Doğrusal olarak ayrılamayan veri seti için hiper-düzlemin belirlenmesi	22
Şekil 9. Kernel fonksiyonu ile verinin daha yüksek bir boyuta dönüştürülmesi	23
Şekil 10. Biyolojik sinir hücresi yapısı	24
Şekil 11. Yapay sinir hücresi yapısı	25
Şekil 12. Yapay sinir ağları katmanları	26
Şekil 13. Verilerin aktarımıyla oluşturulan tablo	29
Şekil 14. YSA’da en başarılı ağın ROC eğrisi	34

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1. Akciğer Kanserinde TNM'ye Göre Evreleme	9
Tablo 2. Farklı yapıdaki tümör hücreleri için standart α / β oranları	17
Tablo 3. Farklı normal hücreler için standart α / β oranları	17
Tablo 4. DVM'nin sonucunda bulunan değerlerin karşılaştırılması. DP (Doğru Pozitif), DN (Doğru Negatif), YP (Yanlış Pozitif), YN (Yanlış Negatif)	30
Tablo 5. DVM'nin sonucunda bulunan değerlerin karşılaştırılması. DP (Doğru Pozitif), DN (Doğru Negatif), YP (Yanlış Pozitif), YN (Yanlış Negatif)	31
Tablo 6. YSA'daki ağların başarıları	33
Tablo 7. YSA sonucunda oluşan modelin AUC değerleri	33
Tablo 8. YSA'nin sonucunda bulunan değerler ile gerçek sonuçların karşılaştırılması	35
Tablo 9. DVM ve YSA ile bulunan sonuçların karşılaştırılması	36

KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ**Kısaltmalar**

DVM	Destek Vektör Makineleri
YSA	Yapay Sinir Ağları
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
TCP	Tumor Control Probability
IARC	The International Agency For Research On Cancer
SCC	Squamous Cell Carcinoma
TNM	Tümör Nod Metastaz
Gy	Gray
LQ	Linear Quadratik
KKDS	Klinik Karar Destek Sistemleri
KTÜ	Karadeniz Teknik Üniversitesi
MLP	Multilayer Perceptron
ROC	Reciever Operator Characteristics Curve
AUC	Area Under Curve

1. ÖZET

Makine Öğrenmesi Yöntemleriyle Tümör Kontrol Olasılığının Hesaplanması

Çok büyük miktardaki verinin elle işlenmesi ve analizinin yapılması mümkün değildir. Bununla birlikte çoğu zaman geçmişteki veriler kullanılarak gelecek için tahminde, çıkarımda bulunmak mümkündür. Bu çıkarımları yapabilmek için makine öğrenmesi yöntemleri kullanılır. Makine öğrenmesinin kullanıldığı sistemler, karar destek sistemleridir. Karar destek sistemleri kullanım alanına bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir. Tıp alanındaki uygulamalarda klinik karar destek sistemleri kullanılmaktadır. Tıbbi verilerin karmaşıklığı karşısında geleneksel veri analiz yöntemleri yetersiz kalabilmektedir. Bu sebeple karmaşık yapıların anlaşılması, çözümlenebilmesi için makine öğrenmesi yöntemlerine başvurulur. Sağlık alanı, makine öğrenmesi yöntemlerinin sınırlı kullanıldığı ancak çok önemli kullanım potansiyeli olan alanlardan biridir. Bu çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının radyoterapi verileri kullanılmıştır. Radyoterapi de sözü edilen karmaşık verilerin çok sayıda yer aldığı alanlardan biridir. Radyoterapi alacak her hastaya ayrı bir plan çizilir. Tümörün radyoterapiye vereceği yanıt her hasta için farklıdır. Bunun nedenleri arasında radyoterapiyi etkileyen birçok parametre olması ve hastaların her biri kişisel özellikleri bakımından birbirinden farklı olması sayılabilir. Karmaşık verilerin analiz edilip incelenmesi, radyoterapi sonucunda tümörün radyoterapiye yanıtı hakkında çıkarım yapmak için makine öğrenmesi yöntemleri kullanılabilir. Çalışmada radyasyon onkolojisindeki hasta verilerinin makine öğrenmesi yöntemleriyle sınıflandırılması ve çıkarım yapılması amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Radyasyon Onkolojisine 2012-2015 yılları arasında gelen hastaların verileri kullanılmıştır. Bu kapsamda, destek vektör makineleri (DVM) ve yapay sinir ağları (YSA) ile tümörün radyoterapiye verdiği yanıtlar sınıflandırılması ve bunların karşılaştırılması ele alınmıştır. Bu çalışmada 30 hasta verisi kullanılarak DVM ve YSA makine öğrenmesi yöntemleri yardımıyla iki farklı karar destek sistemi modeli geliştirilmiştir. DVM modeli için %90 duyarlılık, %100 özgüllük değeri elde edilmiş; YSA modeli için % 80 duyarlılık, % 100 özgüllük değeri elde edilmiştir. Bu çalışmada SVM modelinin %90 duyarlılıkla en başarılı sonucu verdiği görülmüştür. Bu model sayesinde radyoterapi alacak hastanın tedavi sonunda tümöründe ne kadar değişiklik olacağı hakkında bir öngörü oluşacaktır. Bu çalışmada veriler önce ön

işlemeye ve elemeye tabi tutulmuştur. Bunun sonucunda ise veri sayısında azalma olmuştur. Daha sonra yapılması planlanan çalışmaların başarısı için bu eksiklikler göz önünde bulundurularak yeni parametreler eklenmeli ve veriler eksiksik bir biçimde elde edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Destek Vektör Makineleri (DVM), Kk Hücreli Dışı Akiğer Kanseri, Makine ğrenmesi, Radyoterapi, Yapay Sinir Ağları (YSA).



2. SUMMARY

Calculating the Probability of Tumor Control with Machine Learning Methods

It is not possible to manually process and analyze large amounts of data. However, it is often necessary to make predictions for the future by using the past data. Machine learning methods are used to make these inferences. The systems where machine learning is used are decision support systems. Decision support systems vary depending on the field of use. Clinical decision support systems are used in medical applications. Conventional data analysis methods are ineffective against the complexity of medical data. For this reason, machine learning methods are used to understand and solve complex structures. The healthcare field is one of the areas where machine learning methods are used. Small cell lung cancer radiotherapy data were used in this study. Radiotherapy is also one of the areas in which many of the mentioned complex data are involved. A separate plan have been drawn for each patient who will receive radiotherapy. The response of the tumor to radiotherapy is different for each patient. This may be due to the many parameters that affect radiotherapy, and the fact that each patient is different from one another in terms of their personal characteristics. Analyzing and examining complex data, machine learning methods are used to derive radiotherapy response of the tumor as a result of radiotherapy. In the study, it was aimed to classify and deduce patient data in radiation oncology by machine learning methods. Within the scope of the study, the data of the patients coming to the Radiation Oncology of the Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Farabi Hospital between 2012-2015 had been used. In this context, classification and comparison of responses given by tumor supportive vector machines (SVM) and artificial neural networks (ANN) are discussed. In this study, two different decision support system models have been developed by means of SVM, ANN machine learning methods by using datas of 30 patient. While obtaining 90% sensivity, 100% specificity values for SVM model, for ANN model 80 % sensivity, 100 % specificity values have been obtained. In this study it have been seen that SVM model gave most succesful result with 90% sensivity. With this method, a prediction will be made about how much the patient who will receive radiotherapy will change in the tumor at the end of the treatment. In this study, the data were first subjected to preprocessing and processing. As a result, the number of data has decreased. New parameters should be added and the number of data should be

increased by considering these deficiencies for the success of the studies and the datas that completely should be obtained.

KeyWords: Artificial Neural Networks (ANN), Machine Learning, Radiotherapy, Small Cell Lung Cancer, Support Vector Machines (SVM).



3. GİRİŞ ve AMAÇ

Akciğer kanseri, akciğer dokularındaki hücrelerin kontrolsüz çoğaldığı bir hastalıktır. Akciğer kanseri tanı ve tedavi alanındaki tüm gelişmelere rağmen tüm dünyada hem kadınlarda hem erkeklerde kansere bağlı ölümlerin başında yer alır. Dünya çapında bir milyonun üzerinde insan her sene akciğer kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir(1,2).

Akciğer kanseri, tedavi ve prognoz açısından küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak sınıflandırılır. Akciğer kanserine bağlı ölümlerin %80'ini küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) teşkil etmektedir(3).

KHDAK'de çok sayıda faktör prognozu etkilemektedir. Yaş, cinsiyet, performans durumu, sigara kullanımı, tümör histolojisi, tümör evresi, tedavi yöntemi prognozu etkileyen faktörler arasında sayılmaktadır (2).

Opere olmayan küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar için birincil tedavi şekli radyoterapi ve eş zamanlı kemoterapidir. Radyoterapi uygulanacak hastalara prognostik faktörler göz önüne alınarak bireysel bir tedavi planı yapılması gerekmektedir.

Radyoterapi sonuçları genellikle tümör kontrol olasılığı (TCP) ve çevresindeki normal doku komplikasyon olasılığı ile karakterize edilir. TCP tümörün radyoterapiye yanıtını tahmin etmek için önemlidir. Tümörün radyoterapiye yanıtının klinik, biyolojik, prognostik faktörlerden etkilendiği bilinmektedir. TCP hesaplamak için kullanılan Poisson Modeli, Doğum-Ölüm Modeli, Hücre Ölüm Modeli gibi klasik yöntemler prognostik faktörleri göz önüne almadığı için tahminde yetersiz kalmaktadır. Makine öğrenmesi yöntemleri tümörün radyoterapiye yanıtı gibi karmaşık sistemlerin anlaşılması için önemli bir rol oynamaktadır.

Bu çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanserli hasta verileri kullanılarak makine öğrenmesi yöntemlerinden Destek Vektör Makineleri (DVM) ve Yapay Sinir Ağları (YSA) ile TCP tahmini için bir model geliştirilecek ve gerçek verilerle karşılaştırılacaktır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Kanser

Kanser, çeşitli etkilerle değişime uğramış hücrelerin, gerek yakın ve gerekse uzak noktalarda kontrolsüz olarak çoğalıp büyümelerinin sonucu oluşan hastalık olarak tanımlanmaktadır. Normalde hücreler belli bir kontrol altında, ihtiyaca göre bölünerek çoğalırlar. Hücreler bir taraftan programlı ölüm ya da apoptoz denen olay ile yok olurken, diğer taraftan da büyüme faktörlerinin etkisiyle çoğalır. Büyüme faktörleri normalde DNA'daki çeşitli genlerin etkisiyle oluşan proteinlerdir. Büyümenin düzenlenmesini kontrol eden proteinler olan protoonkogenlerin, onkogen haline dönüşümü hücre büyümesinin kontrol mekanizmasını bozmakta, kanser hücrelerinin kontrolsüz çoğalmalarına ve büyümelerine yol açmaktadır (4).

4.1.1. Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, akciğer dokularındaki hücrelerin kontrolsüz çoğaldığı bir hastalıktır. Bu kontrolsüz çoğalma, hücrelerin çevredeki dokuları istila etmeleri veya akciğer dışındaki organlara yayılmaları ile sonuçlanabilir.

Akciğer kanseri histolojik olarak küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak ikiye ayrılır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri de kendi içerisinde Adenokarsinom, Skuamoz Hücreli Kanser, Büyük Hücreli Kanser olmak üzere alt gruplara ayrılır. Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %83'ü küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), %16'sı küçük hücreli akciğer kanserinden (KHAK) oluşmaktadır (2, 5).

Türkiye Halk Sağlığı Kanser Daire Başkanlığı'nın yayınlanan raporunda 2009 yılı ilk 10 kanser arasında akciğer kanseri tüm yaş grupları içinde erkeklerde %25.7 oranıyla birinci sırada, kadınlarda ise %4.8 ile 5.sıradadır (6).

Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan globocan 2012 verilerine göre Dünya'da ve Türkiye'de erkeklerde en sık görülen birinci kanser türü akciğer kanseri, kadınlarda ise bu kanser dünyada dördüncü, Türkiye'de beşinci sıradadır (7).

4.1.1.1. KHDAK'ın Histolojik Sınıflandırılması

1) Skuamöz Hücreli Karsinom (SCC)

En sık görülen akciğer kanseri türüdür. Erkeklerde daha sık görülür. Akciğer karsinomları arasında % 25-40 oranında ve %90 sigara içenlerde görülür (8). Genellikle merkezi sinir sistemine yerleşmekle birlikte periferik de yerleşebilir (9). Periferik sinirler dış ortam ile merkez sinir sistemi arasında bağlantı sağlar. Uzun yıllarda normal hücrelerden kanserli hücrelerin meydana gelmesi sonucu bronşlarda yavaş yavaş olur. Bu nedenle radyolojik ve klinik bulgu olmadığı halde balgam ve bronş lavaj örneklerinde atipik hücreler görülebilir. Skuamöz hücreli karsinomlar iyi, orta ve az diferansiye olarak derecelendirilir (10). Diferansiye farklılaşma demektir. Tümör hücresinin hangi kökenden geldiyse sonrasında kökene ne kadar benzediğiyle ilgili farklılaşmasının derecelendirmesidir. SCC metastaz yapmadan ana bronşları kitle oluşturup tıkayarak semptom verdiğinden, teşhisi daha erken ve prognozu daha iyidir. Az diferansiye formunda metastaz daha sık iken iyi ve orta diferansiyasyon gösterenlerde direkt yayılım ve lenf yayılımı sıktır (11).

2) Adenokarsinom

Akciğerin en sık görülen tümörüdür. Yine sigara kullanmayan grupta, en sık görülen karsinoma tipidir. Bazı serilerde tüm akciğer kanserleri içinde %30'dan fazla oranda görülürler (11,12). Kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmektedir. Sıklıkla akciğerin periferik tümörleridir. Daha önce geçirilmiş olan hastalıklarla bağlı olarak gelişebilmektedir. Sigara içmeyen kadınlarda daha sık görülür. Tümör genellikle periferik yerleşir. Akciğer zarı ve göğüs duvarına yayılması diğer tiplere göre daha sık görülür. Metastazlarını sıklıkla kemik, santral sinir sistemi, adrenal bezler ve karaciğere yaparlar (13).

3) Büyük Hücreli Karsinom

Akciğer karsinomlarının %5-10'unu oluşturur (11,12). Skuamöz, adeno ve küçük hücreli karsinom özelliklerini taşımayan, bir çeşit az diferansiye bir tümördür. Genellikle periferik yerleşim gösteren büyük hacimli tümörlerdir. Akciğer zarı ve göğüs duvarın ve çevre dokuya yayılma gösterebilir. Erken metastaz gösterdiğinden prognozu kötüdür.

4.1.2. Akciğer Kanserlerinde Evreleme

Akciğer kanserlerinde tedavi seçimi ve prognoz belirlemesi için hastalığın evresini bilmek gereklidir. Hastaların klinik özellikleri, biyokimyasal testleri ve radyografileri değerlendirilerek gerekli evreleme yöntemleri kullanılır. KHDAK'de evrelendirme primer tümörün büyüklüğü ve yayımına(T), bölgesel lenf bezi tutulumuna(N), uzak metastaz varlığına(M) dayanan TNM sınıflandırılması kullanılır (2,11,13). T, N ve M sınıflaması aşağıda belirtilmiştir.

- T (Primer tümör)

Tx: :Balgam ya da bronş lavajında * tümör hücrelerin tespit edilip görüntüleme tetkikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi.

T0: Primer tümör kanıtı yok.

T1: En büyük çapı 3 cm'den küçük olan akciğer veya viseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşunun en yakın yerinde yayılma kanıtı olmayan tümör.

T2: Tümörün en büyük çapı 3 cm'den büyük ancak 7 cm'den küçük.

T3: Tümörün en büyük çapı 7 cm'den büyük veya göğüs duvarı, diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt yayılması.

T4: Tümörün herhangi bir büyüklükte olup mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özefagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birine sıçraması(14).

- N (Bölgesel lenf bezleri)

Nx: Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi .

N0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok.

* Bronş Lavajı: Bronş Ağacına Serum Fizyolojik Verilip Geri Çekilerek Bronş İçinden Gerekli Bölgenin Yıkınması İle Gerekli Tetkikler İçin Sıvı Elde Edilmesi (Bronş Lavajı=Yıkama Suyu). Bu Sıvıda Bakteri Veya Tümör Hücrelerinin Varlığı İncelenebilir

N1: Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması.

N2: Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz.

N3: Karşı taraf mediastinal, hiler, aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı(15).

- M (Uzak metastaz):

Mx: Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var (2,16).

TNM'ye göre evreleme Tablo1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Akciğer Kanserinde TNM'ye Göre Evreleme

EVRE	TNM
Evre 0	Karsinoma İn situ
Evre 1A	T1 N0 M0
Evre 1B	T2 N0 M0
Evre 2A	T1 N1 M0
Evre 2B	T2 N1 M0, T3 N0 M0
Evre 3A	T3 N1 M0, (T1, T2, T3) N2 M0
Evre 3B	T4 (N0, N1, N2) M0, (T1, T2, T3, T4) N3 M0
Evre 4	Herhangi T, Herhangi N, M1

4.1.3. Tedavi Şekilleri

Akciğer kanseri tedavileri kanserin tipine, kanserin evresine (ne kadar yayıldığına), yaşa, sağlık durumuna ve ek kişisel özelliklere bağlıdır. Kanser için genellikle tek bir tedavi olmadığından hastalar bazen bir tedavi kombinasyonu alırlar. Akciğer kanserleri tedavileri, cerrahi kemoterapi, radyoterapi ve kombine tedavilerdir (2,17).

1) Cerrahi

Cerrahi, kanser için bilinen en eski tedavi şeklidir. Kanser 1. veya 2. evredeyse ve metastaz yapmamışsa, tümör ve yanındaki lenf bezleri cerrahi yolla çıkarılarak hastanın tamamen iyileştirilmesi mümkündür. Ancak hastalık yayıldıktan sonra tüm kanser hücrelerini çıkarmak neredeyse imkansızdır (6).

Akciğer kanseri ameliyatı küratif veya palyatif amaçlı olabilir. Küratif cerrahi, akciğer kanserinin erken evresinde bulunan hastanın tüm kanserli dokular çıkarılarak iyileştirilmesini amaçlar. Palyatif cerrahi, bir tıkanıklığı veya solunum yolunu açarak hastayı rahatlatmayı amaçlar ancak kanseri yok etmeyebilir. Palyatif tedavi daha çok kitleye bağlı ağrıyı gidermek için uygulanır.

2) Kemoterapi

Kemoterapi, kanser hücrelerini yok etmek veya bu hücrelerin büyümesini, çoğalmasını kontrol altına almak için kanser karşıtı ilaçlar kullanılarak yapılan tedavi şeklidir (18).

Kemoterapide, proteinlere veya DNA'ya hasar vererek hücre bölünme sürecine etki eden, böylece kanser hücrelerinin kendini öldürmesini sağlayan güçlü kimyasallar kullanılır. Bu tedaviler hızlı çoğalan tüm hücreleri hedefler, ancak normal hücreler kimyasallarla maruz kaldıkları hasarlardan kurtulabilirken kanser hücreleri kurtulamaz. Kemoterapi sistemik kabul edilir, çünkü kullanılan ilaçlar tüm vücutta dolaşarak orjinal tümör hücrelerinin yanı sıra vücut içinde yayılmış kanser hücrelerini de öldürür. Kemoterapi ilaçları genellikle diğer tedavi şekilleriyle kombinasyon halinde verilir. Kimi zaman cerrahi ile birlikte kimi zamanda radyoterapi ile eş zamanlı olarak uygulanır.

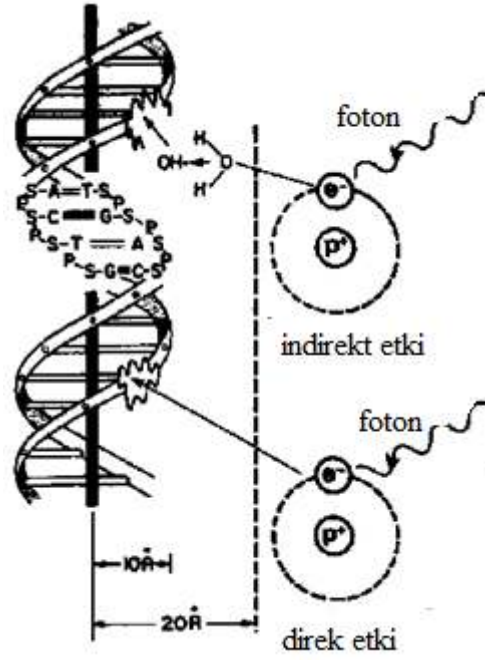
Kombinasyon tedavileri çoğunlukla kemoterapinin çeşitli tiplerini içerir ve kemoterapi, ameliyat ve ışın tedavisini tamamlayıcı yardımcı tedavi olarak da verilir. Yardımcı (adjuvan) tedavi ameliyattan sonra kanserin tekrarlama riskini azaltacak ve ameliyattan sonra bulunan tüm kanser hücrelerini öldürecek şekilde tasarlanır. Kemoterapi, tümörleri küçültmek ve ameliyatın daha başarılı geçmesini sağlamak için ameliyattan önce verilebilir, buna neoadjuvan tedavi adı verilir (18).

3) Radyoterapi

Radyoterapi radyasyonla tedavi anlamına gelmektedir. Radyasyonun hücrede etkili olması iki yolla olur. Bunlar direk etki ve indirek etkidir (19,20).

Hücrenin yaşam faaliyetlerini devam ettirebilmesi için gerekli temel bileşen DNA'dır. DNA'da oluşturulacak hasar hücrenin metabolizması, bölünmesi gibi işlevleri yavaşlatır veya durdurur. Yeterli enerjiye sahip radyasyon DNA'da tek ve çift kırıklar oluşturur. Hücre onarım mekanizması oluşan tek kırıkları onarabilir, fakat çift kırıkları onaramaz. Bu şekilde radyasyonun hücre çekirdeği içerisindeki DNA'ya doğrudan etki etmesine direk etki denir (19,20).

İnsan vücudunun %75'i sudur. Radyasyon su molekülünü bir arada tutan bağlarda kırık oluşturur. Oluşan kırık H ve OH'dan oluşan iyonize parçalar ortaya çıkarır. Bu iyonize olmuş parçalar çevrelerindeki başka su ve oksijen molekülleri ile etkileşime girip hücre için zararlı serbest radikalleri oluştururlar. Bunların başlattığı kimyasal olaylar DNA'da hasara yol açarlar. Bu etkiye de indirek etki denir. Radyoterapi tümörlü dokulara yüksek enerjili ışınlar göndererek tümörü küçültür ya da yok eder. Şekil 1' de radyasyonun DNA üzerindeki direk ve indirek etkileri gösterilmiştir (19,20).



Şekil 1. Radyasyonun direk ve indirek etkisi (21)

Radyoterapi sonucu hedef olarak etkilenecek tümörlü yapı yanı sıra normal dokularda etkilenir, fakat tedavi aralarında normal hücreler kendini yenileyebilirler.

KHDAK'de radyoterapi tümör kontrolünün sağlanmasında büyük rol oynamaktadır. Radyoterapide esas amaç tümörlü dokuya tedavi edici doz verilirken normal dokuyu olabildiğince az hasarlı düzeyde tutmaktır. Radyoterapi uygulamaları esnasında tümör hücreleri ile çevresindeki normal doku hücrelerinde radyasyona maruz kalması kaçınılmazdır. Gelişen teknoloji sayesinde normal dokuların maruz kaldığı radyasyon en aza indirilmekte ve tümörlü hücrelere gönderilecek ışınlar kesin olarak hedeflenebilmektedir.

Radyoterapinin kanser tedavisinde kullanım şekilleri şunlardır:

- **Palyatif Tedavi :** İleri evre kanser hastalarında kanserin yayılmasına bağlı olarak oluşmuş olan ağrı ve şikayetleri azaltmak için uygulanır.
- **Küratif Tedavi:** Esas amacı hastalığı ortadan kaldırmak ve bölgesel olarak tekrarlamamasını sağlamaktır. Küratif tedavide yüksek dozlara çıkılır (17).

- **Adjuvan Tedavi:** Cerrahi yapıldıktan sonra bölgesel yineleme riskini azaltmak amacıyla kullanıldığı tedavi şeklidir. Cerrahi sonrası mikroskopik tümör kalıntılarının yok edilmesi için kullanılır.
- **Neoadjuvan Tedavi:** Tedavinin amacı tümör hacmini küçültüp daha olanaklı cerrahi yapılmasını sağlamak ve lokal kontrolü sağlamaktır.
- **Definitif Tedavi:** Radyoterapinin tek başına veya eş zamanlı kemoterapi ile birlikte kullanıldığı tedavi seçeneğidir. Bu tedavi şeklinde cerrahi yapılmamaktadır. Hastalık tekrar nüksettiğinde gerekirse cerrahi yapılabilir.

Radyasyonun veriliş tekniğine göre iki çeşit radyoterapi vardır.

1) Harici (Eksternal)Radyoterapi

Bu radyoterapi şekline dışarıdan radyoterapi de denir. Hastanın daha önceden tespit edilmiş tümör bölgesine ya da bölgelerine dışarıdan foton gönderilerek tedavi edilen radyoterapi şeklidir (18,22). Hasta bu uygulama esnasında hiçbir şey hissetmemektedir. Radyoterapi cihazı tarafından üretilen yüksek enerjili ışınlar daha önceden planmış olan tümör bölgesine ve onu çevreleyen az miktarda normal dokuya uygun şekilde yöneltilir. Işınlama hastaya tek bir alandan verilebildiği gibi birkaç alandan da verilebilir. Radyoterapide en sık kullanılan cihaz türü lineer akseleratörlerdir. Bu cihazda elektrik enerjisiyle üretilen yüksek enerjili X- ışınları ile derin yerleşimli tümörler, elektron demetleri ile de yüzeye yakın tümörlerin tedavisi gerçekleştirilir. Bazı radyoterapi cihazları ise yüksek enerji ışınlarının kaynağı olarak elektrik enerjisi değil, doğrudan bazı radyoaktif maddeleri kullanır. Örneğin kobalt-60 cihazı (23). Eksternal radyaterapi cihazı Şekil 2’de gösterilmektedir.



Şekil 2. Harici (Eksternal) radyoterapi cihazı (24)

2) Dahili (İnternal) Radyoterapi :Brakiterapi

Brakiterapi içeriden radyoterapidir. İçeriden radyoterapide radyasyon kaynağı vücudun içine yerleştirilir. Bu terapiye implant tedavisi de denir (18). Brakiterapide radyasyon kaynağı örneğin, radyoaktif iyod iridyum implant denen küçük bir tutucuya yerleştirilir. İmplant tel, plastik tüp(kateter) veya kapsül şeklinde olabilir. Brakiterapinin en büyük avantajı tümör bölgesi veya riskli bölgeye çok yüksek doz verilirken, çok hızlı doz azalmasına bağlı olarak çevre organlar çok düşük dozlar alabilmektedir. Brakiterapi uygulama şekilleri bakımından çeşitlidir (22,25,26).

- İntrakaviter: Vücut boşluklarında bulunan tümörlerde kullanılır. Kaynak tümöre en yakın mesafeye yerleştirilerek uygulanır.
- İnterstisyel: Radyoaktif kaynakların doku içerisine tümörü sınırlayacak şekilde yerleştirilerek uygulanır.
- Süperfisyel: Yüzeysel tedavi yöntemidir. Plak ve kalıp şeklindeki kaynaklar cilt kanserlerinin ve göz tümörlerinin tedavisinde kullanılır (22,26,27).

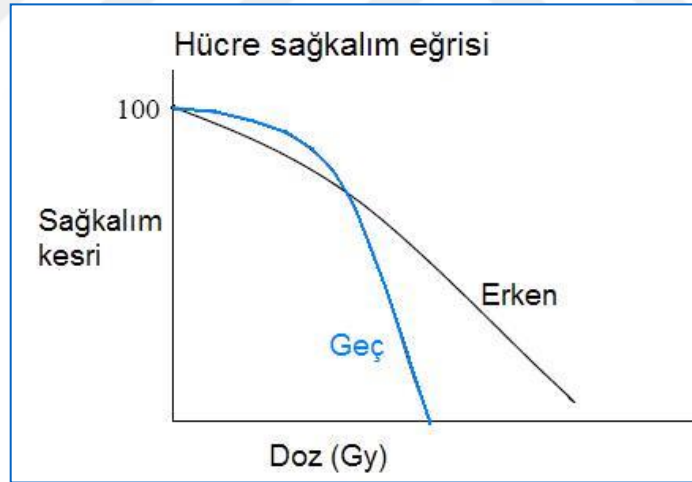
Şekil 3'te brakiterapi cihazı ve radyasyon kaynağı gösterilmiştir.



Şekil 3. Brakiterapi cihazı ve radyasyon kaynağı (28)

4.1.4. Radyasyonun Hücre Öldürme Modelleri

Hücre ölümü için kullanılan klasik ifade “Hücre Sağkalım Eğrileri”dir. Hücre Sağkalım Eğrileri çeşitli radyasyon dozlarının uygulanmasından sonra sağ kalan hücrelerin oranlarını gösteren eğrilerdir. Şekil 4’de hücre sağkalım eğrileri gösterilmiştir.



Şekil 4. Hücre Sağkalım Eğrisi (26)

Bu eğriler başlangıçta belli bir omuza sahip daha sonra belirli dozdan sonra doğrusal hale gelen eğrilerdir. Bu eğriler yatayda radyasyon dozunun dikey de ise sağkalım oranlarının gösterildiği eğrilerdir. Bu eğrileri açıklayan birkaç matematiksel model vardır. Bunların başında Target(Hedef) Teori gelmektedir. Bu teoriye göre DNA üzerinde hücrelerin bölünme yeteneklerini sağlayan çok duyarlı bir hedef vardır. Bu

hedefin tek bir radyasyon vuruşu ile etkisiz hale getirilmesi hücre bölünme yeteneğinin kaybolmasına ve ölmesine neden olur. Buna tek hedef veya tek vuruş adı verilir (29).

$$P(\text{sağkalım})p(0 \text{ vuruş})=e^{(-d/d_0)} \quad (4.1)$$

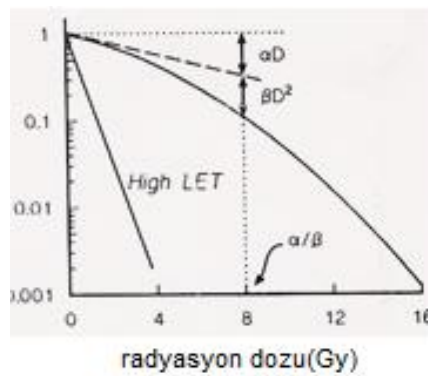
Sağkalım denklemi kurulabilir. Burada d_0 hedef başına ortalama 1 vuruş sağlayan radyasyon dozudur ve hücre sağkalım eğrisinde sağkalımı bir önceki popülasyonun %37'sine düşüren dozdur(29,30). Daha sonraki zamanlarda radyasyon dozunun biyolojik etkisini incelemek için Lineer Kuadratik Model kullanılmıştır.

4.1.4.1. Lineer Kuadratik Model

Bu modele göre sağkalım eğrisi iki temel bileşenden oluşur. Bunlar α ve β dir. α eğrinin lineer bileşenidir (26). Hücrelerin cevap şekli α doz ile doğru oratılı olup normal dokuların erken cevabını ve tümörün cevabını temsil eder. Kendini yenileyemeyen bileşendir. β ise eğrinin kuadratik bileşenidir ve dozun karesi ile orantılıdır. Radyasyona geç cevap veren normal dokularda ve radyasyona az duyarlı tümörlerde görülür. β tipi bileşen kendini yenileyebilir. α_1 hücre ölümü ile hücre ölümünün eşit olduğu radyasyon dozuna α / β oranı denir (29,31) ve Gray(Gy) olarak tanımlanır. Tümörün α / β oranı yüksek ve tedaviye giren normal dokuların ise küçükse normal dokulara zarar vermeden tümörü kontrol altına alma şansı yüksektir.

$$S= \exp (-\alpha D - \beta D^2) \quad (4.2)$$

(4.2) denklemi Lineer Kuadratik Modele göre dozdan sonra sağkalan hücreleri gösterir. S radyasyon dozundan sonra hayatta kalan hücre popülasyonunu, D radyasyon dozunu, α ve β hücrelere ait özel parametrelerdir. Lineer kuadratik model Şekil 5’de gösterilmiştir.



Şekil 5. Lineer kuadratik model (26)

Tablo 2 ve 3'te tümör ve normal dokulara ait farklı α / β oranları verilmiştir (32).

Tablo 2. Farklı yapıdaki tümör hücreleri için standart α / β oranları

Doku/Organ	α / β
Yavaş büyüyen tümör	2.0-5.0 Gray
Hızlı büyüyen tümör	10 Gray
Yayılan tümör	10 Gray

Tablo 3. Farklı normal hücreler için standart α / β oranları

Doku/Organ	α / β
Beyin dokusu	2.1-2.9 Gray
Görme siniri	0.5-10 Gray
Kafatası siniri	3.0-5.0 Gray
Beyin sapı	2.0 Gray

4.2. TCP (Tumor Control Probability)

Tümör kontrol olasılığı (TCP) tedavi sonunda klonojenik hücrelerin yok olma olasılığı ile tanımlanır. TCP, tümörün radyoterapiye verdiği yanıtı tahmin etmek için önemlidir (33,34). Tümör kontrol olasılığını tanımlamak için birçok matematiksel model vardır. Kullanılan bu modeller radyasyon tedavisi sonundaki beklenen başarıyı tahmin etme konusunda önemli bir tutmaktadır. Literatürde TCP tahmini için birçok klasik model vardır. Bu modellerin başında poisson istatistiğine dayalı Poisson Modeli ve Doğum-Ölüm Modeli gelmektedir.

4.2.1. Poisson TCP

En basit TCP modelleri poisson, binom dağılımı ve LQ modeli temel alır. Hepsi tümör hücrelerinin ilk sayısını N_0 'ın büyük olduğunu varsaymaktadır. X hayatta kalan hücrelerin miktarını gösteren rasgele değişkendir. Tümör hücrelerinin ölümleri birbirinden bağımsız ve hücre sağkalımı nadirse X'in poisson dağılımından geldiğini varsayalım (35,36).

$$P(X=k) = \lambda^k e^{-\lambda} / k! \quad (4.3)$$

Denklem (4.3)'te k tümör hücrelerinin hayatta kalma olasılığı ve λ hücre ölüm oranıdır.

Bu dağılımda beklenti $E(x) = \lambda$; λ için bir tahminci ve N_0 (SD)'de hayatta kalan hücrelerin sayısı olarak alınırsa bu durumda Poisson TCP;

$$TCP_P = P(x=0) = e^{-\lambda} = e^{-N_0(SD)} \quad (4.4)$$

olarak bulunur. Basitçe binomial TCP ise;

$$TCP_b = (1 - (SD))^{N_0} \quad (4.5)$$

şeklinde yazılır. Hayatta kalan hücrelerin sayısı X binomial dağılıma uygunsa, $N_0 \rightarrow \infty$, $(SD) = 0$ ve $N_0(SD) = \lambda$ olduğu durumda Poisson Yaklaşımı; binomial dağılımın poisson dağılımına uygun olduğunu söyler.

4.2.2. Doğum –Ölüm Modeli

Tümör hücrelerinin sayısının küçük olduğu durumda, stokastik etkiler baskın olur. Bu durumda deterministik modeller hayatta kalan hücrelerin sayısını tahmin etmek için uygun değildir. Zaider ve Minerbo (2000) stokastik etkileri de göz önünde bulundurarak doğum-ölüm süreci modelini kullanmışlardır (37,38). TCP hesaplama formülü denklem (4.6)'de gösterilmiştir.

$$TCP(t) = \left[1 - \frac{(S(t)e^{(b-d)t})}{(1 + bS(t)e^{(b-d)t}) \int_0^t \frac{dt'}{S(t')e^{(b-d)t'}}} \right] \quad (4.6)$$

Bu denklemde $S(t)$; t zamanda n tane kolonojenik hücrenin hayatta kalma olasılığı, b ve d sırasıyla bu hücrelerin doğum ölüm oranlarıdır. Eşdeğer olarak $b = 0,693/T_{pot}$ ve T_{pot} ise tümör hücresinin boyutunun ikiye katlanma süresi, b/d oranı hücre kayıp faktörüdür, ve ise tedavi sırasında ve sonrasında bir zaman yani tedavi periyodunun zamanı ya da hastanın beklenen yaşam süresidir.

4.3. Makine Öğrenmesi

Makinesi öğrenmesi bilgisayarların “öğrenme” işlemini sağlayacak algoritma ve tekniklerin gelişimini ile ilgili bir çalışma alanıdır. Makine öğrenmesi, insanlardaki geri beslemeli öğrenmenin yapısının bilgisayara tanışmış hali olarak görebilir (39).

Farklı uygulamaların analizinde farklı beklentiler olmaktadır. Makine öğrenmesi metotlarını bu beklentilere göre sınıflandırmakta mümkündür (40). Makine öğrenmesinin bir alt dalı olan sınıflandırma algoritmaları da bu alanda kullanılmaktadır. Sınıflandırma algoritmaları öncelikle hastalıklar ile ilgili geçmişe yönelik hasta verilerini kullanarak kendisini eğitir. Eğitimi tamamlanmış sınıflandırma algoritması daha sonra olası hastalar veya hastalıklar için tahminde bulunur. Doktorlara hastalık teşhisinde yardımcı olan sınıflandırma algoritmaları temelli bu sistemlere karar destek sistemleri adı verilir (41).

Destek vektör makineleri ve yapay sinir ağları makine öğrenmesi yöntemlerinin başında gelmektedir.

4.3.1. Destek Vektör Makineleri (DVM)

Destek vektör makineleri parametrik olmayan sınıflama yöntemidir. Dağılım hakkında herhangi bir ön bilgi varsayımı yoktur. Eğitim setlerinde girdi ve çıktılar eşlenir. Başlangıçta iki sınıflı doğrusal verilerin sınıflandırılması için tasarlanmış daha sonra çok sınıflı doğrusal olmayan veriler için geliştirilmiştir.

4.3.2. Yapay Sinir Ağları (YSA)

Yapay sinir ağları (YSA), insan beyninin özelliklerinden olan öğrenme yolu ile yeni bilgiler türetebilme, yeni bilgiler oluşturabilme ve keşfedebilme gibi yetenekleri, herhangi bir yardım almadan otomatik olarak gerçekleştirebilmek amacı ile geliştirilen bilgisayar sistemleridir (42). Yapay sinir ağları; insan beyninden esinlenerek, öğrenme sürecinin matematiksel olarak modellenmesi uğraşı sonucu ortaya çıkmıştır (43).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Çalışmada Kullanılan Yöntemlerin Detayları

5.1.1. Destek Vektör Makineleri (DVM)

DVM Vapnik tarafından sınıflandırma probleminin çözümü için geliştirilmiş bir öğrenme yöntemidir (44). DVM için ilk başarılı uygulamalar 1990 yılında gerçekleştirmiştir. DVM de örnek sayısı önemli değildir. Eğitim sırasında görülmemiş veriyi de sınıflandırabilir. Bu DVM' yi diğer yöntemlerden ayıran bir özelliktir.

DVM'nin temel mantığı doğrusal olarak ayrıştırılabilen veri yapıları için en iyi ayırıcı düzlemin belirlenmesidir. Doğrusal olarak ayrıştırılamayan veri yapıları dönüşüm teknikleri ile farklı bir boyuta taşınarak çözülür (43).

Destek Vektör Makineleri'nde karşılaşılabilecek iki durum vardır. Bunlar verilerin doğrusal olarak ayrılacakları bir yapıda olması veya doğrusal olarak ayrılamayan yapıda olmasıdır (45).

5.1.1.1. Doğrusal Ayrılabilen Veriler İçin DVM

Destek vektör makineleri ile sınıflandırmada genellikle $\{-1, +1\}$ şeklinde sınıf etiketleri ile gösterilen iki sınıfa ait örneklerin, eğitim verisi ile elde edilen bir karar fonksiyonu yardımıyla birbirinde ayrılması amaçlanır. Söz konusu karar fonksiyonu kullanılarak eğitim verisini en uygun şekilde ayırabilecek hiper-düzlem bulunur (46). Şekil 6'de doğrusal veri seti için hiper düzlemler gösterilmiştir.

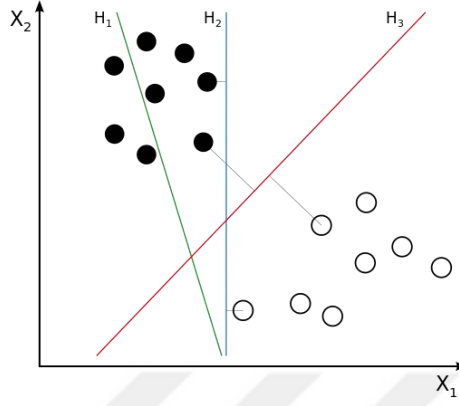
İki sınıflı verileri birbirinde ayırabilen birçok hiper düzlem çizilebilir (Şekil 7). Ancak DVM'nin amacı kendisine en yakın noktalar arasındaki uzaklığı maksimuma çıkaran hiper-düzlemi bulabilmektir. Sınırı maksimuma çıkararak en uygun ayrımı yapan hiper-düzleme optimum hiper-düzlem ve sınır genişliğini sınırlandıran noktalar ise destek vektörleri olarak adlandırılır (47).

Doğrusal olarak ayrılabilen iki sınıflı bir sınıflandırma probleminde DVM'nin eğitimi için k sayıda örnekten oluşan eğitim verisinin $\{x_i, y_i\}$, $i = 1, \dots, k$ olduğu kabul edilirse, optimum hiper-düzleme ait eşitsizlikler aşağıdaki şekilde olur.

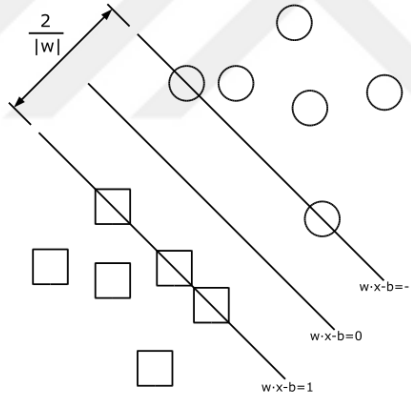
$$w \cdot x_i + b \geq +1 \text{ her } y = +1 \text{ için} \quad 5.1$$

$$w \cdot x_i + b \leq -1 \text{ her } y = -1 \text{ için} \quad 5.2$$

Burada $x \in \mathbb{R}^N$ olup N -boyutlu bir uzayı, $y \in \{-1, +1\}$ ise sınıf etiketlerini, w ağırlık vektörünü (hiper-düzlemin normali) ve b eğilim değerini göstermektedir (48).



Şekil 6. İki sınıflı bir problem için hiper-düzlemler (49)



Şekil 7 . Doğrusal olarak ayrılabilen veri setleri için hiper-düzlemin belirlenmesi (50)

5.1.1.2 Doğrusal Ayrılamayan Veriler İçin DVM

Günlük hayatta birçok problemde verilerin doğrusal olarak ayrılması mümkün değildir. Eğitim verilerinin bir kısmının optimum hiper-düzlemin diğer tarafında kalmasından kaynaklanan problem pozitif bir yapay değişkenin tanımlanması ile çözülür (Şekil 8). Bu durumda doğrusal olmayan bir çizgiye ihtiyaç duyulur. Veriye doğrusal olmayan eğrilerle uymaktansa DVM'yi başka bir uzaya çekirdek fonksiyonu aracılığıyla taşıyarak daha tutarlı bir şekilde ayrım sağlanmış olunur (43). Böylelikle

doğrusal olmayan veri yüksek boyutlu uzayda görüntülenerek verilerin doğrusal olarak ayrımı yapılabilmekte ve sınıflar arasındaki hiper-düzlem belirlenebilmektedir.

DVM ile matematiksel olarak bir kernel fonksiyonu yardımıyla doğrusal olmayan dönüşümler yapılabilmekte ve bu şekilde yüksek boyutta doğrusal olarak ayrımına olanak sağlamaktadır (48).

Literatürde kullanılan kernel fonksiyonları doğrusal polinom, radyal tabanlı kernellerdir. Kernellerin matematiksel ifadeleri aşağıda gösterilmiştir.

- Doğrusal

$$K(x_i, x_j) = x_i^T x_j \quad 5.3$$

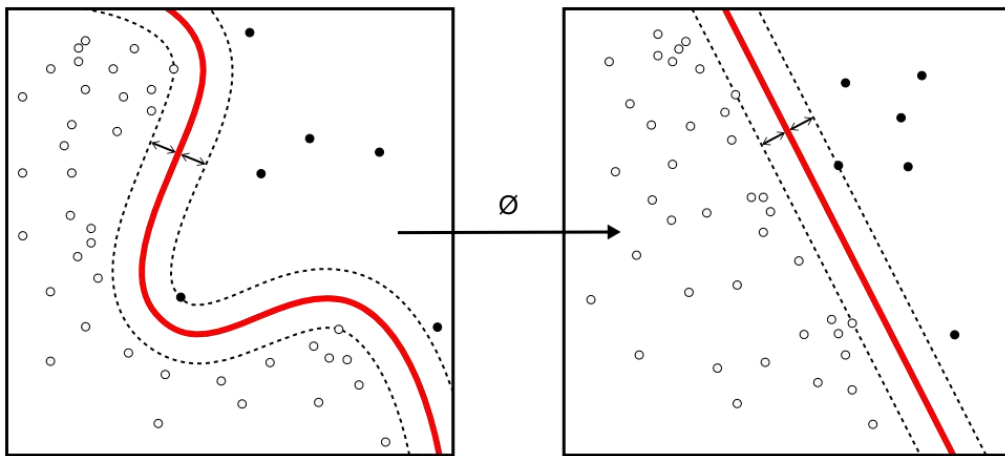
- Polinom

$$K(x_i, x_j, c, d) = (c + x_i^T x_j)^d \quad 5.4$$

- Radyal Tabanlı

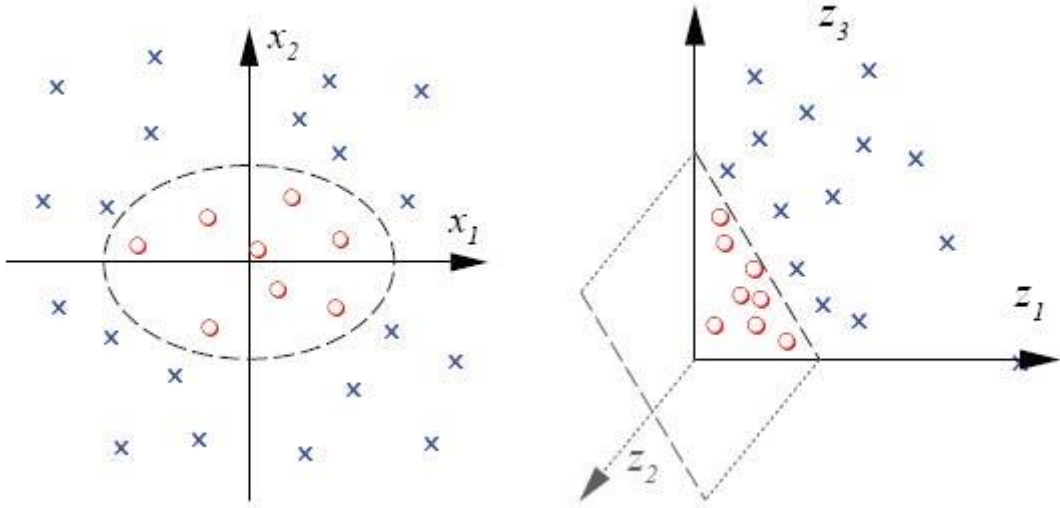
$$K(x_i, x_j, \sigma) = e^{-\frac{\|x_i - x_j\|^2}{2\sigma^2}} \quad 5.5$$

Çekirdek fonksiyonları karşılaştırıldığında polinom ve radyal tabanlı kernellerin daha yalın ve anlaşılabilir olduğu gözükmemektedir. Matematiksel olarak basit görünse de, polinomun derecesindeki artış algoritmanın karmaşık bir hal almasına neden olmaktadır. Bu da hem işlem süresini önemli ölçüde artırır hem de bir noktadan sonra sınıflandırma doğruluğunu düşürmektedir (47).



Şekil 8 . Doğrusal olarak ayrılamayan veri seti için hiper-düzlemin belirlenmesi (51)

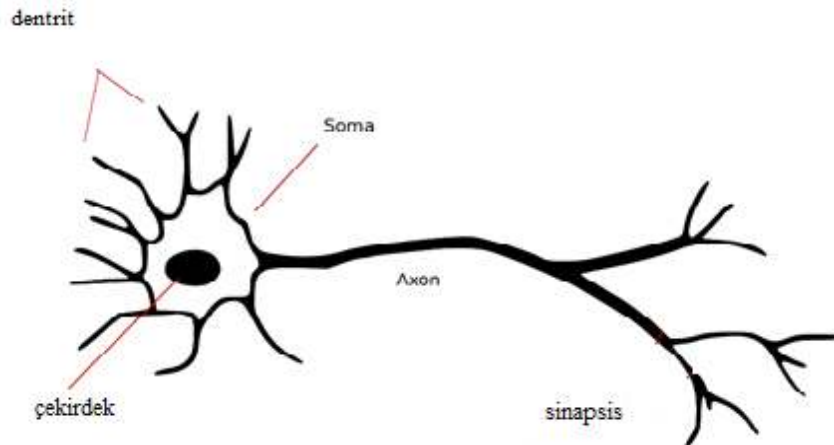
Şekil 9’de görüleceği üzere girdi uzayında doğrusal olarak ayrılamayan veri, özellik uzayı olarak tanımlanan yüksek boyutlu bir uzayda görüntülenir. Böylece verilerin doğrusal olarak ayrımı yapılabilmekte ve sınıflar arasındaki hiper-düzlem belirlenebilmektedir.



Şekil 9. Kernel fonksiyonu ile verinin daha yüksek bir boyuta dönüştürülmesi (52)

5.1.2. Yapay Sinir Ağları

Yapay sinir ağları, insan beynindeki sinir hücrelerinin(nöron) bilgisayar ortamında matematiksel modellenmiş durumudur (42). Yapay sinir ağlarını anlamak için öncelikle biyolojik sinir hücresinin yapısını bilmek gerekir.Şekil 10’ da sinir hücresinin yapısı gösterilmiştir.



Şekil 10. Biyolojik sinir hücresi yapısı (53)

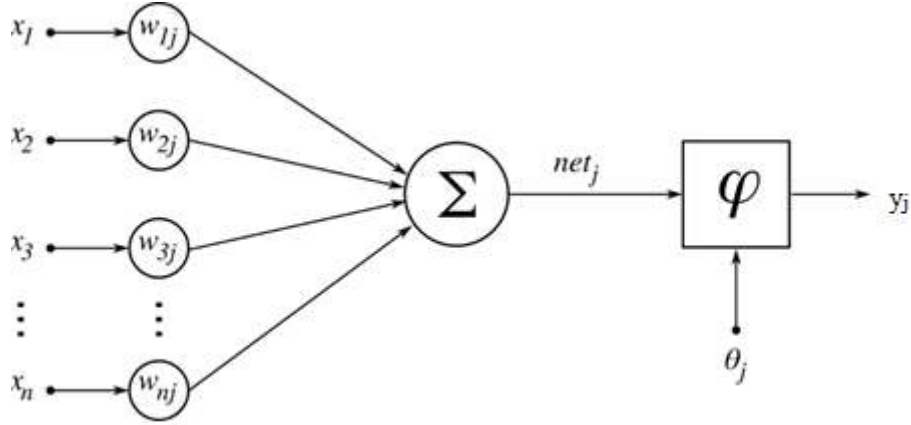
- Dendrit: Görevi diğer sinir hücrelerinden iletilen sinyalleri, sinir hücresinin çekirdeğine iletmektir.
- Soma: Dendritler yoluyla iletilen tüm sinyalleri alıp toplayan merkezdir.
- Akson: Hücre çekirdeğinden aldığı toplam bilgiyi bir sonraki sinir hücresine dağıtmakla görevlidir.
- Sinapsis : Aksondan gelen toplam bilgiyi ön işleminden geçirdikten sonra diğer sinir hücrelerinin dendritlerine iletmekle görevlidir.

Yapay sinir ağları biyolojik sinir sisteminden etkilenecek geliştirilmiştir. Biyolojik sinir hücreleri birbirleri ile sinapsisler vasıtası ile iletişim kurarlar. Bir sinir hücresi işlediği bilgileri akson'ları yolu ile diğer hücelere gönderirler. Benzer şekilde yapay sinir hücreleri dışarıdan gelen bilgileri bir toplama fonksiyonu ile toplar ve aktivasyon fonksiyonundan geçirerek çıktıyı üretilen ağırlıklarının üzerinden diğer hücelere (proses elemanlarına) gönderir (54).

Yapay sinir ağlarında kullanılan öğrenme algoritmaları, klasik bilgisayar algoritmalarından farklıdır. Bu algoritmalar insan beyninin sezgisel gücünü içinde taşırlar. Bu sebeple birçok bilim dalı yapay sinir ağlarıyla ilgilenmektedir (55).

YSA, insan beyninin çalışma mekanizmasını taklit eder. Bu mekanizma gözlemlene, öğrenme ve düşünme yetilerinden oluşur. Dolayısı ile YSA'lar bir insanın düşünme ve gözlemlenmeye yönelik doğal yeteneklerini oluşturan mekanizmalara benzer mekanizmalar oluşturarak problemlere çözüm üretir. Bir insanın, düşünme ve gözlemlene yeteneklerini gerektiren problemlere yönelik çözümler üretebilmesinin temel sebebi ise insan beyninin ve dolayısıyla insanın sahip olduğu yaşayarak veya deneyerek öğrenme yeteneğidir (56).

YSA'nın çalışmasına esas teşkil eden en küçük birimler, yapay sinir hücresi ya da işlem elemanı olarak isimlendirilir. En basit yapay sinir hücresi, girdiler, ağırlıklar, toplama(birleştirme) fonksiyonu, aktivasyon(transfer) fonksiyonu ve çıkış olmak üzere beş ana bileşenden oluşmaktadır (55). Şekil 11'de yapay sinir hücresinin yapısı gösterilmiştir.



Şekil 11. Yapay sinir hücresinin yapısı (57)

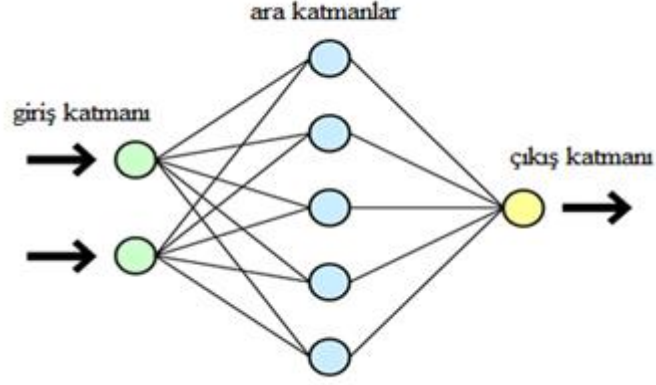
Girdiler x_i sembolüyle gösterilmiştir. Bu girdilerin her ağırlık (w_{ij}) ile çarpılır ve eşik değeri (θ_j) ile toplanır. Sonra sonucu oluşturmak üzere etkinlik işlevi veya aktivasyon fonksiyonu ile işlem yapıp y_j çıkışı elde edilir (58). Çıkış değerinin hesaplanması için gereken matematiksel formül aşağıdaki şekildedir.

$$Y_i = \sum_{i=1}^n (W_{ij} X_i + \theta_j) \quad 5.6$$

Yapay sinir hücreleri bir araya gelerek YSA'yı oluştururlar. Sinir hücrelerinin bir araya gelmesi rasgele olmaz.

Bir yapay sinir ağı sadece girdi ve çıktı katmanlarından oluşuyorsa tek katmanlı ağıdır. Sadece giriş ve çıkış katmanı olan ağlar, karmaşık işlemleri hesaplama yeteneğinden yoksundurlar. Karmaşık işlevleri hesaplamak için en az bir ara katman olmalıdır (58,59). Çok katmanlı ağ yapısına MLP (Multilayer Perceptron) adı verilir.

Genel olarak çok katmanlı ağlar üç katman halinde ve her katman içinde paralel olarak bir araya gelerek ağı oluştururlar. Bu katmanlar girdi katmanı, ara katmanlar ve çıktı katmanlarıdır (54). Şekil 12' de yapay sinir ağının katmanları gösterilmiştir.



Şekil 12. Yapay sinir ağı katmanları (60)

- Giriş katmanı: Yapay sinir ağına dışarıdan gelen bilgileri alır. Girdiler herhangi bir işleme uğramadan alt katmana iletilir.
- Ara katman: Giriş katmanından gelen bilgileri alırlar. Ara katman sayısı ağdan ağa değişir. Bazı ağlarda hiç ara katman yokken bazı ağlarda bu katmanlar birden fazladır. Karmaşıklığın artması ara katman sayısını artırabilir.
- Çıkış katmanı: Ara katmandan gelen bilgileri işleyerek ağın çıktılarını üreten katmandır. Üretilen bilgiler dışarıya aktarılır.

Yapay sinir ağının kullanıldığı birçok uygulama alanı vardır. Bunlardan bazıları şunlardır.

- Endüstriyel uygulamalar
- Finansal uygulamalar
- Askeri ve savunma uygulamaları
- Sağlık uygulamaları

Bu alanlarda yapay sinir ağı teşhis, sınıflandırma, tahmin, kontrol, veri ilişkilendirme, veri filtreleme, yorumlama için kullanılmaktadır.

5.2. Çalışmada Kullanılan Metodların Amaç ve Kapsamları

Makine öğrenmesi yönteminin kullanım alanları çok geniştir. Bunların başında karar destek sistemleri gelir. Karar destek sistemleri de kendi içinde kullanım alanı bakımından çeşitlidir ve bunlardan biri de klinik karar destek sistemleridir. Klinik karar destek sistemleri (KKDS) hasta verilerine göre tanısının konması gibi karar verme işlemlerinde hekimlere yardımcı olmak için tasarlanmış etkileşimli yazılım sistemleridir (45). Bu sistemler üç ana kısımdan oluşur. İlk kısım uzmanlar tarafından oluşturulan veri tabanı, ikinci kısım hastadan alınan bilgiler, üçüncü kısım ise bu iki veriyi birlikte değerlendirip değişik yapay zeka araçlarını kullanıp çıkarım yaparak karar vericiye sunan kısımdır. Günümüzde bu çıkarım işlemleri için yapay sinir ağları, destek vektör makineleri gibi makine öğrenmesi yöntemleri kullanılmaktadır. Son yıllarda tıp bilişimi alanında klinik karar destek sistemleri ile ilgili birçok araştırma yapılmaktadır. Tıbbi verilerin karmaşıklığı karşısında geleneksel veri analiz şekilleri yetersiz kalmaktadır. Bunun sonucu olarak da böyle karmaşık yapıların anlaşılması ve bunlardan çıkarım yapılabilmesi için makine öğrenmesi yöntemleri kullanılmaktadır.

Çalışma kapsamında Trabzon ili, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi'nde 2012-2015 yılları arasında tedavi görmüş hastaların verileri kullanılmıştır.

5.3. Çalışmada Kullanılan Programlar

Çalışmaya esas oluşturan labartuvar ve görüntüleme verilerinin bir kısmı Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilgi İşlem Bölümü'nden alınmıştır. Alınan bu veriler microsoft excelde düzenlenmiş ve analize hazır hale getirilmiştir.

Çalışmada esas olarak incelediğimiz tümör boyutları ise hastanın radyaoterapiye başlamadan önceki ve sonraki olmak üzere iki şekilde kayıt altına alınmıştır. Alınan bu verilere makine öğrenmesi yöntemlerinden DVM ve YSA uygulanmıştır. DVM, R studio, YSA ise STATİSTİCA programları kullanılarak yapılmıştır. R istatistiksel hesaplama ve grafikleri için bilgisayar programı olup aynı zamanda programlama dilidir (61).

5.4. Verilerin Hazırlanması

Çalışmada kullanılan veriler KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Bilgi İşlem Merkezi’den(BİM) alınmıştır. Bir kısım veri yine KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Polikliniği’nden alınmıştır. Verilerin ayıklanmadan önceki hali Şekil 13’de görülmektedir. Başlangıçta yaklaşık 200 veri kayıt altına alınmıştır. Hastaların radyoterapi öncesindeki cerrahi durumu, tümörün patolojik tipi veya radyoterapi öncesi veya sonrasında oluşan olumsuzluklar göz önüne alındığında bu örneklem sayısı 30’a düşmüştür.



sno	tarih_id	LDH	yaş	histoloji	tcp	T STAGE	N STAGE	M STAGE	EVRE	gtv vol	gtv lenf	gtvsum	mindos	maxdos	66gVX	gtvson	gtvinson	gtvsumson
1	2014-7		68	skuamöz	30,24554	3	1	0	3a	47,13	6,43	53,76	58,57	71,28	92,00	29,03	8,46	37,5
2	2014-13	192	62	adeno	61,02243	4	2	0	3b	133,92	17,66	151,6	57,43	72,89	89,00	46,58	12,51	59,09
3	2014-70	233	62	nöro	82,50995	3	0	0	2b	42,3	77,05	120,64	57,22	50,66	87	17,55	3,33	21,1
4	2014-124	137	65	adeno	20,03012	3	1	0	3a	46,48	0,00	46,48	54,51	65,08	81,70	37,17	0,00	37,17
5	2014-143	188	78	adeno	82,09122	2	1	0	2a	117,09	7,36	125,19	48,3	71,89	78,58	20,14	2,25	22,42
6	2014-204	166	74	skuamöz	55,78822	4	1	0	3a	100,01	35,69	134,67	52,52	75,05	90,70	39,62	19,69	59,54
7	2014-251	229	60	adeno	41,31684	4	2	0	3b	46,39	10,99	57,41	57,59	70,1	70,30	24,56	9,14	33,69
8	2014-344	263	57	nöro	62,8241	2	2	0	3a	99,51	38,49	139,23	60,28	71,95	95,4	48,46	3,27	51,76
9	2014-348	233	75	adeno	83,56432	3	0	0	2b	32,69	28,64	61,33	58,29	73,6	90,10	3,90	6,17	10,08
10	2014-357	203	64	skuamöz	66,90755	3	2	0	3a	172,65	14,72	188,2	59,16	72,36	94,40	60,3	1,98	62,28
11	2014-372	203	68	khdak	67,0513	3	2	0	3a	54,93	1,4	56,33	60,28	73,39	96,40	14,43	4,12	18,56
12	2014-400	212	53	adeno	64,76033	4	2	0	3b	163,14	0,00	163,14	43,61	72,46	29,33	56,31	1,17	57,49
13	2014-422	306	67	adeno	32,03553	3	2	0	3a	62,29	28,76	91,18	58,79	69,78	60,38	55,1	6,8	61,97
14	2014-441	197	64	adeno	44,23679	3	3	0	3b	67,1	31,14	98,99	57,12	68,78	48,15	46,58	8,65	55,2
15	2014-539	468		adeno	82,47775	3	3	0	3b	15,42	42,99	58,44	50,99	71,18	36,00	5,08	5,16	10,24
16	2015-23	165	52	skuamöz	52,76475	3	3	0	3b	82,24	18,78	102,36	57,6	68,85	38,11	43,02	5,32	48,35
17	2015-170	190	50	adeno	80,21726	4	2	0	3b	60,75	4,61	65,36	58,32	70,42	55,01	9,58	3,35	12,93
18	2015-194	229	52	adeno	65,89713	2	2	0	3a	147,49	13,8	161,57	58,56	69,54	46,30	48,03	7,08	55,1
19	2015-241	168	73	adeno	82,0938	3	2	0	3a	50,95	8,74	59,7	58,93	51,6	95,10	9,92	0,77	10,69
20	2015-288	114	55	skuamöz	82,99591	4	1	0	3a	195,62	4,65	200,54	49,71	73,59	90,40	30,17	3,93	34,1
21	2015-390	291	57	skuamöz	65,81655	4	0	0	3a	46,96	19,74	69,01	58,71	71,79	93,20	22,35	1,24	23,59
22	2015-443	204	68	nöro	84,67625	4	3	0	3b	135	2,75	137,76	55,91	75,57	95,00	18,8	2,31	21,11
23	2015-534	176	61	adeno	92,76703	3	2	0	3a	47,56	0,00	47,56	56,17	70,12	87,10	3,44	0,00	3,44
24	2012-553	388	64	skuamöz	-154,965	4	2	0	3b	28,15	4,76	32,93	48,66	67,99	98,20	73,16	10,79	83,96
25	2012-594	206	70	adeno	58,51816	4	2	0	3b	136,64	7,52	144,28	44,28	70	99,90	50,25	9,58	59,85
26	2013-35	154	63	adeno	43,13246	4	1	0	3a	68,75	0,78	69,53	49,86	67,9	100,00	38,67	0,87	39,54
27	2013-123	149	75	skuamöz	-15,7925	2	2	0	3a	3,87	13,3	17,16	60,77	72,17	96,40	9,09	10,78	19,87
28	2013-154	138	73	kdhak	-3,09744	2	3	0	3b	26,25	20,2	46,49	58,68	73,34	97,08	33,55	14,16	47,93
29	2013-215	103	64	skuamöz	30,34499	4	1	0	3b	78,67	6,18	85,22	61,43	72,94	94,56	54,64	4,68	59,36
30	2013-360	245	56	skuamöz	23,79944	3	2	0	3a	167,65	16,42	184,08	57,13	72,01	87,03	125,6	14,67	140,27
31	2013-586	119	75	adeno	-106,216	3	2	0	3a	18,55	13,14	31,69	53,15	62,49	48,27	33,09	32,22	65,35

Şekil 13. Verilerin aktarımıyla oluşturulan tablo

6. BULGULAR

6.1. Veri Setinin Analizi

Radyoterapi alan hastaların LDH, yaş, T,N STAGE, evre, gtv vol, gtvlenf, gtvsum, mindos, maxdos, meandos, X66gyVX, hemogloblin, albümin, histoloji, TCP_CAT2 parametrelerini içeren tanımlayıcı istatistikleri Tablo 4’ de verilmiştir.

Tablo 4. Radyoterapi alan hastalarda bakılan parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri

	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	SD
LDH	460	213,6435	103,0000	468,0000	77,72744
Yaş	460	64,8043	50,0000	78,0000	7,10433
TSTAGE	460	3,1652	2,0000	4,0000	0,76333
NSTAGE	460	1,7674	0,0000	3,0000	0,81664
EVRE	460	45,4109	2,0000	102,0000	48,67211
Gtvvol	460	80,6255	3,8700	195,6200	52,49194
Gtvlenf	460	16,2038	0,0000	77,0500	15,26191
Gtvsum	460	97,0860	17,1600	200,5400	52,71038
Mindos	460	56,0442	43,6100	61,4300	4,58027
Maxdos	460	70,0470	50,6600	75,5700	5,30444
Meandos	460	67,1978	60,7600	69,7400	2,29500
X66gyVX	460	84,1973	29,3300	100,0000	17,91012
Hemoglob	460	12,5850	8,1100	15,9000	1,82810
Albümin	460	3,8660	2,6000	4,5900	0,42139
Histoloji	460	101,5957	101,0000	103,0000	0,66796
TCP_CAT2	460	101,5000	101,0000	102,0000	0,50054

6.2. Destek Vektör Makineleri ile Sınıflamada Bulunan Bulgular

Çalışmada kullanılan veriler ilk olarak iyi(+) ve kötü(-)prognoz olmak üzere iki gruba ayrıldı. Buradaki (+) tümör boyutunun radyoterapi sonrasında küçüldüğünü,(-) ise radyoterapi sonrasında tümörün tedaviye cevap vermediğini veya aksine büyüdüğünü temsil etmektedir. Hasta verileri; veri kalitesi ve çalışma amacına uygun olarak düzenlendikten sonra istatistiksel analiz için yetersizliği nedeniyle, Bootstrapping metodu kullanılarak örneklem sayısı artırıldı. Bootstrapping; örneklem, bir tür yeniden alınmış örneklem olarak düşünüldüğünde, bootstrapping yeniden örnekleme (resampling) tekniği olarak düşünülebilir. Daha sonra balancing unequal classes ile (+) ve (-) gruptaki veri sayıları dengelendi.

Modelin geliştirilmesinde , Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi radyasyon onkolojisinden alınan 30 hasta verisi bootstrapping ile artırıldı ve sonuçta elde edilen 460 örneklemin 400'ü eğitim için 60'ı test için kullanıldı. Test ve eğitim veri setleri ayrı ayrı oluşturuldu.

Yapılan çalışmada kernel çekirdek olarak radial çekirdek kullanıldı. Radial çekirdeğin iki parametresi olan cost ve gamma için değişik cost ve gamma parametreleri denendi. Geliştirilen modelin sonucu ROC eğrisi kullanılarak yorumlandı. DVM sonucu Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. DVM'nin sonucunda bulunan değerlerin karşılaştırılması.DP (Doğru Pozitif), DN (Doğru Negatif), YP (Yanlış Pozitif), YN (Yanlış Negatif)

Gerçek Sonuçlar	DVM'nin tahmin sonuçları	
	(+) prognoz	(-) prognoz
(+) prognoz	27(DP)	3 (YN)
(-) prognoz	0(YP)	30(DN)

Radial çekirdek kullanılarak yapılan DVM modelinde duyarlılık ve özgüllük değerleri aşağıdaki formüllerle hesaplanmıştır.

$$\text{Duyarlılık (sensitivity)} = \frac{\text{Doğru Pozitif}}{\text{Doğru Pozitif} + \text{Yanlış Negatif}} = \frac{DP}{DP + YN} \quad 6.1$$

$$\text{Özgüllük (specificity)} = \frac{\text{Doğru Negatif}}{\text{Doğru Negatif} + \text{Yanlış Pozitif}} = \frac{DN}{DN + YP} \quad 6.2$$

$$\text{Doğruluk (Accuracy)} = \frac{GP + GN}{GP + YP + YN + GN} \quad 6.3$$

Yapılan çalışmada DVM modeli sonucuna göre 60 test verisi için % 90 duyarlılık ve %100 özgüllük değeri ve % 95 doğruluk değeri bulunmuştur.

6.2.1. Değerlendirme

Çalışma kapsamında K.T.Ü. Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'nde 2012-2015 yılları arasında Radyasyon Onkolojisi Polikliniği'ne gelmiş yaklaşık 200 hasta verisi alındı ve eksik veriler çıkarıldıktan sonra veri sayısı 30'a düştü.

DVM doğrusal ya da doğrusal olmayan sınıflama problemlerinde oldukça başarılı sonuçlar vermektedir. DVM'nin temel prensibi bir karar düzleminde sınıflar arası en uygun karar sınırlarını belirlemektir. Bu bölümde radyoterapi almış hastaların tümör boyutlarındaki değişiminin DVM ile sınıflandırılabilirliğine bakılmak istenilmiştir. Elde edilen sonuçlar DVM'nin iyi bir sınıflama ve tahmin için iyi bir yöntem olduğunu göstermektedir.

DVM 60 test içerisinde gerçekte 30(+) değerini 27'sini(+), 3'ünü(-); gerçekte 30(-) değerini de 30'unu (-) prognoz olarak tahmin etmiştir. DVM'nin sınıflamayı başarılı yaptığı, yanlış sınıflandırmaların ise araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

6.3 Yapay Sinir Ağları ile Sınıflamada Bulunan Bulgular

Çalışma kapsamında K.T.Ü. Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'nde 2012-2015 yılları arasında Radyasyon Onkolojisi Polikliniği'ne gelmiş 30 hasta verisi kullanıldı. Veri sayısının az olması sebebiyle bootstrapping yöntemiyle veri sayısı artırıldı. Bu sayede örneklem sayısı 460'a çıktı. Bu örneklemelerin 400'ü eğitim için 60'ı test için kullanıldı. Yeniden örneklem yapılırken 60 test verisi ayrılmıştır. Bunun sebebi test verisinin eğitim veri setinden farklı olması içindir. Daha sonra sınıflama yapılacak parametre olan TCP iyi(+) ve kötü(-) prognoz olarak iki kategoriye ayrıldı ve sınıflama buna göre yapıldı. Model sonucunda 100 ağ içerisinde 5 ağ YSA ile eğitildi. Eğitim sonucunda oluşan ağların duyarlılık ve özgüllük değerleri hiçbirinde farklı değildi. Test performansına bakıldığında 5 ağın da test performansının aynı olduğu, 1 ağın test performansının diğerlerinden az da olsa farklı olduğu gözlemlendi. Bu nedenle 1 nolu ağ en başarılı ağ olarak seçildi. MLP ağın ismidir. 3 katmanlıdır giriş, ara ve çıkış katmanından oluşmuştur. Ağ başarıları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. YSA'daki ağların başarıları

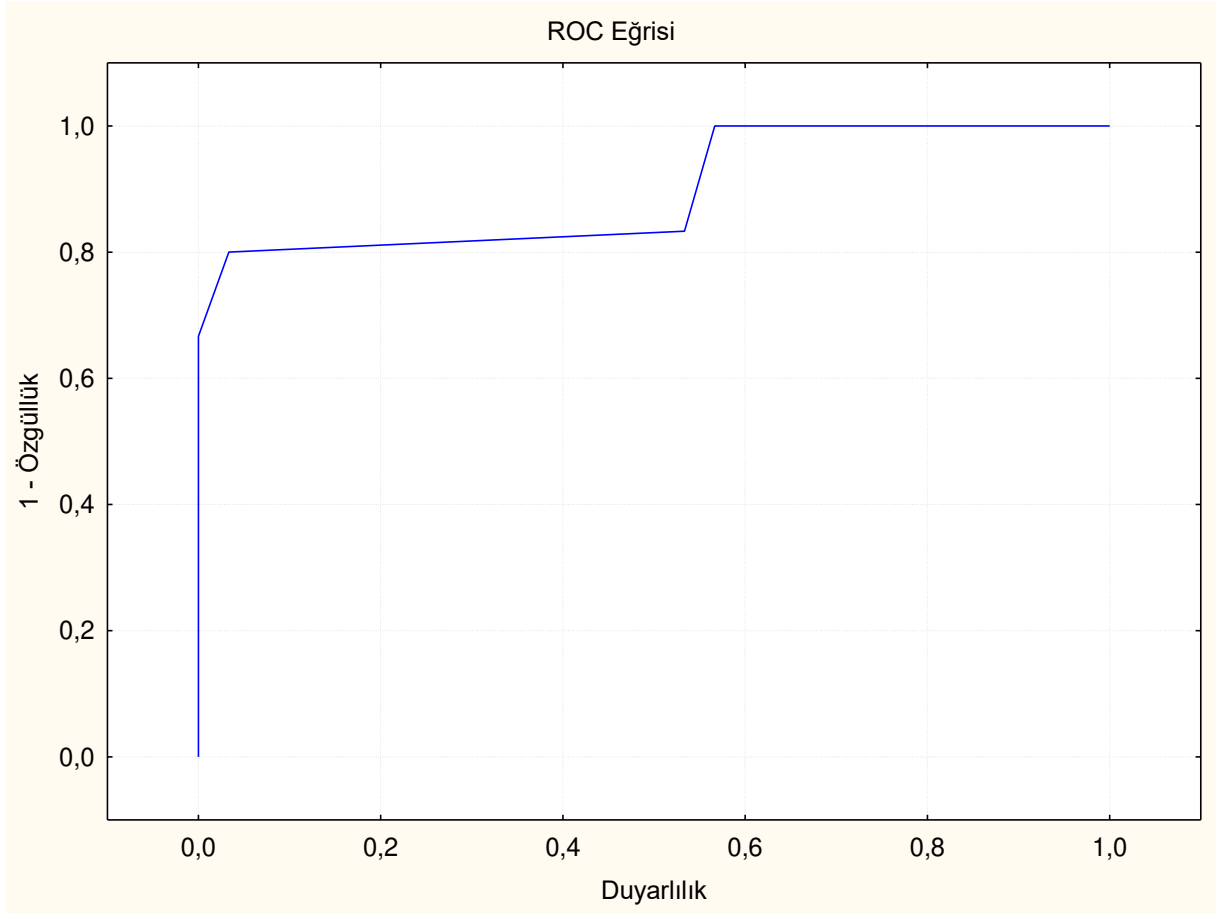
Ağ ismi	Eğitim perf.	Test perf.	Aktivasyon fonksiyonu	Giriş katman sayısı	Ara katman sayısı	Çıkış katman sayısı
1.ağ	100,0000	90,00000	Identity	25	15	2
2.ağ	91,7500	83,33333	Logistic	25	8	2
3.ağ	100,0000	85,00000	Exponential	25	16	2
4.ağ	100,0000	81,66667	Identity	25	8	2
5.ağ	87,5000	85,00000	Logistic	25	14	2

Modelin başarısı ROC (Reciever Operator Characteristics Curve) eğrileri ile değerlendirilir. ROC eğrisi, gerçek pozitif oran olan duyarlık ve bir parametrenin farklı kesme noktaları için yanlış pozitif oranı olan 1-özgüllük değerlerine göre çizilir. ROC eğrisindeki her noktayı belirli bir karar eşiğine karşılık gelen bir duyarlılık / özgüllük çifti temsil eder. ROC eğrisi altında kalan alan olarak tanımlanan AUC (Area Under Curve) değeri iki tanı gruplarını ayırt edebilmenin ölçüsü olan parametredir. AUC ne kadar büyükse modelin performansı o kadar iyidir. ROC eğrisinin sol üst köşeye yakın olması testin genel doğruluğunu artırır (62). Tablo 7'de YSA ile oluşturulan 5 ağ içerisinde 1. Ağın AUC değeri %89 olarak bulunmuştur.

Tablo 7. YSA sonucunda oluşan modelin AUC değerleri

	1.ağ	2.ağ	3.ağ	4.ağ	5.ağ
AUC değeri	0,896667	0,750556	0,845556	0,808889	0,845556

Geliştirilen modele ait en iyi ağın ROC eğrisi Şekil 14' de verilmiştir.



Şekil 14 .YSA'da en başarılı ağın ROC eğrisi

Geliştirilen yapay sinir ağı 60 test verisi üzerinde % 80 duyarlılık ve % 100 özgüllük ve % 90 doğruluk değeri elde edilmiştir. Model tahminde gerçekte radyoterapi almış ve tümör boyutunda küçülme olmuş 30 hastadan 6 tanesini kaçırmıştır.

Tablo 8. YSA'nin sonucunda bulunan değerler ile gerçek sonuçların karşılaştırılması

Gerçek Sonuçlar	YSA'nin tahmin sonuçları	
	(+) prognoz	(-) prognoz
(+) prognoz	24(DP)	6(YN)
(-) prognoz	0(YP)	30(DN)

6.3.1. Değerlendirme

Bu bölümde bir veri madenciliği metodu olan YSA yöntemi kullanıldı ve tıbbi verilere uygulanarak TCP sınıflamasındaki başarısı ölçüldü. Hasta verilerinin eksik veri içermesi ve çeşitli elemelerden geçmesi sonucunda veri sayısındaki azalma yöntem başarısını düşürmüştür. Bu çalışmada verilerin eksikliklerinin giderilmesi ile daha başarılı sonuçlar alınabilir.

YSA 60 test içerisinde gerçekte 30(+) değerin 24'n(+), 6'ını(-); gerekte30(-) değerin de tamamının (-) olduğunu tahmin etmiştir. YSA'nın sınıflamayı başarılı yaptığı, yanlış sınıflandırmaların ise araştırılması gerektiği düşünülmektedir

TCP tahmini için yapılan analizde test başarısı %89 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak yapılan analizlerde YSA'nın sınıflama problemlerinde başarılı olduğu düşünülmektedir. Literatürde YSA'nın farklı klinik verilerde kullanımında başarılı olduğu görülmektedir.

Yapılan çalışmada radyoterapi sonrası tümör boyutundaki değişimi tahmin etmek için oluşturulan model için iki farklı makine öğrenmesi yöntemi; DVM ve YSA kullanılmıştır. Geliştirilen modele ait duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. DVM ve YSA ile bulunan sonuçların karşılaştırılması

	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk
DVM	%90	%100	%95
YSA	%80	%100	%90

Duyarlılık ve özgüllük değerlerine bakıldığında SVM'nin duyarlılığının, YSA'nın duyarlılığından daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu nedenle bu çalışma için için DVM'nin YSA'ya oranla daha iyi sonuçlar verdiği söylenebilir.

7.TARTIŞMA ve SONUÇ

Veri madenciliği en basit tanımı ile çok büyük miktardaki ham veriler içinden amaca uygun modellerin ortaya çıkarılması işlemidir. Başka bir tabirle karmaşık ve düzensiz veriler içindeki modellerin ortaya çıkarıp bunları karar verme ve eylem planını gerçekleştirmek için kullanma sürecidir (61). Bu nedenle tezde bu amaca yönelik olarak hasta verileri kullanılarak çeşitli analizler yapılmıştır. Analizlerde makine öğrenmesi yöntemlerinden sınıflama için günümüzde yaygın olarak bilinen DVM ve YSA kullanılmıştır. Bu yöntemler sayesinde kanser hastalarının radyoterapi sonrasındaki tümör boyutundaki değişmeyi simgeleyen TCP değerinin sınıflandırılması ve karmaşık olan verilerin farklı analiz yöntemleriyle irdelenmesi amaçlanmıştır.

Yoldaş Ark'nın apandisit (AA) tanısında YSA kullanılarak tanı modeli oluşturmak için yaptıkları çalışmada 2009-2010 yılları arasına AA tanısı koyulan 156 hasta (132 doğru, 24 yanlış) ile çalışılmıştır (63).

Kuchimov'in YSA aracılığıyla yürüme bozukluğunun sınıflandırılması çalışmasında, sinir ağı dört farklı yürüme şeklini sınıflandırmak için eğitilmiştir. Sınıflandırmada %96 başarı sağlanmıştır. Bu çalışma sonucunda YSA'nın, klinisyenlerin kararlarına destek sağlamak için kullanılabileceği kanısına varılmıştır (64).

Erpolat ve Öz "Kanser Verilerinin Sınıflandırılması ve Yapay Sinir Ağları ve Destek Vektör Makinelerinin Karşılaştırılması" başlıklı çalışmalarında elde edilen sonuçlardan iki sınıflandırma yönteminin de oldukça iyi sonuçlar verdiği ancak YSA'nın SVM'ye oranla daha iyi sonuçlar verdiğini göstermişlerdir (65).

El Naqa ve arkadaşları yaptığı çalışmada TCP için SVM, Poisson modeli, cEUD modeli, logistik regresyon yöntemlerini kullanmış yaptığı analiz sonucunda ve gerçek veriyle en uygun yöntemin SVM olduğunu göstermiştir (66).

Sağlık verileri ile yapılan bu tür çalışmalar multidisipliner şekilde yürütülmelidir. Çünkü verilerin anlamlandırılması için uzmanlara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar iyi planlanmalıdır. Bilgisayar ve tıp alanındaki uzmanlar kendi yeterlilikleri kapsamında çalışmanın güvenilirlik ve başarısını sağlamak adına birlikte hareket edilmelidir.

Yapılan çalışmada hastaların dosyalarında eksik veri olduğu gözlenmiştir. Çalışmanın başarısını etkileyen en önemli unsur verinin doğruluğu ve eksiksizliğidir. Bu yüzden ileride yapılacak çalışmalarda bu durum göz önüne alınmalı eksik veri ve tekrarlı verilerden kaçınılmalıdır. Bu durum uzmanlara ve sağlık çalışanlarına açıklanmalı ve verilerin eksiksiz kayıt altına alınması sağlanmalıdır.

Yapılan bu çalışmada kullanılan metodlar ileride daha farklı veri tiplerine uygulanabilir. Veri sayısı çoğaltılıp farklı parametreler eklenerek daha geniş kapsamlı bir çalışma yapılabilir.

Bu tez çalışmasındaki en büyük kısıtlama veri sayısının yetersizliği ve geriye yönelik bir çalışma olmasıdır. Bunun sonucunda veri toplamada kayıt sistemlerindeki eksiklikler olması ve tam ve güvenilir veri olmaması nedeniyle çalışma geleceğe yönelik tasarlanmalı, bu yolla çok başarılı sonuçlar alınabileceği gerek bu çalışmada gerekse literatürde görülmektedir.

9. KAYNAKLAR

1. Karacan D, Nas P A, Uzar G, Demirel D, Özdemir Y E, Buzkan İ A. Akciğer kanseri tanısında iğne biyopsi materyallerinin değerlendirilmesi. Başkent Üniversitesi.
2. Aydın A, Topuz E (2006). Akciğer kanseri tanı, tedavi, Takip.İstanbul Konsensusu, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi ,Tıbbi Onkoloji AD.
3. Damadoğlu E (2007). Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tanı ve tedavi gecikmeleri ve bu gecikmelerin patolojik tümör evresine etkisi. Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi . İstanbul.
4. Yokuş B. Ve Ülker DÜ (2012). Kanser biyokimyası .Dicle Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi, 1(2): 7-18.
5. Karabulut G.Ş (2009). Lokal ileri küçük hücreli dışı akciğer kanserinde protein kinaz b/akt ileti yolunun prognozla ilişkisi.Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Dr. Lutfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği. İstanbul.
6. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu [online]. <http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-turleri/39-akciger-kanseri.html>.
7. Yıldızhan A,Candaş H. Akciğer Kanseri.
8. Spiro Sg, Porter Jc (2002). Lung cancer.where are we today:current advances in staging and nonsurgical treatment. Am J Respir Crit Care Med. Nov 1, 1166-96.
9. Tomashefski Jfjr, Connors Afjr, Rosenthal Es (1990). Hsiue ıl. peripheral vscentral squamous carcinoma of the lung. a comparison of clinical pictures:histopathology and survival. Arch Pathol Lab Med114:468-74
10. Yılmaz Bayhan D, Özlük Y. Küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında patoloji. JCAM.
11. Şenyiğit A. Akciğer kanserleri (A.K). Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD , 2013-2014 öğretim yılı ders notları.
12. Çermik H. Akciğer tümörlerinin sınıflaması.
13. Yener A. N, Apa Düşmez A (2014). Akciğer kanserinde morfolojik tanı ve sınıflama. Türk Radyoloji Seminerleri , 2: 281-289.

14. Namal E. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tedaviyi yönlendirici biyolojik belirteçler: Rrm-I, Sınıf III Tubulin Ve Ercc-I.Uzmanlık Tezi, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı.
15. Güneren G (2006). küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde klinik evrelemede kullanılan Pet-Ct'nin patolojik evreleme ile karşılaştırılması .Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Siyami Ersek Göğüs Kalp Ve Damar Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul.
16. Yaman M (2007). Akciğer kanserinde tedavi yaklaşımı: türkiyede sık karşılaşılan hastalıklar 11 sindirim sistemi hastalıkları ; akciğer kanserine güncel yaklaşım . İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikler Sempozyum Dizisi 58 : 157-168.
17. Çobanoğlu G (2011). Lineer hızlandırıcıların özellikleri ve radyoterapide kullanılması. Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Bölümü ,Konya.
18. Sadırlı Kurt S (2008). Kanserli hastalarda semptom kontrolünün değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi,Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik AD, İç Hastalıkları Hemşireliği, Edirne.
19. Oysul K. Kanser tedavisinde radyoterapinin yeri.Medicana İnternational Ankara Hastanesi Cyberknife Radyocerrahi Ve İleri Radyoterapi Teknolojileri Merkezi.
20. Toplan S. İyonizan radyasyonun biyolojik etkileri.
21. Direct and indirect effects of radiation on cells (2016) [online].
<http://ipnp00.troja.mff.cuni.cz/~kvita/Medicine/Radicals.htm>
22. Seyrek E (2007).Radyoizotopların üretimi ve radyoterapide kullanımı. Tez, Gazi Üniversitesii Gazi Eğitim Fakültesi Fizik Eğitimi AD, Ankara.
23. Akkor M (2012) .IAEA'nın TRS277 ve TRS398 protokollerine göre farklı için soğurulan doz değerlerinin karşılaştırılması .Yüksek Lisans Tezi.Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
24. Linear Accelerator +Radiotherapy (2016) [online].
<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c4/Linacprostate.jpg>

25. Karaçam S Ç. Brakiterapi .İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı.
26. Kemikler G (2007). HDR ve LDR doz dağılımlarının fizik ve radyobiyojik değerlendirilmesi. İ.Ü Onkoloji Enstitüsü XI. Ulusal Medical Fizik Kongresi, Antalya.
27. T.C.Millî Eğitim Bakanlığı (2012), Radyoloji radyoterapi uygulama planı, Ankara.
28. Brachytherapy (2016) [online].
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Model_of_Brachytherapy_Machine_-_Karknidon.jpg
29. Pak Y (2001). Radyasyon onkolojisi ve radyoterapi kavramları. Ankara Üniversitesi Dikimevi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Yıllığı, Cilt 2, Sayı 1.
30. Joiner MC(1993). The linear quadratic approach to fractionation in:basic clinical radiobiology.London Edward Arnold Publishers,55-64.
31. Özbay İ(2012). Eksternal radyoterapi ve brakiterapi dozlarının birleştirilmesinde radyobiyojik modeller.Türk Onkoloji Dergisi,27(Ek 1):62-66.
32. Alfonso L.C.J (2009). Modelling and optimization in radiotherapy.Department Of Applied Mathematics Complutense University Of Madrid, Spain.
33. Atasoy B (2010). Tümör büyümesi ve tümör hücresinin/dokusunun radyasyona cevabının değerlendirilmesi. Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği: Klinik Radyobiyojik Kursu. Ankara
34. A.E. Nahum.Converting dose distributions into tumour control probability. Joint Department Of Physics, The Royal Marsden Hospital, London, United Kingdom
35. Gong J, Maillon M. Santos D, Finlay C And Hillen T (2013). Are more complicated tumour control probability models better, Mathematical Medicine And Biology 30:1–19
36. ZaiderM And Hanin L (2011). Tumor control probability in radiation treatment,Medical Physics 38:574; Doi: 10.1118/1.3521406.
37. Zaider M And G N Minerbo F (2000). Tumour control probability: a formulation applicable to any temporal protocol of dose delivery. Phys. Med. Biol. 45:279–293.

38. Dawson A And Hillen T(2006). Derivation of the tumour control probability (tcp) from a cell cycle model; computational and mathematical methods in medicine. 2–3, June–September, 121–141.
39. Uzun E(2007). İnternet tabanlı bilgi erişimi destekli bir otomatik öğrenme sistemi.Doktora Tezi.T.C. Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü .
40. Alpaydın E (2004).Introduction to machine learning :adaptive computationand machine learning .MitPress, Isbn 0-262-01211-1.
41. Karakoyun M ,Hacıbeyoğlu M(2014). Biyomedikal veri kümeleri ile makine öğrenmesi sınıflandırma algoritmalarının istatistiksel olarakkarşılaştırılması .DEÜ Mühendislik FakültesiMühendislik Bilimleri Dergisi, Cilt: 16 Sayı: 48.
42. Çayıroğlu İ . İleri algoritma analizi -5; Yapay sinir ağları.Karabük Üniversitesi Mühendislik Fakültesi.
43. Karagülle F(2008). Destek vektör makinelerini kullanarak yüz bulma. Yüksek Lisans Tezi.T.C. Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Entstitüsü.
44. Vapnik Vn(1995). The Natural of statistical learning theory.Springer-Verlag,New York.
45. Yakut E ,Elmas B, Yavuz S(2014). yapay sinir ağları ve destek vekör makineleri yöntemleriyle borsa endeksi tahmini. Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi Ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi C.19, S.1 :139-157.
46. Engin Y Z(2014). Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi biyokimya laboratuvarı test sonuçlarından veri madenciliği yolu ile örüntü çıkarma.Yüksek Lisans Tezi.Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü , Trabzon.
47. Kavzaoğlu T, Çölkesen İ (2010). Destek vektör makineleri ile uydu görüntülerinin sınıflandırılmasında kernel fonksiyonlarının etkilerinin incelenmesi. Harita Dergisi 144:73-82.
48. Osuna Ee ,Freund R , Girosi F (1997). Support vector machines:training and applications. Massachusetts Institute Of Technology And Artificial İntelligence Laboratory, Massachusetts.A1. Memo No.1602,C.B.C.L. Paper No.144,
49. Support Vector Machine (2016) [online].

[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Svm_separating_hyperplanes_\(SVG\).svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Svm_separating_hyperplanes_(SVG).svg)

50. Support Vector Machine (2016) [online].

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:SVM_margins.svg

51. Support Vector Machine (2016) [online].

https://en.wikipedia.org/wiki/File:Kernel_Machine.svg

52 Support Vector Machine High Dimension (2016) [online].

<http://users.sussex.ac.uk/~christ/crs/ml/lec08a.html>

53. Neural Network (2016) [online].

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Neuron_-_annotated.svg

54. Öztemel E. (2003). Yapay sinir ağları, Papatya Yayınları, İstanbul.

55. Yavuz S, Deveci M. istatistiksel normalizasyon tekniklerinin yapaysinir ağı performansına etkisi.

56. Yurtoğlu H(2005). Yapay sinir ağları metodolojisi ile öngörü modellemesi: Bazı makroekonomik değişkenler için Türkiye örneği. Uzmanlık Tezi, Devlet Planlama Teşkilatı, Ekonomik Modeller Ve Stratejik Araştırmalar Genel Müdürlüğü, Ankara, 3-43.

57. Neural Network (2016) [online].

https://commons.wikimedia.org/wiki/Neural_network#/media/File:ArtificialNeuronModel.png

58. Yavuz S , Deveci Muhammet (2013). İstatistiksel normalizasyon tekniklerinin yapay sinir ağına etkisi. Erzincan Üniversitesi , İİBF İşletme Bölümü, Şubat.

59. ELMAS Çetin (2003). Yapay sinir ağları. Birinci Baskı, Ankara, Seçkin Yayıncılık.

60. Yapay Sinir Ağı Katmanları (2016) [online].

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Neural_network.svg

61. Güllüoğlu S.S. (2011) Technology .Tıp ve sağlık hizmetlerinde veri madenciliği çalışmaları: kanser teşhisine yönelik bir ön çalışma. Online Academic Journal of Information ,İstanbul, 2-5.DOI: 10.5824/1309-1581.2011.4.005.x.

62. ROC (2016) [online]

<https://www.medcalc.org/manual/roc-curves.php>.

63. Yoldaş Ö, Tez M, Karaca T (2012). Artificial neural networks in the diagnosis of acute appendicitis. Am J Emerg Med;30:1245-7.

64. Kuchimov S (2006).Yapay sinir ağı aracılığıyla yürüme bozukluğu sınıflandırılması. Yüksek Lisans Tezi .Boğaziçi Üniversitesi Biyo-medikal Mühendislik Enstitüsü ,96.

65. Erpolat Semra, Öz Ersoy. Kanser verilerini sınıflandırılması ve yapay sinir ağları ve destek vektör makinelerinin karşılaştırılması.

66. El Naqa I, Deasy JO, Mu Y, Huang E, Hope AJ, LindsayPE, Apte A, Alaly J, Bradley JD (2010). Datamining approaches for modeling tumor control probability. Acta Oncol.



T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KTÜ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL
BAŞKANLIĞI

Sayı : 24237859-206
Konu:

19/04/2016

Sayın: Prof.Dr.Kemal TURHAN
Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi ABD.

İlgi:04/04/2016 Tarihli yazınız hk.

Sorumluluğunuzda yürütülen “Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavi Sonrası Tümör Gelişim Sürecinin Modellenmesi ve Simülasyonu” başlıklı 2012/189 no.lu daha önce onay almış olan çalışma ile ilgili etik kurula sunmuş olduğunuz dilekçe (...Projede bursiyer olarak çalışmakta olan Işık ÖZDİNÇ’in “Makine Öğrenmesi Yöntemleriyle Tümör Kontrol Olasılığı’nın Hesaplanması” başlıklı tez çalışması için hastaların daha önce başvuruda belirtilmiş olan dosya bilgilerinden faydalanılması gerekmektedir. Projenin bütçe ve metodolojisiyle ilgili hiçbir değişiklik olmayacaktır....) hakkında etik kurul bilgilendirildi uygun olduğuna karar verildi.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Faruk AYDIN
Etik kurul Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı ,Soyadı : ÇAKMAK, Işık
Uyruğu :T.C
Doğum tarihi ve yeri :1990-Trabzon
Medeni hali :Evli
E-posta :isikozdinc@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lise	Trabzon Fatih Lisesi	2008
Lisans	Recep Tayyip Erdoğan Üniveristesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü	2012
Yüksek Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Bilişimi Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans	Devam ediyor

YABANCI DİL İngilizce